



HAL
open science

Evaluation des stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle avec atteinte clinique des ganglions pelviens

Lambert Gury

► To cite this version:

Lambert Gury. Evaluation des stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle avec atteinte clinique des ganglions pelviens. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03464514

HAL Id: dumas-03464514

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464514>

Submitted on 3 Dec 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.



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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 66

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 23 septembre 2020

Par

Lambert GURY

**Evaluation des stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des
tumeurs de vessie infiltrant le muscle avec atteinte clinique des
ganglions pelviens**

Dirigée par M. le Docteur François Audenet

JURY

M. le Professeur Arnaud Mejean, PU-PH	Président
M. le Docteur François Audenet, MCU-PH	Directeur
M. le Professeur Thierry Lebret, PU-PH	Membre du jury
M. le Professeur Morgan Roupret, PU-PH	Membre du jury
M. le Docteur Matthieu Durand, PH	Membre du jury

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Arnaud Méjean,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette soutenance.

Je vous remercie de m'avoir transmis vos compétences et votre savoir-faire en transplantation et chirurgie rénale.

À Monsieur le Professeur Morgan Roupret,

Je vous remercie pour votre implication dans la formation des internes parisiens et d'avoir accepté de juger cette thèse.

À Monsieur le Professeur Thierry Leuret,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

À Monsieur le Docteur Matthieu Durand,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de m'avoir ouvert les portes du CHU de Nice pour réaliser mon post-internat. Soyez assuré de ma détermination et mon envie de mener à bien tous nos futurs projets.

À Monsieur le Docteur François Audenet qui a proposé le sujet et dirigé cette thèse.

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans votre bienveillance et votre soutien permanent. Soyez assuré de ma reconnaissance.

J'ai une pensée pour tous les chirurgiens inspirants que j'ai rencontrés tout au long de mon internat : les Professeurs Grégoire Robert, Marc-Olivier Timsit, Nicolas Thiounn, et les Docteurs Richard Gaston, Jérôme Parra, Christophe Vaessen, Thomas Le Guilchet, Aurel Messas et Olivier Dumonceau.

J'ai aussi une pensée particulière pour Monsieur le Professeur Jean-Christophe Bernhard, qui m'a permis de présenter la technique robotique de chirurgie partielle du rein « off clamp » à nos collègues européens à Barcelone et américains à Chicago en 2019.

À mon épouse Louise, pour tout l'amour qu'elle me donne, pour la joie dont elle m'entoure, pour la sérénité qu'elle m'apporte et qui me sont devenus indispensables dans mon travail comme dans ma vie. Elle m'a fait devenir un homme avec des responsabilités, un mari aimant et le père de notre merveilleux bébé, Gabriel. Je vous aime.

À mes parents Christiane, Pascal et à mon frère Antonin qui me soutiennent en toutes circonstances et m'ont permis d'être celui que je suis aujourd'hui.

À mes beaux-parents Gloria et Jérôme, qui m'apportent sérénité et conseils avisés sur mes orientations professionnelles. Je vous remercie chaleureusement pour la relecture de ma thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

TV Tumeur de vessie
TVNIM Tumeur de vessie non infiltrant le muscle
TVIM Tumeur de vessie infiltrant le muscle
pT0/pT+ Absence ou présence d'une atteinte vésicale en anatomo-pathologie
ypT0/ypT+ Absence ou présence d'une atteinte vésicale en anatomo-pathologie après une chimiothérapie
cN0/cN+ Absence ou présence d'une atteinte ganglionnaire clinique
pN0/pN+ Absence ou présence d'une atteinte ganglionnaire en anatomopathologie
ypN0/ypN+ Absence ou présence d'une atteinte ganglionnaire en anatomo-pathologie après une chimiothérapie
pRC Réponse complète sur la pièce d'anatomo-pathologie
cM0/cM+ : Absence ou présence d'une atteinte métastatique clinique
SSP Survie sans progression
SG Survie globale
RTUV Résection trans-urétrale de vessie
INCa Institut National du Cancer
TSM Taux d'incidence standardisés Monde
OMS Organisation mondiale de la santé
TNM Tumor-Nodes-Metastasized
AJCC American Joint Committee on Cancer
TDM Tomodensitométrie
IRM Imagerie par résonance magnétique
TEP Tomographie par émission de positons
VI-RADS Vesical Imaging-Reporting And Data System
DFG Débit de filtration glomérulaire
DWI Séquences fonctionnelles de diffusion
DCE Séquences dynamiques avec injection de produit de contraste
FDG 18-Fluoro-désoxy-glucose
FDA Food and Drug Administration
CNA Chimiothérapie néo-adjuvante
GC Chimiothérapie par l'association de Gemcitabine et Cisplatine
M-VAC Chimiothérapie par l'association du Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine
RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
EIQ Ecart inter-quartile
IC Intervalle de confiance
HTA Hypertension artérielle
ASA American Society of Anesthesiologists
ECCOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Statue
BCG Bacille de Calmette et Guérin
CIS Carcinome in situ
cc-AFU Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
EAU European Association of Urology
AUA American Urology Association
PD-1 / PD-L1 Programmed Death – 1 / Programmed Death – Ligand 1

R E S U M E

Evaluation des stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle avec atteinte clinique des ganglions pelviens.

Introduction

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) avec atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+) sont une maladie localement avancée agressive et à risque de progression élevé. Cette population de patients est hétérogène avec des critères de prise en charge thérapeutique non standardisés et peu de données dans la littérature.

Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer les résultats carcinologiques en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique incluant tous les patients pris en charge pour une TVIM cN+ entre 2013 et 2018. Les caractéristiques démographiques, tumorales et thérapeutiques ont été analysées. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été comparées en fonction des stratégies thérapeutiques, après pondération sur la probabilité inverse d'être traité (IPTW).

Résultats

Au total, 54 patients ont été inclus, dont 41% cN1, 31% cN2 et 28% cN3 et 39 patients ont été traités par chirurgie seule ou avec chimiothérapie péri-opératoire. Après un suivi médian de 16 mois, 35 patients (66%) ont progressé et 31 (57%) sont décédés. Le taux de SSP à 2 ans était de 31 %. Après ajustement selon la méthode IPTW, la chirurgie avec ou sans chimiothérapie était associée à un bénéfice en SSP (HR=0,33 [IC 0,21-0,54]) et en SG (HR=0,54, [IC 0,34-0,88]).

Conclusion

Après traitement, 31% des patients atteints d'une TVIM cN+ sont potentiellement guéris. La chirurgie, avec ou sans une chimiothérapie péri-opératoire, semble apporter un bénéfice en SSP et en SG par rapport à la chimiothérapie seule ou à la radio-chimiothérapie.

Mots clés : Tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM), Atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+), Cystectomie totale, Chimiothérapie première, Radio-chimiothérapie.

ABSTRACT

Evaluation of therapeutic strategies for the management of muscle-invasive bladder cancer with clinical evidence of regional lymph.

Introduction

The muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with clinical evidence of regional lymph (cN+) represents a locally advanced disease, an aggressive malignancy with a high propensity for metastatic dissemination than the localized stages but which is not yet at a disseminated stage. This population of patients is heterogenous with non-standardized therapeutic management criteria and few data available in the literature.

Objective

The objective of this study is to compare the carcinological results according to the therapeutic strategy adopted.

Methods

This is a retrospective study, monocentric including all patients treated for MIBC cN+ between 2013 and 2018. Demographic characteristics, tumours and therapeutics were analyzed. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared against therapeutic strategies, after weighting on the inverse probability of treatment (IPTW).

Results

A total of 54 patients were included, 41% cN1, 31% cN2 and 28 % cN3 and 39 patients were treated by surgery only or with peri-operative chemotherapy. After a median follow-up of 16 months, 35 patients (66 %) reoffended and 31 (57%) died. The PFS rate at 2 years was 31%. After adjustment according to the IPTW method, the use of surgery with or without chemotherapy was associated with a benefit in PFS (HR=0.33, IC 0.21-0.54) and OS (HR=0.54, IC 0.34-0.88).

Conclusion

After treatment, 31% of patients with MIBC cN+ are potentially cured. Surgery with or without perioperative chemotherapy, appears to provide a benefit in PFS and OS compared to chemotherapy alone or radiation chemotherapy.

Keywords : Muscle-invasive bladder cancer (MIBC), Clinical evidence of regional lymph (cN+), Radical cystectomy, Induction chemotherapy, Chemoradiation.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
I) Epidémiologie	12
1) Epidémiologie descriptive	12
a) Incidence et évolutions démographiques	12
b) Mortalité	13
2) Epidémiologie analytique	14
II) Classification	15
1) Classification clinique	15
2) Classification morphologique	16
3) Classification moléculaire	17
III) Diagnostic de TVIM	18
1) Tomodensitométrie (TDM)	18
2) Imagerie par résonance magnétique (IRM)	18
3) TEP-FDG/TDM (Tomographie par émissions de positons)	19
4) TEP-FDG/IRM	19
5) Comparaison des imageries pour détecter une atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+)	19
6) Autres examens d'imagerie	20
IV) Traitement des TVIM localisées non métastatiques	21
1) Traitement des TVIM localisées sans atteinte clinique des ganglions pelviens (cN0)	21
a) Recommandations	21
b) Traitement chirurgical	21
c) Chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)	22
d) Chimiothérapie adjuvante (CA)	24
e) Traitement tri-modal	24
2) Cas particulier des TVIM localisées avec une atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+).	25
V) Objectif de l'étude	26
METHODES	28
I) Population	28
II) Diagnostic et bilan d'extension	28
III) Options thérapeutiques	29
IV) Analyse statistique	30

R E S U L T A T S	32
I) Population	32
II) Thérapeutiques	34
III) Survie sans progression (SSP)	35
IV) Survie globale (SG)	40
V) Etude de sous-groupes	45
1) Le bras intervention chirurgicale	45
2) Le bras sans intervention chirurgicale	46
D I S C U S S I O N	48
1) Une entité nosologique particulière traitée par une approche multimodale	48
2) Les critères de sélection des patients à risque d'agressivité	49
3) L'intérêt de la chirurgie et ses limites	52
4) L'efficacité de la chimiothérapie péri-opératoire pour les patients sélectionnés	54
a) La chimiothérapie première	54
b) La chimiothérapie adjuvante	55
5) Quid des autres stratégies thérapeutiques	57
6) Les points forts et limites de l'étude	59
C O N C L U S I O N	62
B I B L I O G R A P H I E	64

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Tableau 1 : Classification TNM des tumeurs de vessie.</i>	15
<i>Figure 1 : Classification moléculaire des 6 sous-groupes de différenciation urothéliale et leurs principales caractéristiques.</i>	17
<i>Tableau 2 : Répartition de la population en fonction des critères pré-thérapeutiques, thérapeutiques et de suivi</i>	33
<i>Tableau 3 : Comparaison des patients sans ou avec survenue d'un événement en fonction des caractéristiques de la population</i>	35
<i>Figure 3 : Comparaison des différentes alternatives thérapeutiques sur la SSP en analyse univariée.</i>	37
<i>Figure 4 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SSP en analyse univariée.</i>	38
<i>Figure 5 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SSP, après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW).</i>	39
<i>Tableau 4 : Comparaison des patients décédés ou non en fonction des caractéristiques de la population.</i>	40
<i>Figure 6 : Comparaison des différentes alternatives thérapeutiques sur la SG en analyse univariée.</i>	42
<i>Figure 7 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SG en analyse univariée.</i>	43
<i>Figure 8 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SG, après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW).</i>	44

INTRODUCTION

I) Epidémiologie

Les tumeurs de vessie (TV) sont au 4^e rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et au 12^e rang chez la femme et représentent le 2^e cancer urologique après le cancer de la prostate.

1) Epidémiologie descriptive

a) Incidence et évolutions démographiques

En France, d'après l'Institut National du Cancer (INCa), on estime à 13 074 le nombre de nouveaux cas de TV diagnostiqués en 2018, dont 81 % chez l'homme (1).

Les taux d'incidence standardisés Monde (TSM) sont de 14,3 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,4 cas pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 6,0).

L'âge médian au diagnostic est respectivement de 73 ans pour les hommes et 78 ans pour les femmes. La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge en 2018 montre qu'une TV est rare avant 50 ans.

Chez l'homme, le nombre annuel de nouveaux cas de TV est passé de 7 016 en 1990 à 10 626 en 2018 (+51 %). Les évolutions démographiques expliquent l'augmentation du nombre de cas (+19 % pour l'augmentation de la population et +45 % à cause de son vieillissement) mais celle-ci n'est pas liée à l'augmentation du risque de ce cancer car ce risque diminue.

Chez la femme, le nombre annuel de nouveaux cas de TV est passé de 1 683 en 1990 à 2 448 en 2018 (+45 %). Comme chez l'homme, les évolutions démographiques expliquent l'augmentation du nombre de cas (+19 % pour l'augmentation de la population et +34 % à cause de son vieillissement).

b) Mortalité

Les TV sont responsables de 3 % de la mortalité par cancer et sont au 7^e rang des décès tous cancers confondus (1).

Le nombre de décès par TV en France en 2018 est estimé à 5 335, dont 77 % chez l'homme. Les taux de mortalité (TSM) sont de 4,7 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 0,9 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 5,2).

L'âge médian au décès par TV est de 79 ans chez l'homme et 84 ans chez la femme. La courbe transversale des taux de mortalité selon l'âge suit celle de l'incidence aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec une augmentation du nombre de décès à partir de 60 ans.

Chez l'homme, l'augmentation du nombre de décès par TV qui est passé de 3 122 à 4 112 entre 1990 et 2018 est uniquement liée aux évolutions démographiques (+17 % pour l'augmentation de la population et +58 % à cause de son vieillissement).

Chez la femme, la mortalité diminue comme chez l'homme régulièrement entre 1990 et 2018 (-1,2 % par an en moyenne), passant de 1,3 pour 100 000 personnes-années en 1990 à 0,9 en 2018.

Les femmes sont diagnostiquées initialement avec des TV plus évoluées, des réponses aux traitements moins favorables et la mortalité semble supérieure chez la femme. En 2015, Jakub Dobruch et al., ont montré une différence entre les sexes dans l'incidence des TV qui est indépendante aux risques d'exposition, y compris au tabagisme (2). Les mécanismes moléculaires potentiels comprennent le métabolisme différent des agents cancérigènes par les enzymes hépatiques et les stéroïdes sexuels (androgènes et les œstrogènes) qui joueraient un rôle dans le développement des TV.

La diminution progressive de la mortalité par individu est liée au développement de mesures de prévention sur les facteurs de risque (ci-dessous), aux diagnostics plus précoces grâce aux nouvelles techniques d'imagerie, de chirurgie et d'anatomo-pathologie et aux nouvelles stratégies thérapeutiques proposées aux patients.

2) Epidémiologie analytique

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important et le plus fréquent pour les TV et on estime qu'il contribue au développement de 50 % des TV.

D'autres facteurs de risque bien documentés comprennent l'exposition professionnelle à des cancérigènes (amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, hydrocarbures chlorés), rayonnement pelvien pour d'autres tumeurs malignes, exposition à l'infection à *S. haematobium* et prédisposition génétique (3).

Dans une population à risque de TV du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, les recommandations de la Société française de médecine du travail, en collaboration avec la Société française du cancer et l'Association française d'urologie préconisent de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérigène vésical (4).

II) Classification

1) Classification clinique

Lors du diagnostic initial, il s'agit dans 70 % des cas d'une tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) qui est traitée par une résection trans-urétrale de vessie (RTUV), éventuellement associée à des instillations endo-vésicales de BCG. En cas de TVNIM, le pronostic est favorable avec toutefois un risque de récurrence locale de 50 à 70 % et un risque de progression vers une forme infiltrante de 10 à 30 % en fonction du stade et du grade initial (3).

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères pour la prise en charge ultérieure. Concernant le grade, la référence actuelle pour le grading des TV demeure la classification OMS 2016. Celle-ci majore la proportion de TV de haut grade par rapport à la classification OMS 1973.

Le stade tumoral doit être précisé pour toutes les TVNIM ou tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) selon la classification Tumor-Nodes-Metastases (TNM) de 2017 (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification TNM des tumeurs de vessie.

T (Tumeur)
<ul style="list-style-type: none">• Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée ;• T0 : pas de tumeur primitive décelable ;• Ta : tumeur papillaire non invasive ;• Tis : carcinome <i>in situ</i> : « tumeur plane » ;• T1 : tumeur envahissant le chorion ;• T2 : tumeur envahissant la musculature ;<ul style="list-style-type: none">◦ T2a : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne),◦ T2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) ;• T3 : tumeur envahissant le tissu péri-vésical ;<ul style="list-style-type: none">◦ T3a : envahissement microscopique,◦ T3b : envahissement macroscopique (masse extra-vésicale) ;• T4 : envahissement d'un organe péri-vésical ou de la paroi ;<ul style="list-style-type: none">◦ T4a : prostate, utérus ou vagin,◦ T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale.
N (Adénopathies régionales)
<ul style="list-style-type: none">• Nx : ganglions non évaluables ;• N0 : pas de métastase ganglionnaire.• Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés :<ul style="list-style-type: none">◦ N1 : un seul ganglion atteint ;◦ N2 : plusieurs ganglions atteints.• Atteinte des ganglions de l'iliaque commune :<ul style="list-style-type: none">◦ N3 : un ou plusieurs ganglions.
M (Métastases à distance)
<ul style="list-style-type: none">• M0 : Pas de métastase à distance ;• M1 : Présence de métastases à distance.

Avant 2017, pour les TVIM, les atteintes cN1–3 étaient regroupées dans le stade IV avec les patients métastatiques. Les atteintes métastatiques (M+) sont subdivisées en 2 groupes M1a et M1b, M1a comprend les atteintes ganglionnaires au-delà des artères iliaques communes et M1b les atteintes métastatiques à distance autres que ganglionnaires. En 2017, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a modifié les groupes à risque notamment pour les stades III et IV en se basant sur les études récentes montrant que les atteintes ganglionnaires avaient de meilleurs résultats oncologiques que les atteintes métastatiques à distance (cf Partie III). Par conséquent, la classification actuelle de l'AJCC est le stade IIIA pour les atteintes T3–T4a, N0 ou T1–T4a, N1, le stade IIIB les atteintes T1–T4a, N2–3, le stade IVA les atteintes T4b, toute N, M0 ou tout T, toute N, M1a et le stade IVB les métastases à distance M1b.

La survie à 5 ans est de 96 % pour les TVNIM qui restent superficielles (53 % des TV) et diminue pour les TVIM avec une survie à 69 % pour les atteintes locales (pT2, 35 % des TV), 36 % pour les atteintes loco-régionales (pT3, pT4 et cN+, 7 % des TV) et 5 % pour les atteintes métastatiques (cM+, 5 % des TV) (5).

2) Classification morphologique

Le carcinome urothélial représente environ 90 % des TV, c'est-à-dire des tumeurs développées à partir de l'urothélium vésical qui est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires (haut et bas appareil).

Cependant, il existe, et ce d'autant plus fréquemment que le grade tumoral est élevé, des composantes histologiques particulières au plan architectural et/ou cytologique, constituant tout ou une partie de la TV qui définissent des variants tumoraux (10 %) et qui sont importants à connaître en raison du caractère péjoratif de certains et des difficultés diagnostiques qu'ils peuvent susciter (6).

Le carcinome épidermoïde est le plus fréquent des variants (5 %) et les sous-types reconnus agressifs sont les carcinomes urothéliaux micro-papillaires, microkystiques, en nids, lymphoépithélioma-like, à grandes cellules, indifférenciés, neuro-endocrines, à différenciation trophoblastique et les carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes purs ou majoritaires, ils peuvent modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique (7).

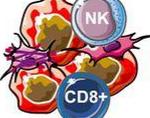
3) Classification moléculaire

Il y a eu récemment une avancée des connaissances concernant la biologie moléculaire. Les TV sont hétérogènes du point de vue moléculaire avec une charge mutationnelle élevée mais des profils de mutations spécifiques récurrents ont été trouvés par des techniques de séquençage à haut débit couplées à des modèles d'analyse mathématique permettant l'identification de signatures moléculaires.

Sur la plan moléculaire, les TV sont subdivisées en type luminal et basal. Ces deux groupes présentent cliniquement une différence significative en termes d'agressivité et de réponse à la chimiothérapie. Les TVIM montrent une agressivité plus marquée et une survie plus courte si elles sont de type luminal. Le type basal, à l'inverse, a une meilleure réponse à la chimiothérapie par cisplatine et semble montrer une meilleure réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante (8).

Une nouvelle classification moléculaire des TV vient d'être établie en 2019 et a permis d'identifier 6 sous-groupes de différenciation luminal, basal/squameux et neuro-endocrine (Figure 1). Ces sous-groupes sont caractérisés par des altérations moléculaires et histologiques spécifiques qui pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques distinctes (9).

Figure 1 : Classification moléculaire des 6 sous-groupes de différenciation urothéliale et leurs principales caractéristiques.

	24%	8%	15%	15%	35%	3%
	Luminal Papillary	Luminal Non-Specified	Luminal Unstable	Stroma-rich	Basal/Squamous	Neuroendocrine-like
						
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Mutations	<i>FGFR3</i> (40%), <i>KDM6A</i> (38%), <i>STAG2</i> (22%)	<i>ELF3</i> (35%)	<i>TP53</i> (76%), <i>ERCC2</i> (22%) TMB +, APOBEC +		<i>TP53</i> (61%), <i>RB1</i> (25%)	<i>TP53</i> (94%) <i>RB1</i> (39%)
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variants (36%)			Squamous differentiation (42%)	Neuroendocrine differentiation (72%)
Clinical	T2 stage +	Older patients + (80+)			Women + T3/T4 stage +	
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

III) Diagnostic de TVIM

Le diagnostic positif de TV est réalisé par une RTUV et l'analyse en anatomo-pathologie des copeaux de résection. Cela permet de classer la TV localement et donne une preuve histologique de l'envahissement du muscle vésical. Toutefois, cela ne permet pas de préciser l'extension de la maladie.

Le diagnostic de TVIM doit être associé à un bilan d'extension qui permet d'avoir des informations sur l'envahissement local, péri-vésical, ganglionnaire et à distance. Il a un impact important sur le pronostic de la maladie et les thérapeutiques proposées aux patients (10).

1) Tomodensitométrie (TDM)

L'examen de référence pour le bilan d'extension des TVIM est la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et temps tardif excrétoire, si la fonction rénale le permet et en l'absence de contre-indication.

Elle permet de rechercher un retentissement et une lésion sur le haut appareil, un envahissement des organes de voisinage, une infiltration de la graisse péri-vésicale (risque de surestimation de l'extension après RTUV), des adénopathies loco-régionales et des métastases à distance.

La TDM détecte les TV avec une sensibilité de 79 à 89 % et une spécificité de 91 à 94 %, mais la TDM n'est pas optimale pour déterminer avec précision l'extension locale et l'atteinte précoce des ganglions envahis (11). Elle n'est pas systématiquement corrélée avec les résultats d'anatomo-pathologies à cause des adénopathies suspectes qui peuvent être secondaires à d'autres étiologies avec une spécificité qui varie de 68 % à 100 % (12).

2) Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM multiparamétrique peut être utile en cas de suspicion d'extension aux organes de voisinage, de suspicion d'envahissement de la paroi pelvienne ou en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste (DFG < 30 mL/min ou allergie avérée et sévère). L'examen associe des séquences en pondération T2, des séquences fonctionnelles de diffusion (DWI) et des séquences dynamiques avec injection de produit de contraste (DCE).

En 2018, Panebianco V. et al, ont proposé un score IRM intitulé VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System), basé sur 4 critères (taille, localisation, nombre de lésions et morphologie). Ce score de 1 à 5 utilise des séquences en pondération T2, en diffusion et en amélioration dynamique de contraste. Il permet d'estimer le risque d'envahissement musculaire de la TV (13).

Les performances de l'IRM pour la stadification locale (T) de la TV sont supérieures à la TDM. Elle permet de faire la différence entre tumeurs superficielles et tumeurs infiltrantes avec des sensibilités de l'ordre de 90 % et spécificités de l'ordre de 85 % (14).

Elle permet aussi le diagnostic d'extension tumorale extra-vésicale (15). L'IRM est probablement supérieure à la TDM pour le diagnostic des atteintes ganglionnaires mais actuellement il n'existe pas de preuve formelle pour les TV.

3) TEP-FDG/TDM (Tomographie par émissions de positons)

L'imagerie moléculaire est utilisée pour la stadification initiale de la maladie et l'évaluation de la réponse au traitement. Le 18-Fluoro-désoxy-glucose (FDG) est le radiotracteur le plus utilisé, bien qu'il soit excrété par les voies excrétrices supérieures et la vessie.

La TEP-FDG/TDM avant la cystectomie totale permet de détecter des lésions métastatiques non observées sur la TDM conventionnelle ou la scintigraphie osseuse, avec une bonne corrélation aux données de survie. Cependant, les résultats pour la stadification ganglionnaires sont hétérogènes (16). Actuellement, la TEP-FDG/TDM n'est pas recommandée pour le bilan d'extension des TVIM en dehors d'études cliniques.

4) TEP-FDG/IRM

La TEP-FDG/IRM a été autorisée en 2011 par le Food and Drug Administration (FDA). Elle permet de réaliser simultanément une TEP-FDG/TDM et une IRM multiparamétrique, combinant les avantages de la TEP-FDG et de l'IRM. Une étude pilote a évalué son intérêt pour la stadification locale et ganglionnaire avec des résultats encourageants (17).

5) Comparaison des imageries pour détecter une atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+)

L'IRM et la TDM utilisent le même critère morphologique et le problème essentiel est de définir la taille limite au-delà de laquelle un ganglion est jugé pathologique. La valeur de référence est définie comme celle du plus petit axe, pris perpendiculairement au grand axe dans le plan axial transverse ou diamètre minimal (ou petit diamètre) axial transverse. La valeur seuil « moyenne » habituellement retenue est de 10 mm pour les ganglions rétro-péritonéaux et de 8 mm pour les ganglions pelviens (18).

Ni la valeur de la densité, ni l'intensité du signal ou la prise de contraste ne sont discriminantes pour distinguer les adénopathies malignes des adénopathies inflammatoires ou même d'un ganglion banal.

La présence de nécrose se traduit par un centre de densité ou de signal liquidien plus ou moins important avant injection, sans rehaussement après injection, mais avec une prise de contraste périphérique plus ou moins régulière. Sa présence a une valeur prédictive positive de 100 % pour le diagnostic d'adénopathies métastatiques, mais elle n'est présente que dans des adénopathies supérieures ou égales à 2 cm. Un autre critère de malignité fiable est la présence d'une modification de la densité de la graisse péri-ganglionnaire par infiltration qui traduit un franchissement capsulaire et une carcinose locale. Il est cependant rarement observé.

Des études récentes sur le bilan d'extension pour les TVIM notamment sur la détection des atteintes ganglionnaires présentent des résultats contradictoires. Les chiffres estimant la fiabilité de la TDM et de l'IRM sont disparates, avec des taux rapportés de 67 % à 97 % pour la TDM et de 77 % à 98 % pour l'IRM. La valeur prédictive négative des deux méthodes demeure faible, à cause des micro-métastases situées dans des ganglions de taille normale, ainsi que la sensibilité estimée entre 48 et 75 %.

Une méta-analyse récente montre une sensibilité de 56 % et une spécificité de 94 % qui traduit les difficultés de l'imagerie à diagnostiquer les métastases dans des ganglions de petite taille à l'IRM (19). On considère que 4 % des ganglions de volume normal sont métastatiques.

Dans la littérature, il n'existe pas d'étude robuste comparant directement les performances diagnostiques de la TDM et de l'IRM pour les atteintes ganglionnaires des TVIM. Toutefois, ces deux imageries ont été comparées dans une méta-analyse de 2008 pour les atteintes ganglionnaires du cancer de la prostate. AM. Hovels et al., ont montré qu'il n'existait pas de différence significative entre la TDM avec une sensibilité de 42 % et une spécificité de 82 % et l'IRM avec une sensibilité 29 % et une spécificité de 82 % (20).

Plusieurs études montrent une amélioration de la stadification ganglionnaire et notamment de la sensibilité de l'examen par l'utilisation de l'IRM avec des séquences d'imagerie fonctionnelle de diffusion (DWI) (21).

La TEP-TDM au 18-FDG n'a pas démontré de supériorité significative par rapport à l'imagerie conventionnelle pour la stadification ganglionnaire avec, dans une méta-analyse, une sensibilité à 57 % et une spécificité à 95 % pour la détection des ganglions pour les TVIM avant cystectomie (22).

Cependant, certaines études suggèrent que la combinaison de l'analyse morphologique et métabolique pourrait permettre d'améliorer la stadification ganglionnaire. L'utilisation associée de la valeur du maximum standardized uptake value (SUVmax) et de la mesure du diamètre axial du ganglion permet une amélioration significative (+ 6 %) du taux de détection d'atteinte ganglionnaire (cN+) passant de 78 % pour la TDM seule à 84 % pour la TEP-FDG/TDM ($p=0,039$) (23).

6) Autres examens d'imagerie

La scintigraphie osseuse et la tomodensitométrie cérébrale sont recommandées uniquement s'il y a un point d'appel clinique.

IV) Traitement des TVIM localisées non métastatiques

1) Traitement des TVIM localisées sans atteinte clinique des ganglions pelviens (cN0)

a) Recommandations

Le traitement recommandé par l'European Association of Urology (EAU) et l'Association Française d'Urologie (AFU) pour les TVIM cN0 M0 est la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une cystectomie totale avec curage ganglionnaire si elles sont réalisables en fonction de l'état général du patient (score OMS), de ses comorbidités, de l'absence de contre-indication à la chimiothérapie, à l'anesthésie, à la chirurgie et de la volonté du patient. Elles peuvent être associées à une chimiothérapie adjuvante selon les caractéristiques cliniques, morphologiques et moléculaires de la TVIM (4,24,25).

b) Traitement chirurgical

- Cystectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral

La cystectomie totale à visée carcinologique comprend chez l'homme la cystectomie, la prostatectomie et l'exérèse des deux vésicules séminales (cysto-prostatectomie totale) et chez la femme la cystectomie, l'hystérectomie, l'ovariectomie bilatérale et l'exérèse de la paroi vaginale antérieure (pelvectomie antérieure).

JP. Stein et al. ont souligné dans un article publié dans le Journal of Clinical Oncology en 2001, les bénéfices en survie sans récurrence de la cystectomie totale pour les patients atteints d'une TVNIM résistante aux traitements ou d'une TVIM et la corrélation entre le stade anatomo-pathologique de la pièce opératoire et la survie sans récurrence.

Sur 1054 patients opérés, la survie sans récurrence à 10 ans était de 78 % pour les stades pT1, 87 % pour les stades pT2, 76 % pour les stades pT3a N0, 61 % pour les stades pT3b, 45 % pour les stades pT4 et 34 % pour les stades pN+, ce qui était significativement plus faible que pour les patients pN0 ($p < 0.001$) (26).

Le curage ganglionnaire pelvien recommandé doit être bilatéral et inclure les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères, lors de la cystectomie en l'absence de difficulté technique (radiothérapie, pontage vasculaire) (niveau de preuve 2) (27).

F.Abdollah et al, en 2012, ont montré que le curage ganglionnaire bilatéral augmente la survie spécifique à 10 ans pour tous les stades tumoraux par rapport à l'absence de curage ($p = 0,03$) (28).

Dans une étude de phase III randomisée en 2019, JE. Gschwend et al. ont montré qu'il n'existait pas de différence significative entre le curage étendu (CE) concernant en plus les régions anatomiques de la fosse obturatrice, les régions présacrée, latéro-cave, inter-aortico-cave et

latéro-aortique jusqu'à l'artère mésentérique inférieure par rapport au curage standard à 5 ans, respectivement, sur la survie sans récurrence (65 % vs 59 % ; HR=0,84, p=0,36), survie spécifique (76 % vs 65 %, HR=0,7, p=0,7) et la survie globale (59 % vs 50 %, HR=0,78, p=0,12) (29).

La voie d'abord chirurgicale standard est la voie ouverte par laparotomie médiane mais la voie d'abord laparoscopique robot-assistée est aussi recommandée à visée carcinologique pour les TVIM cNO.

L'étude RAZOR, publiée par DJ. Parekh et al en 2018, a montré que la cystectomie robotique n'était pas inférieure à la voie ouverte sur la survie sans progression à 2 ans (différence 0,7 %, (IC à 95 % = 9 % à 10 %) avec p non-infériorité = 0,001) et les complications péri-opératoires (30).

- Morbi-mortalité péri-opératoire

La cystectomie totale est une intervention lourde avec une morbi-mortalité péri-opératoire non négligeable chez des patients généralement âgés avec des antécédents cardio-vasculaires, une altération de l'état général associée à une perte de poids liée à leur maladie, des durées opératoires et d'anesthésies parfois prolongées et des complications à court terme fréquentes notamment sur le plan urinaire et digestif.

Comme l'a montré A. Shabsigh et al., dans un article publié en 2019 dans *European Urology*, sur 1 142 patients opérés d'une cystectomie pour TV, 64 % (735) des patients ont eu une complication dans les 90 jours suivant la chirurgie. Les grades de complications (d'après le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center complication grading system) les plus fréquents étaient le grade 0 dans 36 % des cas (n=407), les grades 1-2 dans 51 % (n=582) et les grades 3-5 dans 13 % (n=153). Les complications digestives étaient les plus fréquentes (29 %), suivies des complications infectieuses (25 %) et des complications de paroi (15 %). Le taux de mortalité à 30 jours était de 1,5 % (31).

c) Chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

Les méta-analyses de plusieurs essais randomisés ont montré un avantage en survie globale pour la CNA à base de cisplatine avant le traitement local, quel que soit le stade initial de la TVIM (32). Elle permet une amélioration de 8 % de la survie globale à 5 ans. Par définition, la CNA ne concerne pas les TVIM de stade pT4b ou cN+ pour lesquels on parle de chimiothérapie première.

Les objectifs de la CNA sont d'éradiquer les micro-métastases afin d'éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie, de réduire la taille de la tumeur primitive et ainsi de faciliter le geste chirurgical.

Les deux combinaisons de chimiothérapies qui ont montré leur efficacité sont le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) ou le MVAC HD (intensifié). Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'a jamais été déterminé précisément, et varie de 4 à 6 cycles pour le protocole MVAC HD et de 3 à 4 cycles pour le MVAC. Le protocole gemcitabine-cisplatine

(GC) n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif. Il est actuellement à l'étude dans le protocole national VESPER.

Grossman et al. ont montré une différence significative en survie globale en faveur de l'association M-VAC suivie d'une cystectomie, chez les patients cT2-T4a N0 M0, avec une survie globale de 77 mois pour le M-VAC + cystectomie par rapport à 46 mois pour la cystectomie seule ($p = 0,05$) (33).

D'autres études randomisées de phase III ont montré un bénéfice en survie globale avec d'autres protocoles à base de cisplatine (34,35).

D'après les recommandations internationales (AFU, EAU, AUA) tous les patients atteints d'une TVIM localisée non métastatique, éligibles à une cystectomie totale doivent recevoir une CNA à base de cisplatine. Cependant, MD Galsky et al. en 2011, ont montré que les toxicités du cisplatine comprenant la néphrotoxicité, la cardiotoxicité, la neurotoxicité et la perte auditive empêchaient 30 à 50 % des patients atteints d'une TVIM localisée (M0) de recevoir une CNA à base de cisplatine (36).

Les patients qui ne sont pas éligibles à une CNA à base de cisplatine devraient avoir une chirurgie d'emblée ou être inclus dans un protocole de recherche. Le carboplatine n'a jamais fait la preuve de son intérêt ou de son équivalence au cisplatine dans cette indication.

Actuellement, il n'y a pas de facteurs prédictifs validés associés à la réponse à la CNA. En revanche, l'existence d'une réponse pathologique sur la pièce de cystectomie, a fortiori lorsqu'il s'agit d'une réponse complète (ypT0N0) ou d'une lésion résiduelle non infiltrante (ypTis/ypTa/ypT1N0) est un facteur favorable pronostique très important.

Dans une méta-analyse, incluant 13 études, pour un total de 886 patients analysés après une CNA suivie d'une cystectomie totale et l'absence de chimiothérapie adjuvante. Le taux de réponse complète (pRC) était de 28 %. Les patients avec une pRC sur la tumeur primitive et les ganglions prélevés ont présenté un risque relatif de survie globale de 0.45 (IC 95% = 0.36-0.56; $p < 0.001$) par rapport aux patients sans pRC (37).

Dans la littérature, 20 à 40 % des patients ont une réponse pathologique complète sur la pièce de cystectomie après CNA pour les TVIM cN0 (38).

Enfin, la CNA quand elle est suivie par une cystectomie totale dans les 3 mois après la fin de la chimiothérapie, n'augmente pas les complications péri-opératoires ou la morbidité chirurgicale (39).

d) Chimiothérapie adjuvante (CA)

Si la CNA a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la CA reste débattue. Les essais cliniques étudiant la CA n'ont pas la puissance nécessaire pour affirmer son intérêt mais l'ensemble des résultats converge vers un bénéfice en survie globale de la CA comparée à la chirurgie seule (40).

Une méta-analyse en 2014 dans *European Urology* par Leow JJ. et al., a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence chez les patients atteints d'une TVIM cN0 cM0 traités par CA à base de cisplatine après une cystectomie totale par rapport à une surveillance avec des hazards ratios (HR) et de 0,77 (IC 95 % = 0,59 à 0,99 avec $p = 0,049$) et de 0,66 (IC 95 % = 0,45 à 0,91 avec $p = 0,014$) en faveur de la CA. Ce bénéfice de survie sans récurrence était plus important pour les patients avec une atteinte ganglionnaire (pN+) ($p=0,010$) (41).

Par conséquent, la CA peut être proposée en cas de TVIM à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomo-pathologique et notamment pour les stades pT3 et pT4, le statut ganglionnaire pN+ et les marges chirurgicales positives (R1 ou R2).

e) Traitement tri-modal

Pour les patients atteints d'une TVIM localisée, il existe une alternative conservatrice à la cystectomie totale pour les patients refusant la cystectomie ou les patients avec une contre-indication à la cystectomie.

Le traitement multi-modal doit comprendre une chimiothérapie combinée à une radiothérapie externe et des RTUV itératives. Il n'existe pas dans la littérature, d'étude prospective, randomisée et contrôlée comparant directement la cystectomie au traitement tri-modal. Certains agents cytotoxiques peuvent sensibiliser les cellules tumorales aux rayonnements, augmentant ainsi la mort cellulaire d'une manière synergique.

La chimiothérapie doit comprendre du cisplatine ou du 5-fluorouracile et de la mitomycine C avec une évaluation à mi-parcours afin de permettre la sélection précoce des non-répondeurs avant la radio-chimiothérapie de consolidation (42).

Dans une large cohorte de patients atteints d'une TVIM localisée et traités par un traitement tri-modal, la survie spécifique à 5 ans était de 66 % avec une conservation de la vessie dans 70 % des cas (43).

2) Cas particulier des TVIM localisées avec une atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+).

Les TVIM cN+ cM0 sont une maladie de stade IIIA/IIIB ayant un mauvais pronostic (survie à 5 ans de 10 à 60 %) selon notamment la réponse à la chimiothérapie première.

Les données spécifiques sur les stratégies thérapeutiques et leurs résultats à moyen et long termes pour la population cN+ sont limitées à de petites séries multi-institutionnelles (44–51).

Avant 2017 et la nouvelle classification du AJCC classant les cN+ dans le stade III et non plus dans le stade IV avec les patients métastatiques, la population cN+ était incluse dans des études randomisées sur les TVIM cM+ et traitée par chimiothérapie seule. Le stade cN+ était un facteur prédictif favorable sur la survie globale et sans récurrence par rapport aux autres patients atteints d'une TVIM cM+.

JT. Roberts et al. dans un article publié dans *Annals of Oncology* en 2006, sur 405 patients atteints d'une TVIM localement avancée (cT4b, cN2, cN3) ou métastatique (cM1) et traités par chimiothérapie seule, ont montré que le pronostic était plus sombre pour les TVIM cM+ par rapport aux TVIM cN+ cM0 avec une survie sans récurrence de 13 %, 10 % et 9 % avec une chimiothérapie par GC et de 18 %, 13 %, and 11 %, avec le M-VAC, respectivement à 1, 2 et 3 ans. En analyse multivariée, l'un des facteurs pronostiques défavorables indépendants était le stade cM+ par rapport au stade cN+ (52).

Dans les cohortes de patients atteints d'une TVIM localisée traités par chirurgie avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire, le stade pN+ était un facteur prédictif défavorable sur la survie globale et survie sans récurrence par rapport aux autres patients atteints d'une TVIM sans atteinte ganglionnaire (pN0).

JP. Stein et al ont montré dans un article publié dans le *Journal of Clinical Oncology* en 2001, sur 1 054 patients atteints d'une TVIM localement avancée, opérés sans chimiothérapie pré-opératoire, que le stade pN0 par rapport au stade pN+ avait un impact important sur la survie sans récurrence. En effet, la survie sans récurrence à 10 ans était de 78 % pour les stades pT1, 87 % pour les pT2, 76 % pour les pT3a N0, 61 % pour les pT3b, 45 % pour les pT4 et 34 % pour les pN+, ce qui était significativement plus faible que pour les patients pN0 ($p < 0.001$) (26).

Ces résultats montrent que, pour les TVIM localisées, l'atteinte tumorale des ganglions pelviens (cN+) a un pronostic défavorable sur la survie par rapport aux TVIM cN0.

Ces résultats convergent et caractérisent la population cN+ comme une entité nosologique particulière avec un meilleur pronostic que les TVIM cM+ mais plus sombre que les TVIM cN0 et nécessite donc des stratégies thérapeutiques adaptées.

Compte tenu du manque de données spécifiques sur les stratégies thérapeutiques concernant la population cN+ et de l'importance des enjeux pronostiques, des études sont nécessaires pour optimiser les prises en charge de cette population.

V) Objectif de l'étude

Malgré toutes les avancées récentes, la population cN+ est mal connue avec peu de données spécifiques dans la littérature et des stratégies thérapeutiques basées sur peu de données fiables, à cause du manque d'études prospectives randomisées pour ces patients. Les études sur la population cN+ sont limitées à de petites séries multi-institutionnelles (44–51).

Les études randomisées avec des patients cN+ inclus sont soit des études s'intéressant aux TVIM localement avancées (cT3, cT4 et cN+) comparant différents protocoles de chimiothérapie péri-opératoire associés à une chirurgie, alors que la chirurgie n'a pas montré son bénéfice pour tous les patients cN+, soit des études s'intéressant au TVIM cM+ comparant différents protocoles de chimiothérapie de première ligne à visée palliative sans chirurgie. De plus, les patients cN+ ont des pronostics différents de ceux des patients cN0 et cM+.

Compte tenu du manque de données spécifiques concernant les patients atteints d'un TVIM cN+ et son potentiel agressif mais pouvant bénéficier d'un traitement curatif, nous avons réalisé une étude rétrospective pour cette population afin de préciser les stratégies de traitement.

L'objectif de cette étude était de comparer les différentes stratégies thérapeutiques de prise en charge des patients atteints d'une TVIM cN+ au sein de notre institution et d'évaluer la place d'un traitement local par chirurgie pour cette population qui présente une maladie localement avancée non métastatique mais à risque de progression élevé.

METHODES

I) Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant tous les patients pris en charge pour une TVIM cN+ sans métastase à distance (cM0) entre janvier 2013 et décembre 2018.

Nous avons identifié 855 patients opérés d'une ou plusieurs RTUV dans notre centre sur la période, soit un total de 1 360 RTUV.

II) Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic positif de TVIM était confirmé par les résultats d'anatomo-pathologie des copeaux de RTUV sur la présence d'un envahissement du muscle vésical par une tumeur primitive d'origine vésicale. La résection était réalisée par électro-coagulation mono-polaire ou bi-polaire à l'appréciation de l'opérateur. Dans la mesure du possible, elle devait être complète et profonde (présence de faisceaux musculaires du détroisor).

Tous les patients avec un diagnostic de TVIM ont eu, dans le cadre du bilan d'extension, une TDM abdomino-pelvienne sans et avec injection, avec un temps tardif excrétoire associée à une TDM thoracique à la recherche de métastases pulmonaires.

Les ganglions pelviens étaient considérés comme suspects en imagerie si la taille du petit axe ≥ 8 mm. Le statut ganglionnaire était défini conformément à la classification TNM de 2017 (cf Classification clinique). Les TVIM associées à des adénopathies suspectes localisées au-dessus des artères iliaques primitives étaient considérées comme des TVIM cM+ (stade IVA).

Le bilan d'extension pouvait être réalisé par une uro-IRM s'il existait une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé (DFG < 30 mL/min ou allergie prouvée et sévère à l'iode) ou s'il y avait un doute sur un envahissement loco-régional (cT3 ou cT4) ou des métastases ganglionnaires peri-vésicales ou retro-péritonéales à la limite de la significativité (infra-centimétriques).

Les patients étaient inclus en se référant aux compte-rendus radiologiques et de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), confirmant le stade cN+ et après une relecture de l'imagerie par un des médecins de l'étude.

Une scintigraphie osseuse ou une TDM cérébrale étaient réalisées s'il y avait un point d'appel clinique. De plus, une TEP-FDG/TDM pouvait être réalisée s'il existait une suspicion diagnostique de métastases à distance, à la recherche d'un foyer d'hyperfixation confirmant alors une dissémination métastatique.

III) Options thérapeutiques

Après discussion en RCP, plusieurs alternatives thérapeutiques étaient discutées en fonction du grade et du stade de la tumeur, des comorbidités et du choix du patient.

Plusieurs options pouvaient être proposées :

- Une chirurgie d'emblée à visée carcinologique sans chimiothérapie d'induction pour les patients qui avaient une contre-indication à la chimiothérapie, les patients symptomatiques malgré les traitements adaptés (douleurs, hématurie récidivante) ou les patients qui refusaient la chimiothérapie.
- Une chimiothérapie première à base de cisplatine si l'état général du patient (OMS <2) et la clairance de la créatinine (DFG > 60 ml/min) le permettaient.

Les protocoles de chimiothérapie proposés étaient le MVAC standard en 3 à 4 cycles, le MVAC HD en 4 à 6 cycles ou la combinaison de gemcitabine et de cisplatine (GC) en 4 cycles. Si les patients n'étaient pas éligibles au cisplatine, ils pouvaient recevoir une combinaison de carboplatine et de gemcitabine. Certains patients ont été inclus dans un essai clinique évaluant un inhibiteur de la voie immunitaire PD-1, le pembrolizumab, en monothérapie néo-adjuvante pour les patients non éligibles au cisplatine qui présentaient des ganglions infra-centimétriques (essai Pandore).

Une réévaluation radiologique de la réponse à la chimiothérapie première (TDM ou IRM) permettait de discuter pour les patients avec une réponse complète ou partielle (selon les critères de Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1) des traitements locaux de consolidation (chirurgie ou radiothérapie) ou la poursuite de la chimiothérapie pour les patients en progression tumorale.

- Une chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomo-pathologique sur la pièce opératoire et notamment pour les stades pT3 et pT4, la présence de variants morphologiques de mauvais pronostic et le statut ganglionnaire pN+.
- Une radio-chimiothérapie pour les patients refusant la cystectomie ou en cas de contre-indication chirurgicale du fait d'une maladie localement avancée rendant une intervention chirurgicale curative difficile (envahissement digestif ou osseux), un âge physiologique avancé associé à de nombreuses comorbidités (insuffisances rénale, cardiaque ou pulmonaire sévères) ou un volume métastatique ganglionnaire important (cN3 avec des ganglions supra-centimétriques bilatéraux).

Le protocole de radio-chimiothérapie comprenait entre J1 et J3 puis entre J15 et J17 une combinaison de chimiothérapie par 5-Fluorouracile et cisplatine associée à deux irradiations successives de 3 Gy espacées de plus de 4h. Le volume d'irradiation pelvienne incluait la vessie, les chaînes ganglionnaires iliaques externes, hypogastriques et iliaques primitives.

Une imagerie (TDM ou IRM) et une RTUV de réévaluation à 6 semaines étaient réalisées après la fin de la radio-chimiothérapie d'induction. Si le patient présentait une absence de lésion vésicale résiduelle et ganglionnaire, considérée comme une réponse complète, il recevait un nouveau cycle

de radio-chimiothérapie complémentaire de consolidation. En cas de persistance de lésion tumorale vésicale résiduelle infiltrante, la cystectomie de rattrapage était discutée.

- Une cystectomie à visée palliative sans curage pour les patients symptomatiques avec des hématuries récidivantes ou des douleurs pelviennes invalidantes avec une maladie évolutive, avec soit une dérivation cutanée trans-iléale des urines (Bricker), soit des urétérostomies cutanées.

La surveillance clinique et radiologique était organisée classiquement tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant au moins 5 ans.

IV) Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques (sexe, âge, ASA, ECOG-PS, comorbidités, antécédents de tumeur urothéliale), tumorales (résection complète, stade cN, nombre de ganglions, taille des ganglions, localisation des adénopathies suspectes), thérapeutiques (chimiothérapie, chirurgie, radio-chimiothérapie) et carcinologiques (progression, décès) ont été recueillies et analysées.

Les variables qualitatives étaient comparées par le test du chi-2 et le test exact de Fisher. Les variables quantitatives étaient comparées par le test de Wilcoxon et le test de Kruskal-Wallis.

Afin de comparer les données de survie en fonction du traitement, des scores de propension ont été calculés à partir d'un modèle de régression logistique prédisant la probabilité d'avoir une cystectomie versus un traitement sans chirurgie, après ajustement sur l'âge, le score ECOG-PS, le stade cN, le nombre et la taille des ganglions.

Les courbes de survie ont été obtenues selon la technique de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank, après pondération sur la probabilité inverse d'être traité (IPTW).

La survie globale (SG) était définie comme le délai entre la date de diagnostic de TVIM cN+ et la date de décès toutes causes confondues.

La survie sans progression (SSP) était définie comme le délai entre date de diagnostic de TVIM cN+ et la date de survenue d'un événement lié directement à la TV (progression loco-régionale, métastase, changement de ligne thérapeutique ou décès).

RESULTATS

I) Population

Sur les 855 patients opérés d'une RTUV dans notre centre entre janvier 2013 et décembre 2018, 220 patients (25 %) étaient atteints d'une TVIM (au moins pT2), 625 (73 %) étaient atteints d'une TVNIM (un seul épisode ou récidivante), 6 patients (1 %) étaient atteints d'une tumeur des voies excrétrices supérieures (TVES) et 4 patients (1%) n'étaient pas atteints de TV (pT0).

Sur les 220 patients atteints d'une TVIM, 58 patients (26 %) étaient atteints d'une TVIM classée cN1-3 M0. A la relecture des imageries, 3 patients avaient une atteinte ganglionnaire supra-centimétrique des ganglions retro-péritonéaux et ont été exclus car reclassés cM+. De plus, un patient ayant une récurrence dans une entérocystoplastie pour exstrophie vésicale a également été exclu de l'analyse.

Au total, 54 patients atteints d'une TVIM cN+ M0 ont été inclus. Il s'agissait d'un carcinome urothélial majoritaire chez tous les patients. Neuf patients présentaient un variant minoritaire.

L'âge médian au diagnostic était de 70,7 ans (écart inter-quartile [EIQ] : 64,0-77,6).

Trente-trois patients (61 %) présentaient au moins une comorbidité significative (diabète, HTA, cardiopathie ischémique) et plus de la moitié (53 %) avaient un score ASA \geq 2. Dix-huit patients (33 %) avaient un score ECOG-PS \geq 2 (Tableau 2).

Plus de trois-quarts des patients (42 patients, 78 %) présentaient une TVIM d'emblée, 12 patients avaient des antécédents de TVNIM et parmi eux 7 ont reçu des instillations de BCG. Les patients avec une TVNIM ont progressé vers une TVIM dans un délai médian de 28 mois (EIQ : 19-42).

Lors du bilan d'extension, la répartition des stades de cN+ était de 40.7 % (22) pour les cN1, 31.5 % (17) pour les cN2 et 27.8 % (15) pour les cN3. Trente-deux patients (59 %) avaient plus de 2 ganglions suspects et 18 patients (33 %) avaient des ganglions supra-centimétriques.

Tableau 2 : Répartition de la population en fonction des critères pré-thérapeutiques, thérapeutiques et de suivi

	Population (n=54)
Age	70.7 [64.0;77.6]
Sexe	
homme	44 (81.5%)
femme	10 (18.5%)
ASA	
1	23 (47.9%)
2	21 (43.8%)
3	4 (8.33%)
ECOG-PS	
1	36 (66.7%)
2	14 (25.9%)
3	4 (7.41%)
Diabète	
oui	14 (25.9%)
non	40 (74.1%)
HTA	
oui	28 (51.9%)
non	26 (48.1%)
Atcd cardio-vasculaire	
oui	15 (27.8%)
non	39 (72.2%)
Atcd urologique	
oui	13 (24.1%)
non	41 (75.9%)
Infiltration d'emblée	
oui	42 (77.8%)
non	12 (22.2%)
Atcd BCGthérapie	
oui	7 (13.0%)
non	47 (87.0%)

	Population (n=54)
RTUV complète	
oui	33 (61.1%)
non	21 (38.9%)
Stade cN	
cN1	22 (40.7%)
cN2	17 (31.5%)
cN3	15 (27.8%)
Nombre de ganglions	
1	22 (40.7%)
≥2	32 (59.3%)
Taille des ganglions	
≤10	36 (66.7%)
>10	18 (33.3%)
Traitements	
Chimio puis chirurgie	20 (37.0%)
Chirurgie seule	12 (22.2%)
Chirurgie puis chimio	7 (13.0%)
Radio-chimio	7 (13.0%)
Chimio seule	8 (14.8%)
Chirurgie	
oui	39 (72.2%)
non	15 (27.8%)
Métastase	
oui	35 (64.8%)
non	19 (35.2%)
Décès	
oui	31 (57.4%)
non	23 (42.6%)
Suivi	16.6 [8.82;24.0]

ASA American Society of Anesthesiologists, ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Statue, BCG Bacille de Calmette et Guérin, RTUV Résection trans-uretrale de vessie, cN atteinte des ganglions pelviens

II) Thérapeutiques

Au total, sur les 54 patients inclus, 39 patients (72 %) ont eu une cystectomie.

Parmi eux, 20 patients (37 %) ont reçu une chimiothérapie première avant la chirurgie, 7 patients (13 %) ont été opérés d'emblée puis ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 12 patients ont eu une chirurgie seule sans chimiothérapie péri-opératoire (22 %) (Tableau 2).

Les différents protocoles de chimiothérapie première ont été : 8 M-VAC HD, 2 M-VAC standard, 5 cisplatine + gemcitabine, 3 carboplatine + gemcitabine, et 2 inclusions dans le protocole PANDORE (pembrolizumab).

Quinze patients (28 %) n'ont pas été opérés : 7 patients (13 %) ont été traités par une radio-chimiothérapie et 8 patients (15 %) par une chimiothérapie seule (Tableau 2).

Les patients traités par cystectomie avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire, étaient significativement plus jeunes (68 ans versus 76 ans, $p = 0,04$), avaient un meilleur score ECOG-PS (PS1 77% versus 40%, $p = 0,002$), étaient plus fréquemment cN1 (51% versus 13 %, $p = 0,004$), avec des ganglions plus petits (≤ 10 mm dans 82% versus 27 %, $p < 0,01$). Cependant en analyse multivariée, aucun de ses facteurs ne restait significatif.

III) Survie sans progression (SSP)

Le suivi médian des patients était de 16,6 mois (EIQ : 8,82-24,0).

Au total, 35 patients (65 %) ont progressé lors du suivi nécessitant un changement de thérapeutique (chimiothérapie de rattrapage, chimiothérapie de deuxième ligne, radiothérapie à visée symptomatique ou des soins de support).

La médiane de SSP était de 12,1 mois [EIQ : 9,5-20,6]. Le taux de SSP à 1 an et 2 ans était respectivement de 51 % [39-67] et 31 % [20-48].

En analyse univariée, les facteurs associés à la progression étaient l'âge (HR=1,04 [1,01 ;1,08] ; p=0.024), le score ECOG-PS > 2 (HR=2,40 (1,15 ;5,04) et p=0,020), l'HTA (HR=0,42 (0,21 ;0,83) et p=0.013), l'antécédent de cardiopathie ischémique (HR=0,40 (0,18 ;0,87) et p=0,021) et l'absence de chirurgie (HR=2,73 [1,3-5,8] ; p=0,009) (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des patients sans ou avec survenue d'un événement en fonction des caractéristiques de la population

Survie sans progression	Pas événement (n=19)	Evènement (n=35)	HR	p.ratio
Age	66.6 [62.0;75.2]	72.6 [64.7;78.5]	1.04 [1.01;1.08]	0.024
Sexe				
homme	17 (89.5%)	27 (77.1%)	Ref.	Ref.
femme	2 (10.5%)	8 (22.9%)	1.87 [0.84;4.19]	0.125
ASA				
1	10 (52.6%)	13 (44.8%)	Ref.	Ref.
2	6 (31.6%)	15 (51.7%)	1.79 [0.85;3.78]	0.128
3	3 (15.8%)	1 (3.45%)	3.46 [0.42;28.7]	0.249
OMS				
1	14 (73.7%)	22 (62.9%)	Ref.	Ref.
2	3 (15.8%)	11 (31.4%)	2.40 [1.15;5.04]	0.020
3	2 (10.5%)	2 (5.71%)	6.34 [1.36;29.6]	0.019
Diabète				
oui	5 (26.3%)	9 (25.7%)	Ref.	Ref.
non	14 (73.7%)	26 (74.3%)	0.73 [0.34;1.58]	0.427
HTA				
oui	8 (42.1%)	20 (57.1%)	Ref.	Ref.
non	11 (57.9%)	15 (42.9%)	0.42 [0.21;0.83]	0.013
Atcd cardio-vasculaire				
oui	5 (26.3%)	10 (28.6%)	Ref.	Ref.
non	14 (73.7%)	25 (71.4%)	0.40 [0.18;0.87]	0.021
Atcd urologique				
oui	3 (15.8%)	10 (28.6%)	Ref.	Ref.
non	16 (84.2%)	25 (71.4%)	0.81 [0.39;1.70]	0.586
Infiltration d'emblée				
oui	16 (84.2%)	26 (74.3%)	Ref.	Ref.

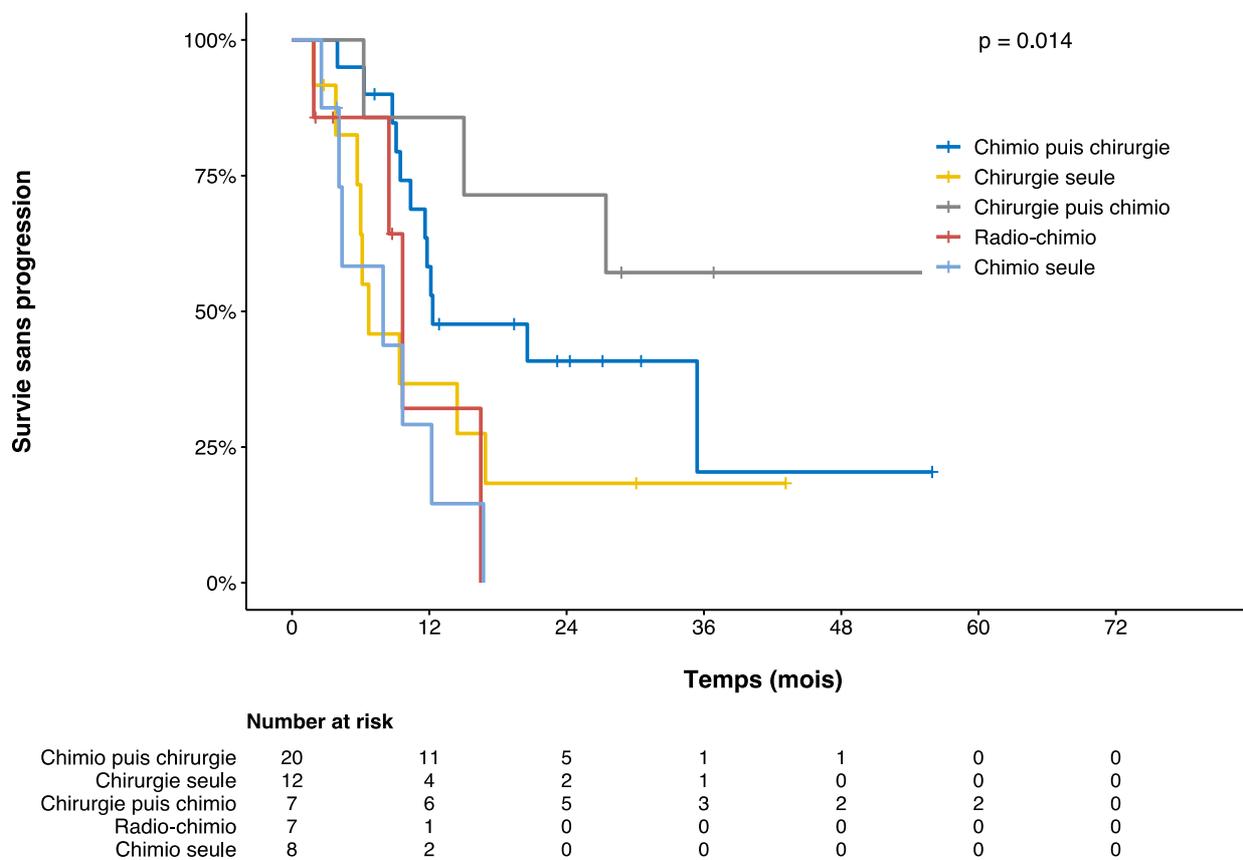
non	3 (15.8%)	9 (25.7%)	1.14 [0.53;2.44]	0.740
Atcd BGCthérapie				
oui	2 (10.5%)	5 (14.3%)	Ref.	Ref.
non	17 (89.5%)	30 (85.7%)	1.08 [0.42;2.79]	0.872
RTUV complète				
oui	14 (73.7%)	19 (54.3%)	Ref.	Ref.
non	5 (26.3%)	16 (45.7%)	1.25 [0.64;2.43]	0.515
Stade cN+				
cN1	11 (57.9%)	11 (31.4%)	Ref.	Ref.
cN2	4 (21.1%)	13 (37.1%)	1.86 [0.83;4.17]	0.132
cN3	4 (21.1%)	11 (31.4%)	2.13 [0.91;4.95]	0.080
Nombre de ganglions				
1	11 (57.9%)	11 (31.4%)	Ref.	Ref.
≥2	8 (42.1%)	24 (68.6%)	1.73 [0.84;3.53]	0.135
Taille des ganglions (mm)				
≤10	15 (78.9%)	21 (60.0%)	Ref.	Ref.
>10	4 (21.1%)	14 (40.0%)	1.97 [1.00;3.91]	0.051
Traitements				
Chimio puis chirurgie	8 (42.1%)	12 (34.3%)	Ref.	Ref.
Chirurgie seule	3 (15.8%)	9 (25.7%)	1.97 [0.83;4.69]	0.126
Chirurgie puis chimio	4 (21.1%)	3 (8.57%)	0.47 [0.13;1.69]	0.249
Radio-chimio	3 (15.8%)	4 (11.4%)	2.48 [0.78;7.88]	0.122
Chimio seule	1 (5.26%)	7 (20.0%)	3.31 [1.28;8.58]	0.014
Chirurgie				
oui	15 (78.9%)	24 (68.6%)	Ref.	Ref.
non	4 (21.1%)	11 (31.4%)	2.73 [1.29;5.79]	0.009

ASA American Society of Anesthesiologists, ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Statue, BCG Bacille de Calmette et Guérin, RTUV Résection trans-uretrale de vessie, cN+ atteinte des ganglions pelviens
p est significatif si < 0,05

Sur les 19 patients (36 %) qui n'ont pas progressé lors du suivi, 58 % étaient cN1 (11) et 79 % ont été opérés (15) dont 8 après chimiothérapie première et 5 ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Neuf patients étaient ypN0 dont 5 ypTON0. Sur les 4 patients non opérés, 3 ont reçu une radio-chimiothérapie et un patient cN3 avec des contre-indications à la chirurgie et la radiothérapie a reçu une chimiothérapie seule.

Il existait une différence significative de SSP en fonction du traitement proposé avec une SSP plus élevée pour les patients traités par une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire que ceux traités par une chirurgie seule, une chimiothérapie seule ou une radio-chimiothérapie ($p = 0,014$) (Figure 3).

Figure 3 : Comparaison des différentes alternatives thérapeutiques sur la SSP en analyse univariée.

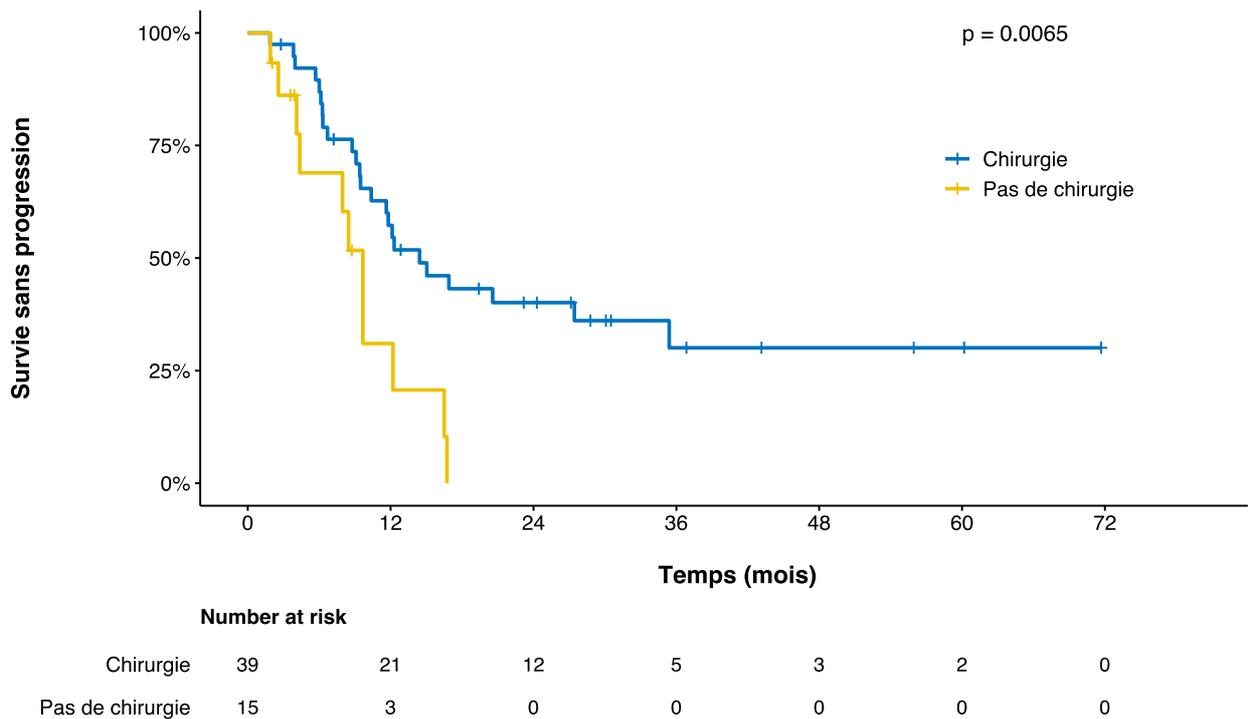


p est significatif si $< 0,05$

Sur les 39 patients opérés avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire, 15 patients (39 %) n'ont pas progressé alors que sur les 15 patients qui n'ont pas été opérés, 4 patients (27 %) n'ont pas progressé lors du suivi.

La SSP était significativement meilleure dans le groupe des patients traités par chirurgie avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire par rapport au patients traités sans chirurgie : médiane de SSP 14,4 mois versus 9,7 mois, $p = 0,007$ (Figure 4).

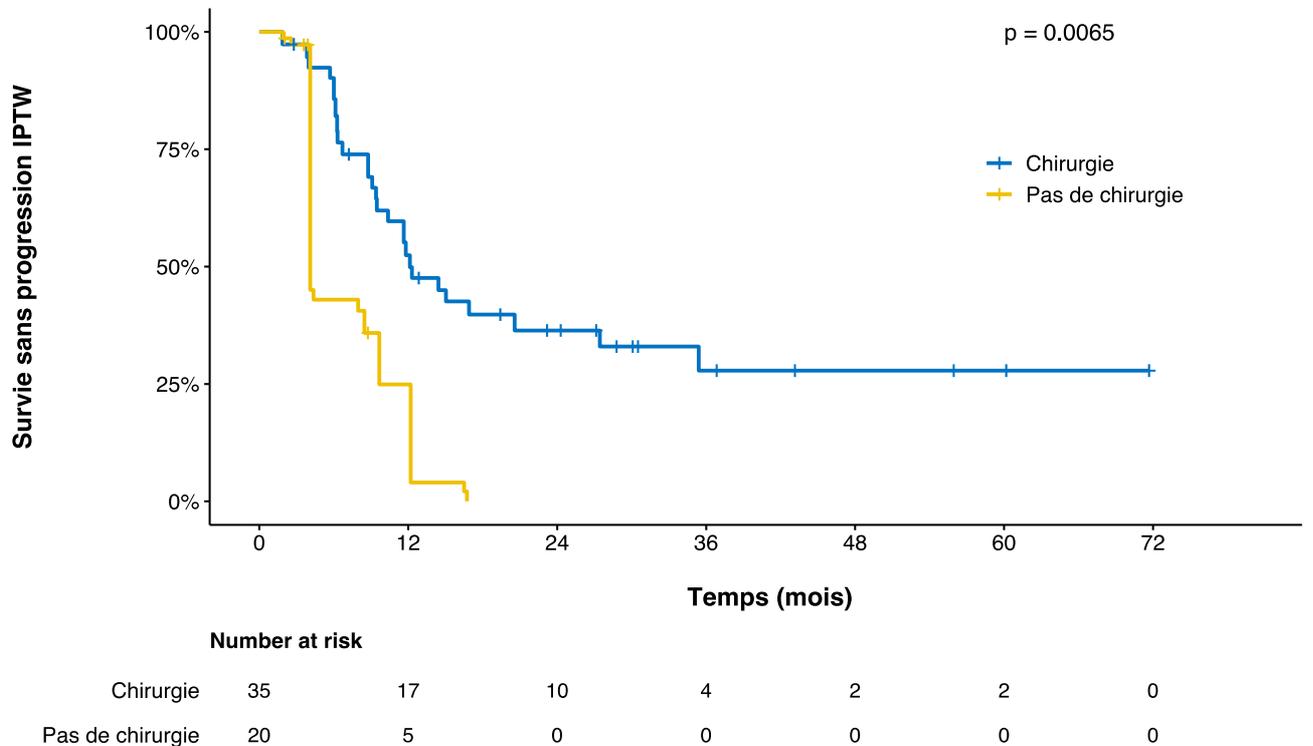
Figure 4 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SSP en analyse univariée.



p est significatif si $< 0,05$

Après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW), la différence restait significative sur la SSP en faveur du groupe traité par chirurgie avec HR=0,33 [IC 0,21-0,54], (p = 0,0065) (Figure 5).

Figure 5 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SSP, après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW).



p est significatif si < 0,05

IV) Survie globale (SG)

Au total, 31 patients (57 %) étaient décédés au cours du suivi.

La médiane de SG était de 18,7 mois [14,7-NA]. Le taux de SG à 1 an et 2 ans était respectivement de 68 % [57-82] et 35 % [23-52].

En analyse univariée, les facteurs associés au risque de décès étaient l'âge (HR=1,06 (1,02 ;1,10) et p=0.03), le score ASA > 2 (HR=2,74 (1,16 ;6,47) et p=0.022), le score ECOG-PS > 2 (HR=2,57 (1,20 ;5,54) et p=0,016), l'HTA (HR=0,37 (0,18 ;0,78) et p=0,009), l'antécédent de cardiopathie ischémique (HR=0,30 (0,14 ;0,64) et p=0,002), le stade cN3 (HR=3,06 (1,25 ;7,47) et p=0,014), les ganglions de plus de 10 mm (HR=2,70 (1,32 ;5,54) et p=0,007) et l'absence de chirurgie (HR=3,61 ; [1,7-7,7] ; p=0,01) (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des patients décédés ou non en fonction des caractéristiques de la population.

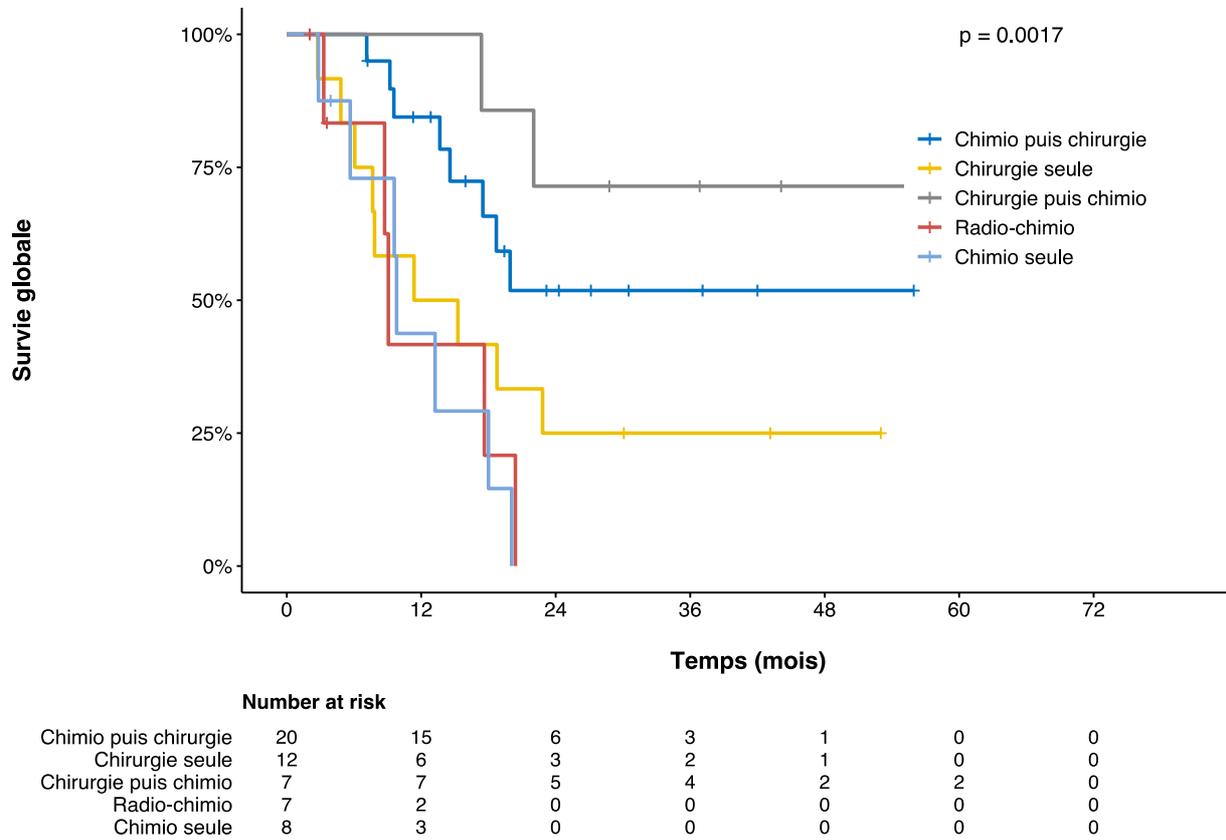
Survie globale	Pas décès (n=23)	Décès (=31)	HR	p.ratio
Age	65.5 [62.0;71.7]	75.5 [65.6;80.7]	1.06 [1.02;1.10]	0.003
Sexe				
homme	21 (91.3%)	23 (74.2%)	Ref.	Ref.
femme	2 (8.70%)	8 (25.8%)	1.86 [0.83;4.17]	0.134
ASA				
1	15 (65.2%)	8 (32.0%)	Ref.	Ref.
2	6 (26.1%)	15 (60.0%)	2.74 [1.16;6.47]	0.022
3	2 (8.70%)	2 (8.00%)	17.4 [3.06;99.2]	0.001
Score ECOG-PS				
1	19 (82.6%)	17 (54.8%)	Ref.	Ref.
2	3 (13.0%)	11 (35.5%)	2.57 [1.20;5.54]	0.016
3	1 (4.35%)	3 (9.68%)	19.8 [4.77;82.1]	<0.001
Diabète				
oui	5 (21.7%)	9 (29.0%)	Ref.	Ref.
non	18 (78.3%)	22 (71.0%)	0.76 [0.35;1.65]	0.485
HTA				
oui	8 (34.8%)	20 (64.5%)	Ref.	Ref.
non	15 (65.2%)	11 (35.5%)	0.37 [0.18;0.78]	0.009
Atcd cardio-vasculaire				
oui	4 (17.4%)	11 (35.5%)	Ref.	Ref.
non	19 (82.6%)	20 (64.5%)	0.30 [0.14;0.64]	0.002
Atcd urologique				
oui	4 (17.4%)	9 (29.0%)	Ref.	Ref.
non	19 (82.6%)	22 (71.0%)	0.90 [0.41;1.95]	0.783
Infiltration d'emblée				
oui	19 (82.6%)	23 (74.2%)	Ref.	Ref.
non	4 (17.4%)	8 (25.8%)	1.08 [0.48;2.41]	0.856

Atcd BCGthérapie				
oui	3 (13.0%)	4 (12.9%)	Ref.	Ref.
non	20 (87.0%)	27 (87.1%)	1.15 [0.40;3.29]	0.792
RTUV complète				
oui	15 (65.2%)	18 (58.1%)	Ref.	Ref.
non	8 (34.8%)	13 (41.9%)	1.14 [0.56;2.33]	0.722
Stade cN+				
cN1	13 (56.5%)	9 (29.0%)	Ref.	Ref.
cN2	6 (26.1%)	11 (35.5%)	1.89 [0.78;4.59]	0.157
cN3	4 (17.4%)	11 (35.5%)	3.06 [1.25;7.47]	0.014
Nombre de ganglions				
1	11 (47.8%)	11 (35.5%)	Ref.	Ref.
≥2	12 (52.2%)	20 (64.5%)	1.42 [0.68;2.97]	0.349
Taille des ganglions (mm)				
≤10	19 (82.6%)	17 (54.8%)	Ref.	Ref.
>10	4 (17.4%)	14 (45.2%)	2.70 [1.32;5.54]	0.007
Traitements				
Chimio puis chirurgie	12 (52.2%)	8 (25.8%)	Ref.	Ref.
Chirurgie seule	3 (13.0%)	9 (29.0%)	2.30 [0.89;5.97]	0.087
Chirurgie puis chimio	5 (21.7%)	2 (6.45%)	0.47 [0.10;2.22]	0.339
Radio-chimio	2 (8.70%)	5 (16.1%)	4.11 [1.33;12.8]	0.014
Chimio seule	1 (4.35%)	7 (22.6%)	4.42 [1.57;12.4]	0.005
Chirurgie				
oui	20 (87.0%)	19 (61.3%)	Ref.	Ref.
non	3 (13.0%)	12 (38.7%)	3.61 [1.70;7.66]	0.001

ASA American Society of Anesthesiologists, ECCOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Statue, BCG Bacille de Calmette et Guérin, RTUV Résection trans-uretrale de vessie, cN+ atteinte des ganglions pelviens
p est significatif si < 0,05

Il existait une différence significative de SG en fonction du traitement proposé avec une meilleure SG pour les patients traités par une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire que ceux traités par une chirurgie seule, une chimiothérapie seule ou une radio-chimiothérapie ($p = 0,0017$) (Figure 6).

Figure 6 : Comparaison des différentes alternatives thérapeutiques sur la SG en analyse univariée.

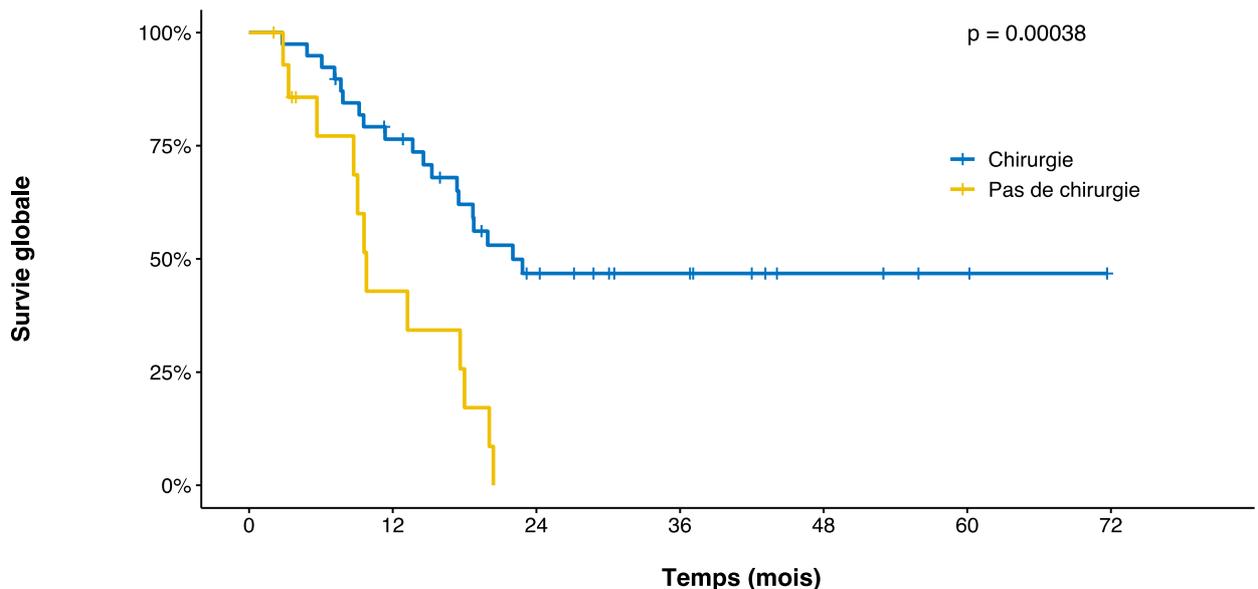


p est significatif si $< 0,05$

Sur les 39 patients opérés, 19 (49 %) sont décédés alors que sur les 15 patients qui n'ont pas été opérés, 12 (80 %) sont décédés lors du suivi.

La SG était significativement meilleure dans le groupe des patients traités par chirurgie avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire par rapport aux patients traités sans chirurgie : médiane de SG 22 mois versus 9,8 mois, $p < 0,01$ (Figure 7).

Figure 7 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SG en analyse univariée.

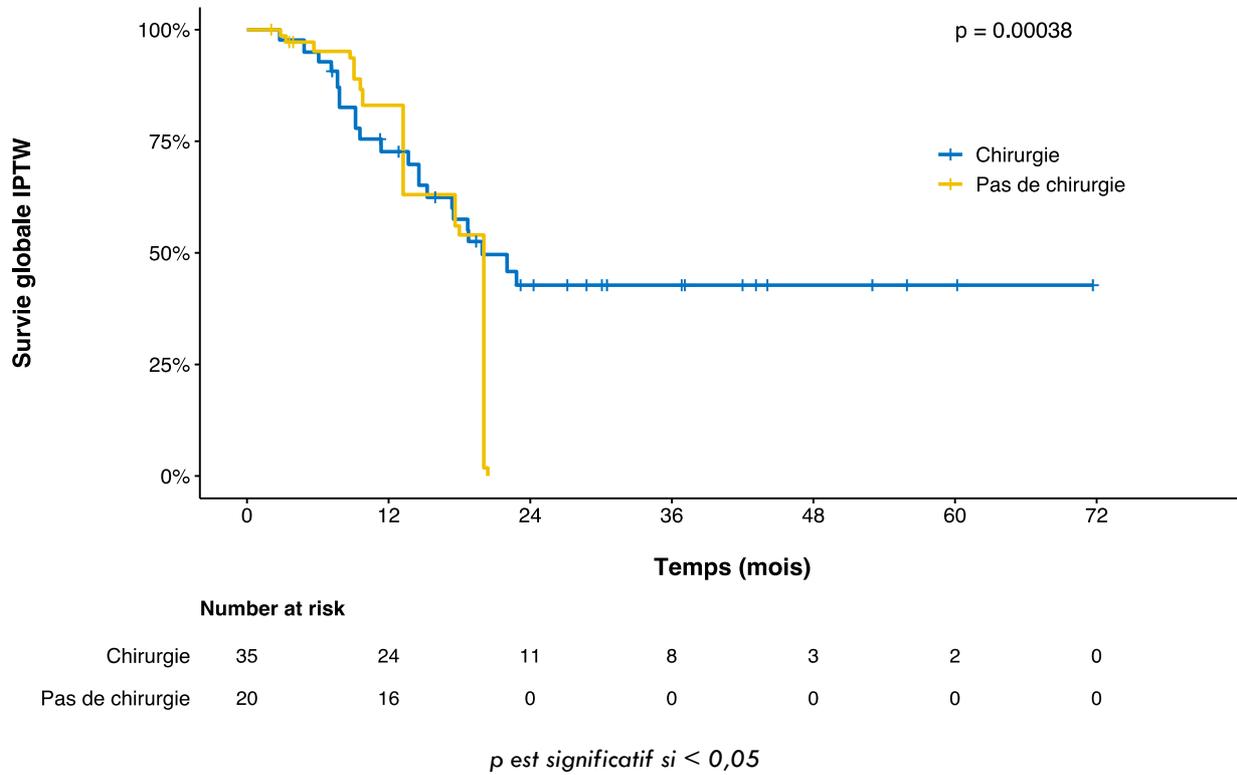


		Number at risk						
		0	12	24	36	48	60	72
Chirurgie	39	28	14	9	4	2	0	
Pas de chirurgie	15	5	0	0	0	0	0	

p est significatif si $< 0,05$

Après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW), la différence restait significative sur la SG en faveur du groupe traité par chirurgie avec HR=0,54 [IC 0,34-0,88] ($p = 0,00038$) (Figure 8).

Figure 8 : Comparaison du groupe chirurgie vs sans chirurgie sur la SG, après ajustement sur la probabilité inverse de recevoir le traitement (IPTW).



V) Etude de sous-groupes

1) Le bras intervention chirurgicale

Sur les 39 patients opérés, 20 patients (51%) ont reçu un traitement combiné par chimiothérapie première suivie d'une chirurgie (Tableau 2). Sur ces 20 patients, 8 patients (40 %) sont décédés lors du suivi d'au moins 2 ans (Tableau 4).

Treize patients (65 %) étaient sans atteinte ganglionnaire sur la pièce d'anatomo-pathologie (ypN0) dont 7 patients (35 %) n'avaient plus de maladie résiduelle infiltrante (\leq ypT1N0). Cinq patients (25 %) n'avaient pas de cancer résiduel sur la pièce d'anatomo-pathologie (ypT0N0), dont 3 étaient initialement de stade cN1 et 1 de stade cN2. Aucun n'a reçu de chimiothérapie adjuvante, 4 patients sur les 7 (\leq ypT1N0) étaient en rémission complète et 3 sont décédés à plus de 2 ans de suivi.

Six patients avaient la persistance d'une tumeur infiltrante sans atteinte ganglionnaire sur la pièce d'anatomo-pathologie après la chimiothérapie première (\geq ypT2N0) : 1 a reçu une chimiothérapie adjuvante, 4 ont présenté des métastases à 1 an, 2 patients étaient en rémission complète à plus de 2 ans et 2 patients sont décédés à 2 ans de la chirurgie. Sept patients avaient des ganglions atteints sur la pièce d'anatomo-pathologie après la chimiothérapie première (ypN+), 1 patient a reçu une chimiothérapie adjuvante, 5 ont progressé dans l'année et 3 sont décédés moins de 18 mois après la chirurgie (Tableaux 3 et 4).

Sur les 39 patients opérés, 19 patients (49 %) ont été opérés d'emblée sans chimiothérapie première dont 12 patients n'ont eu qu'une chirurgie seule sans chimiothérapie adjuvante et 7 patients ont eu une chirurgie d'emblée suivie une chimiothérapie adjuvante (Tableau 2). Sur ces 19 patients cN+ opérés sans chimiothérapie première, 5 (26 %) étaient pN0 sur la pièce opératoire.

Sur les 12 patients opérés d'emblée sans chirurgie adjuvante, 6 patients (50 %) étaient cN1, 5 cN2, 1 cN3 et 10 patients avaient une atteinte ganglionnaire de moins de 10 mm. Sur la pièce opératoire, 5 patients étaient pN0, 2 pN1, 3 pN2, 1 pN3 et 1 pNx (car envahissement loco-régional important) dont 1 patient n'avait pas de maladie résiduelle infiltrante (\leq pT1N0) et tous les autres avaient une maladie infiltrante (\geq pT2N0). Pour ces 12 patients, 9 patients ont eu une progression métastatique et 9 patients sont décédés en moins de 2 ans après la chirurgie (Tableaux 3 et 4).

Neuf patients (23 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante, dont 2 patients qui avaient reçu une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie (Tableau 2).

Parmi eux, tous les patients avaient une atteinte pN+ associée à une tumeur invasive sur la pièce d'anatomo-pathologie (\geq pT2), sauf un patient qui était ypN0 mais avec une tumeur résiduelle infiltrante (ypT3a). Trois patients ont présenté des variants morphologiques sur la pièce opératoire avec des contingents sarcomatoïde, micro-papillaire et neuroendocrine. Quatre patients ont été en progression métastatique, 3 sont décédés et 5 ont été en rémission complète à plus de 2 ans de suivi (Tableaux 3 et 4).

2) Le bras sans intervention chirurgicale

Sur les 15 patients qui n'ont pas été opérés, 7 (47 %) ont reçu une radio-chimiothérapie (Tableau 2). Parmi eux, 4 patients avaient plus de 80 ans, 4 patients avaient une atteinte étendue cN3 et 2 une atteinte cN2. Quatre patients ont progressé et 5 sont décédés (Tableaux 3 et 4).

Sur les 15 patients qui n'ont pas été opérés, 8 (53 %) ont reçu un traitement par une chimiothérapie exclusive (Tableau 2). Parmi eux, 2 patients avaient plus de 80 ans, 5 patients avaient une atteinte étendue cN3 et 2 une atteinte cN2 avec le plus souvent une progression rapide de la maladie ou une altération importante de l'état général. Sept patients ont progressé et 7 sont décédés (Tableaux 3 et 4).

DISCUSSION

DISCUSSION

1) Une entité nosologique particulière traitée par une approche multimodale

Ces dernières années, des avancées ont eu lieu concernant la biologie et le traitement des TVIM localement avancées et métastatiques, avec l'identification de sous-types histologiques distincts de la maladie, des altérations génétiques somatiques récurrentes, représentant de nouvelles cibles thérapeutiques ; comme le blocage des points de contrôle immunitaire (PD-1, PDL-1) reconnu comme stratégie de traitement efficace (53,54).

Malgré toutes ces avancées thérapeutiques, la population cN+ est mal connue avec peu de données spécifiques dans la littérature et des stratégies thérapeutiques basées sur peu de données fiables, à cause du manque d'études prospectives randomisées pour ces patients. Les études sur la population cN+ sont limitées à de petites séries multi-institutionnelles (44–51).

Avant 2017 et la nouvelle classification du AJCC classant les cN+ dans le stade III et non plus dans le stade IV avec les patients métastatiques, la population cN+ était incluse dans des études randomisées sur les TVIM cM+ pour comparer les différents protocoles de chimiothérapie de première ligne, alors qu'il n'y a pas d'étude qui compare la chimiothérapie exclusive aux autres stratégies thérapeutiques pour les patients cN+. De plus, la population cM+ n'a pas le même pronostic que la population cN+, avec une médiane de survie à 14 mois et une survie globale et sans progression à 5 ans respectivement entre 10 et 15 % et 10 et 11 %. Les résultats d'analyse de sous-groupe comparant les patients cM+ et cN+, ont montré que le stade cN+ était un facteur pronostique moins défavorable sur la survie globale et la survie sans progression que les patients cM+, avec respectivement un HR = 1,88 (IC 95 % = 1,49–2,38) et un HR = 1,58 (IC 95% = 1,26–1,99) (55).

Des études randomisées se sont aussi intéressées aux TVIM localement avancées (pT3, pT4 et cN+) pour comparer les différents protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante et ont donc traité tous les cN+ par une chirurgie, alors que la chirurgie n'a pas montré sa supériorité sur une autre stratégie thérapeutique pour les patients cN+. De plus, pour les TVIM localement avancées, les populations cN0 et cN+ n'ont pas le même pronostic. Une étude en 2001, sur 1 054 patients opérés sans chimiothérapie néo-adjuvante, a montré que le stade pN+ était défavorable par rapport au pN0 avec une survie sans récurrence à 5 ans, de 62 % pour les pT3b, 50 % pour les pT4 et 35 % pour les pN+ (56). Dans des études, l'agressivité de certaines TVIM cN+ ont entraîné un nombre important d'exclusion de patients après randomisation car ces patients cN+ ne pouvaient plus être opérés et devaient poursuivre la chimiothérapie à cause d'une progression métastatique précoce (57).

Ces inclusions de patients cN+ avec des patients cM+ et cN0 sont dommageables pour le pronostic de certains patients cN+ avec des formes moins agressives qui reçoivent une chimiothérapie palliative alors que des patients avec des formes plus agressives sont opérés avec une morbi-mortalité non négligeable sans les bénéfices de la chirurgie.

Pour toutes ces raisons, la population cN+ est une **entité nosologique particulière**. En effet, il s'agit d'une maladie loco-régionale agressive à risque de progression plus important que les stades

localisés mais moins défavorable que les stades métastatiques et dont la rémission complète est possible pour certains patients cN+.

Le cc-AFU recommande une **approche multimodale**, avec une chimiothérapie première. Il s'agit d'une chimiothérapie d'induction qui n'est pas néo-adjuvante : la prise en charge post-chimiothérapie doit être discutée au cas par cas, en fonction de l'extension tumorale et de la réponse thérapeutique. Le cc-AFU propose également une cystectomie totale avec curage chez les patients en réponse complète sur les ganglions pelviens (cN0) à la TDM TAP de réévaluation après chimiothérapie d'induction et ce quelle que soit la masse résiduelle vésicale (4).

Dans notre étude, le suivi médian des patients était de 16,6 mois (8,82-24,0) avec une médiane de survie de 19 mois, une survie globale à 2 ans de 35 % et une survie sans progression à 2 ans de 31 %.

Dans la littérature, les patients avec une atteinte cN+ ont des médianes de survie globale comprises entre 13 et 18 mois. La survie globale à 5 ans, reste faible et variable entre 10 et 60 %, malgré un traitement par une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire (58,59).

Ces chiffres montrent l'hétérogénéité de cette population qui a une maladie agressive, avec des résultats variables d'une étude à l'autre. Cette population est distincte des patients atteints de maladies cN0 et cM+. En outre, au sein de cette population cN+, les patients ont probablement des pronostics différents. Il est donc nécessaire de mieux les sélectionner par des critères de sélection fiables pour adapter les stratégies thérapeutiques.

2) Les critères de sélection des patients à risque d'agressivité

Malgré le fait que l'atteinte cN+ soit curable pour certains patients et pouvant bénéficier d'un traitement local, d'autres formes tumorales sont plus agressives et doivent être identifiées pour leur proposer d'autres stratégies thérapeutiques.

Les patients cN+ présentent une grande hétérogénéité dans les résultats de la littérature probablement liée aux critères de sélection des patients et à l'agressivité des TVIM cN+. Certains facteurs prédictifs ont été mis en évidence dans la littérature pour cette population.

Dans notre étude, en analyse univariée, les facteurs associés au risque de décès étaient l'âge, le score ASA > 2, le score ECOG-PS > 2, l'HTA, l'antécédent de cardiopathie ischémique, le stade cN3, les ganglions de plus de 10 mm et l'absence de chirurgie.

Dans la littérature, pour les patients atteints d'une TVIM cN+, le facteur prédictif pré-opératoire le plus important pour la survie globale est le stade cN (cN1, cN2 ou cN3). Dans une série de patients cN+ publiée en 2016, après une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie, le stade cN+ était un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie avec un taux de réponse complète et partielle de 56 % pour les cN1, 39 % pour les cN2 et 39 % pour les cN3 (p= 0,03) (50).

Ces résultats montrent que l'étendue de l'atteinte ganglionnaire (cN+) est un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie première. Néanmoins, il n'y a pas dans la littérature, d'étude qui

évalue après stratification sur le stade cN+ les différents résultats oncologiques selon les stratégies thérapeutiques.

Cependant, la classification du stade cN+ dépend actuellement de l'imagerie morphologique (TDM et IRM), qui présente des sensibilités et spécificités disparates selon les études qui varient respectivement entre 30 et 53 % et entre 68 et 100 % pour l'uro-TDM (60,61) et de 56 % et 94 % pour l'IRM d'après une méta-analyse récente (19). Une étude en 2018, a montré que l'imagerie morphologique n'était pas optimale pour la détection des cN+ avec une sensibilité de 18 % et une spécificité de 96 %. Les auteurs ont conclu que le stade cN+ diagnostiqué à l'imagerie morphologique n'était pas assez fiable pour être un facteur pronostique dans cette population (62). De nombreuses études concordantes montrent pour les séquences d'imagerie fonctionnelle de diffusion (DWI) à l'IRM une corrélation entre le coefficient ADC et le grade cellulaire des lésions (21,63).

La TEP-FDG/TDM avant cystectomie a été évaluée dans une méta-analyse publiée en 2019 et semble équivalente à l'imagerie morphologique avec une sensibilité de l'ordre de 56 à 57 % et une spécificité d'environ 92 à 95 % (22). La TEP-FDG/IRM est en cours d'évaluation pour la détection des cN+ avec des résultats encourageants (17).

Dans notre étude, l'évaluation du stade cN+ reposait uniquement sur des critères morphologiques en imagerie (TDM ou IRM). Nous n'avons pas utilisé en routine la TEP-FDG/TDM, TEP-FDG/IRM ni la biopsie ganglionnaire qui sont actuellement non recommandées. Les 5 patients (26 %) traités d'emblée par chirurgie qui n'avaient pas de ganglions envahis sur la pièce d'anatomo-pathologie (pN0) montre le **risque de faux positifs**. Néanmoins, le risque de réaliser un curage ganglionnaire partiel est aussi possible. Le risque de faux négatif n'est donc pas négligeable dans ce contexte de chirurgie qui peut être difficile localement et techniquement.

En 2016, D. Galsky et al., ont retrouvé 5 % de pN0 sur les 741 patients cN+ opérés d'emblée. Alors que T.J.N.Hermans et al, ont retrouvé 26 % de pN0 sur les 262 patients cN+ opérés sans chimiothérapie première (40,64).

Cela souligne la difficulté de distinguer formellement par l'imagerie un ganglion avec un envahissement tumoral d'une adénopathie réactionnelle secondaire aux réactions immunologiques et inflammatoires loco-régionales provoquées par la tumeur elle-même. L'imagerie fonctionnelle et moléculaire pourraient être une solution pour classer avec plus de spécificité les patients selon leur stade cN+ et donc de ce fait améliorer la sélection des patients et adapter leur prise en charge en fonction du stade cN+.

Dans de nombreuses études, après chirurgie, la réponse complète à la chimiothérapie première (ypT0N0) est le facteur pronostique le plus important pour la survie des patients atteints d'une TVIM mais aussi les stades ypT0 par rapport aux ypT+ et ypN0 par rapport aux ypN+ (47,65–67).

Dans notre étude, 5 patients (25 %) ont eu une réponse complète à la chimiothérapie première (ypT0N0) et avaient une meilleure survie globale et survie sans progression par rapport aux patients avec une TVIM ypN+.

Dans une série multi-institutionnelle de 304 patients provenant de 19 centres américains et européens, les auteurs ont rapporté une survie globale médiane de 23 mois, lorsqu'elle était stratifiée sur les résultats d'anatomo-pathologie de la pièce de cystectomie, la survie médiane n'avait pas encore été atteinte pour les ypT1N0, 45 mois pour les ypT2-4aN0 et 14 mois pour les ypN1-3 (68).

Une étude récente publiée en 2019 dans *Urologic Oncology*, a montré que pour cette population cN+ traitée par une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie, le facteur pronostique le plus fortement associé à une amélioration de la survie globale était le stade ypN. Ils ont donc proposé un score de risque simplifié qui classe les patients en groupes selon le stade cN+ et ypTN (69).

Ces résultats montrent que les facteurs pronostiques pour la population cN+ dépendent de critères radiologiques morphologiques qui pourraient être améliorés par le développement de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire et de critères d'anatomo-pathologie basés sur le stade pTNM et pourraient être aussi améliorés par le développement de critères basés sur les sous-types histologiques et moléculaires d'après la nouvelle classification consensuelle de 2019 (cf. Chapitre Classification moléculaire). De plus, les critères anatomo-pathologiques pourraient être utilisés au moment du diagnostic sur les copeaux de résection, même si un risque de n'avoir qu'une partie tumorale n'est pas négligeable, pour adapter les stratégies thérapeutiques de première intention.

Le développement d'outils diagnostiques pour détecter les facteurs pronostiques nous permettrons de sélectionner les patients avec des facteurs favorables et qui pourront bénéficier d'un traitement local par chirurgie, dans cette population cN+.

3) L'intérêt de la chirurgie et ses limites

La difficulté pour cette population cN+ est de poser l'indication chirurgicale qui doit être basée sur des critères de sélection orientant vers des formes moins agressives et probablement avec moins de risque d'avoir des micro-métastases lors de la chirurgie.

De plus, il est nécessaire de peser la **balance bénéfico-risque** qui doit comprendre à la fois le risque de morbi-mortalité non négligeable d'un traitement local notamment pour les patients âgés et le risque de morbi-mortalité d'une abstention thérapeutique locale pour des tumeurs à risque de progression important.

La chirurgie est associée à une mortalité non négligeable, comme l'ont montré K.E. Marqueen et al. en 2019, en se basant sur la base de données américaine de 2002 à 2013, sur 7 922 patients, 25 % des patients avaient un taux de mortalité à 90 jours de 14 % (IC 95 % = 12,5-15,6). Les critères de sélection qui caractérisaient le sous-groupe à risque élevé étaient un âge de > 80 ans, un stade tumoral > pT3, un score de Charlson = 1 et d'avoir été opéré dans un centre de faible volume (< 5 cystectomies par an) (70).

Il existe également un risque important de complications post-opératoires estimé à 60 % d'après l'étude de B.H. Bochner publiée en 2015, comparant la chirurgie robotique à la chirurgie ouverte, les complications de grade 2 à 5 à 90 jours étaient respectivement de 62 % et 66 % (IC 95 % = -21 % à -13 %; $p = 0.7$) (71).

Cependant, le **traitement local** joue un rôle majeur dans le pronostic des TVIM.

Le traitement local par chirurgie pour les TVIM localisées a montré une supériorité par rapport à l'abstention thérapeutique sur la survie spécifique à 5 ans, respectivement de 48 % (IC 95 % = 36-60 %) et de 5 % (IC 95 % = 1-12 %) ($p < 0,001$) (72).

JP. Stein et al ont montré dans un article publié dans le Journal of Clinical Oncology en 2001, sur 1 054 patients atteints d'une TVIM localement avancée, opérés sans chimiothérapie pré-opératoire, que la survie sans récurrence à 5 ans était de 34 % pour les pN+ (26). Ces résultats montrent que la chirurgie seule est un traitement efficace pour une partie de la population cN+ dans cette étude.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude spécifique sur la population cN+ comparant la chirurgie à d'autres stratégies thérapeutiques, c'est pour cette raison que nous avons réalisé cette étude rétrospective dans notre institution.

Dans notre étude portant sur 54 patients atteints d'une TVIM cN+, nous avons montré que le traitement chirurgical, avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire était associé à de meilleurs résultats en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à l'absence de traitement chirurgical. De plus, nous avons montré que le contrôle durable de la maladie était possible pour un sous-groupe de patients. Dans notre série, 15 patients sur 19 (79 %) en rémission depuis plus de 2 ans ont été traités par une cystectomie.

Ces résultats montrent que pour un certain nombre de patients cN+ sélectionnés, le traitement chirurgical doit être réalisé pour diminuer le risque de progression de la maladie et de décès.

Dans notre étude, 39 patients (72 %) ont bénéficié d'un traitement local par chirurgie. Cette proportion est élevée par rapport aux données de la littérature. Elle doit être interprétée en tenant compte de la période d'inclusion récente, jusqu'en Décembre 2018, de la réalisation de protocole d'optimisation du pré-opératoire et une prise en charge adaptée aux personnes les plus fragiles.

Dans la littérature, A. Martini et al. ont montré à partir de la base de données suédoise, que moins de 50 % des TVIM ont bénéficié d'une chirurgie et plus récemment M.D. Galsky et al à partir de la base données américaine, que sur 1 739 patients atteints d'une TVIM cN+ 64 % ont bénéficié d'une chirurgie (72,73).

Il existe peu de données spécifiques dans la littérature comparant radiothérapie seule à d'autres stratégies thérapeutiques pour les cN+ notamment à cause des difficultés de recrutement (74). Une étude de 1997, montre l'absence de supériorité de l'association radiothérapie pré-opératoire suivie d'une chirurgie par rapport à la chirurgie seule pour les TVIM avec une survie à 5 ans, respectivement de 43 % et de 53 % ($p = 0,23$) (56). Dans une étude randomisée de phase III publiée en 2012, N.D. James et al. ont montré que la radiothérapie seule était inférieure à la radiothérapie associée à la chimiothérapie avec une survie sans récurrence à 2 ans, respectivement de 54 et 67 % (75).

Le traitement local par chirurgie pour la population cN+ est efficace à condition qu'il n'y ait pas de micro-métastases à distance lors de l'intervention et donc permettre la rémission. Etant donné, l'agressivité tumorale des cN+ et que ces micro-métastases ne soient pas détectables, Il est préférable d'associer à la chirurgie une chimiothérapie péri-opératoire.

4) L'efficacité de la chimiothérapie péri-opératoire pour les patients sélectionnés

Dans notre étude, le traitement par une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire a de meilleurs résultats sur la SG et SSP qu'une radio-chimiothérapie, une chirurgie seule ou une chimiothérapie seule, mais l'analyse n'a pas été conçue pour comparer directement ces combinaisons de traitement.

La chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire est la stratégie thérapeutique la plus décrite dans les études pour la population cN+, la comparant au traitement chirurgical seul. MD. Galsky et al. en 2016, ont montré que la survie globale à 5 ans pour la chimiothérapie seule, la chirurgie seule, la chimiothérapie suivie d'une chirurgie et la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante était de 14% (IC 95% = 11 à 17%), 19% (15 à 24%), 31% (25 à 38%) et 26% (21 à 34%), respectivement (73). Ces résultats montrent les meilleurs résultats de la chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire par rapport à une chimiothérapie seule ou une chirurgie seule pour la population cN+.

a) La chimiothérapie première

La chimiothérapie première présente des avantages pratiques pour les patients atteints d'une TVIM cN+. Elle peut permettre de diminuer le risque de micro-métastases à distance lors de la chirurgie, d'éviter la réalisation d'une chirurgie pour les patients progressant précocement lors de la chimiothérapie première, d'éviter de faire prendre le risque au patient de devenir non éligible à la chimiothérapie adjuvante suite à des complications secondaires à la chirurgie (état général altéré, insuffisance rénale ou cardiaque) et de faciliter la chirurgie en diminuant la masse tumorale loco-régionale, les risques de marges positives et de complications, tout en favorisant de meilleurs résultats fonctionnels.

T.J.N.Hermans et al., en 2016, ont montré le bénéfice de la chimiothérapie première suivie d'une chirurgie et l'importance d'une réponse complète à la chimiothérapie première pour les patients atteints d'une TVIM cN+. La survie globale à cinq ans pour les ypT0N0 était favorable (79 à 81 %) et les patients ypN+ avaient des résultats significativement meilleurs que les pN+ n'ayant pas reçu de chimiothérapie première (64).

Cela souligne l'importance de la réponse individuelle à la chimiothérapie première suivie d'une chirurgie pour la survie globale des patients cN+.

Ces résultats sont retrouvés aussi dans notre analyse de sous-groupe, 13 patients sur 20 (65 %) traités par chimiothérapie première suivie d'une chirurgie n'avaient plus d'atteinte ganglionnaire tumorale sur la pièce d'anatomo-pathologie (ypN0) dont 5 patients (25 %) avaient eu une réponse complète à la chimiothérapie première (ypT0N0) et avaient de meilleures SG et SSP après la chirurgie par rapport aux patients ypN+ et ypT+.

En 2015, H. Zargar et al., ont montré que sur 304 patients avec une TVIM classée cN1-3, 48 % des patients étaient ypN0, 24 % étaient ypT0 et 14 % étaient ypT0N0 après une chimiothérapie première (68).

Cela montre que les TVIM cN+ sont une maladie agressive à risque de progression mais qu'elle reste chimio-sensible, avec des réponses complètes qui permettent alors de diminuer après la chirurgie le risque de progression de la maladie et de décès.

b) La chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie première a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante reste débattue. Plusieurs essais randomisés, dont une étude publiée en 2015, n'a pas réussi à démontrer le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie différée à la récurrence pour les tumeurs pT3-T4 ou pN+ (76). Alors que, M.D. Galsky et al. en 2016, ont montré une supériorité de la chimiothérapie adjuvante par rapport à l'abstention thérapeutique post-cystectomie pour les patients pT3-T4 et cN+ avec une augmentation de la survie globale avec un HR = 0,70 (IC = 0,64-0,76) mais les auteurs ont conclu que la chimiothérapie suivie d'une chirurgie reste l'approche à privilégier avec un niveau de preuve plus élevé (40).

D'un point de vue pratique, l'approche adjuvante permet de sélectionner les patients présentant le risque le plus élevé de récurrence en fonction du stade pTNM sur la pièce d'anatomo-pathologie. Elle permet aussi de choisir la chimiothérapie la plus adaptée (en fonction des variants morphologiques, immunologiques et moléculaires). Cependant, l'administration d'une chimiothérapie après une cystectomie totale, peut être plus difficilement tolérable secondairement aux complications opératoires, voir même contre-indiquée selon la fonction rénale post-opératoire et l'état général du patient.

Dans un essai randomisé comparant la chimiothérapie néo-adjuvante à adjuvante, 97 % des patients du groupe néo-adjuvant ont reçu au moins deux cycles de chimiothérapie, tandis que seulement 77 % des patients du groupe adjuvant ont reçu au moins deux cycles (77).

Le cc-AFU recommande que la chimiothérapie adjuvante peut être proposée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomo-pathologique et notamment le stade pT3 et pT4, le statut ganglionnaire N+ et les marges chirurgicales positives (4)

Dans notre étude, les résultats sont en faveur de la chimiothérapie adjuvante avec 5 patients sur 9 (56 %) présentant des facteurs de mauvais pronostic sur la pièce d'anatomo-pathologie (variants agressifs ou stade supérieur ou égale à pT3aN1) et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante étaient en rémission complète à 2 ans.

Les facteurs prédictifs de bon ou mauvais répondeur à la chimiothérapie adjuvante ne sont pas encore complètement identifiés.

Comme l'ont montré, W. Kassouf et al. en 2009, pour un sous-groupe de patients ypN+, la chimiothérapie adjuvante améliore la survie globale et sans progression. Ils n'ont pas mis en évidence de facteurs prédictifs (le nombre de ganglions positifs, le nombre total de ganglions sur la pièce, la densité des ganglions ou l'étendue de la tumeur primitive pelvienne) dans la population pN+ (78).

Afin d'optimiser le contrôle local, l'étude Bladder ART, qui est une étude de phase II randomisée française en cours, évalue l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante chez les patients ayant une TVIM à haut risque de récurrence après cystectomie totale avec un curage des ganglions pelviens.

Les patients pouvant bénéficier efficacement d'un traitement combinant une chirurgie et une chimiothérapie péri-opératoire à visée curative dans la population cN+ sont ceux avec des formes moins agressives, en bon état général et avec peu de comorbidités mais des alternatives sont possibles pour les autres patients avec des atteintes cN+.

5) Quid des autres stratégies thérapeutiques

Dans notre étude, les patients traités par une chirurgie, avec ou sans une chimiothérapie péri-opératoire, étaient significativement plus jeunes, avaient un meilleur score ECOG-PS, étaient plus fréquemment cN1, avec des ganglions plus petits (≤ 10 mm), que ceux non opérés.

Le traitement par une radio-chimiothérapie avait des résultats moins favorables que la chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire, probablement à cause de l'état général de ce groupe de patients présentant des atteintes plus agressives cN+ et d'un nombre important de RTUV incomplètes (40 %). En effet, les facteurs de bonne réponse à la radio-chimiothérapie pour les TVIM cN0 sont les tumeurs unifocales, de stade T2 maximum, sans CIS, sans hydronéphrose et réséquées entièrement (79). Comme l'ont montré, Giacalone et al. en 2017, le stade tumoral et la RTUV complète ou incomplète étaient des facteurs influençant la réponse complète à la radio-chimiothérapie (43).

Dans la littérature, la radio-chimiothérapie est peu évaluée dans la population cN+. Dans quelques études, elle est comparée à la chimiothérapie seule mais elle est indiquée préférentiellement pour les patients à haut risque de récurrence avec des résultats défavorables. W. Haque et al. en 2017, sur la base de données américaine, ont montré une augmentation de survie globale pour les patients cN+ traités par une radio-chimiothérapie par rapport à ceux par une chimiothérapie seule, avec respectivement une médiane de survie globale de 19 et 14 mois ($p < 0,001$) et les patients traités par une radio-chimiothérapie avaient des formes de cN+ plus agressives (80).

Ces résultats montrent que la radio-chimiothérapie peut être une alternative thérapeutique à la chimiothérapie première associée à une chirurgie pour des patients mieux sélectionnés dans les études avec des facteurs pronostiques favorables. En outre, elle a l'avantage de proposer une stratégie de préservation vésicale qui pourrait être prolongée par une radio-chimiothérapie de consolidation ou d'autres traitements conservateurs (instillations, résections) si le patient est en réponse complète ou partielle au bilan de réévaluation. Il serait intéressant de réaliser une étude, pour les patients cN+, qui compare un bras de traitement avec des patients recevant une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie de consolidation et un bras de patients traités par une radio-chimiothérapie première puis de consolidation ou d'autres traitements conservateurs (instillations ou résections) pour les bons répondeurs.

Une étude originale a été publiée en 2015 pour les cN+, avec un protocole combinant une chimiothérapie à haute concentration de cisplatine directement injectée dans les artères à destination vésicale par un cathéter à double ballonnet placé dans l'artère iliaque interne, associée à une hémodialyse concomitante et suivie d'une radiothérapie externe de 60 Gy sur la vessie. Les résultats ont retrouvé une réponse clinique de 73 % (complète: 35 % et partielle: 17 %) avec une survie globale et sans récurrence à 5 ans de 54 % et 52 % respectivement (81).

La chimiothérapie exclusive est peu étudiée spécifiquement pour les patients cN+ car ils sont soit opérés et comparés sur l'efficacité d'une chimiothérapie péri-opératoire soit inclus avec les patients cM+ et donc évalués dans des sous-groupes de patients avec les biais inhérents de ce type d'analyse.

Dans notre étude, pour les patients traités par une chimiothérapie exclusive, les résultats défavorables reflétaient l'hétérogénéité de cette population cN+, pour qui la chimiothérapie seule était l'approche thérapeutique recommandée en rapport soit à leur état général altéré, l'agressivité loco-régionale de l'atteinte cN+ ou la mauvaise réponse objective radiologique obtenue après la chimiothérapie première.

Ces résultats montrent que dans la population cN+, un sous-groupe de patients de bon pronostic est proche du pronostic des patients cN0 et peut être traité par une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire ou une radio-chimiothérapie et être en rémission, en revanche un autre sous-groupe de patients de mauvais pronostic doit surseoir au traitement local pour une autre stratégie thérapeutique systémique à visée palliative.

6) Les points forts et limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs points forts.

Les patients ont été sélectionnés consécutivement sur 5 ans avec comme seul critère de sélection le stade cN+, ce qui permet de diminuer le risque de biais de sélection et d'avoir des résultats plus représentatifs et généralisables à toute la population de patients atteints d'une TVIM cN+. Les différents stades de la maladie cN+ (cN1, cN2 et cN3) étaient représentés. Les patients avec une atteinte localement avancée sans atteinte ganglionnaire T3b ou T4 cN0, avec des ganglions extra-pelviens centimétriques ou des métastases à distance étaient exclus de l'étude.

Cette étude était monocentrique avec des données de vie réelle, ce qui permet d'avoir des indications thérapeutiques homogènes sur les 5 ans d'inclusion (en fonction du stade cN+, antécédents, score OMS, volonté du patient) et des protocoles comparables (modalités de la chimiothérapie première, adjuvante, radio-chimiothérapie, technique chirurgicale) pour les différentes stratégies thérapeutiques.

Pour l'analyse statistique, comme l'étude était rétrospective et de faible effectif, l'appariement n'était pas envisageable et l'analyse multivariée moins fiable à cause du faible effectif. Nous avons donc utilisé un score de propension qui permet d'estimer pour chaque patient, la probabilité d'être traité chirurgicalement après avoir été ajusté sur leur caractéristique initiale (âge, score OMS, cN+, nombre et tailles des ganglions atteints). La pondération inverse sur le score de propension (IPTW) a permis pour chaque patient d'obtenir une pondération inverse de la probabilité d'avoir le traitement, qui est estimée par le score de propension. Elle permet de réduire le poids de ceux qui avaient de fortes chances d'être traités et qui ont été traités et d'augmenter le poids de ceux qui avaient peu de chance d'être traités et qu'ils l'ont été. Ce faisant, après ajustement sur l'IPTW, les groupes traités et témoin sont rendus comparables.

Il y a des limites potentielles à notre analyse.

Le faible nombre de patients est une limite de l'étude car elle en diminue la puissance et donc la fiabilité des résultats. Néanmoins, les TVIM cN+M0 sont relativement peu fréquentes (moins de 7 % des TV).

La durée limitée de l'étude ne permet pas de comparer nos résultats à ceux de la littérature à long terme. La durée de recrutement sur 5 ans, nous paraissait suffisante pour des patients atteints d'une maladie agressive avec des médianes de survie de moins de 2 ans et aussi pour avoir des stratégies thérapeutiques comparables dans le temps.

Le groupe de patients opérés représente 72 % des patients de l'étude et avec majoritairement des facteurs pronostiques favorables par rapport aux patients non opérés, notamment pour ceux traités par une radio-chimiothérapie, ce qui est un biais dans l'analyse de nos résultats mais qui est le reflet de la pratique clinique actuelle. Toutefois, l'ajustement sur l'IPTW pour les deux groupes de traitement a permis de diminuer ces risques liés aux facteurs confondants.

Le caractère monocentrique de l'étude était aussi une limite compte tenu de l'absence de consensus sur la prise en charge de ces patients. Les résultats sont donc le reflet de nos pratiques et expériences locales et nécessitent d'être confirmés par des études multi-institutionnelle.

Les protocoles de chimiothérapie péri-opératoire étaient différents d'un patient à l'autre, en termes de combinaisons de molécules, de posologies, de fractionnements et de durées de traitements. Cela peut être expliqué par l'absence de recommandations strictes dans cette population, sur l'hétérogénéité de la population atteinte de TVIM cN+ et l'accessibilité à des protocoles de recherche dans notre établissement.

CONCLUSION

CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective monocentrique incluant 54 patients atteints d'une TVIM cN+, nous avons montré que le traitement chirurgical était associé à de meilleurs résultats sur la survie globale et la survie sans progression par rapport à l'absence de chirurgie et que le traitement multimodal associant chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie était associé à de meilleurs résultats de survie par rapport aux autres stratégies thérapeutiques avec environ un tiers des patients en rémission à 2 ans.

D'après les données limitées de la littérature et les résultats de notre étude, il apparaît nécessaire de mieux standardiser la prise en charge thérapeutique pour les TVIM cN+. Il s'agit d'une pathologie agressive nécessitant une approche multimodale. La chimiothérapie première est actuellement le standard en première intention. Les patients présentant une réponse partielle ou complète sont probablement ceux qui bénéficient le plus d'un traitement chirurgical à visée curative. Les patients en progression ont un mauvais pronostic et sont traités par une chimiothérapie exclusive comme les patients métastatiques.

La sélection des patients est un enjeu majeur pour proposer un traitement curatif aux patients cN+ qui ont des pronostics variables. L'utilisation de nouveaux outils diagnostiques est primordiale comme le développement de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire et de l'anatomo-pathologie avec des critères morphologiques, immunologiques et moléculaires, afin d'adapter les différentes stratégies thérapeutiques à cette population.

Plusieurs biomarqueurs de réponse à la chimiothérapie pour les TVIM sont actuellement en cours d'évaluation, incluant certaines mutations ou sous-types moléculaires. En raison des résultats très prometteurs au stade métastatique, les inhibiteurs des checkpoints immunitaires pourraient présenter un intérêt pour les patients cN+.

Une collaboration multidisciplinaire est nécessaire pour évaluer les pratiques actuelles et explorer la faisabilité d'essais dédiés à cette population. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective randomisée multi-institutionnelle pour les patients atteints d'une TVIM cN+, pour comparer les stratégies thérapeutiques, en stratifiant les patients selon leur stade cN+ et d'autres facteurs pronostiques morphologiques et moléculaires.

.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry, Zoé, Uhry. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par Cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Tumeurs solides. In.
2. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol.* févr 2016;69(2):300-10.
3. Irani J. Épidémiologie du cancer de vessie. *Prog Urol.* 2003;13, 5, 1207-8, suppl. 2.
4. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol.* nov 2018;28(12):S46-78.
5. Epidemiology of Bladder Cancer [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sirius.parisdescartes.fr/pmc/articles/PMC7151633/>
6. Renaudin K., Moreau A., Buzelin F. Chapitre III. Anatomie pathologique. C: Anatomie pathologique des tumeurs épithéliales infiltrantes de vessie. *Prog Urol.* 2002;787-802.
7. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* juill 2016;70(1):106-19.
8. Choi YJ, Lee SH, Lee J-L, Ahn J-H, Lee K-H, You D, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin in patients with advanced urothelial cancer: the PECULIAR study (KCSG 10-17). *Br J Cancer.* janv 2015;112(2):260-5.
9. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödaahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* avr 2020;77(4):420-33.
10. Bagheri MH, Ahlman MA, Lindenberg L, Turkbey B, Lin J, Cahid Civelek A, et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* juill 2017;35(7):473-91.
11. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and Staging of Transitional Cell Carcinoma: Part 1, Lower Urinary Tract. *Am J Roentgenol.* juin 2009;192(6):1481-7.
12. Rais-Bahrami S, Pietryga JA, Nix JW. Contemporary role of advanced imaging for bladder cancer staging. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* mars 2016;34(3):124-33.
13. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efsthathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* sept 2018;74(3):294-306.
14. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology.* févr 2018;286(2):502-11.
15. Tavares NJ, Demas BE, Hricak H. MR imaging of bladder neoplasms: Correlation with pathologic staging. *Urol Radiol.* déc 1990;12(1):27-33.

16. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective Study of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging of Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *J Clin Oncol*. 10 sept 2009;27(26):4314-20.
17. Eulitt PJ, Altun E, Sheikh A, Wong TZ, Woods ME, Rose TL, et al. Pilot Study of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)/Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Staging of Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC). *Clin Genitourin Cancer*. févr 2020;S1558767320300422.
18. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol*. déc 1996;167(6):1503-7.
19. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *Am J Roentgenol*. mars 2018;210(3):W95-109.
20. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. avr 2008;63(4):387-95.
21. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. oct 2014;273(1):125-35.
22. Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J, Jha G, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World J Urol*. sept 2016;34(9):1229-37.
23. Girard A, Rouanne M, Taconet S, Radulescu C, Neuzillet Y, Girma A, et al. Integrated analysis of 18F-FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer. *Eur Radiol*. août 2019;29(8):4286-93.
24. Alfred Witjes J, Leuret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. mars 2017;71(3):462-75.
25. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol*. sept 2017;198(3):552-9.
26. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2001;19(3):666-75.
27. Larré S, Quintens H, Houéde N, Compérat E, Roy C, Pignot G, et al. Intérêt du curage ganglionnaire dans les tumeurs urothéliales infiltrantes de la vessie (TVIM) et de la voie excrétrice supérieure (TVES) : article de revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog En Urol*. juin 2012;22(7):380-7.
28. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy: LYMPHADENECTOMY IN BLADDER

- CANCER. *BJU Int.* avr 2012;109(8):1147-54.
29. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübben H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* avr 2019;75(4):604-11.
 30. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, 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.* juin 2018;391(10139):2525-36.
 31. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol.* janv 2009;55(1):164-76.
 32. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist.* 2016;21(6):708-15.
 33. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 28 août 2003;349(9):859-66.
 34. Vale CL. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Urol.* août 2005;48(2):202-6.
 35. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. *J Clin Oncol.* 1 juin 2011;29(16):2171-7.
 36. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* mars 2011;12(3):211-4.
 37. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of Pathologic Complete Response with Survival After Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer Treated with Cystectomy: A Meta-analysis. *Eur Urol.* févr 2014;65(2):350-7.
 38. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* févr 2015;67(2):241-9.
 39. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity: Neoadjuvant chemotherapy utilization and perioperative morbidity. *BJU Int.* août 2014;114(2):221-8.
 40. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao C-K, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 10 mars 2016;34(8):825-32.
 41. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol.* juill 2014;66(1):42-54.

42. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 19 avr 2012;366(16):1477-88.
43. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol.* juin 2017;71(6):952-60.
44. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol.* 10 janv 2012;30(2):191-9.
45. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. POST-CHEMOTHERAPY SURGERY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR REGIONALLY METASTATIC BLADDER CANCER. *J Urol.* mars 2001;165(3):811-4.
46. Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* févr 2016;34(2):59.e1-59.e8.
47. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, et al. Induction Chemotherapy Followed by Surgery in Node Positive Bladder Cancer. *Urology.* janv 2014;83(1):134-9.
48. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Meinhardt W, Kerst JM, Schornagel JH, Van Tinteren H, et al. NEOADJUVANT METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICIN AND CISPLATIN FOR HISTOLOGICALLY PROVEN LYMPH NODE POSITIVE BLADDER CANCER. *J Urol.* juill 2005;174(1):80-4.
49. Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S, Sakura M, Tanaka H, Hayashi T, et al. Clinical response to induction chemotherapy predicts improved survival outcome in urothelial carcinoma with clinical lymph nodal metastasis treated by consolidative surgery. *Int J Clin Oncol.* déc 2015;20(6):1171-8.
50. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, et al. A Multi-Institutional Analysis of Outcomes of Patients with Clinically Node Positive Urothelial Bladder Cancer Treated with Induction Chemotherapy and Radical Cystectomy. *J Urol.* janv 2016;195(1):53-9.
51. Hermans TJN, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Meijer RP, Boormans JL, Aben KKH, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer—Results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* déc 2016;69:1-8.
52. Roberts JT, von der Maase H, Sengeløv L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2006;17 Suppl 5:v118-122.
53. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial

- cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* févr 2017;18(2):212-20.
54. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10064):67-76.
 55. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2005;23(21):4602-8.
 56. Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of Advanced Bladder Cancer With Combined Preoperative Irradiation and Radical Cystectomy Versus Radical Cystectomy Alone: A Phase III Intergroup Study. *J Urol.* mars 1997;157(3):805-8.
 57. Del Bene G, Calabrò F, Giannarelli D, Plimack ER, Harshman LC, Yu EY, et al. Neoadjuvant vs. Adjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC): Analysis From the RISC Database. *Front Oncol.* 19 nov 2018;8:463.
 58. Fosså S, Sternberg C, Scher H, Theodore C, Mead B, Dearnaley D, et al. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer.* nov 1996;74(10):1655-9.
 59. Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC, Mironov S, Shi W, Iasonos A, et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2009;27(25):4062-7.
 60. Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized Tomography for Detecting Perivesical Infiltration and Lymph Node Metastasis in Invasive Bladder Carcinoma. *Urol Int.* 2008;81(4):399-402.
 61. Horn T, Zahel T, Adt N, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al. Evaluation of Computed Tomography for Lymph Node Staging in Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy. *Urol Int.* 2016;96(1):51-6.
 62. Moschini M, Morlacco A, Briganti A, Hu B, Colombo R, Montorsi F, et al. Clinical Lymphadenopathy in Urothelial Cancer: A Transatlantic Collaboration on Performance of Cross-sectional Imaging and Oncologic Outcomes in Patients Treated with Radical Cystectomy Without Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol Focus.* mars 2018;4(2):245-51.
 63. Zhou M, Lu B, Lv G, Tang Q, Zhu J, Li J, et al. Differential diagnosis between metastatic and non-metastatic lymph nodes using DW-MRI: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* juin 2015;141(6):1119-30.
 64. Hermans TJN, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Meijer RP, Boormans JL, Aben KKH, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer—Results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* déc 2016;69:1-8.
 65. Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol*

- Semin Orig Investig. févr 2016;34(2):59.e1-59.e8.
66. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Meinhardt W, Kerst JM, Schornagel JH, Van Tinteren H, et al. NEOADJUVANT METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICIN AND CISPLATIN FOR HISTOLOGICALLY PROVEN LYMPH NODE POSITIVE BLADDER CANCER. *J Urol.* juill 2005;174(1):80-4.
 67. Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S, Sakura M, Tanaka H, Hayashi T, et al. Clinical response to induction chemotherapy predicts improved survival outcome in urothelial carcinoma with clinical lymph nodal metastasis treated by consolidative surgery. *Int J Clin Oncol.* déc 2015;20(6):1171-8.
 68. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, et al. A Multi-Institutional Analysis of Outcomes of Patients with Clinically Node Positive Urothelial Bladder Cancer Treated with Induction Chemotherapy and Radical Cystectomy. *J Urol.* janv 2016;195(1):53-9.
 69. Al-Alao O, Mueller-Leonhard C, Kim SP, Amin A, Tucci C, Kott O, et al. Clinically node-positive (cN+) urothelial carcinoma of the bladder treated with chemotherapy and radical cystectomy: Clinical outcomes and development of a postoperative risk stratification model. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. oct 2019 [cité 12 déc 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143919303540>
 70. Marqueen KE, Waingankar N, Sfakianos JP, Mehrazin R, Niglio SA, Audenet F, et al. Early Mortality in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Cystectomy in the United States. *JNCI Cancer Spectr.* 1 oct 2018;2(4):pky075.
 71. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1042-50.
 72. Martini A, Sfakianos JP, Renström-Koskela L, Mortezaei A, Falagario UG, Egevad L, et al. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer: Natural history of untreated MIBC. *BJU Int.* févr 2020;125(2):270-5.
 73. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol.* 1 août 2016;34(22):2627-35.
 74. Huddart RA, Birtle A, Maynard L, Beresford M, Blazeby J, Donovan J, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE - a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int.* nov 2017;120(5):639-50.
 75. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 19 avr 2012;366(16):1477-88.
 76. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):76-86.
 77. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, et al. Integrated Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer: Final Report of a Randomized Trial of Cystectomy Plus Adjuvant M-VAC Versus Cystectomy With Both Preoperative and Postoperative M-VAC. *J Clin Oncol.* 15 oct 2001;19(20):4005-13.

78. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, Leibovici D, Munsell MF, Siefker-Radtke A, et al. Outcome of Patients With Bladder Cancer With pN+ Disease After Preoperative Chemotherapy and Radical Cystectomy. *Urology*. janv 2009;73(1):147-52.
79. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-Term Outcomes of Selective Bladder Preservation by Combined-Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer: The MGH Experience. *Eur Urol*. avr 2012;61(4):705-11.
80. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy Versus Chemoradiation for Node-Positive Bladder Cancer: Practice Patterns and Outcomes from the National Cancer Data Base. *Bladder Cancer*. 27 oct 2017;3(4):283-91.
81. Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Nomi H, Hirano H, Ibuki N, et al. The novel bladder preservation therapy BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen): A new treatment option for invasive bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Int J Oncol*. juin 2014;44(6):1895-903.

Evaluation des stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle avec atteinte clinique des ganglions pelviens.

Introduction

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) avec atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+) sont une maladie localement avancée agressive et à risque de progression élevé. Cette population de patients est hétérogène avec des critères de prise en charge thérapeutique non standardisés et peu de données dans la littérature.

Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer les résultats carcinologiques en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique incluant tous les patients pris en charge pour une TVIM cN+ entre 2013 et 2018. Les caractéristiques démographiques, tumorales et thérapeutiques ont été analysées. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été comparées en fonction des stratégies thérapeutiques, après pondération sur la probabilité inverse d'être traité (IPTW).

Résultats

Au total, 54 patients ont été inclus, dont 41% cN1, 31% cN2 et 28% cN3 et 39 patients ont été traités par chirurgie seule ou avec chimiothérapie péri-opératoire. Après un suivi médian de 16 mois, 35 patients (66%) ont progressé et 31 (57%) sont décédés. Le taux de SSP à 2 ans était de 31%. Après ajustement selon la méthode IPTW, la chirurgie avec ou sans chimiothérapie était associée à un bénéfice en SSP (HR=0,33 [IC 0,21-0,54]) et en SG (HR=0,54, [IC 0,34-0,88]).

Conclusion

Après traitement, 31% des patients atteints d'une TVIM cN+ sont potentiellement guéris. La chirurgie, avec ou sans une chimiothérapie péri-opératoire, semble apporter un bénéfice en SSP et en SG par rapport à la chimiothérapie seule ou à la radio-chimiothérapie.

Mots clés : Tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM), Atteinte clinique des ganglions pelviens (cN+), Cystectomie totale, Chimiothérapie première, Radio-chimiothérapie.

Evaluation of therapeutic strategies for the management of muscle-invasive bladder cancer with clinical evidence of regional lymph.

Introduction

The muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with clinical evidence of regional lymph (cN+) represents a locally advanced disease, an aggressive malignancy with a high propensity for metastatic dissemination than the localized stages but which is not yet at a disseminated stage. This population of patients is heterogenous with non-standardized therapeutic management criteria and few data available in the literature.

Objective

The objective of this study is to compare the carcinological results according to the therapeutic strategy adopted.

Methods

This is a retrospective study, monocentric including all patients treated for MIBC cN+ between 2013 and 2018. Demographic characteristics, tumours and therapeutics were analyzed. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared against therapeutic strategies, after weighting on the inverse probability of treatment (IPTW).

Results

A total of 54 patients were included, 41% cN1, 31% cN2 and 28% cN3 and 39 patients were treated by surgery only or with peri-operative chemotherapy. After a median follow-up of 16 months, 35 patients (66%) reoffended and 31 (57%) died. The PFS rate at 2 years was 31%. After adjustment according to the IPTW method, the use of surgery with or without chemotherapy was associated with a benefit in PFS (HR=0.33, IC 0.21-0.54) and OS (HR=0.54, IC 0.34-0.88).

Conclusion

After treatment, 31% of patients with MIBC cN+ are potentially cured. Surgery with or without perioperative chemotherapy, appears to provide a benefit in PFS and OS compared to chemotherapy alone or radiation chemotherapy.

Keywords : Muscle-invasive bladder cancer (MIBC), Clinical evidence of regional lymph (cN+), Radical cystectomy, Induction chemotherapy, Chemoradiation.

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