



HAL
open science

Efficacité, tolérance et qualité de vie des différents protocoles de chimiothérapie concomitante dans le traitement trimodal de cancer de vessie localisé : une revue systématique des études prospectives

Camille Marie Charlotte Baudelin

► To cite this version:

Camille Marie Charlotte Baudelin. Efficacité, tolérance et qualité de vie des différents protocoles de chimiothérapie concomitante dans le traitement trimodal de cancer de vessie localisé : une revue systématique des études prospectives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. <dumas-04302035>

HAL Id: dumas-04302035

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04302035v1>

Submitted on 23 Nov 2023

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.



HAL Authorization

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2023

Thèse n°3140

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Oncologie médicale

Présentée et soutenue publiquement

Par Camille, Marie, Charlotte BAUDELIN

Née le 25 décembre 1996 à Paris (XIV^{ème})

Le 16 octobre 2023

**Efficacité, tolérance et qualité de vie des différents protocoles de
chimiothérapie concomitante dans le traitement trimodal de cancer de
vessie localisé : une revue systématique des études prospectives.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD	Président
Monsieur le Professeur Christophe HENNEQUIN	Rapporteur
Monsieur le Professeur Franck BLADOU	Juge
Monsieur le Docteur Paul SARGOS	Juge
Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD	Juge

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre soutien et votre accompagnement tout au long de cet internat d'oncologie médicale. Merci pour vos conseils, votre sagesse et votre humanité guidant nos parcours de jeunes oncologues en devenir. Soyez assuré de mes sincères remerciements et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Christophe HENNEQUIN,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être juge et rapporteur de cette thèse. Merci de me faire l'honneur de faire le déplacement pour participer à ce jury de thèse et y apporter vos connaissances dans le domaine de la radiothérapie en onco-urologie, domaine dans lequel vous êtes une référence. Merci pour votre rapport favorable. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Franck BLADOU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Je suis honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise dans le domaine de l'onco-urologie. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de toute ma considération.

Monsieur le Dr Paul SARGOS,

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et d'y avoir apporté votre regard spécialiste de radiothérapeute. Merci du temps que vous avez consacré à ce travail et pour vos précieux conseils au long de sa réalisation.

Monsieur le Dr Guilhem ROUBAUD,

Merci pour tes conseils et ton soutien dès les premiers semestres de mon internat et pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant de diriger ce travail de thèse. Merci pour ton implication, ta disponibilité, ton aide et ton exigence dans ce projet. Merci également de nous offrir la chance d'apprendre de ton humanité et de ta bienveillance auprès des patients.

A ma famille,

À mes parents, merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien à toute épreuve. Merci pour votre confiance et merci de m'avoir transmis tout ce qui fait de moi qui je suis. Merci de m'avoir supportée et accompagnée dans ma vie professionnelle et de m'avoir inculquée le goût du savoir. Merci aussi et surtout d'avoir toujours été à mes côtés malgré les difficultés de la vie. Merci de me rappeler sans cesse que la famille est la clé du bonheur. Je vous aime.

À Marine, ma grande petite sœur, souvent mon alliée et parfois mon ennemie. Merci du fond du cœur de m'avoir appris que l'amour des sœurs ne se limite pas à quelques différents. Tu ne cesses de me surprendre par ta liberté, ta joie et ta soif d'aventure. Je suis tellement fière de toi et de la femme que tu es en train de devenir. J'espère que nous garderons toujours cette complicité.

À Clémentine, ma petite sœur chérie, mon grand bébé, qui me suit de près sur le chemin de la médecine. Tu brilles par ta générosité, ta soif de savoir et ton esprit vif et sincère. Je suis tellement heureuse de t'avoir vue grandir et devenir un exemple d'intelligence et de gentillesse dans un style toujours impeccable. Merci d'avoir toujours été là dans mes moments de doute et merci d'avoir supporté mes crises de folie à l'approche des partiels. A tous nos futurs moments partagés.

À mes grands-parents, Mamina et Dad, Grand-père et Grand-mère, merci pour l'héritage d'amour familial que vous nous avez transmis. Merci pour le goût des bonnes choses. Merci pour tous ces moments de famille à La Trinité et à Arcachon.

À toute ma famille, mes cousins, oncles et tantes, et à ma toute nouvelle famille, Marie, Manu, Babe, sans oublier Geoffroy.

Enfin et surtout, à Matthieu, mon mari, mon confident, mon allié. Merci pour toutes ces années de bonheur et pour toutes celles à venir, je l'espère. Merci de tout ce que tu m'apportes au quotidien. De l'externat à la thèse, merci de ton soutien et de ton amour sans faille. Je suis fière de te voir devenir ce médecin plein d'humanité. À toutes nos aventures à venir, et à tous nos futurs voyages, j'ai hâte.

Je t'aime.

A mes amis,

À Lara, ma femme, ma complice. On y est, on passe le cap des 10 ans de mariage ! Merci pour cette folle amitié qui nous unit, merci pour tout, tous les voyages en amoureux, les erreurs de jeunesse dans lesquelles on s'est toutes les deux embarquées mutuellement, les moments de joie, les réussites, les grandes fêtes et les grandes peines parfois. Merci pour ton soutien en toute circonstance, pour ta fidélité et ta générosité. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve !

À Stan, Louis, Nico, les années passent mais rien ne change, les soirées, les vacances, les carafes d'eau se succèdent et vous êtes toujours à mes côtés à me faire rire. Merci pour tout.

À Maxence, on se suit depuis le lycée, merci de m'avoir accompagnée toutes ces années. Merci de la confiance que tu m'as accordée en me demandant d'être la marraine de Madeleine. Merci pour ton amitié et pour tous ces moments de joie.

À Jeannot, merci pour ta fidélité et ta générosité en particulier ces derniers mois. Merci pour ton soutien et pour tous les souvenirs impérissables. Je suis fière d'être ton amie, tu es géniale et bravo encore pour tout ce que tu as accompli cette année.

À Vérane, merci d'être une confidente et un exemple pour moi, merci pour ces rires et ces chants au fond de la forêt, merci pour ta joie et ta bienveillance. Merci d'avoir toujours su trouver les mots justes pour me ramener sur terre et me faire grandir.

À Francis, mon coup de cœur des années Laennec, merci pour ton soutien en D4, merci de m'avoir suivie dans cette folle idée d'aller à Bordeaux, merci d'être toujours disponible pour m'écouter ou boire un verre. Merci aussi de m'avoir fait l'honneur d'être mon témoin de mariage et de m'accompagner toujours dans cette aventure qu'est la vie.

À Mich-Gab et Ninon, la souk, merci pour toutes ces soirées médecine et pour les soirées révisions, merci d'avoir été là pendant cette année 2020 compliquée, merci pour votre amitié.

À tous les copains de Paris, à la Confrérie et à mes amies d'enfance, Laure et Julie, j'espère que la vie ne cessera de croiser nos chemins.

Aux amis bordelais, à Mathilde, je suis heureuse que Bordeaux nous ai rapprochées, à toutes nos futures heures de poterie, à Loïck et Mahault, je vous souhaite plein de bonheur pour votre mariage, à Jeanne, super kiné de l'unité 8, merci pour ton rire contagieux.

A mes co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler,

A mes co-internes de radiothérapie, NG7, Benz', Emma, Cindy, Louis. Merci pour l'ambiance de ces 6 mois placés sous le signe de l'Euro 2021.

A Agathe, Matthieu et Simon, Estelle et Jeanne, merci pour ce semestre à l'Unité 8, qui aura presque été agréable grâce à vous et à votre bonne humeur

A Manon, Lucie, Gaétan et Estelle, pour ce semestre à la découverte de l'hématologie.

Enfin à Agathe, Emma, Isaure, Hugo, Léa, Lucie, Romain, Gauthier, merci pour le soutien mutuel dans ce stage infernal du pôle ambulatoire.

Aux équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler,

A l'équipe du 5^e, merci pour votre bienveillance et votre soutien pendant ce tout premier semestre d'internat. Merci à Laura et Coriolan de m'avoir appris les rouages de l'oncologie.

Merci à l'équipe de la radiothérapie Bergo, pour votre bonne humeur. Merci plus spécifiquement à Manon de m'avoir fait découvrir la radiothérapie et la curiethérapie.

A l'équipe de l'Unité 8, merci pour ce semestre intense et riche en émotions, merci à l'équipe infirmière pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur compétence. Merci à Félix d'avoir été un super chef de clinique, pédagogue et drôle.

A l'équipe de Pau, merci de m'avoir accueillie pour ces 6 mois aux pieds des Pyrénées. Merci de m'avoir transmis vos connaissances. J'espère avoir la chance de vous recroiser.

A l'équipe en or du G6, merci à l'équipe infirmière, pour votre bonne humeur permanente, votre réactivité et vos compétences qui ont été d'une aide immesurable. Merci plus particulièrement à Nathan et à Édouard, qui m'ont transmis leur passion de l'hématologie. J'ai énormément appris à vos côtés.

A toute l'équipe des Essais Précoces, merci pour vos conseils et vos rires lors de ces 3 mois d'immersion intensive, A l'équipe de l'HDJ/HDS, merci pour votre efficacité à toute épreuve.

Enfin, à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse,

Et plus particulièrement au Docteur Michaël BABOUDJIAN, merci pour vos conseils, votre soutien en qualité méthodologique et pour le temps consacré à la relecture.

Merci à Derek DINART et à l'équipe de l'UREC de l'Institut Bergonié pour leur participation à l'analyse statistique de ce travail.

SOMMAIRE

Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Abréviations	12

PARTIE I: INTRODUCTION 13

I. Généralités sur le cancer de la vessie 13

1. Epidémiologie	13
a. Dans le monde	13
b. En France	14
2. Facteurs de risque et carcinogénèse urothéliale	15
3. Anatomie des voies excrétrices urinaires	16
4. Symptomatologie des tumeurs urothéliales	18
5. Anatomopathologie	18
a. Type histologique et variants histologiques	18
b. Grade cytologique	19
c. Stade tumoral et classification TNM	20

II. Prise en charge du carcinome urothélial infiltrant localisé 22

1. Généralités	22
2. Facteurs pronostics des TVIM localisée	22
3. Traitement chirurgical	23
a. Cystectomie radicale	23
b. Techniques de dérivation urinaire	23
c. Curage lymphatique	25
4. Chimiothérapie néo-adjuvante	26
5. Traitements adjuvants	30
a. Chimiothérapie adjuvante	30
b. Immunothérapie adjuvante	31
c. Radiothérapie adjuvante	32
6. Morbi-mortalité et impact sur la qualité de vie	33

<u>III. Traitement trimodal</u>	35
1. Définition du traitement trimodal et aspects techniques	35
a. La résection transurétrale de la vessie (RTUV)	35
b. Radiothérapie	36
c. Chimiothérapie concomitante	38
2. Patients éligibles	41
3. Résultats oncologiques	41
4. Qualité de vie	44
5. Problématique et objectif de cette revue	45
<u>PARTIE II : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE</u>	46
I. <u>Matériels et méthodes</u>	46
1. Caractéristiques de la revue systématique	46
2. Sélection des articles	46
3. Recueil des données	48
4. Evaluation du risque de biais et soumission PROSPERO	48
II. <u>Article</u>	50
III. <u>Discussion</u>	82
IV. <u>Conclusion</u>	85
Bibliographie	86

Liste des figures

Figure 1 – Taux d’incidence et de mortalité standardisés, par région et par âge, des cancers de vessie dans le monde en 2020, selon GLOBOCAN (Lobo et al. 2022 (1))	13
Figure 2 – Estimation mondiale du taux d’incidence par pays standardisé par âge en 2020, selon GLOBOCAN (Lobo et al. 2022 (1)) Map production: IARC (http://gco.iarc.fr/today) World Health Organisation	14
Figure 3- Taux d’incidence et de mortalité en France selon l’année (taux standardisés monde TSM), selon Santé Publique France (Defossez et al., 2019 (6))	15
Figure 4 – Coupe sagittale médiane du pelvis chez l’homme (A) et chez la femme (B) (Frank H. Netter, MD – <i>Atlas d’anatomie humaine, 5^e édition, 2011.</i>)	17
Figure 5 - Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux (Frank H. Netter, MD – <i>Atlas d’anatomie humaine, 5^e édition, 2011.</i>)	17
Figure 6 - coupe histologique d'un carcinome urothélial infiltrant (S.F. Kammerer - <i>Pathologie générale, 2^e édition, 2021</i>)	18
Figure 7 - Stade tumoral et infiltration pariétale des carcinomes urothéliaux (Selon Bladder Cancer Canada (A) et Cancer Research UK (B))	20
Figure 8 - Dérivation urinaire : technique de Bricker (D’après Zerbib et al. 2002 (34))	24
Figure 9 - Néovessie : Entérocystoplastie détubulée en Z (D’après Zerbib et al. 2002 (34))	24
Figure 10 - Drainage lymphatique des cancers de vessie (D’après Smith et Withmore, 1981 (41))	25
Figure 11 - Survie globale MVAC NA + cystectomie vs cystectomie seule (Grossman et al., 2003 (53))	27
Figure 12 - Survie globale MVAC NA + cystectomie vs cystectomie seule en fonction du statut pT0 (Grossman et al., 2003 (53))	27
Figure 13 – Forest Plot de survie globale (SG) comparant traitement standard à chimiothérapie NA (Yin et al., 2016 (2))	28
Figure 14– Forest Plot de survie globale (SG) comparant GC à MVAC, études rétrospectives (Yin et al., 2016 (2))	28
Figure 15: SSP à 3 ans MVAC DD vs GC (A) ; Temps avant progression MVAC DD vs GC (B) (Pfister et al. 2021 (54))	29

Figure 16 - (A) Forest plot et (B) courbe de Kaplan-Meier de survie globale comparant chirurgie seule et chimiothérapie adjuvante (Advanced Bladder Cancer Meta-analysis collaborators group, 2022 (56))	30
Figure 17- Survie sans maladie (SSM) Nivolumab vs placebo pour la population en ITT (A) et selon l'expression de PDL1 (B) (Bajorin et al. 2021(59))	32
Figure 18 - Stratégies thérapeutiques actuelles des TVIM (selon l'actualisation des recommandations du CCAFU vessie de 2022)	34
Figure 19 - Exemple de plan de traitement d'une irradiation vésicale incluant les ganglions lymphatiques avec IMRT et en radiothérapie conformationnelle (Sondergaard (4))	37
Figure 20 - Illustration schématique des mécanismes radio-induits d'altérations de l'ADN (Selon Gong, 2021 (87))	39
Figure 21 - Survie sans maladie (A) et Survie globale (B) ajustées dans la cohorte non appariée (gauche) et appariée (droite) (Zlotta et al. 2023(67))	42
Figure 22 - Analyse de sensibilité, survie sans métastase (A), survie spécifique (B et survie sans maladie (C) ajustées (Zlotta et al. 2023(67))	43
Figure 23 – Diagramme de sélection de la revue systématique selon recommandations PRISMA / <i>Systematic review study section flowchart (according to PRISMA recommendations)</i>	55
eFigure 1 : <i>Risk of bias assessment of included randomized trials</i>	80

Liste des tableaux

Tableau 1 - La classification TNM de 2017 des tumeurs de vessie (5)	21
Tableau 2 – <i>Oncologic outcomes of included published prospective TMT trials</i>	59-61
Tableau 3 – <i>Toxicity and QoL outcomes of included published prospective TMT trials</i>	67-69
eTable 1 : <i>Risk of bias assessment of included single arm studies</i>	81

Abréviations

AC : *adjuvant chemotherapy*
AFU : Association Française d'Urologie
CC : chimiothérapie concomitante / *concurrent chemotherapy*
Cis : Carcinome *in situ*
CLR : contrôle loco-régional / *LCR : locoregional control rate*
CR : cystectomie radicale / *RC : radical cystectomy*
CTNA : chimiothérapie néo-adjuvante
CU : carcinome urothélial
GC : gemcitabine cisplatine
GCSF : Facteurs de croissance granulocytaire
GI : Gastro-intestinale / *gastro-intestinal*
GU: Génito-urinaire / *genito-urinary*
HR : *hazard ratio*
IC : intervalle de confiance / *CI : confidence interval*
IGRT : *Image Guided Radiotherapy* / radiothérapie guidée par l'image
IMC : Indice de masse corporelle
IMRT : *Intensity Modulated radiotherapy* / radiothérapie avec modulation d'intensité
ITT : intention de traiter / *intention to treat*
QoL: Quality of Life
LUTS : lower urinary tract symptoms
MVAC : méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine
NA : néo-adjuvante
NAC: *neoadjuvant chemotherapy*
NHS : *National Health Service*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
PD-1 : *Program Death-1*
PDL-1 : *Program Death Ligand-1*
RC: Réponse complète / *CR : complete response*
RCC : radio-chimiothérapie concomitante
RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire
RoB: *Risk of Bias* / risque de biais
RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*
RTUV : Résection Trans-Urétrale de Vessie
SSM : Survie Sans Maladie / *DFS : disease free survival*
SSP : Survie Sans Progression / *PFS : progression free survival*
SG : Survie globale / *OS : overall survival*
TNM : *Tumor, Nodes, Metastasis* (tumeur, ganglions, métastases)
TTM : traitement trimodal
TVIM : tumeur de vessie infiltrant le muscle / *MIBC : muscle-invasive bladder cancer*
TVNIM : tumeur de vessie non infiltrant le muscle / *non-muscle invasive bladder cancer*
VI-RADS: *Vesical Imaging Reporting and Data System*
WHO : *World Health Organization*

PARTIE I : INTRODUCTION

I. Généralités sur le cancer de la vessie

1. Epidémiologie

a. Dans le monde

Avec une incidence de près de 570 000 nouveaux cas et une mortalité estimée à 210 000 décès par an, le cancer de la vessie est classé au 10^{ème} rang en termes d'incidence mondiale et au 13^e rang en termes de mortalité par cancer dans le monde. (1)

Il représente ainsi 5,6% des nouveaux diagnostics et 1,9% des décès par cancer dans le monde, ce qui en fait un enjeu important de santé publique. (Figure 1)

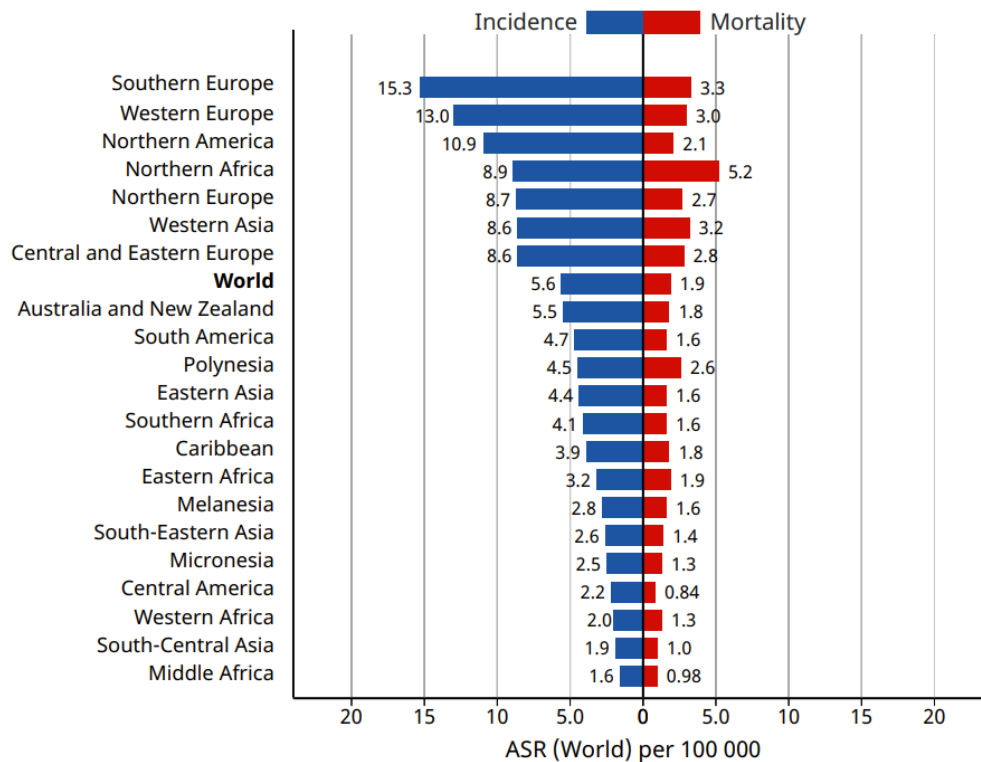


Figure 1- Taux d'incidence et de mortalité standardisés, par région et par âge, des cancers de vessie dans le monde en 2020, selon GLOBOCAN (Lobo et al. 2022 (1))

Le cancer de la vessie est 4 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec des taux d'incidence respectifs de 9,5 pour 100 000 chez l'homme contre 2,4 pour 100 000 chez la femme. (1,6) Il s'agit du 6^e cancer chez l'homme et du 17^e cancer chez la femme, dans le monde.(7)

L'incidence du cancer de la vessie varie selon les régions du monde, avec des taux plus élevés observés dans les régions développées et industrialisées telles que l'Europe et l'Amérique du Nord, en lien avec une forte prévalence du tabagisme (facteur de risque majeur de cancer de vessie). On retrouve une incidence plus élevée en Afrique du Nord et dans certains pays d'Asie, zones d'endémie de la bilharziose dont l'infection chronique est un autre facteur de risque de cancer de la vessie.(8). À l'inverse, les pays à faible index de développement humain tels que l'Afrique centrale, l'Afrique de l'Ouest et l'Amérique centrale ont des taux d'incidence plus faible.

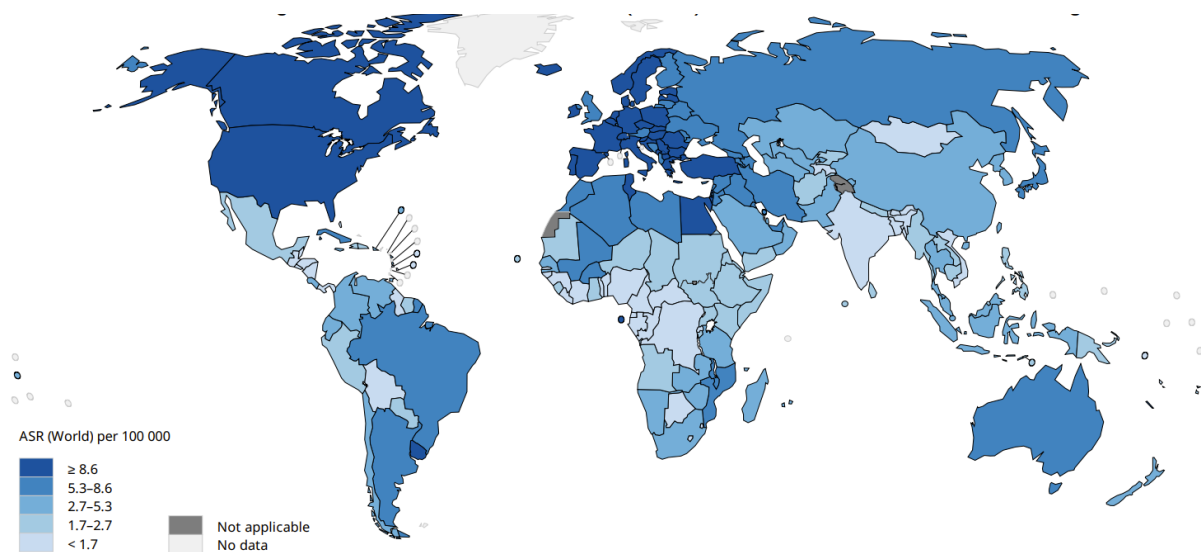


Figure 2 - Estimation mondiale du taux d'incidence par pays standardisé par âge en 2020, selon GLOBOCAN (Lobo et al. 2022 (1))

b. En France

En France, en 2023, avec une incidence de 14 000 nouveaux cas par an, le cancer de vessie correspond au 8^e cancer en termes d'incidence, classé au 5^e rang des cancers chez l'homme et au 15^e rang chez la femme. (9) La mortalité est estimée à plus de 5000 décès en 2018(10)Il existe une importante prédominance masculine avec 81 % des cas survenant chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 75 ans. (10) La survie nette diminue avec l'âge au diagnostic, en lien avec une plus forte prévalence de comorbidités ne permettant pas toujours un traitement optimal, un stade au diagnostic plus élevé et une surmortalité post-opératoire.(11)Il est constaté une globale stabilité de l'incidence et une diminution de la mortalité ces dernières années, en lien avec la diminution de l'exposition aux principaux facteurs de risque (tabagisme) et les avancées thérapeutiques récentes.

Il n'existe pas de dépistage systématique dans le cadre du cancer de vessie en France.

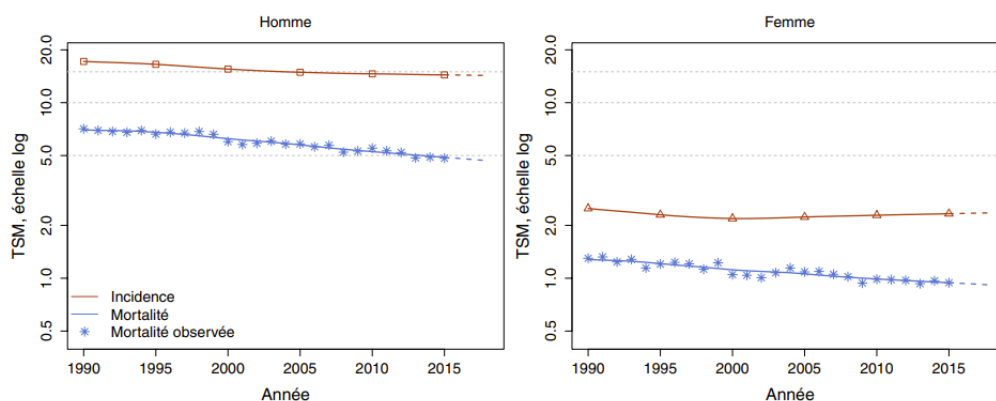


Figure 3 - Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM), selon Santé Publique France (Defossez et al., 2019 (6))

2. Facteurs de risque de cancer de la vessie

Le tabagisme est le principal facteur de risque impliqué dans la carcinogenèse vésicale et serait responsable de plus de 50% des cancers de vessie dans le monde.(7) Le risque relatif de cancer de vessie est estimé à 4 avec l'exposition à un tabagisme actif et à 2,2 en cas de tabagisme sévère.(12) On constate une diminution de la consommation de tabac dans le monde, *via* les politiques de santé publique et les législations mises en place ces dernières années (13), corrélée avec un infléchissement de l'incidence des cancers de vessie. Le risque de cancer de la vessie réduit de 25% après un sevrage tabagique depuis plus de 10 ans.(7)

L'exposition professionnelle à certaines substances chimiques carcinogènes telles que les amines aromatiques, les hydrocarbures polycycliques, les solvants, les colorants, les goudrons, les produits de combustion du charbon, ... serait impliquée dans plus de 5% des cancers de la vessie, ce qui en fait le 2^e facteur de risque.(14) Les professions le plus à risque sont celles de l'industrie du textile, de la peinture et de l'imprimerie, du plastique et du caoutchouc, du goudron, du charbon ou la métallurgie ainsi que les pompiers, les coiffeurs, les cuisiniers et les serveurs.(15) Il existe actuellement une diminution de l'exposition professionnelle à ces carcinogènes dans le monde.(16) En France, le dépistage ciblé des professionnels les plus à risque par cytologie urinaire est recommandé.(17)

L'inflammation chronique de la vessie est également un facteur de risque de développer une tumeur maligne, plutôt de type carcinome épidermoïde. Cette inflammation chronique peut être secondaire à plusieurs étiologies dont l'infection chronique à *Schistosoma haematobium*, ou bilharziose(18), aux infections urinaires récurrentes, à l'exposition aux sondages vésicaux fréquents ou à une sonde à demeure chez les patients atteints de vessie neurologique. (7)

Le syndrome métabolique, la radiothérapie pelvienne ainsi que certains traitements de chimiothérapie tels que le cyclophosphamide et la chlornaphazine favorisent aussi la carcinogénèse vésicale.

Enfin, 50% des patients atteints de cancer de la vessie ont des antécédents familiaux de cancer (tous types confondus). Bien qu'il n'ait pas été identifié d'oncogène à ce jour, on estime que 30% dans cancers de vessie ont une composante héréditaire.(19)

Il n'a pas été démontré de réduction ou d'augmentation du risque de cancer de vessie en ce qui concerne les facteurs alimentaires ou l'activité physique. (7)

3. Anatomie de la vessie et des voies excrétrices urinaires

La vessie est un organe musculo-membraneux faisant partie du système urinaire. Elle est située dans la cavité pelvienne.

Les uretères s'abouchent à la face dorsale de la vessie, par leur intermédiaire l'urine est drainée depuis les reins et s'accumule dans la vessie dans l'intervalle des mictions. Le col vésical, situé à sa face inférieure se poursuit par l'urètre. Le relâchement du sphincter urétral permet la miction.

Chez l'homme, elle se situe en avant des vésicules séminales et du rectum et surplombe la prostate et l'urètre. Chez la femme : elle est en avant de l'utérus et du vagin, et sa face ventrale est apposée sur la symphyse pubienne. (*Figure 4*)

La vessie ainsi que l'ensemble des voies excrétrices urinaires est tapissée d'un épithélium transitionnel, ou urothélium.

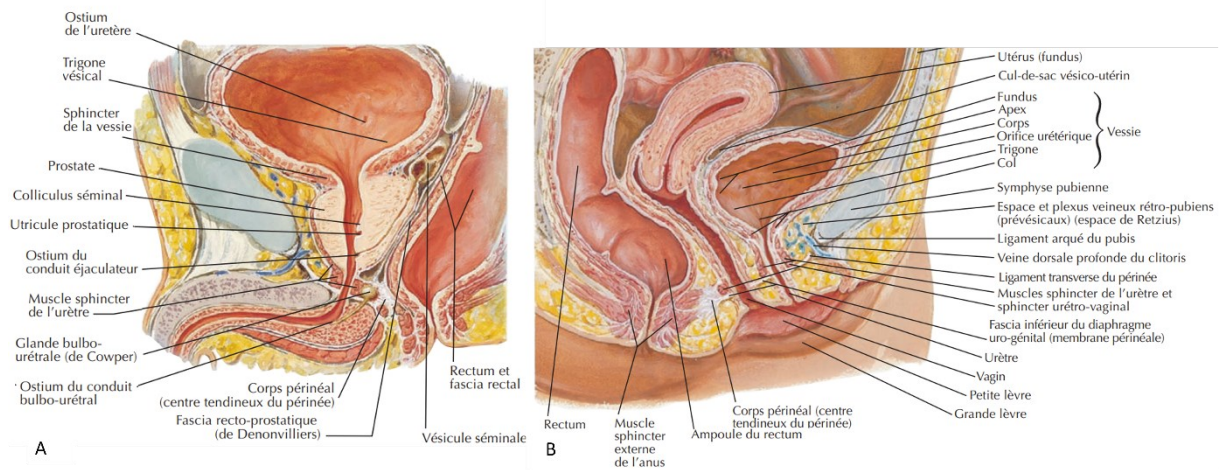


Figure 4 - Coupe sagittale médiane du pelvis chez l'homme (A) et chez la femme (B)
 (Frank H. Netter, MD – Atlas d'anatomie humaine, 5^e édition, 2011.)

Les tumeurs vésicales peuvent envahir les structures adjacentes telles que l'urètre, les uretères, le rectum, les parois de la cavité pelvienne, ainsi que la prostate et les vésicules séminales chez l'homme et l'utérus et le vagin chez la femme.

Le drainage lymphatique de la vessie et du pelvis se fait *via* les aires ganglionnaires para-vésicales, obturatrices, iliaques (externes, internes, communs) et para-aortiques. (Figure 5)

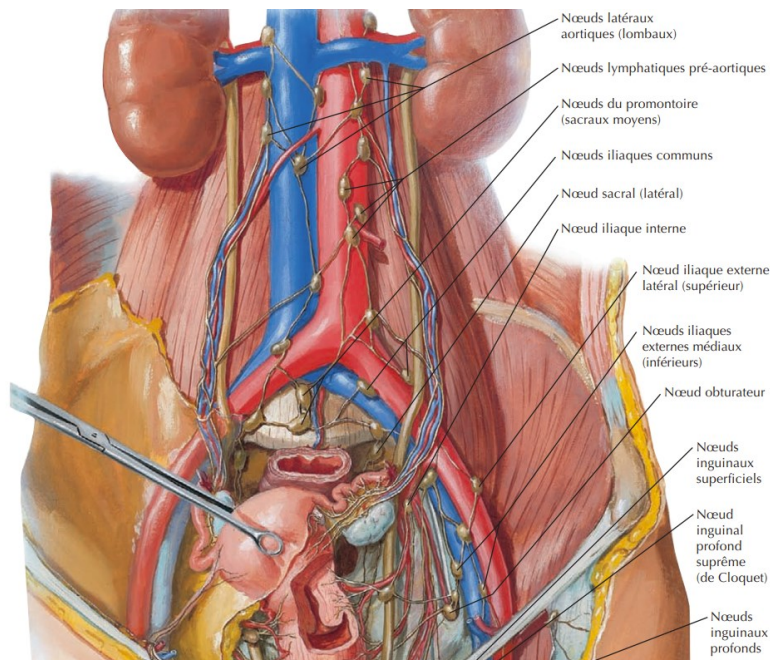


Figure 5 - Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux
 (Frank H. Netter, MD – Atlas d'anatomie humaine, 5^e édition, 2011.)

4. Symptomatologie des tumeurs urothéliales

Le diagnostic de tumeur de vessie doit être évoqué devant la présence d'une hématurie macroscopique, le plus souvent terminale, qui en est le signe clinique le plus fréquent, retrouvé dans environ 80% des cas au diagnostic (20). D'autres symptômes tels que les douleurs pelviennes ou les signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle) sont observés dans 4 à 20 % des cas.(21) Les examens de référence à réaliser en cas de suspicion de tumeur de vessie sont la cystoscopie diagnostique et la cytologie urinaire, pouvant être complétées par une échographie de l'appareil urinaire ou un uroscanner.

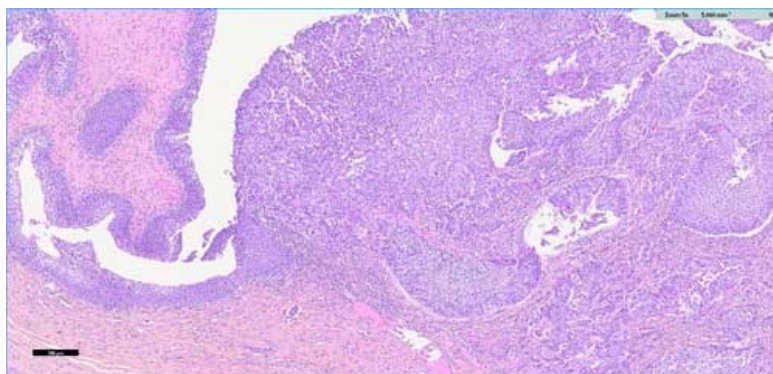
Le diagnostic repose sur la résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUV), de préférence monobloc, macroscopiquement complète et profonde (emportant le muscle) et l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection.(22)

5. Anatomopathologie

Le diagnostic anatomopathologique permet de définir le type histologique, le grade cytologique, de rechercher la présence de carcinome *in situ* (Cis) et préciser le stade tumoral conditionnant la suite de la prise en charge.

a. Type histologique et variants histologiques

Les carcinomes urothéliaux représentent le sous-type histologique le plus fréquent (>90%). Ils sont développés à partir des cellules épithéliales de l'urothélium ou épithélium transitionnel. On retrouve classiquement une prolifération anarchique des cellules urothéliales au sein d'un stroma inflammatoire. (Figure 6)



*Figure 6 - coupe histologique d'un carcinome urothélial infiltrant
(S.F. Kammerer - Pathologie générale, 2^e édition, 2021)*

Le carcinome épidermoïde est retrouvé dans 5% des cas et est associé à une inflammation chronique de l'urothélium. D'autres histologies peuvent être retrouvées : adénocarcinomes (2%), carcinomes neuroendocrines (<1%), carcinomes de l'ouraue, sarcomes ou de lymphomes. (23)

Il est retrouvé la présence de **variants histologiques** au sein du carcinome urothélial (CU) dans près de 40% des cas, définis par la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 (24).

Les différents variants sont : le CU avec différenciation épidermoïde, glandulaire ou trophoblastique, le CU en nid, incluant le carcinome urothélial à grands nids, le CU microcystique, le CU micro papillaire, le CU lymphoépithélioma-like, le CU plasmacytoïde, à cellules en bague à châtons, diffus, le CU sarcomatoïde, le CU à cellules géantes, le CU peu différencié, le CU riche en lipide, le CU à cellules claires, les tumeurs de type Müllérienne (adénocarcinome à cellules claires et carcinome endométrioïde). Leur présence ne modifie pas la prise en charge thérapeutique. (24)

Les tumeurs non urothéliales et certains variants de carcinome urothélial tels que le CU sarcomatoïde, le CU micropapillaire et le CU plasmocitoïde sont de moins bon pronostic. Des facteurs génétiques et moléculaires, non recherchés en routine, ont également une valeur pronostique.(24)

b. Grade cytologique

Le grade cytologique correspond au degré de différenciation cellulaire, il est corrélé au caractère agressif et prolifératif d'une cellule et donc à la capacité d'envahissement tissulaire.

Le grade cytologique va avoir une valeur pronostique et d'orientation thérapeutique plus particulièrement dans le cadre du carcinome urothélial non invasif. En effet, les tumeurs non invasives peuvent être de type papillaire ou planes. La classification OMS 2016 distingue les tumeurs urothéliales papillaires de bas grade et de haut grade. L'absence de composante papillaire définit le carcinome *in situ* (Cis), par définition de haut grade.(24)

La très grande majorité (95%) des tumeurs invasives sont de haut grade.

c. Stade tumoral et classification TNM

La RTUV permet également d'évaluer l'envahissement pariétal de la vessie et notamment du muscle détroisor ce qui va permettre de préciser le stade tumoral (T) de la classification TNM du cancer de vessie, conditionnant la prise en charge thérapeutique.

La paroi vésicale est composée de plusieurs couches tissulaires successives : la muqueuse urothéliale, le chorion, la musculuse et l'adventice recouverte d'une séreuse.

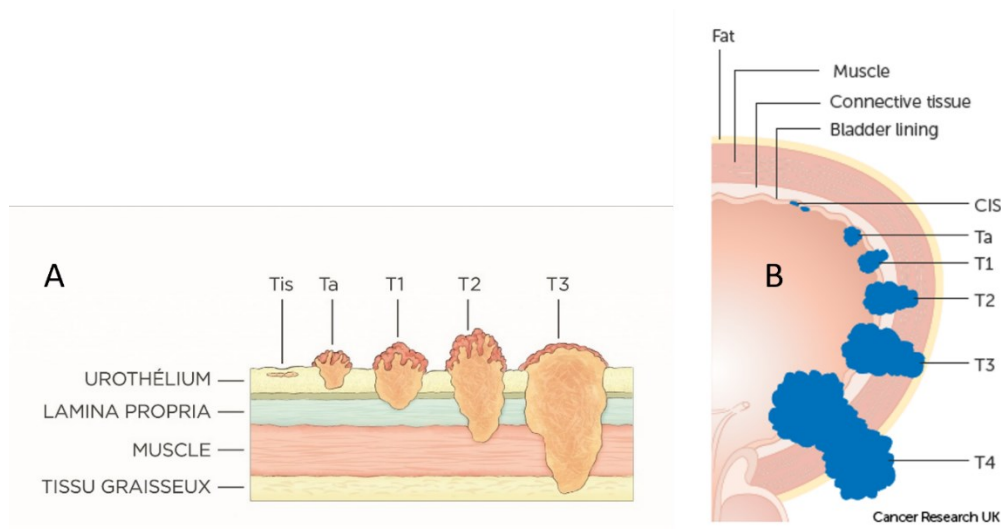


Figure 7 - Stade tumoral et infiltration pariétale des carcinomes urothéliaux (Selon Bladder Cancer Canada (A) et Cancer Research UK (B))

On distingue les tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) : pTa, pTis, pT1, et les tumeurs infiltrant le muscle (TVIM) : pT2, pT3, pT4.

Au diagnostic, 70 à 75% des TV correspondent à des tumeurs de vessie non-infiltrant le muscle (TVNIM) soit <pT2a (25). La prise en charge post-résection des TVNIM peut reposer sur une surveillance active simple ou sur des instillations endovésicales selon leur classification pronostique et leur risque de récurrence dont les principaux facteurs de risque sont le caractère multifocal, grade élevé, la présence de carcinome *in situ* associé et l'existence d'emboles lymphatiques et vasculaires.(26)

Stades		Description	Dénomination
T	pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
	pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration – carcinome in situ (CIS)	
	pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
	pT2	Tumeur envahissant la musculature	TVIM
	pT2a	Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	
	pT2b	Tumeur envahissant la musculature (moitié externe)	
	pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
	pT3a	Atteinte microscopique	
	pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
	pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale	
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus		
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale		
N	Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
	N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)	
	N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastriques, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)	
	N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)	
M	M0	Absence de métastase à distance	
	M1	Métastase(s) à distance	

Tableau 1 - La classification TNM de 2017 des tumeurs de vessie (5)

II. Prise en charge du carcinome urothélial infiltrant localisé

1. Généralités

Nous nous intéressons à la prise en charge des TVIM localisées de type carcinome urothélial, de stade TNM cT2-T4aN0M0, dont le traitement standard en France repose sur la chirurgie, précédée préférentiellement d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine, pour les patients éligibles.

Une évaluation radiologique de l'extension locorégionale et à distance est nécessaire au diagnostic de toute TVIM. L'examen de référence est l'uroscanner avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire, complété par un scanner thoracique à la recherche de métastases pulmonaires(27).

Par ailleurs, l'implémentation récente de l'IRM vésicale multiparamétrique et le développement du score standardisé VI-RADS (*Vesical Imaging Reporting and Data System*) (28) estiment la probabilité d'infiltration tumorale du muscle vésical et donc une meilleure discrimination entre TVNIM et TVIM. L'utilisation du score VI-RADS présente une bonne capacité de prédiction de TVIM avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%, ainsi qu'une reproductibilité inter-observateurs satisfaisante (0,81-0,92). (29) La réalisation d'une IRM vésicale multiparamétrique est donc recommandée dans le cadre du bilan initial d'une TVIM, lorsque disponible.

Au diagnostic, 25 à 30% des patients présentent une TVIM (\geq cT2).(6,26), parmi lesquels 10 à 15% ont une maladie localement avancée ou métastatique (30). Au stade localisé, le taux de survie relatif à 5 ans est estimé à 50%(31).

2. Facteurs pronostics des TVIM localisée

Plusieurs facteurs pronostiques influencent la survie des patients atteints de TVIM localisés.

Au niveau anatomopathologique, la présence des variants histologiques sarcomatoïde, micropapillaire et plasmocytoïde, y compris lorsqu'ils sont minoritaires sont de moins bon pronostique. (26) Le caractère multifocal, la présence de *Cis* et la présence d'embolies vasculaires sont également associés à une diminution de la survie.(32) Un haut grade cytologique est retrouvé dans 95% des cas.

Le stade tumoral (notamment T4), l'atteinte ganglionnaire et la présence d'une hydronéphrose au diagnostic sont d'importants facteurs pronostiques en termes de récurrence et de survie. (33)

Les facteurs de risque individuels tels que la présence de comorbidités, le tabagisme actif, le statut de Performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ont aussi un impact sur la survie des patients atteints de TVIM localisées.(32)

Enfin, sur le plan thérapeutique, la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est un facteur pronostique majeur, avec une amélioration de la survie globale (SG) de 65% en cas de réponse pathologique complète ypT0N0 (34) La résection chirurgicale incomplète (R1) est quant à elle fortement corrélée au risque de récurrence et à la survie. (35)

3. Traitement chirurgical

a. Cystectomie radicale

Le traitement de référence des TVIM localisées en France repose aujourd'hui sur la cystectomie radicale (CR). Elle consiste en une cysto-prostatectomie emportant la prostate et les vésicules séminales chez l'homme, et en une pelvectomie antérieure chez la femme, incluant la vessie, l'utérus, les ovaires et la face antérieure du vagin.

Il est recommandé que la résection chirurgicale par cystectomie ait lieu dans les 3 mois du diagnostic lorsqu'elle est réalisée d'emblée (36) et dans les 12 semaines de la dernière administration de chimiothérapie lorsqu'elle est réalisée après chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA).(37)

b. Techniques de dérivation urinaire

Plusieurs techniques de dérivation urinaire sont possibles parmi lesquelles l'urétérostomie cutanée trans-iléale de type Bricker et l'entérocystoplastie sont à privilégier.

L'urétérostomie trans-iléale de type Bricker est une dérivation urinaire incontinente permettant l'abouchement des uretères dans un greffon iléal, celui-ci abouché à la peau formant une stomie. Cette technique présente un faible taux de complications spécifiques (38).

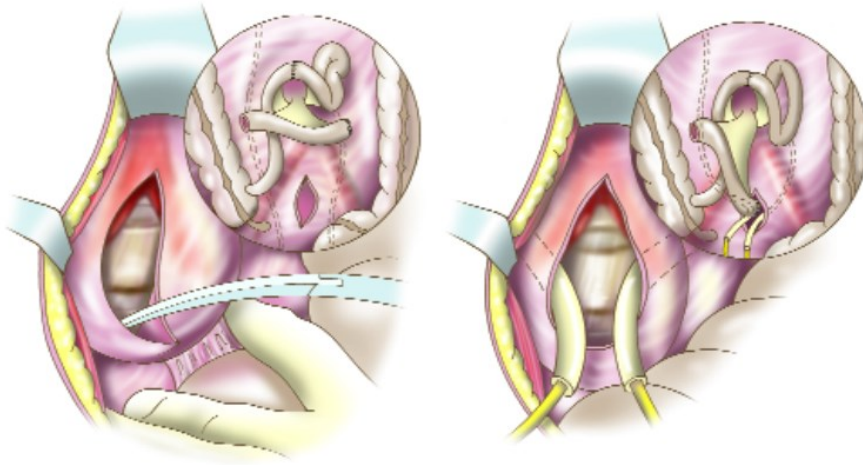


Figure 8 - Dérivation urinaire : technique de Bricker (D'après Zerbib et al. 2002 (34))

La technique continente est celle de l'entérocystoplastie, qui consiste en la reconstitution d'une néovessie en formant un réservoir avec une segment iléal. Plusieurs montages existent. (Figure 9)

Cette technique permet le plus souvent une préservation nerveuse et génitale et est associée à une amélioration de la continence (39). Elle permet également une amélioration de la qualité de vie sur le plan sexuel (40).

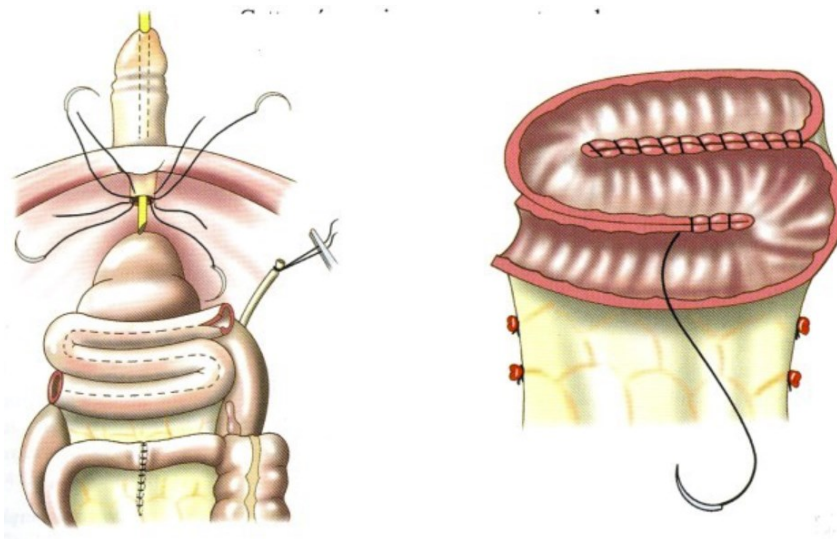


Figure 9 - Néovessie : Entérocystoplastie détubulée en Z (D'après Zerbib et al. 2002 (34))

Les contre-indications à la réalisation d'une entérocystoplastie sont l'envahissement tumoral de l'urètre ou du col vésical, un antécédent de pathologie inflammatoire de l'intestin ou d'irradiation pelvienne et l'incapacité psycho-physiologique aux auto-sondages (altération des

fonctions psycho-cognitives). L'âge ne constitue pas une contre-indication formelle mais il est rarement réalisé d'entérocystoplastie chez les patients de plus de 80 ans (41).

Le choix de la technique repose sur la présence ou non de contre-indications et après discussion avec le patient.

La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie laparoscopique ou robot-assistée, sans impact sur le taux de récurrence, de SG, la qualité de vie ou le taux de complications post-opératoires (42).

c. Curage lymphatique

En association avec la cystectomie, le curage lymphatique pelvien bilatéral est actuellement recommandé. Sa réalisation a une valeur diagnostic et thérapeutique, il permet une meilleure stadification et est associé à une meilleure survie sans récurrence et meilleure survie spécifique avec des taux similaires de complications post-opératoires. (43,44) Il comprend les aires ganglionnaires para-vésicales et obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales. (Figure 10) Il n'y a pas de bénéfice en survie à réaliser un curage lymphatique étendu jusqu'à la bifurcation aortique, cependant associé à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire. (45)

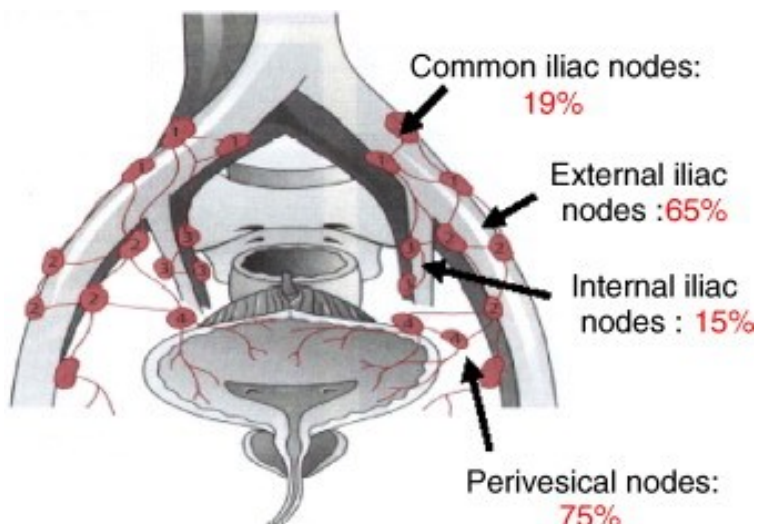


Figure 10 - Drainage lymphatique des cancers de vessie (D'après Smith et Withmore, 1981 (41))

La présence de comorbidités est associée à une diminution en SG et en survie spécifique post-cystectomie. (32,46)

Le taux de complications post-opératoires est élevé, allant jusqu'à 80% dans certaines études dont 22% de complications de haut grade (47). Les facteurs de risque de morbidité post-opératoire sont l'âge, la présence de comorbidités, les antécédents de chirurgie et de radiothérapie pelvienne, l'expérience du centre et de l'opérateur et le type de dérivation urinaire. (47–50)

4. Chimiothérapie néo-adjuvante

Après cystectomie radicale et curage pelvien étendu, le pronostic des TVIM localisées reste sombre avec un taux de SG à 5 ans évalué à environ 50-60% tout stade confondu, et un taux de récurrence à 5 ans de 30-40%. Le pronostic est fortement corrélé au stade tumoral T et à l'atteinte ganglionnaire. (33,51,52) Les patients avec atteinte ganglionnaire quel que soit le stade T ont une SG à 5 ans d'environ 25%, et un taux de récurrence à environ 65%. Le mode de récurrence le plus fréquent étant la diffusion métastatique à distance.

L'adjonction d'une radiothérapie néoadjuvante n'ayant pas démontré de bénéfice (53), plusieurs études se sont intéressées à la réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire, néoadjuvante ou adjuvante.

Le choix de la chimiothérapie néo-adjuvante s'est initialement calqué sur les pratiques en contexte localement avancé et métastatique et a donc reposé sur une polychimiothérapie à base de methotrexate, vinblastine, doxorubicine, et cisplatine (MVAC).

En effet, l'efficacité du MVAC est connue dans ce contexte, depuis les années 1980, avec plusieurs essais randomisés ayant démontré sa supériorité par rapport au cisplatine seul (54) ou en combinaison avec cyclophosphamide et doxorubicine (55) Un schéma intensifié de MVAC *dose dense* (DD MVAC) administré tous les 15 jours sous couvert de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) permet une amélioration du taux de survie sans progression (SSP) (médiane 9,5 mois vs 8,1 mois, $p = 0,017$) et en taux de réponse complète (RC) ($p=0.009$) comparé au MVAC standard mais sans différence significative en SG et avec un profil de toxicité similaire. (56)

Dans une étude de phase III publiée en 2003, l'adjonction de 4 cycles de MVAC néoadjuvant (NA) avant cystectomie et curage est associée à un bénéfice en SG médiane passant à 77 mois contre 46 mois dans le groupe chirurgie seule. Le taux de SG à 5 ans était de 57% vs 43% ($P=,06$). (57) (*Figure 11*) Par ailleurs, un objectif secondaire de l'étude était d'évaluer le taux

de RC, soit ypT0, après MVAC NA, qui était de 38% (vs 15% dans le groupe chirurgie seule). Le statut pT0 semblant être associé à une meilleure SG. (Figure 12)

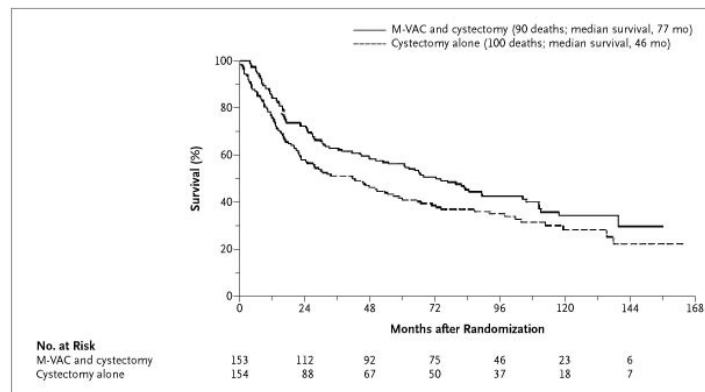


Figure 11 - Survie globale MVAC NA + cystectomie vs cystectomie seule (Grossman et al., 2003 (53))

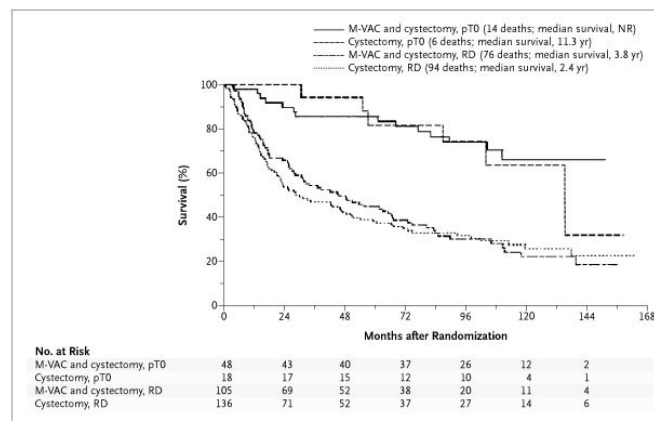


Figure 12 - Survie globale MVAC NA + cystectomie vs cystectomie seule en fonction du statut pT0 (Grossman et al., 2003 (53))

Le bénéfice de la chimiothérapie NA a été confirmé par une **méta-analyse publiée en 2016**. (2) Celle-ci analysait 15 essais randomisés comparant un bras standard pouvant être chirurgie seule (cystectomie et curage) ou radiothérapie à un bras avec chimiothérapie NA. Les protocoles de chimiothérapie variaient selon les études, tous étaient à base de cisplatine, parmi lesquels on retrouve principalement MVAC, cisplatine seul, Gemcitabine Cisplatine (GC), Cisplatine Methotrexate Vinblastine (CMV). On retrouve un **bénéfice significatif en SG à l'ajout d'une chimiothérapie NA**, avec un **hazard ratio (HR) à 0,87 (95% Intervalle de confiance [IC], 0,79–0,96)** (Figure 13)

Une analyse en sous-groupe retrouve un **gain absolu en SG à 5 ans de 8%** associé avec une chimiothérapie NA de type MVAC ou GC.

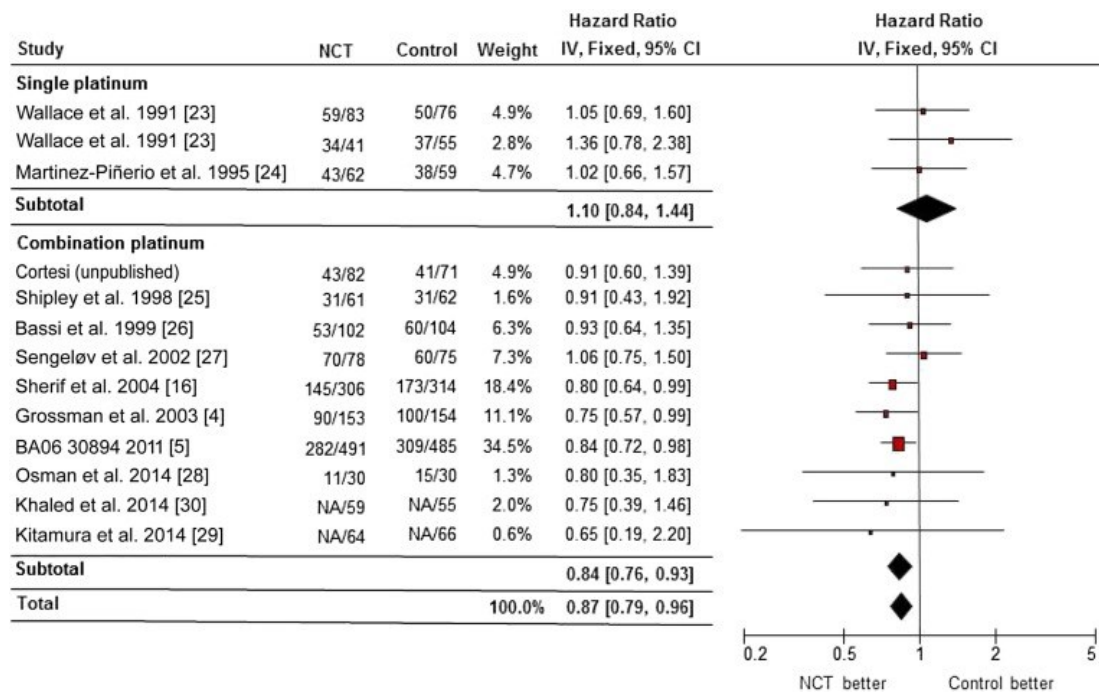


Figure 13 - Forest Plot de survie globale (SG) comparant traitement standard à chimiothérapie NA (Yin et al., 2016 (54))

La deuxième partie de cette méta-analyse comparait le taux de RC et de SG entre MVAC NA et GC NA avec les données de 12 études rétrospectives. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de RC entre les deux groupes mais on retrouve une supériorité significative du MVAC sur l'analyse de la SG. (Figure 14)

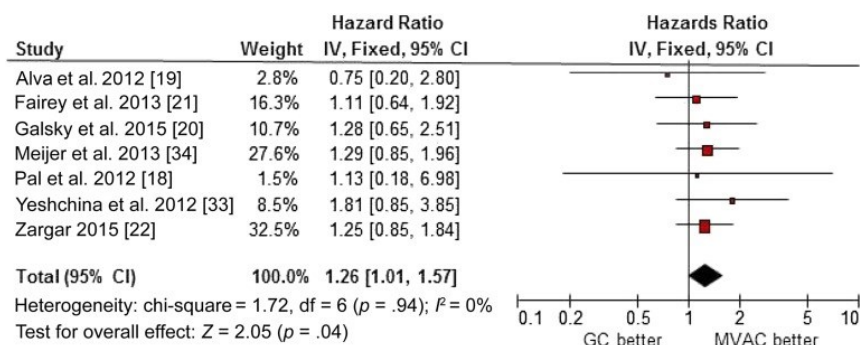


Figure 14 - Forest Plot de survie globale (SG) comparant GC à MVAC, études rétrospectives (Yin et al., 2016 (54))

Par la suite, l'essai multicentrique de phase III VESPER a comparé 4 cycles de GC NA à 6 cycles de MVAC DD associé au G-CSF avant cystectomie et curage ganglionnaire. (58)

L'administration adjuvante de la chimiothérapie était autorisée et a concerné 11% des patients. On retrouve un bénéfice non significatif en SSP à 3 ans, estimée à 64% dans le bras MVAC contre 56% dans le groupe GC (HR= 0,77 ;95% IC, 0,57 to 1,02, p= 0,066). (Figure 15A), cependant l'analyse en sous-groupe n'évaluant que la chimiothérapie administrée en NA était significative avec une SSP à 3 ans de 66% pour le MVAC DD vs 56% pour le GC (HR = 0.70 [95% IC, 0,51 to 0,96], P = 0,025). Il était également retrouvé une augmentation significative du temps avant progression de 69% dans le bras MVAC DD contre 58% dans le bras GC (HR = 0,68 [95% IC, 0,50 to 0,93], P = 0,014). (Figure 15B)

Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de différence significative en termes de taux de RC entre les deux bras, il y avait un meilleur contrôle local pathologique, dont la définition était : RC ou régression pathologique ou \leq pT2, après MVAC DD (p= 0,021).

Le MVAC DD est également associé à un bénéfice en SG. (64% vs 56%, HR=0,77 (95% IC, 0,58-1,03), p=0,078).(59)

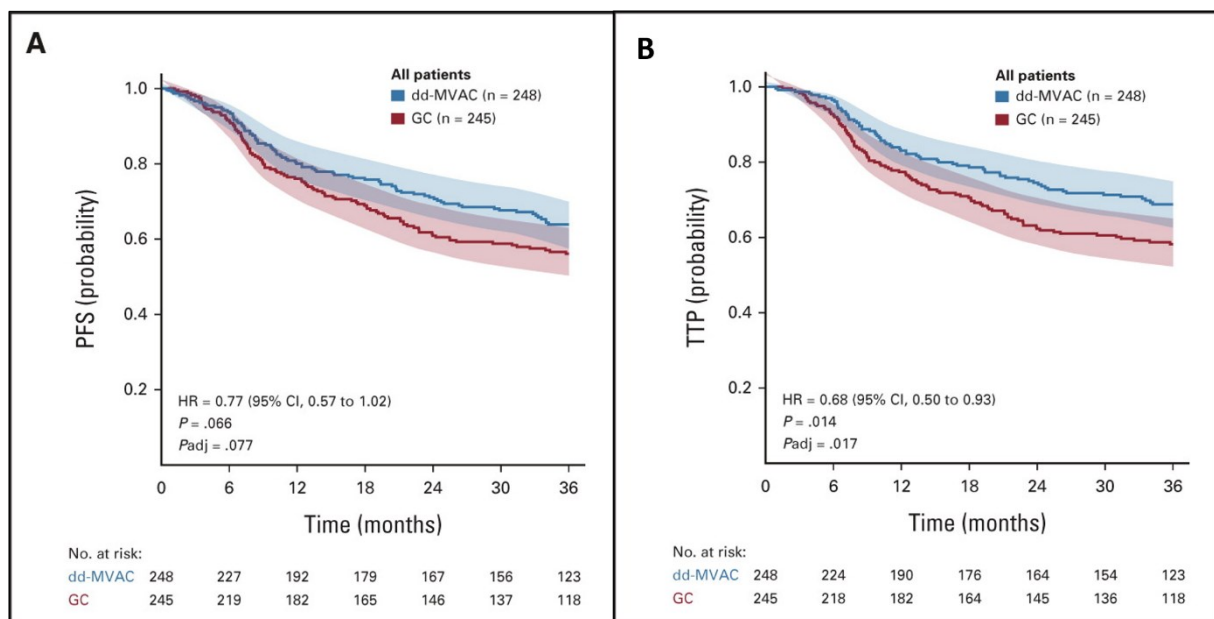


Figure 15 - SSP à 3 ans MVAC DD vs GC (A) ; Temps avant progression MVAC DD vs GC (B) (Pfister et al. 2021 (54))

Malgré une toxicité accrue du MVAC DD, notamment sur le plan digestif et sur l'asthénie (3), ces résultats ont nettement amélioré le pronostic des TVIM localisées, ce qui fait du schéma MVAC DD NA suivi d'une cystectomie + curage pelvien étendu le traitement standard actuellement. Le bras manquant de l'essai est malheureusement le MVAC DD 4 cycles couramment fait en pratique, l'essai ne nous permettant pas de répondre à cette question.

5. Traitements adjuvants

a. Chimiothérapie adjuvante

En l'absence de CTNA, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine notamment en cas de facteurs de risque de récurrence (pT3, T4 ou atteinte ganglionnaire).

Une méta-analyse récente sur données individuelles retrouve un gain en SG de 6% à 5 ans associé à l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. On constate un bénéfice significatif en SG ([HR] = 0.82, 95% IC = 0,70-0,96, $p = 0,02$) (Figure 16), en SSP (HR = 0,71, 95% IC = 0,60-0,83, $p < 0,001$), en contrôle loco-régional (CLR) (HR = 0,68, 95% IC = 0,55-0,85, $p < 0,001$), et en taux de survie sans métastase (HR = 0,79, 95% IC = 0,65-0,95, $p = 0,01$).(60)

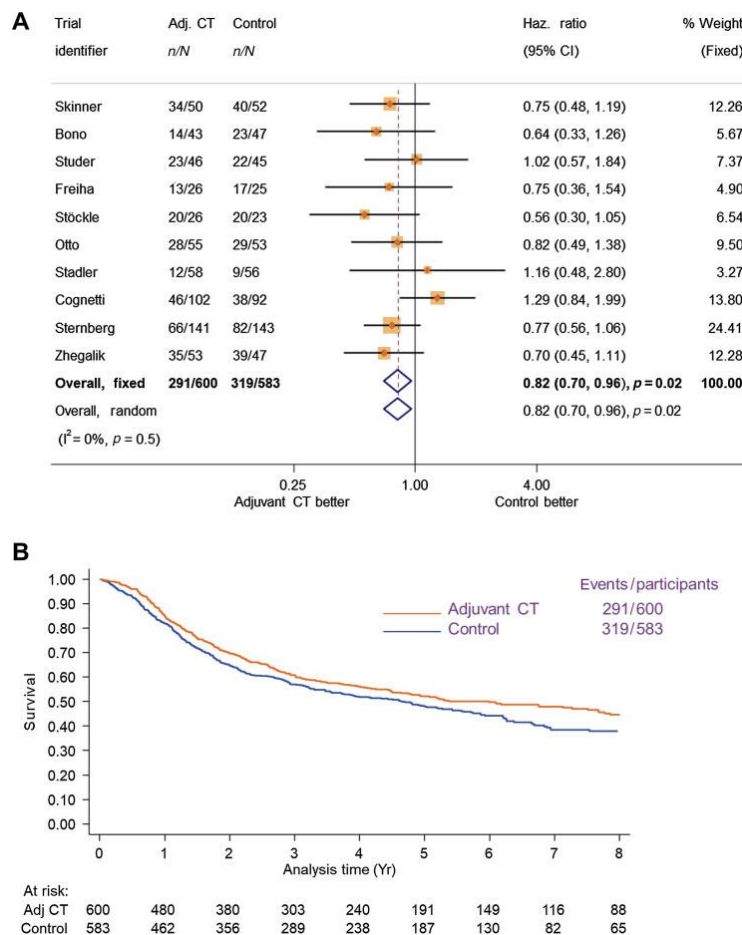


Figure 16 - (A) Forest plot et (B) courbe de Kaplan-Meier de survie globale comparant chirurgie seule et chimiothérapie adjuvante (Advanced Bladder Cancer Meta-analysis collaborators group, 2022 (56))

Il n'a pas été démontré de bénéfice à réaliser une chimiothérapie adjuvante en cas de CTNA bien conduite. (61)

b. Immunothérapie adjuvante :

Malgré un traitement maximaliste par CTNA et chirurgie curative, la récurrence post-opératoire est fréquente. Plus de 50% des patients présentant une tumeur à haut risque (\geq pT3 ou N+) vont ainsi évoluer sur un mode métastatique à distance. (33)

En contexte métastatique, l'essai JAVELIN-Bladder-100 étudiait l'avelumab, un anticorps *anti-Programmed cell Death Ligand 1* (PD-L1), en maintenance après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients ayant une maladie stable ou en réponse a mis en évidence un net bénéfice en SG (médiane 21,4 mois vs 14,3 mois, $p = 0,001$). (62)

Plusieurs essais se sont ainsi inspirés des pratiques en contexte avancés et ont évalué la place de l'immunothérapie adjuvante pour les TVIM localisées de mauvais pronostic.

L'essai de phase III *Checkmate 274*, a évalué l'intérêt du nivolumab, un anticorps monoclonal *anti-programmed death 1* (PD1), chez des patients ypT2-ypT4a ou ypN+ après CTNA ou pT3-pT4a ou pN+ après cystectomie seule (non-éligible ou refus de chimiothérapie NA et adjuvante à base de sels de platine).(63) Le nivolumab était administré à la dose de 240 mg (vs placebo), tous les 15 jours, pendant 1 an en l'absence de récurrence. Environ 43% des patients avaient reçu une CTNA.

Avec un suivi médian de 20,9 mois, on retrouve une **nette augmentation de la survie sans maladie (SSM) passant à 20,8 mois** (95% [IC], 16,5 – 27,6) dans le bras nivolumab contre 1,8 mois (95% IC, 8,3 – 13,9) dans le bras placebo en intention de traiter (ITT). A 6 mois, les taux de SSM étaient statistiquement supérieurs dans le bras nivolumab à 74,9% vs 60,3% (HR, 0,70 ; 98,22% IC, 0,55 to 0,90; $P < 0,001$). (*Figure 17A*)

L'analyse en sous-groupe en fonction du seuil d'expression de PDL-1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) mettait en évidence une **meilleure survie spécifique** (HR 0,55 IC 0,35-0,85 ; $p < 0,001$) **dans le groupe PDL1 \geq 1%**. (*Figure 17B*)

Les données de SG sont attendues prochainement. Le profil de tolérance du nivolumab est superposable à d'autres essais d'immunothérapie. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de qualité de vie entre les 2 bras de traitement.

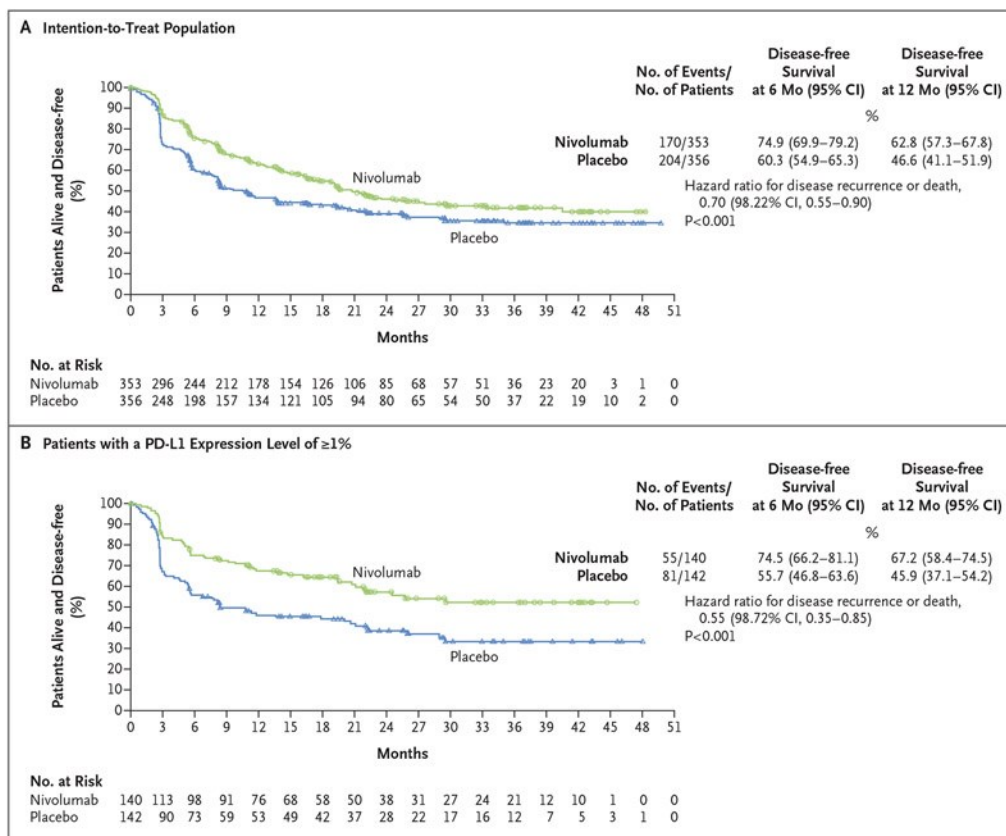


Figure 17- Survie sans maladie (SSM) Nivolumab vs placebo pour la population en ITT (A) et selon l'expression de PDL1 (B) (Bajorin et al. 2021(59))

c. Radiothérapie adjuvante :

Afin de diminuer le risque de récurrence locale, plusieurs études de phase 2 ont évalué la place de la radiothérapie adjuvante. Les patients considérés à haut risque de rechute locale : $\geq pT3$, présence d'embolies vasculaires, curage sub-optimal (moins de 10 ganglions), atteinte ganglionnaire ou R1, bénéficiaient d'une irradiation pelvienne adjuvante à la dose de 50 Gy. (64,65) avec des taux de rechute locale à 2 ans <20%. Ces résultats encourageants sont cependant contrebalancés par une importante toxicité radio-induite. (66)

Plusieurs avancées techniques récentes telle que la radiothérapie par modulation d'intensité ou IMRT ont permis une nette amélioration de la tolérance de la radiothérapie. Dans ce contexte, plusieurs essais cliniques dont l'essai GETUG AFU 30 en France, sont en cours pour réévaluer la place de la radiothérapie adjuvante, voir son association potentielle avec l'immunothérapie.

6. Morbi-mortalité et impact sur la qualité de vie

La mortalité péri-opératoire associée à la cystectomie radicale est estimée à 0–6%(67) Certaines études rétrospectives rapportent des taux allant jusqu'à 9%(68,69).

En termes de morbidité post-opératoire, les suites chirurgicales peuvent se compliquer de pyélonéphrite dans 9 à 27% des cas et de sténose de l'anastomose urétéro-intestinale dans 2,7 à 5% des cas, indépendamment du type de dérivation urinaire. Les techniques chirurgicales mini-invasives ont par ailleurs permis des résultats oncologiques équivalents avec des durées d'hospitalisation plus courtes mais présentent des taux de complications et une qualité de vie similaires. (70)

Une méta-analyse de 3754 patients publiée en 2016 a étudié les conséquences en termes de qualité de vie de la cystectomie radicale. (67) Bien que la dérivation urinaire par néovessie améliore l'image corporelle en comparaison à la dérivation urinaire externe, on ne retrouve pas de différence en qualité de vie générale ni en qualité de santé mentale entre les différentes méthodes de dérivation urinaire. Les fonctions urinaires, digestives et sexuelles étaient par ailleurs meilleurs chez les patients avec dérivation externe type Bricker.

En comparaison à l'état de base, il est retrouvé une détérioration immédiate en qualité de vie après chirurgie s'améliorant par la suite (1 an post-opératoire). On remarque une diminution globale de la santé physique, psychologique, sociale et sexuelle après 1 an. Peu de données de qualité de vie à long terme sont disponibles à ce jour.

Par rapport à la population générale, les données sont hétérogènes néanmoins les altérations des fonctions physiques et les douleurs chroniques sont plus importantes chez les patients ayant subi une cystectomie. Les scores de santé physique et émotionnelle étaient globalement plus faibles chez ces patients comparés à une population appariée en fonction de l'âge.

Dans le but de réduire ces répercussions péjoratives, ont été développées plusieurs stratégies de préservation vésicale (ou *bladder sparing*) telles que : la cystectomie partielle, la radiothérapie exclusive et le traitement trimodal (TTM) consistant en une RTUV extensive associée à une radio-chimiothérapie concomitante (RCC). Le TTM est, aujourd'hui, la seule stratégie thérapeutique de préservation vésicale présentant des résultats similaires au traitement standard pour des patients sélectionnés.(71) Il s'agit également de l'alternative thérapeutique de choix pour les patients récusés de la chirurgie ou non éligibles au cisplatine.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge des TVIM en France sont résumées dans la *figure 18* ci-dessous.

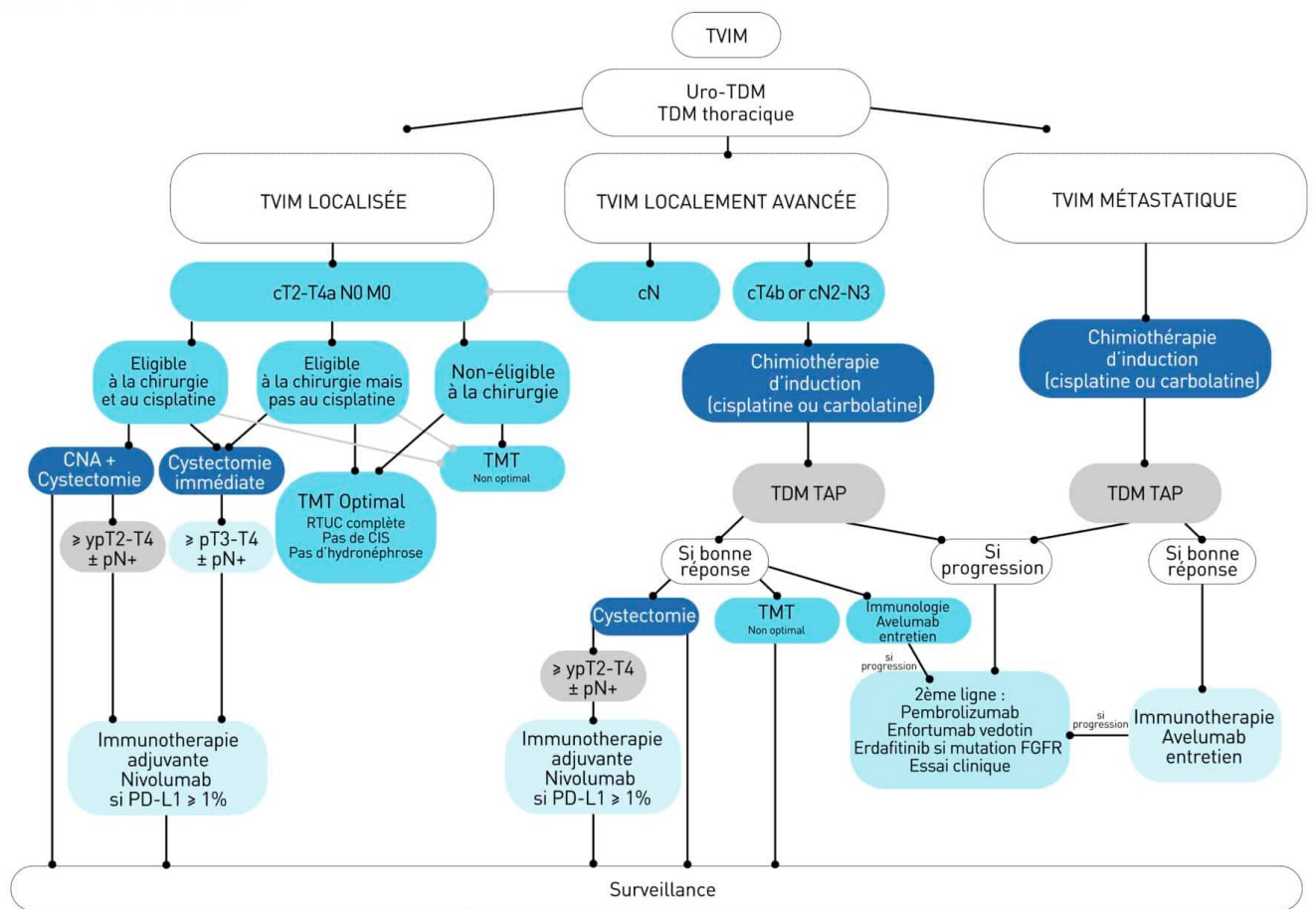


Figure 18 - Stratégies thérapeutiques actuelles des TVIM (selon l'actualisation des recommandations du CCAFU vessie de 2022)

III. Principes du traitement trimodal

1. Définition du traitement trimodal et aspects techniques

Le TTM est un traitement à visée curative des TVIM localisées. Il associe une RTUV maximaliste, une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante (CC), permettant la préservation vésicale.

a. La résection transurétrale de la vessie (RTUV)

La RTUV est un acte chirurgical urologique qui permet une résection endoscopique de la paroi vésicale emportant la musculuse (détrusor) en passant par l'urètre.(72) Cette procédure à visée diagnostique et thérapeutique est très fréquente et présente peu de complications. (73)

Elle doit être maximaliste et macroscopiquement complète et doit être répétée en cas de RTUV initiale incomplète. En effet, plusieurs études ont démontré le caractère pronostique associé à l'absence de tumeur résiduelle macroscopiquement visible. (74–78)

La qualité de la résection dépend de la technique chirurgicale, de l'expérience de l'opérateur et de caractéristiques propres à la tumeur (taille et localisation). (79) Une RTUV initiale maximaliste est associée à une augmentation de 20% du taux de RC et du taux de préservation vésicale dans le cadre du TTM. (74)

Une RTUV de contrôle est également prévue au cours du TTM. On retrouve 2 schémas possibles dans la littérature :

- le schéma fractionné ou « *split course* » qui prévoit une réévaluation par RTUV après une RCC d'induction. Dans ce schéma, le TTM est poursuivi avec une RCC de consolidation en cas de RC. A l'inverse, en cas de maladie résiduelle, est proposée une cystectomie de rattrapage.
- le schéma continu, au cours duquel la totalité de la RCC est d'emblée réalisée, sans interruptions. La RTUV de contrôle est alors réalisée 1 à 3 mois après la fin de la RCC.

Il n'y a pas d'étude prospective comparant le schéma fractionné vs continu. (79) De nombreuses études prospectives et rétrospectives ont validé la technique continue, dont l'étude de phase 3 BC2001 (80) qui est aujourd'hui le schéma de choix.

b. Radiothérapie

L'irradiation à visée curative de la vessie présente plusieurs enjeux : sa nature déformable, son remplissage variable, ses mouvements au sein du pelvis en fonction du positionnement, de la respiration et des mouvements des autres organes pelviens contribuent tous à une variabilité de couverture du volume cible. Cette variabilité du positionnement vésical est estimée à 1-4 cm et la variabilité du volume vésical peut atteindre 44%. (81)

Plusieurs techniques existent pour limiter cette variabilité, tels que la reproductibilité de remplissage vésical, ainsi que l'implémentation de la **radiothérapie guidée par l'image** (ou *image guided radiotherapy IGRT*) qui consiste à réaliser des imageries de vérification du positionnement (par *Cone Beam Computed Tomography* ou CBCT, imagerie tridimensionnelle à faible irradiation) avant chaque séance d'irradiation afin de corriger le positionnement du patient si nécessaire.

Se pose également la problématique de la toxicité radio-induite, altérant la qualité de vie des patients. Le taux de toxicité tardive sévère retrouvé dans les études de TTM varie de 5 à 25%. (82)

On peut retrouver une toxicité vésicale, associant hématurie macroscopiques, cystite, signes fonctionnels urinaires irritatifs, infection urinaire, sténose de l'urètre, fistule urinaire, etc...mais aussi une toxicité liée aux organes adjacents tels que le côlon, l'estomac, les têtes fémorales.

La technique de **radiothérapie par modulation d'intensité** (*Intensity-modulated radiotherapy* ou **IMRT**) permet de limiter ces toxicités tout en améliorant la couverture du volume cible. En effet cette technique permet de délivrer une dose non homogène par chacun des faisceaux d'irradiation, modulée de façon tridimensionnelle. On peut ainsi délivrer une dose plus élevée à la tumeur, en réduisant le volume cible et en minimisant l'exposition des tissus sains adjacents. (*Figure 19*)

Les techniques d'IGRT et d'IMRT sont recommandées dans le TTM (83,84).

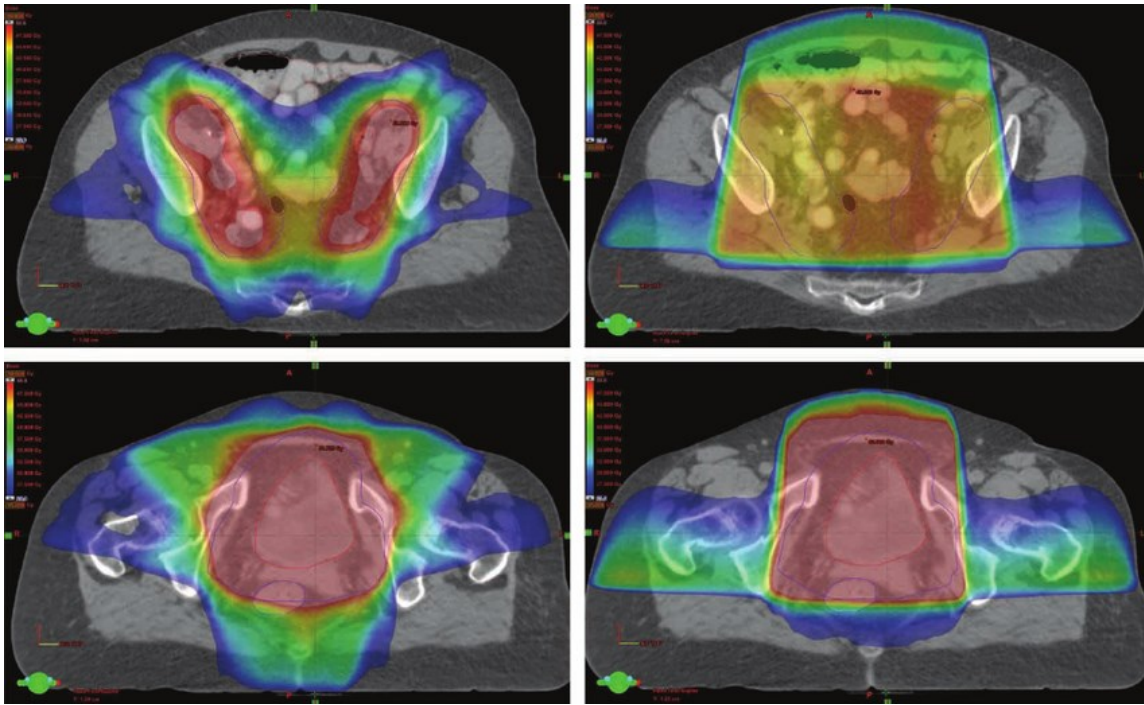


Figure 19 - Exemple de plan de traitement d'une irradiation vésicale incluant les ganglions lymphatiques avec IMRT (à gauche) et en radiothérapie conformationnelle (à droite) dans le bassin supérieur (en haut) et inférieur (en bas). Les couleurs de la dose vont de 25 Gy (bleu foncé) (Sondergaard (4))

Définition du volume cible:

Le volume cible vésical comprend la vessie dans son ensemble, ainsi que toute tumeur extra-vésicale visible. Chez l'homme, la prostate doit être incluse si le col de la prostate, le trigone ou l'urètre sont envahis, ou en cas de multifocalité ou de *Cis*. Chez la femme, en présence de lésions envahissant le col de la vessie ou la paroi antérieure du vagin, l'urètre proximal doit être inclus. (85) Dans le cadre d'une radiothérapie par IGRT, des marges additionnelles de 1 à 1,5 cm dans toutes les directions et de 1,5 à 2 cm en antérieur et supérieur sont à ajouter.(84)

La question de l'**irradiation des aires ganglionnaires pelviennes** reste débattue. On estime jusqu'à 26% d'atteinte micrométastatique ganglionnaire chez les patients cNO (86). Historiquement, dans les premiers essais de TTM, le champ d'irradiation comprenait l'ensemble du pelvis y compris les aires ganglionnaires pelviennes. (87) Dans un essai de phase III comparant l'irradiation de la vessie seule contre l'irradiation de la vessie et des aires ganglionnaires, on ne retrouvait pas de différence en toxicité tardive, en taux de récurrence loco-régionale (41% vs 43%), en PFS à 5 ans (47% vs 47%) et en OS à 5 ans (53% vs 51%).(88) Par ailleurs l'irradiation ganglionnaire n'a pas été évaluée dans les essais d'hypofractionnement. Il n'y a pas de recommandations concernant l'irradiation des aires ganglionnaires.

La surimpression ou *boost*, concerne en général la vessie dans son entièreté. Plusieurs études ont évalué la possibilité de réduire la surimpression au volume tumoral, sans bénéfice en CLR ou en survie.

Fractionnement et dose

Le fractionnement conventionnel délivre une dose totale à la vessie de 60 à 64 Gy en 32 fractions. Le schéma hypofractionné délivre une dose de 50-55 Gy en 20 fractions. Ces 2 schémas sont validés en France.(84)

Une méta-analyse comparant les deux techniques retrouve une non infériorité du schéma hypofractionné au schéma conventionnel en termes de toxicité et présente un meilleur taux de CLR (réduction du risque de 29%) .(89)

D'autres schémas ont été étudiés dans les séries historiques telles que le schéma hyperfractionné délivrant 2 séances d'irradiation par jour pour une dose totale de 65 Gy sur la vessie.

Le délai entre la RTUV et le début de la radiothérapie n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Il est recommandé que la RCC commence dans les 6 semaines de la RTUV. (85)

Les taux de SG à 5 ans sont estimés à 35% pour les patients traités par radiothérapie seule (80).

c. Chimiothérapie concomitante (CC)

Afin d'améliorer les résultats de survie, la place de la CC dans le TTM est essentielle. Il existe une variété de protocoles de CC dans le TTM. Le rôle de la chimiothérapie concomitante est double, sa diffusion systémique permet de traiter l'éventuelle diffusion micro-métastatique mais de nombreuses molécules ont aussi un rôle radio-sensibilisant. Les propriétés radiosensibilisantes de ces traitements reposent sur de multiples mécanismes et interactions.

Rappels de radiobiologie : La radiothérapie induit l'apoptose des cellules pas plusieurs voies. Le rayonnement peut induire directement des cassures simple brin ou double brin de l'ADN, ce qui entraîne l'arrêt de la réplication cellulaire et de la prolifération et à terme peut provoquer l'apoptose. En traversant les tissus les rayonnements ont également un effet ionisant, ils réalisent la radiolyse d'eau qui va induire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui va induire un stress cellulaire aboutissant en cassures de l'ADN. (*Figure 20*)

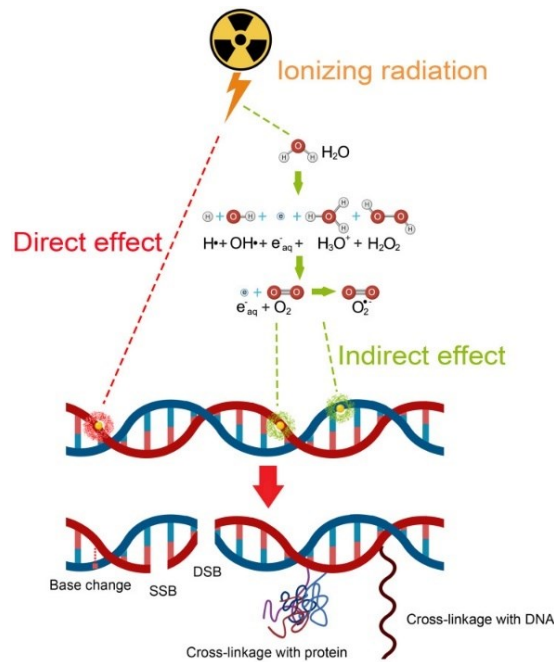


Figure 20 - Illustration schématique des mécanismes radio-induits d'altérations de l'ADN (Selon Gong, 2021 (90))

Radiosensibilisation : l'un de ces mécanismes à l'origine du potentiel radio-sensibilisant de certaines molécules de chimiothérapie passe par leur effet cytotoxique : les cassures simples brins provoquées par la chimiothérapie s'accumulent aux cassures de l'ADN radio-induites pouvant modifier des lésions simple brins en lésions double brins et transformer des lésions sub-létales en lésions létales. Par ailleurs certaines molécules de chimiothérapie peuvent induire l'inhibition du système de réparation de l'ADN, aboutissant en l'apoptose des cellules.

Un autre mécanisme va être l'interruption du cycle cellulaire dans les phases radiosensibles (notamment la phase de réplication S), tel va être particulièrement le cas pour les antimétabolites ou les poisons du fuseau.

Plusieurs modèles suggèrent également que l'induction de l'apoptose radio-induite serait plus particulièrement déterminée au point de contrôle du cycle cellulaire G2/M. (91)

D'autres chimiothérapies vont promouvoir l'apoptose *via* le recrutement de p53.

Par leur action cytotoxique propre, les molécules de chimiothérapie augmentent les pertes cellulaires et inhibent la repopulation permettant la réoxygénation des tissus tumoraux, nécessaire à l'effet ionisant des rayonnements.

Plus spécifiquement, **le cisplatine** est un agent alkylant. Ses propriétés radio-sensibilisantes reposent sur son effet cytotoxique, en se liant à l'ADN. Il inhibe également la réparation de

l'ADN et interrompt le cycle cellulaire en phase G2-M.(92) Enfin le cisplatine affecte également la néovascularisation.

Le carboplatine possède des propriétés radio-sensibilisantes similaires, mais l'effet synergique varie en fonction de l'organe (fort potentiel radio-sensibilisant dans les cancers du col de l'utérus).

Le 5FU inhibe spécifiquement la thymidylate synthase, ce qui inhibe le système de réparation de l'ADN et empêche ainsi la réparation des cassures de l'ADN induites par les radiations.

La gemcitabine est un radio-sensibilisateur très puissant aux effets multiples : elle inhibe la réplication en s'incorporant aux brins d'ADN, elle inhibe également les systèmes de réparation par épuisement du NTP et interrompt le cycle cellulaire en phase S.

De plus, par leur effet cytotoxique, ces analogues augmentent l'apoptose des cellules tumorales, facilitant ainsi la réoxygénation de la tumeur, et donc pallier à la radiorésistance induite par l'hypoxie tumorale.(93)

Les taxanes (comme le paclitaxel) créent un blocage dans la phase G2-M du cycle cellulaire par stabilisation des microtubules et ont un effet pro-apoptotique indépendant. Par un effet d'oxygénation, ils recréent également un environnement pro-oxydant renforçant l'effet ionisant.(90)

La mitomycine C est un autre agent alkylant qui provoque des cassures de l'ADN, en particulier dans les cellules hypoxiques.

Plusieurs études évaluent le **Carbogen en association au nicotinamide**.(94,95) Le potentiel radio-sensibilisant de ces molécules repose sur l'inhalation du mélange d'oxygène à haute dose et dioxyde de carbone augmentant l'oxygénation tissulaire et tumorale et réduisant la radiorésistance induite par l'hypoxie.

Par ailleurs, une méta-analyse de 2018 évaluant le bénéfice d'un traitement par chimiothérapie néo adjuvante préalable au TTM ne retrouvait pas d'amélioration significative en SG à 5 ans(58,3% vs 50,4% ; p= 0.078) ni en survie spécifique (72,4% vs 62,2% ; p= 0.13).(96) la CTNA n'est donc pas recommandée de manière systématique avant TTM.

2. Choix des patients éligibles

Outre le caractère incomplet de la RTUV, d'autres facteurs prédictifs de moins bonne réponse au TTM ont été identifiés dans les séries historiques et représentent des critères de non-éligibilité au TTM (97)

- La présence d'une **hydronéphrose** au diagnostic est classiquement un critère d'exclusion des études du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) Il a par ailleurs été démontré que les patients sans obstruction urétérale présentaient un taux de réponse $\geq 1,5$ fois supérieur à celui des patients avec hydronéphrose. (79)
- Le stade tumoral est inversement corrélé au taux de réponse. Une **atteinte T4** est également associée à une diminution importante du taux de SG. Par ailleurs, la résécabilité complète de la tumeur lors de la RTUV implique un stade $< pT3$. (98) Les tumeurs pT2 représentent donc les meilleurs candidats au TTM.
- La **multifocalité** est un facteur de risque majeur de rechute locale et la préservation vésicale n'est pas recommandée dans cette population. (79)
- La présence de **carcinome *in situ* (Cis)** est associée à une radiorésistance et est un facteur de risque de récurrence locale.
- L'**atteinte ganglionnaire** constitue également un critère de non-éligibilité au TTM, associé à un fort taux de récurrence à distance. Il y a peu de données d'efficacité du TTM chez ces patients. (99)

3. Résultats oncologiques du TTM

A l'heure actuelle, aucune donnée issue d'essais randomisés de phase III ne permet de comparer la prise en charge standard par chirurgie (+/- précédée d'une CTNA pour les patients éligibles) à la préservation vésicale par TTM. Une étude multicentrique de phase III, SPARE, était initialement prévue et randomisait les patients entre bras standard et TTM. Le seuil de recrutement n'a pas été atteint malgré une durée de recrutement de 30 mois et a conduit à l'abandon de la phase III (100). Par ailleurs, il est noté un fort taux (24%) de changement de bras de traitement au sein de cette étude.

Une étude randomisée de phase 3 comparant traitement standard et TTM ne semble pas réalisable.

Néanmoins, une étude multicentrique rétrospective publiée par **Zlotta *et al.* en 2023** compare le TTM à la cystectomie radicale en réalisant une **analyse par appariement sur score de**

propension chez des patients qui auraient été éligibles aux deux bras de traitement (pT2-T4, N0, absence de Cis extensif ou multifocal, absence d'hydronéphrose bilatérale, fonction rénale correcte).(71)

Les patients ont été appariés sur l'âge, le sexe, la présence de Cis, le stade clinique, l'Indice de masse corporelle (IMC), la présence d'hydronéphrose, la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, le tabagisme et le statut de performance ECOG.

Après appariement sur score de propension, on ne retrouve pas de différence entre CR et TTM en termes de :

- taux de survie sans métastases à 5 ans (74% vs 74%) et de survie sans métastase (p=0,64)
- de taux de SSM à 5 ans (76% vs 76%), on ne retrouvait pas de différence en SSM (p=0,37) ou en survie spécifique (p=0,071)
- en SG, était retrouvé une supériorité du TTM (72% vs 77% ; p=0,0078). (Figure 21)

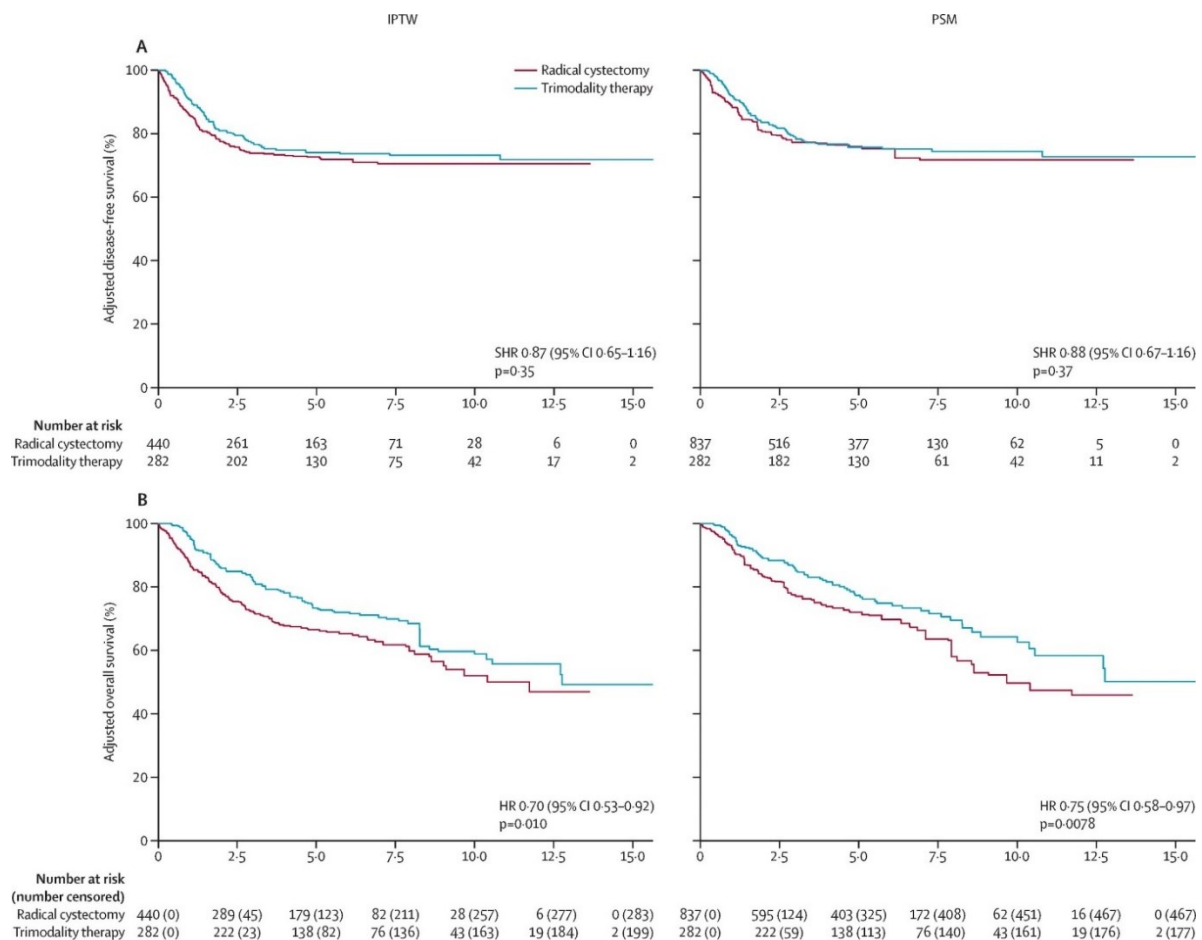


Figure 21 - Survie sans maladie (A) et Survie globale (B) ajustées dans la cohorte non appariée (gauche) et appariée (droite) (Zlotta et al. 2023(67))

Une analyse de sensibilité réalisée dans cette méta-analyse comparait plus spécifiquement le TTM à l'association cystectomie et CTNA ou CT adjuvante, ce qui s'assimile d'avantage au traitement standard. On retrouve alors une absence de différence significative entre les deux types de traitement, en termes de taux de survie sans métastase à 5 ans ($p=0,95$), survie spécifique ($p=0.25$), et taux de SSM à 5 ans ($p=0,93$). (Figure 22)

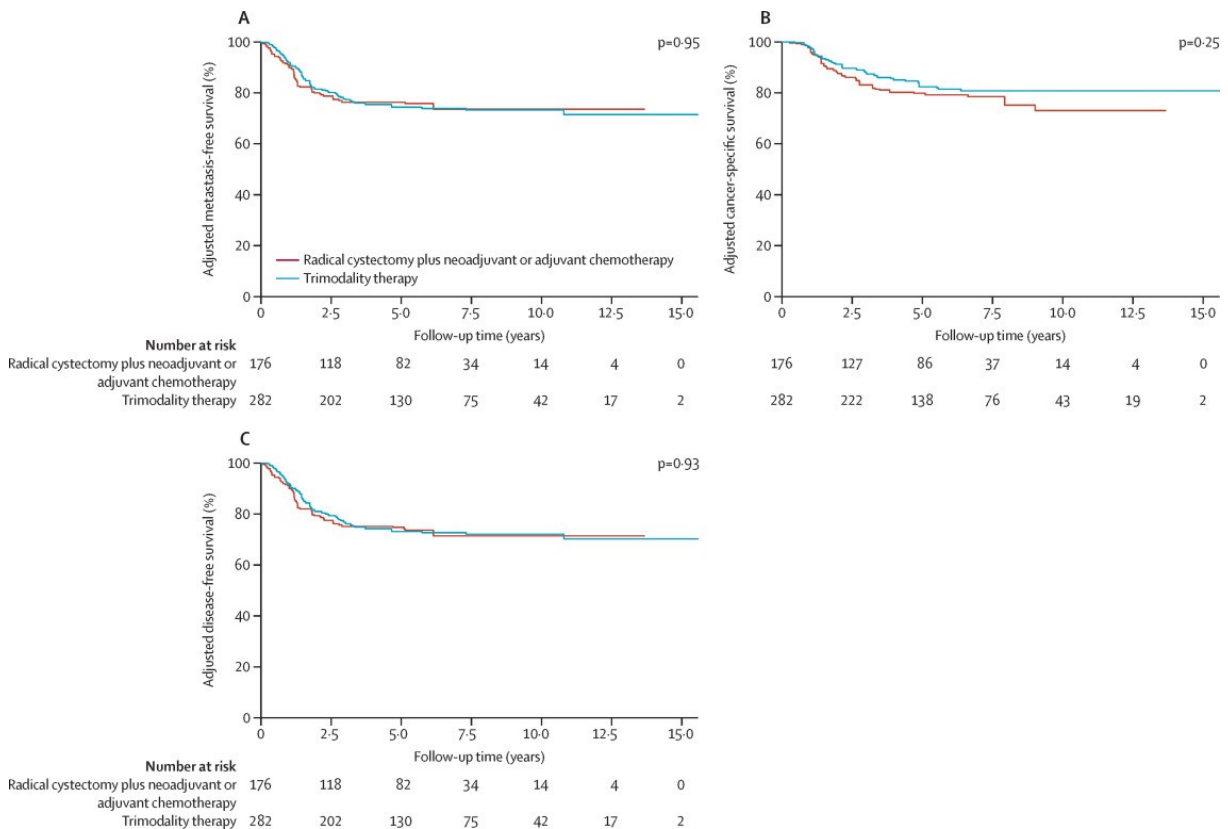


Figure 22 - Analyse de sensibilité, survie sans métastase (A), survie spécifique (B et survie sans maladie (C) ajustées (Zlotta et al. 2023(67))

Par ailleurs, un des enjeux du traitement TTM est le CLR, cette méta-analyse rapporte un taux de récurrence locale non-infiltrante (TVNIM) de 20% et de récurrence infiltrante de 10%. On note qu'une **cystectomie de rattrapage** a été pratiquée chez 38 patients (**13%**) traités par TTM dont 1 pour toxicité.

Il n'y a pas eu de décès imputable à la toxicité du TTM, en revanche on constate un taux de mortalité post-opératoire (dans les 90 jours) de 2,5%.

Le suivi post-TTM nécessite une surveillance étroite et repose sur des examens réguliers tels que la cytologie urinaire, la cystoscopie et le scanner TAP pendant au moins 5 ans.(101) Parmi les patients en RC après TTM, on retrouve des taux de récurrence locale allant de 25% à 45% dont 10 à 20% de récurrence invasive. (97)

En cas de récurrence locale non invasive ($\leq pT2$), la prise en charge thérapeutique et les facteurs pronostiques sont les mêmes que pour les TVNIM standards. (102)

En cas de récurrence locale invasive, la prise en charge recommandée est la cystectomie de rattrapage.

Il n'y a pas de différence dans les taux de complications aiguës ou mortalité post-opératoire à réaliser une cystectomie de rattrapage en comparaison à une cystectomie d'emblée. On retrouve cependant un taux plus élevé de complications tardives et plus particulièrement de sténose de l'urétérostomie en contexte post-radique. (103) La réalisation d'une dérivation continente post-irradiation n'est pas recommandée. (104)

4. Qualité de vie

De manière générale, peu de données de qualité de vie post-TTM sont disponibles dans la littérature.

Une étude rétrospective a réalisé une analyse par appariement de score de propension comparant les scores de qualité de vie post-cystectomie radicale et post-TTM. (105) Avec un suivi médian de 5,6 ans, le taux de réponse était de 77%. Les patients ayant reçu un TTM avaient un score de qualité de vie générale augmenté d'environ 10% par rapport à ceux qui avaient reçu une CR ($p=0,001$). Ils rapportaient également de meilleures fonctions sur le plan physique, social, émotionnel et cognitif. ($P \leq 0,04$). Sur le plan symptomatique, les patients ayant bénéficié du TTM rapportaient une meilleure fonction intestinale et moins de symptômes intestinaux. ($P \leq 0,05$). Il n'y avait pas de différence concernant la toxicité urinaire. On note une amélioration de la fonction sexuelle ($P \leq 0,02$) et de l'image corporelle ($P < 0,001$) dans le groupe TTM également.

Le TTM est donc une option thérapeutique au traitement radical permettant la préservation d'organe et permettant des résultats similaires pour les patients éligibles. En France, il est actuellement recommandé en cas de non-éligibilité au traitement standard et peut être proposé à tous patients compliant en l'absence de contre-indications. Le choix du traitement repose sur une décision partagée après information éclairée.

5. Problématique et objectif de cette revue

Il existe une grande variabilité des protocoles de CC dans le cadre du TTM dans la littérature. En l'absence d'essai de phase 3 comparant ces différents protocoles, le choix de la CC est régulièrement un sujet de discussion au cours des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). L'objectif de cette revue systématique est de réaliser une synthèse des différents protocoles de CC, évalués prospectivement, en termes d'efficacité, toxicité et qualité de vie, afin de proposer et discuter des modalités optimales de traitement.

PARTIE II : Revue systématique de la littérature

I. Matériels et méthodes

1. Caractéristiques de la revue

L'objectif de cette revue systématique est de comparer les différents protocoles de chimiothérapie concomitante (CC) utilisés dans le cadre du traitement trimodal de TVIM localisées afin de déterminer les modalités optimales de TTM.

Nous avons réalisé cette revue systématique conformément aux directives PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. (106,107)

Une recherche systématique dans les bases de données PubMed et Cochrane a été effectuée pour identifier les études publiées entre janvier 1980 et mars 2023 qui répondent à une question prédéfinie :

Quels sont les résultats en termes de survie, toxicité et qualité de vie des différents protocoles de chimiothérapie concomitante dans le traitement trimodal des TVIM localisées ?

L'algorithme suivant a été utilisé pour la recherche :

((("urinary bladder neoplasms" [MeSH Terms]) AND ("combined modality therapy" [MeSH Terms])) AND ("english" [Langue]))

Nous avons également inclus les résultats actualisés à 10 ans de suivi de l'essai de phase III BC2001, identifié par références croisés. (108)

2. Sélection des articles

Nous avons extrait 4103 publications de PubMed, 89 de Cochrane et 1 d'autres sources.

Après suppression des doublons (n=19), a été réalisée une première lecture des titres et des résumés des articles extraits par 3 évaluateurs (C.B. G.R. et P.S.) de manière indépendante. En cas d'incertitude sur l'éligibilité d'un article après lecture du titre et du résumé, le texte intégral était lu et discuté par les coauteurs pour décider de l'inclusion ou non de ces articles.

3655 articles ont été exclus après première lecture sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

• Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des articles pour la revue systématique étaient les suivants :

- Articles complets
- Publiés en langue anglaise
- Essais cliniques prospectifs de phase II ou III
- Incluant des patients atteints de TVIM avec preuve histologique de carcinome urothélial infiltrant (\geq pT2), non métastatiques
- Evaluant le traitement trimodal : RTUV suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante

• Critères d'exclusion

Les articles présentant les caractéristiques suivantes n'étaient pas inclus dans notre revue :

- histologies non-urothéliales dominantes
- tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) soit $<$ pT2 (NMIBC)
- tumeurs non vésicales y compris des voies urinaires supérieures
- effectif $<$ 20 patients.
- études rétrospectives et études de phase I
- les résumés de conférences, les lettres aux éditeurs, les case-report, les revues systématiques et méta-analyses, les recommandations et les commentaires d'articles.

En cas d'études mises à jour par la même équipe ou les mêmes centres, la publication la plus récente a été incluse.

N'ont pas été exclues les études comprenant certains patients pT1 lorsque minoritaires.

Une deuxième lecture approfondie a été effectuée pour les 519 publications retenues. Leur éligibilité a été évaluée indépendamment par 3 co-auteurs. (C.B., G.R., P.S.)

Finalement, 49 études prospectives ont été retenues et incluses dans la revue, dont seulement 3 essais de phase III, et une majorité d'essais de phase II monobras de faible effectif.

La sélection des articles est présentée dans un diagramme (Fig. 23).

3. Recueil des données

Les données suivantes ont été extraites de tous les articles, lorsque disponibles :

- Caractéristiques de la publication : auteur principal, référence PMID : identifiant de l'article dans la base de données bibliographiques PubMed, année de publication, type d'étude (phase I/II, II, II randomisée, III)
- Caractéristiques générales des patients : nombre de patients inclus, âge médian des patients, suivi médian
- Caractéristiques thérapeutiques : schéma du traitement trimodal (fractionné ou continu), protocoles et doses de chimiothérapie, administration ou non d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante (ainsi que le protocole et le nombre de cycles administrés), modalités de radiothérapie : fractionnement, dose totale, volume irradié et réalisation d'une surimpression ou *boost*.
- Résultats : les taux de SG, SSP ou SSM, de CLR, le taux de préservation vésicale, taux de métastases à distance, les données de toxicité aiguë et tardive ainsi que l'échelle utilisée, les données de qualité de vie et les scores utilisés

Nous avons exploré la possibilité de réaliser une méta-analyse des données extraites, mais en raison du petit nombre d'essais randomisés, de l'absence de reproductibilité du bras de contrôle, de l'hétérogénéité des données disponibles, des patients sélectionnés, des modalités de traitement, une méta-analyse des résultats en survie n'a pas été possible.

4. Evaluation du risque de biais et soumission PROSPERO

Le risque de biais (*Risk Of Bias* RoB) découlant des différents essais inclus dans cette revue a été évalué indépendamment par deux évaluateurs (C.B. et G.R.).

En ce qui concerne les essais contrôlés randomisés, le RoB a été évalué conformément aux recommandations Cochrane 2.0 en fonction des critères suivants :

- risque de biais inhérent au processus de randomisation
- risque de biais par déviation par rapport aux traitements prévus
- risque de biais par données manquantes dans les résultats
- risque de biais dans la mesure des résultats
- risque de biais par sélection des résultats rapportés.

Le risque de biais de chaque critère a été classé en : haut risque, risque indéterminé ou faible risque. Il est rapporté sur la *eFigure 1*.

Pour les études prospectives monobras, le risque de biais a été évalué conformément aux recommandations de *European Urology* en se basant sur les critères suivants :

- le protocole de l'étude a-t-il été établi avant le début des inclusions ?
- y a-t-il eu des déviations majeures au cours du TTM ?
- les données des résultats sont-elles complètes / les données manquantes sont-elles pertinentes pour la question de la revue ?
- tous les résultats pré-spécifiés ont-ils été rapportés ?
- les résultats en matière de survie et de toxicité ont-ils été mesurés de manière appropriée ?

Il est rapporté dans la *eTable1*.

Cette revue systématique a été enregistrée au registre PROSPERO, un registre international prospectif des revues systématiques du *National Health Service* (NHS). Numéro d'enregistrement CRD42023432778.

II. Article

Concomitant Chemotherapy in Trimodal Treatment of Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer: a Systematic Review of Prospective Trials.

Camille Baudelin¹, Michael Baboudjian², Derek Dinart³, Christophe Hennequin⁴, Nam-Son Vuong⁵, Nicolas Benziane⁶, Diego Teyssonneau¹, Paul Sargos⁶, Guilhem Roubaud¹

¹ Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France

² Department of Urology, APHM, North Academic Hospital, Marseille, France

³ Clinical Research and Clinical Epidemiology Unit, Institut Bergonié, Bordeaux, France

⁴ Department of Radiation Oncology, hôpital Saint-Louis, Paris, France

⁵ Department of Urology, Clinique Saint-Augustin, Bordeaux, France.

⁶ Department of Radiation Oncology, Institut Bergonié, F-33076 Bordeaux Cedex, France

Keywords: Urinary bladder neoplasms; chemoradiotherapy; concurrent chemotherapy; trimodal treatment; bladder preservation; MIBC.

Abstract:

Context: Trimodal therapy (TMT), incorporating transurethral resection of the bladder tumor and chemoradiotherapy, is a bladder sparing alternative to radical cystectomy for select patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Concurrent chemotherapy (CC) is a pivotal component of TMT, however, due to the lack of randomized controlled trials, the optimal CC protocol remains unknown.

Objective: This systematic review aims to comprehensively assess CC protocols used during TMT, focusing on efficacy and safety outcomes to guide clinical decisions.

Evidence acquisition: A systematic literature search in the PubMed and Embase databases was performed to identify eligible studies performed from 1980 to March 2023. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines were followed to identify eligible studies. Data extraction and risk of bias assessment were performed following predefined criteria.

Evidence synthesis: A total of 49 studies met our inclusion criteria, including three phase III randomized trials. Cisplatin based protocols were the most commonly used CC. 5-fluorouracile and Mitomycin C (5FU-MMC) and Carbogen-Nicotinamide are supported by the highest level of evidence. An important heterogeneity in patient selection, treatment modalities, follow up and reported outcomes does not allow for comparability amongst trials. Overall, survival outcomes were similar regardless of CC, with a 5-year OS of around 50%. Bladder preservation ranged from 60% to 90%. Distant metastasis rates varied from 10% to 45%. Locoregional control rates seem improved with cisplatin-based combinations. Acute and late toxicity was similar across CC protocols. An increase in acute toxicity was found with cisplatin-based combinations and with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Quality of life (QoL) was reported in five trials, there were no decrease in general, gastro-intestinal or urinary QoL. Little data on elderly patients is available.

Conclusions: With similar efficacy and toxicity profiles, and in the absence of comparability amongst trials, the question of the optimal CC requires further clinical investigations.

1. Introduction

With a yearly incidence of more than 550 000 cases, bladder cancer represents the tenth most common cancer worldwide. Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) accounts for 25% of localized tumors and is associated with a 5 year survival rate of 50%(30). Radical cystectomy (RC) and pelvic lymph node dissection is widely considered as the gold standard treatment of non-metastatic MIBC. The addition of peri-operative systemic therapies such as cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy (NAC) (109) (3) and adjuvant immunotherapy (110) has improved oncologic outcomes for these patients. However, despite advances in surgical techniques and peri operative management, RC remains associated with frequent post-operative complications, a post-operative mortality rate of 2.5-5% and alters patient's quality of life (67). Several bladder sparing strategies have been developed over the years as an alternative to reduce post-operative morbi-mortality, including trimodal therapy (TMT). TMT consists of a maximal **transurethral resection of the bladder tumor** (TURBT) followed by concurrent radio-chemotherapy. Several trials have shown that TMT can be a safe and effective treatment for selected patients with localized MIBC, (71,97) and is becoming a common treatment option in daily practice. However, a variety of concurrent chemotherapy (CC) protocols have been tested in TMT trials and no clear guidelines have been provided regarding the optimal CC in this setting. In fact, multiple drugs have shown radio-sensitizing properties such as cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), paclitaxel, gemcitabine, and carbogen-nicotinamide. The aim of this systematic review is to report the modalities and outcomes of various CC protocols associated with radiotherapy.

2. Evidence acquisition

2.1. Search strategy

We conducted a systematic review in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines. This protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database (Registration Number: CRD42023432778). A systematic search of the PubMed and Embase databases was performed to identify studies published from 1980 to March 2023 reporting survival and toxicity outcomes of various concurrent chemotherapy regimens in patients treated with TMT of nonmetastatic MIBC. The search strategy used the combination of terms based on the following topics grouped according to the Boolean operators (AND, OR, NOT): *urinary bladder neoplasms* AND *combined modality therapy*. Initial screening was performed independently by three investigators (C.B., G.R. and P.S.) based on the titles and abstracts of the article to identify ineligible reports. Reasons for exclusions were noted. Potentially relevant reports were subjected to a full-text review, and the relevance of the reports was confirmed after the data extraction process. Disagreements were resolved by consensus among all authors.

2.2. Study selection

Were included published full articles, written in English regarding TMT of MIBC. Only prospective phase II and phase III clinical trials were considered eligible. The following exclusion criteria were used: retrospective and cross-sectional studies, phase I trials and trials with less than 20 patients. Trials investigating non-MIBC (NMIBC), metastatic disease, planned RC, upper urinary tract tumors, and non-transitional cell carcinoma dominant histology were also excluded. Conference abstracts or communications, letters to editors, case reports, reviews, guidelines, and articles comments were not considered eligible, but the reference

section was checked not to omit relevant articles. In case of duplicate publications, either the higher-quality or the most recent publication was selected.

2.3. Data extraction

Data on studies, patients, treatment and follow-up were independently extracted by three authors (C.B., G.R. and P.S.): first author's name, publication year, country of research, study design, number of patients, age, concurrent chemotherapy regimen, neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy, radiotherapy modalities (number of fractions, target volume definition), follow-up duration, overall survival (OS), progression free survival (PFS), loco regional control rate (LCR), bladder preservation rate, distant metastasis rate, acute and late toxicity and quality of life (QoL) outcomes. Late toxicity was defined as occurring or persisting after 3 months.

2.4. Assessment of methodological quality

Risk of bias arising from the various trials included in this review was assessed independently by two reviewers (C.B. and G.R.). We analyzed Randomized Controlled Trials according to the Revised Cochrane risk-of-bias guidelines based on the following criteria: randomization process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, selection of the reported result. For prospective single arm studies, the risk of bias was evaluated according to European urology guidelines. RoB summary and graph figures were generated using the Cochrane Review Manager 5.4 (RevMan 5.4; The Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

3. Evidence synthesis

3.1. Study selection

The study selection process is outlined in the PRISMA flow diagram (Figure 23). We retrieved 4103 publications from PubMed, 89 from Embase and 1 from other sources. A total of 4174 full-text articles were assessed for eligibility and finally, we included 49 prospective trials investigating TMT with three phase III trials, and a majority of small phase II trials.

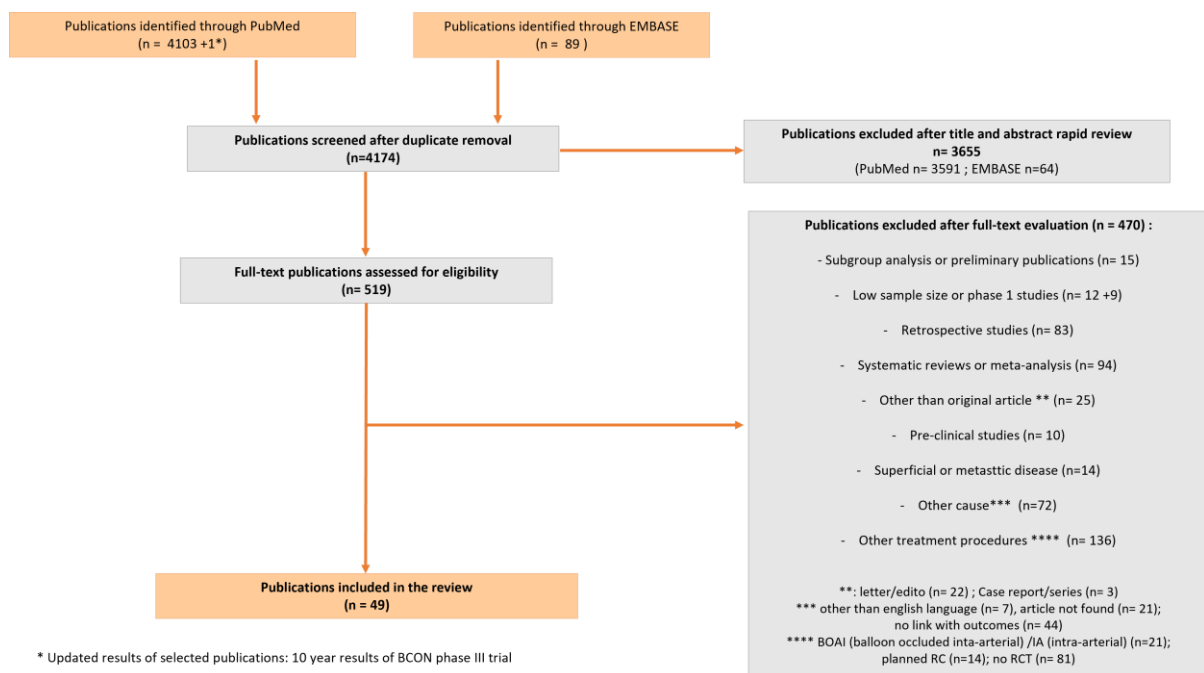


Figure 23 – Systematic review study section flowchart (according to PRISMA recommendations)

3.2. Study characteristics

From eligible trials, TMT modalities are detailed in table 1. Regarding the possibility of performing a meta-analysis of the extracted data, due to the small number of randomized trials, the absence of similar control arms and the heterogeneity of the available data, a meta-analysis of survival outcomes was not deemed possible.

3.2.1. Concurrent chemotherapy (CC)

Cisplatin has radio-sensitizing properties through synergistic cytotoxic effect and inhibition of DNA repair systems. Many prospective TMT studies evaluated cisplatin either used alone (n=22) or in combination with other drugs such as 5-FU or taxanes (n=16). 5-FU impairs the DNA repair system of radiation-induced DNA breakage through specific inhibition of thymidylate synthase. Five prospective trials investigated 5-FU based CC protocols including the phase III BC2001 trial (108). In this latter, 5-FU was associated with Mitomycin C (MMC) another alkylating agent provoking DNA breaks, specifically in hypoxic cells. Gemcitabine is a strong radiosensitizer, through inhibition of DNA replication and DNA repair system. Its use in the CC setting was assessed by 3 prospective trials (111–113). The use of concurrent paclitaxel in association with cisplatin has been tested in 3 trials (114–116), by inhibiting cell cycle phase G2-M, mediating p53 independent pro-apoptotic effect and recreating a pro-oxidizing environment, they enhance the ionizing effect of radiations. Finally, concurrent inhaled Carbogen (high dose oxygen + carbon dioxide) with oral nicotinamide was evaluated in two trials (94,117). By enhancing tissue and tumor oxygenation it overcomes hypoxia-induced radio-resistance.

3.2.2. Radiotherapy modalities

Most radiotherapy protocols were normofractionated with once-daily fractions 5 days/week. 9 and 6 trials used hyperfractionated and hypofractionated protocols, respectively. Hyperfractionated protocols have mostly been assessed with cisplatin-based combinations, while hypofractionated irradiation have been tested with cisplatin-5FU, liposomal doxorubicin and 5FU-MMC. No data of high level of evidence compares hyperfractionated vs normofractionated RT. In the RTOG 0712 trial (112), a comparison of twice-daily RT vs once-daily RT did not show significant differences in LCR or toxicity, however, different CC protocols were used in both treatment arms. A meta-analysis of two phase 3 trials (BC2001 and

BCON)(118) found hypofractionated RT to be non inferior to normofractionated RT in both overall survival (OS) and toxicity, and superior in invasive locoregional control. Although the possibility of confounding bias persists, this data supports the use of hypofractionated RT as a standard of care in TMT.

Regarding the optimal target volume, in most trials, the target volume included pelvic nodal fields and had a planned irradiation dose of 40Gy to the whole pelvis with an optional additional 25 Gy to the bladder (total of 65 Gy), whereas 9 trials had a target volume limited to the bladder. A phase II monocentric trial(88) investigated whole pelvis vs bladder only normofractionated RT and did not find significant differences in rates of bladder preservation, disease-free survival, and OS. In the BC2001 trial (119), patients were randomized to receive standard whole bladder radiotherapy vs reduced high-dose volume. Non inferiority of reduced-volume high dose RT in terms of LCR was not formally confirmed and there were no significant differences in late toxicity. These results were insufficient to support the use of a reduced volume. Most trials had a planned irradiation boost to the initial tumor localization. No trial was designed to evaluate the benefit of an additional boost. No CC appeared to be more appropriate for a given modality of RT, however, hypofractionated RT has not been assessed with all types of CC especially cisplatin alone and gemcitabine. The question of the optimal target volume is debatable.

3.2.3. Continuous or induction-consolidative (split) treatment course

In most trials, a control cystoscopy with tumor site biopsy was performed either during or after TMT, with immediate salvage cystectomy for the patients who did not achieve complete remission (CR). In the induction-consolidative, or split, treatment course, this control cystoscopy was performed after an induction chemoradiotherapy (with a RT dose of 40-45 Gy), patients in CR are allowed to pursue the full TMT dose. Whereas in the continuous treatment course, the control cystoscopy took place within 1-3 months after the completion of TMT.

Around 40% of trials were split course, mostly using cisplatin alone and cisplatin based combinations, including the phase 3 randomized RTOG 89-03 trial (87). Both BC2001 and BCON trials had a continuous treatment course. No trial was designed to compare the efficacy of continuous vs split course protocols. However, in a prospective phase I/II trial (120), patients who were inoperable underwent a continuous TMT course whereas the operable patients were subjected to a control cystoscopy after a dose of 40 Gy. In the subgroup analysis, OS, Disease Specific Survival (DSS) and PFS rates at 30 months were similar in both groups, with 52% vs 55%, 61% vs 66% and 32% vs 41% for the operable and non-surgical groups respectively. Continuous TMT is supported by large phase III trials and is recommended over split course TMT. Altogether, no CC appeared to be more appropriate for a split or continuous TMT.

3.2.4. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy

Peri-TMT chemotherapy was used in 24 trials. The benefit of NAC was evaluated in the phase III RTOG 89-03 trial (87) in which patients were randomized to receive NAC before TMT or not. There was no statistically significant difference in terms of OS (49% vs 50%) and bladder-intact survival (36% vs 40%) at 5 years between both arms. However, inclusions closed early due to an increased acute toxicity (i.e. four vs one treatment related deaths in the NAC and standard arms, respectively). Danesi *et al.* (121), reported lower OS, DSS and cystectomy free survival, with a slightly lower completion rate in the group with NAC. Six trials had planned adjuvant chemotherapy (AC) with a variety of chemotherapy regimens, they reported higher grade 3–4 toxicity rates and no benefit in terms of survival outcomes. Overall, NAC and AC did not appear to improve TMT and no CC seemed to benefit particularly of the association with peri-TMT chemotherapy.

3.3. Overall Survival

OS and PFS outcomes are summarized in Table 2.

CC	Chemiotherapy protocol	Study	Design	median follow-up	No. of patients	Median age	CC dose	Radiotherapy	Neoadjuvant (NAC) or adjuvant (AC) CT	CR rate	OS	DSS	PFS	LCR	bladder preservation rate	distant metastasis rate
5FU based	continuous 5FU	Russel et al. 1990	phase I/II	18 mos	34	69yr	5FU 1000 mg/m2/day J1-J4 ; 2 weeks/3	Normofractionned Whole pelvis 44 Gy + Bladder boost 16 Gy	no	81%	operable: 52% non-operable : 55% (30mos)	64% (30mos) (operable:61% non-op: 66%)	operable 32% non-op 41% (30mos)		71%	
	5FU-MMC	Hall et al. 2022	phase III	9.9 yr	458	70 yr	5FU (500 mg/m2 continuous weeks 1 & 3 + MMC (12 mg/m2 d1).	Hypo or Normofractionned Standard vs reduced-high dose 55 or 64 Gy	no		49% (5yr) 30% (10yr)		45% (5yr) 34% (10 yr)	63% (5yr) 58% (10 yr)	86%	42% (5yr) 52% (10 yr)
		Hussain et al. 2004	phase I/II	50.7 mos	41	68yr	5FU (500 mg/m2/j continuous weeks 1 & 3 + MMC (12 mg/m2 d1).	Hypofractionned Bladder only: 55 Gy	no	61%	36% (5yr)	68% (2 yr)		79% (2 yr)		25% (2 yr)
		Rotman et al. 1990	phase I/II	38 mos	20	72yr	5FU (500 mg/m2/j continuous weeks 1 & 3 + MMC (10 mg/m2 d1).	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + bladder boost 20-25 Gy	no	80%	53,6% (5yr)					
5FU-MMC-cetuximab	James et al. 2022	phase I/II	un-specified	33	70.1 yr	5FU (500 mg/m2/j continuous weeks 1 & 3 + Mitomycine C (12 mg/m2 d1)+ Cetuximab 250 mg /week	Normofractionned Bladder only :64 Gy	NAC: GemCis			87% (1yr)			79% (1 yr)	96,70%	10% (1 yr)
Cisplatin alone	discontinuous daily cisplatin	Arias et al. 1997	phase II	60 mos	20	74 yr	displatin 20 mg/m2/jour continuous	Normofractionned Whole pelvis 65 Gy	NAC: MVAC (2 cycles)	55%	27% (5yr) (48% if RC)	38% (5yr)				
		Arias et al. 2000	phase II	73 mos	50	67,5 yr	displatin 20 mg/m2/day continuous	Normofractionned Whole pelvis 65 Gy	NAC: MVAC (2 cycles)	68%	48% (5yr) (65% if RC)			47% (5 yr)		
		Cruciani et al. 1993	phase II	21 mos	33	66 yr	displatin 6 mg/m2/day continuous	Normofractionned Whole pelvis 64 Gy	NAC: MVEC (2 cycles)	45.2%	79,8% (2yr)			48%	64.5%	9.7%
		Dunst et al. 1994	phase II	5.9 yr	175	66yr	displatin 25 mg/m2 or carboplatin 65 mg/m2 /d weeks 1 & 5	Normofractionned Whole pelvis 46 Gy + bladder boost up to 56 Gy	no		47% (5yr) 26% (10yr)		41% (5yr)		79% ; 40% (5yr)	
		Sabaa et al. 2008	phase II	71 mos	104	54.2 yr (24%>65yr)	displatin 20 mg/m2 daily on weeks 1 & 4	Normofractionned Whole pelvis 60-65 Gy	NAC: GemCis (3 cycles)	78.8%	54,8% (5yr) (67,6% if RC)	68,8% (5yr)		75.7% (5yr)		24,30%
		Zouhair et al. 2001	phase II	42 mos	25	74 yr	displatin (6 mg/m2/dy) continuous	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + 20 Gy tumor boost	no	75%	23% (4yr)	35% (4yr)		61% (4yr)		
	Every three weeks	Cobo et al. 2006	phase II	69.4 mos	29	63 yr	displatin 70 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: CMV (n=15) or Gemcis (n=14) (2 cycles)	86%	72% (5yr)				69%	
		Einstein et al. 1996	phase I/II	un-specified	34	68.5 yr	displatin 70 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: MCV (2 cycles)	56%	18% (5yr)				62%	
		Fellin et al. 2003	phase II	46 mos	56	59 yr	displatin 70 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 41.4 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: MCV (2 cycles)	50%	55% (5yr)	59% (5yr)	54% (5 yr)	41% (5yr)		39%
		Kaufman et al. 1993	phase II	48 mos	53	66 yr	displatin 70 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: MCV (2 cycles)	58%	48% (5yr)				58%	42%
		Shipley et al. 1998	phase III	60 mos	123	62% <70yr	displatin 100 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 39.6 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: MCV (2 cycles) for n=61	59%	49% (5yr) (48% in arm with MCV)			58%	bladder intact survival 38%	33% (MCV+) vs 39%(MCV-)
		Tester et al. 1993	phase II	36 mos	48	46% >70yr	displatin 100 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + bladder tumor boost 24 Gy	no	66%	64% (3yr)		33% (3 yr)	73% (3yr)	75%	43%
		Tester et al. 1996	phase II	3.8 yr	91	32% >70 yr	displatin 70 mg/m2 every 3 weeks	Normofractionned Whole pelvis 39.6 Gy + Tumor boost up to 64.8 Gy	NAC: MCV (2 cycles)	58%	62% (4yr)			57% (4yr)	60%	22%

CC	Chemotherapy protocol	Study	Design	median follow-up	No. of patients	Median age	CC dose	Radiotherapy	Neoadjuvant (NAC) or adjuvant (AC) CT	CR rate	OS	DSS	PFS	LCR	bladder preservation rate	distant metastasis rate	
Cisplatin alone	twice weekly	Zapatero et al. 2012	phase II	60 mos	39	60 yr	cisplatin 20 mg/m2 twice weekly or paclitaxel 50 mg/m2 weekly	Hyperfractionned Whole pelvis 64,8 Gy + tumor boost up to 64,8 Gy	no	74%	60% (5yr)	82% (5yr)	85% (5yr)		77%		
	weekly	Gogna et al. 2006	phase II	23 mos	113	46% >70yr n=5 >80yr	cisplatin 35 mg/m2 weekly	Normofractionned Whole pelvis: 50 Gy + tumor boost up to 64 Gy	no	70%		50% (5 yr)	33% (5yr)	45% (5year)	61%	11,50%	
		Tunio et al. 2012	Phase IIR	5 yr	230	62 yr	cisplatin 40mg/m2 weekly	Normofractionned Whole pelvis or bladder only 45 Gy + tumor boost 20 Gy	no	3.1% vs 92.8	51% (WP: 52,9%; BO:51%) (5yr)		WP: 47,1%; BO: 46,9% (5yr)	WP:41,1%; BO = 42.9% (5yr)	WP: 58,9%, BO: 57,1%	36,50%	
		Youssef Mohammed et al. 2022	phase II	25 mos	42	76 yr	cisplatin 20 mg/m2 weekly	Normofractionned Bladder only 45 Gy + tumor boost up to 60 Gy	NAC: GemCis (2 cycles)	52.4%	26,2% (3yr)			66.7% (2 yr)		23.8%	
		Hagan et al. 2003	phase I/II	26 mos	52	68% >60 yr	cisplatin 20 mg/m2 à J1-J2 weekly	hyperfractionned: Whole pelvis: 46,6 Gy Tumor boost: 40,8Gy	AC: MCV (3 cycles)	74%	61% (3 yr)			73% (3 yr)	48% bladder intact survival (3 yr)	29% (3 yr)	
	weekly (cisplatin or carboplatin)	Riesterer et al. 2022	phase II	11 mos	21	73 yr	cisplatin 40 mg/m2 or carboplatin AUC 2	Normofractionned + Regional Hyperthermia Whole pelvis: 45 Gy Boost tumor 13,2Gy / bladder 12Gy	no	93%	86% (2 yr)		76% (2 yr)	81% (2 yr)	95% (2 yr)		
weekly (cisplatin or gemcitabine)	Tunio et al. 2011	phase II	36 mos	43	60 yr	cisplatin 40mg/m2 or gemcitabine 100 mg/m2	Normofractionned Whole pelvis: 45 Gy + 20 Gy bladder boost	NAC : GemCis (3 cycles)	78%	54% (3yr)				bladder intact survival 56% (3yr)	6,60%		
Cisplatin-based combinations	cisplatin-5FU	Chen et al. 2003	phase II	3 yr	23	75 yr 70% >70yr	cisplatin 50 mg/m2 d1 +5-FU 500 mg/m2/j 3d/week	Normofractionned Whole pelvis: 44-45 Gy And bladder: 60-61.2 Gy	no	89%	69% (3yr)		65% (3yr)	78% (3 year)			
		Coen et al. 2018	phase IIR	5.1 yr	33	33% >70 yr	5FU 400 mg/m2 3 d/week week 1 & 3 + cisplatin 15 mg/m2 3d/week	Hyperfractionned Whole Pelvis: 44,8 Gy +boost: bladder 7,5Gy & tumor 12Gy	AC: GemCis (4 cycles)	88%					91%	22% (3 yr)	
		Danesi et al. 2004	phase II	82.2 mos	77	65.3 yr	cisplatin 5 mg/m2/j + 5-FU 220 mg/m2/j continuous	Hyperfractionned Whole pelvis 51 Gy + bladder boost: 18 Gy (total 69 Gy)	NAC: MCV (2 cycles) for n=42	90,30%	58,5% (5yr) 54,9% (10 yr)	75% (5yr)	53.5% (5yr)	80.3% (5yr)	76.1% Bladder intact survival: 46.6%	25.4%	
		Houset et al. 1993	Phase IIR	27 mos	54	66 yr	Cisplatin (15 mg/m2/d) + 5-FU (400 mg/m2/d) 3 d/week; wks 1, 3	Hypofractionned Whole pelvis: 24 Gy (8x3 Gy) + bladder boost: 20 Gy	no	74%	59% (3yr)		62% (3yr)	90%		30,00%	
		Hussain et al. 2001	phase I/II	un-specified	56	67 yr	cisplatin (75 mg/m2 J1) + 5FU (1000 mg/m2/J) 4 days; weeks 1, 4	Normofractionned Whole pelvis: 50 Gy + tumor boost up to 60 Gy	AC: cisplatin-5FU (2 cycles)	49%	32% (5yr)		23% 5(yr); 29% (3yr)				
		Kaufman et al. 2000	phase I/II	29 mos	34	32% >70yr	cisplatin 15 mg/m2 i.v. + 5FU 400 mg/m2 i.v. 3 days/week, week 1, 3	Hypofractionned Whole pelvis 24 Gy (8x3 Gy) days 1,3,15,17 + bladder 20 Gy	no	67%	83% (3yr)				66% bladder intact survival (3yr)	26.5%	
		Lagrange et al. 2011	phase II	8 yr	51	68 yr	cisplatin 20 mg/m2/j + 5FU 600 mg/m2/d 4 d/week; wks 1, 4, 7	Normofractionned Whole pelvis: 45 Gy + 18 Gy tumor boost	no		36% (8yr)			67% (8 yr)	67%	43%	
		Mitin et al. 2013	Phase IIR	5 yr	47/97	67 yr	fluorouracil 400 mg/m2 and cisplatin 15 mg/m2 3 days/week	Hyperfractionned Whole pelvis: 44-8 Gy + tumor boost up to 64-3 Gy	AC: GCT (4 cycles)	62%	75% (5yr)				71% bladder intact survival (5yr)		
	cisplatin-paclitaxel	Kaufman et al. 2009	phase I/II	49.4 mos	80	72% >60 yr	paclitaxl 50 mg/m2 weekly + cisplatin 20 mg/m2 2 days/week	Hyperfractionned Whole Pelvis 44,8 Gy Tumor 64,3 Gy	AC: GemCis (4 cycles)	81%	56% (5yr)			71% (5yr)	bladder intact survival: 47%	31%	
		Lin et al. 2009	Phase II	47 mos	30	66 yr 37% >70yr	cisplatin 25 mg/m2 + paclitaxel 60 mg/m2	Normofractionned Pelvis 45 Gy; Bladder 50,4 Gy tumor 64,8 Gy	NAC: cisplatin-5FU (+- paclitaxel) (3 cycles)	77%	77% (3yr)		54%			18%	
Mitin et al. 2013		Phase IIR	5 yr	46/97	65 yr	Paclitaxel 50 mg/m2 weekly + cisplatin 15 mg/m2 3 days/week	hyperfractionned Pelvis 44-8 Gy + tumor boost up to 64,3 Gy	AC: GCT (4 cycles)	72%	71% (5yr)				67% bladder intact survival (5yr)			

CC	Chimiotherapy protocol	Study	Design	median follow-up	No. of patients	Median age	CC dose	Radiotherapy	Neoadjuvant (NAC) or adjuvant (AC) CT	CR rate	OS	DSS	PFS	LCR	bladder preservation rate	distant metastasis rate
Cisplatin-based combinations	cisplatin-epirubicin	Retz et al. 2000	phase II	125 mos minimum	53	68 yr	cisplatin 70 mg/m2 every 3 weeks + epirubicin 10 mg/m2 weekly	Hyperfractionned: Bladder only 57,6 Gy	no	66%	23% (5yr) 8% (10 yr)	36% (5yr) 29% (10 yr)			n=2 salvage cystectomies	
	Cisplatin-gemcitabine	Caffo et al. 2011	phase I/II	74 mos	26	67.5 yr	gemcitabine 400 mg/m2 d1-d8 + cisplatin 100 mg/m2 /3wks	Normofractionned Whole pelvis: 36 Gy + tumor boost 18-20 Gy	no		70,1% (5yr)	78.9%		65% (5yr);	73.8% bladder intact survival (5yr)	12.5%
	MVAC	Vikram et al. 1998	phase I/II	4 years	21	73 yr	MVAC (J112) weeks 1, 4 and 7	Hyperfractionned Whole pelvis 40 Gy + 14-20 Gy boost	no	90%	37% (5 yr)	63% (5yr) 59% (10 yr)	80% (5yr)	84% (5yr)		29%
Gemcitabine		Choudhury et al. 2011	phase II	36 mos	50	67 yr	Gemcitabine 100 mg/m2 weekly	Normofractionned Whole Pelvis: 52.5 Gy	no	88%	65% (5yr)	82% (3 yr) 78% (5yr)		64% BI recurrence free (3 yr)	92%	
		Coen et al. 2018	phase IIR	5.1 year	33	33% >70 yr	P2: gemcitabine 27 mg/m2 twice weekly	Normofractionned Whole pelvis: 44 Gy + Bladder 8 Gy + tumor boost 12 Gy	AC: GemCis or Gemcitabine-Paclitaxel (4 cycles)	78%	unknown				85%	16% (3 yr)
		Thompson et al. 2016	phase II	15.9 mos	78	67.5yr (NAC) & 75.5yr (noNAC)	gemcitabine 100 mg/m2 weekly	Normofractionned Bladder only: 52.5 Gy	NAC (n=39)	92%	67% (2yr) (69% with NAC)		81% (NAC), 65% (noNAC) (2yr)			
Other	Liposomal Doxorubicin	Panteliadou et al. 2011	phase II	19 mos	82	75 yr	Doxorubicine liposomal 20 mg/m2 d1,15	Hypofractionned: Whole pelvis (14 x2,7)= 37,8Gy + Bladder 51 Gy	no	85.4 vs. 87.8%	72,1% (3yr)			64% (3yr)		
	carbogen	Hoskin et al. 2005	phase IIR	3 yr	59	74 yr	carbogen inhaled	Normofractionned Bladder only: 50-55 Gy	no		47,6% (3yr)		37,8% (3 yr)	48,6% (3 yr)		
				3 yr	46	73 yr	carbogen + nicotinamide 80 mg/kg/day	Normofractionned Bladder only: 50-55 Gy	no		43% (3yr)		32,5% (3 yr)	53,2% (3 yr)		
		Song et al. 2021	phase III	10.3 yr	333	74 yr	carbogen + nicotinamide 60 mg/kg/day	Normofractionned Bladder only: 55 Gy (for n=108) or 64 Gy (for n=47)	no		49% (5yr) 30% (10yr)		28% (10 yr)		91,70%	
	carboplatin	Radošević-Jelić et al. 1999	phase II	40 mos	67	63 yr	carboplatine 150 mg weekly	Normofractionned 45 Gy pelvis + tumor boost 20 Gy	no	92.5%	55% (5yr)		35% (5yr)			
	Pirarubicine	Song et al. 2017	phase II	41 mos	76	<70 yr 59% >60	pirarubicin 30 mg/m2 weekly	Normofractionned 46 Gy Pelvis + 20 Gy Bladder	AC: CAP		69,5% (5yr)			76,1% (5 yr)		21,10%
vinblastine weekly	Kragelj et al. 2005	phase II	10.3 yr	84	68 yr	vinblastine 2 mg weekly	Normofractionned 46 Gy Pelvis 63.8-64 Gy Bladder boost	no	78%	25% (9 yr)	51% (9yr)	46% (9yr)	55% (9yr)		36%	

Table 2 - Oncologic outcomes of included published prospective TMT trials

Table 2 :

CC = concomitant chemotherapy, NAC = neo-adjuvant chemotherapy, AC = adjuvant chemotherapy, CR = complete response, OS = overall survival, DSS = disease specific survival, PFS = progression free survival, LCR = loco-regional control rate, BI = bladder intact, TMT= trimodal treatment, 5FU = 5-fluorouracile, MMC = mitomycin C, MVC= methotrexate-vincristine-cisplatin, GemCis = gemcitabine-cisplatin, MVAC/MVEC = methotrexate-vinblastine-doxorubicin/epirubicin-cisplatin, CAP = cyclophosphamide-adriamycin-cisplatin, GCT = gemcitabine-cisplatin-paclitaxel

3.3.1. Cisplatin alone

Concurrent cisplatin was evaluated in 22 trials with a large heterogeneity in protocols used. There was only one phase 3 trial, evaluating 100 mg/m² cisplatin every 3 weeks combined with normofractionated radiotherapy. Patients were randomized to receive NAC or not. The 5 year-OS rate was 49% for both treatment arms. The addition of NAC was not associated with a benefit in terms of OS. (87) Six other phase II trials assessed cisplatin 70-100 mg/m² every 3 weeks, in association with normofractionated RT(76,122–126): 5-year OS rates were available in 5 trials, with an important heterogeneity, ranging from 18% to 72%. Six trials investigated weekly administration of cisplatin (88,127–131), 5-year OS rates and DSS (when available) ranged between 51 to 54% and 50 to 53% respectively. A large randomized phase II trial comparing (88) whole-pelvis RT vs bladder only associated with cisplatin showed a comparable a 5-year OS (52.9 vs 51% respectively). Finally, 6 phase-2 trials assessed discontinuous daily cisplatin protocols (mainly 20-25 mg/m²/d 1 week out of 3) with, for most of them, a normofractionated whole-pelvis RT(132–137). Results of 5-year OS rates ranged from 27% to 54.8%. Overall, despite heterogeneity in the design of those studies, 5 year OS rates were similar across the various concurrent cisplatin protocols and estimated around 50%.

3.3.2. Cisplatin-based combinations

Cisplatin and 5FU was the most investigated cisplatin-based combination, with a total of 9 phase 1/2 or phase 2 trials (112,116,121,138–143).Chemotherapy protocols and radiotherapy fractions varied in each trial. Overall, 5-year OS rates ranged from 32% to 75%. The combination of weekly cisplatin (15-25 mg/m²) with paclitaxel (50-60 mg/m²) was used in 3 trials with 5-year rates ranging from 56 to 71% (114–116). Only one phase II trial (144) investigated Cisplatin-Gemcitabine as CC showing an important 5-year OS and DSS of 70.1% and 78.9%, respectively.

3.3.3. 5-FU based

Concurrent 5FU was evaluated in the BC2001 large-scale randomized phase 3 trial (108). A double randomization was performed in this trial: the radiotherapy randomization compared standard vs reduced volume irradiation on one side, and the chemotherapy randomization compared TMT with concurrent 5-FU and MMC as CC vs RT alone. The long-term results show 5-year OS rates of 49% in the CC arm and 30% (p=0.3) in the radiotherapy alone group. 10-year OS rates were 37% and 26% in the CC arm and RT alone arm, respectively. Other phase I/II trials evaluating the 5FU-MMC regimen in association with normofractionated radiotherapy found 5-year OS rates ranging from 36% to 54% (145,146).

3.3.4. Gemcitabine

Three trials assessed a TMT with Gemcitabine as CC [7] [9] [52]: 2 phases II using weekly gemcitabine showing a 5-year OS and DSS rates of 65% and 78% respectively [7].

3.3.5. Other chemotherapy protocols

Inhaled carbogen and nicotinamide (amide derivative of vitamin B3) was tested in the ARCON phase II trial (117) and in the BCON phase III trial (94). In the BCON trial, patients were randomized between RT alone versus RT with concurrent Carbogen + Nicotinamide. reporting 5-year and 10-year OS rates of 49% and 30% vs 40% and 24%(p=0.08). Other small phase II trials evaluated various CC regimens, such as weekly carboplatin (147), weekly vinblastine (148), liposomal doxorubicin (149) and pirarubicin showing a 5-year OS rate up to 69.5%.

3.4. Loco-regional control rates (LCR), Progression free survival (PFS) & bladder preservation

3.4.1. Cisplatin alone

Concurrent cisplatin every 3 weeks was performed in 7 trials. In the phase 3 RTOG 89-03 trial (87), 5-year LCR and bladder intact survival rates were 85-90% and 38%. Bladder preservation rates amongst the other 6 trials ranged from 58 to 75% (18–23). Six trials evaluated weekly

cisplatin administration: 5-year LCR, PFS and bladder preservation rates ranged from 41 to 45%, 33 to 47% and 47-91%, respectively. Notably, concurrent cisplatin administered twice weekly (150), achieved a 5-year PFS and a bladder preservation rates of 85% and 77%, respectively. Regarding discontinuous daily cisplatin administration, 1 trial reported a 5-year PFS of 41%. (135). Regardless of the concurrent cisplatin administration modalities, LCR and bladder preservation rates were similar across the different cisplatin protocols. Distant metastasis rates ranged from 6 to 43%.

3.4.2. Cisplatin-based combinations

Nine trials tested Cisplatin-5FU as CC: 5-year LCR, PFS and bladder intact survival rates were heterogeneous and ranged from 33 to 90% and 23 to 54% and 47 to 71%, respectively. Bladder preservation rates ranged from 66% to 91% (112,116,121,138–143). Trials using cisplatin paclitaxel as CC reported a 5-year LCR of 71% (114), and bladder intact survival rates ranging from 47 to 67% (114,116), while cisplatin-gemcitabine combination achieved a 5-year LCR and bladder intact survival rate of 65 and 74%, respectively (144). One trial assessed a polychemotherapy regimen associating methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) as CC (151) and achieved a 5-year LCR and PFS of 84% and 80%, respectively. All together the various cisplatin-based combinations showed similar results in terms of LCR, PFS and bladder preservation rate.

3.4.3. 5-FU based

The randomized phase III BC2001 achieved a 5-year LCR of 63% in the TMT arm vs 49% in the RT alone arm ($p=0.004$) (108). In the combined modality arm, 5 and 10-year PFS rates were 45% and 34%, respectively. Distant metastasis rates were 42% and 52% at 5 and 10 years. There were no statistical difference regarding PFS or metastasis free survival in comparison to the RT group. CC was however associated with a reduction in cystectomy (14% vs 21%, $p=$

0.034). Amongst all the trials evaluating 5FU based protocols, bladder preservation rates ranged from 71% to 97%.

3.4.4. Gemcitabine

Amongst the 3 phase II trials assessing gemcitabine as CC, one trial reported a 3-yr LCR of 64% (111), bladder preservation rates ranged from 85% to 92%. In a randomized phase II trial (112), gemcitabine/normofractionated RT was compared to 5FU-cisplatin/hyperfractionated RT. The primary outcome was distant metastasis free rate at 3 years (DMF3) and was comparable in both groups: 84% in the gemcitabine arm vs 78% in the 5 FU cisplatin arm (p=0.73).

3.4.5. Other chemotherapy regimens

The BCON phase III study (94) showed a 10-year PFS rate of 28% with concomitant inhaled carbogen and nicotinamide (vs 20%, p=0.07 in the RT alone group). In the ARCON randomized phase II trial, patients either received inhaled carbogen and nicotinamide or carbogen alone, 3-year LCR rates of 53% and 49% respectively. Weekly carboplatin was evaluated in one trial (147), with a 5-year PFS rate of 35%. Weekly vinblastine (148) and pirarubicin (152) showed similar results in terms of LCR and PFS with long follow-up.

3.5. Toxicity

Outcomes in terms of toxicity are summarized in Table 3.

3.5.1. Acute toxicity

3.5.1.1. Cisplatin alone

Concurrent cisplatin administered every 3 weeks induced low grade acute genito-urinary (GU) toxicity (3-38%), with one trial reporting a 2% rate of grade ≥ 3 toxicity. Gastro-intestinal (GI) acute grade ≥ 3 toxicity was found to be lower than for most other CC regimens, ranging from 0-2%. 1 grade 5 intestinal bleeding was reported in the Shipley *et al.* phase 3 trial (87). Weekly cisplatin was associated with 2-23% grade 3 GU toxicity and none to 5% grade 3-4 GI toxicity.

Trials evaluating discontinuous daily administration of cisplatin mostly reported low grade urinary symptoms.

3.5.1.2. Cisplatin-based combinations

Cisplatin-5FU combinations were associated with up to 17% grade 3-4 GU toxicity. Grade 3-4 GI toxicity ranged from 4 to 18%, with higher rates than with other CC (such as gemcitabine, cisplatin alone, 5FU-based). Nausea, hematologic and renal toxicities ranged from 8 to 46%. For cisplatin-paclitaxel, acute grade ≥ 3 GU was 4-9% and acute GI toxicity was high with 13-15% grade 3 and 2-4% grade 4. Other grade 3-4 toxicities were 26-42%. While survival outcomes were non significantly different between paclitaxel-cisplatin and 5FU-cisplatin in a randomized phase II (116), higher rate of acute radiotherapy-induced toxicity was found in the paclitaxel group. Cisplatin-epirubicin and cisplatin-gemcitabine had only mild GU acute toxicity and 4% grade 3-4 GI toxicity. MVAC as CC protocol was associated with high rate of acute toxicity (including 5% death) (151).

3.5.1.3. 5-FU based combinations

Acute grade 3 GU toxicity ranged from 2 to 21% while roughly 10% grade 3 diarrhea were reported as GI acute toxicity. Other acute toxicity were mucositis, cytopenia (10% grade 3 neutropenia) and coronary vasospasm.(108,145,153)

3.5.1.4. Gemcitabine

Acute grade 3-4 GU and GI toxicity ranged from 6-8% and 8-20%, respectively. Of note, a rate of 36% grade 3 and 6% grade 4 hematologic toxicity was found in one trial (112), likely related to 4 cycles of AC (Gemcitabine-Cisplatin).

3.5.1.5. Other chemotherapy protocols

Importantly, no grade ≥ 3 toxicity was reported with the association of inhaled carbogen and nicotinamide. Mild acute symptoms were reported with weekly carboplatin (147). Acute toxicities from the other clinical trials are detailed in table 3.

Table 3a- Toxicity and QoL outcomes of included published prospective TMT trials

CC	Article	Design	Follow-up	No. of patients	Radiotherapy modalities	NAC or AC	GU Acute toxicity	GI Acute toxicity	Other acute toxicity	GU Late toxicity	GI Late toxicity	Other late toxicity	QoL	Toxicity due to NAC	Toxicity scale	
5FU-based	5FU alone	Russel et al. 1990	phase I/II	18 months	34	Normofractionned Whole pelvis 44 Gy + Bladder boost 16 Gy	no	n=2 severe dysuria, n=1 macroscopic hematuria	most patients had diarrhea	n=3 vasospasm/angina; n= 1 vulvovaginal mucositis, n= 1 nausea	17% late urinary tract symptoms	n=1 bowell occlusion			No scale used	
	5FU-MMC	Hall et al. 2022 / James et al. 2012	phase III	9.9 yr	458	Hypo/normofractionned Bladder only: 55 /64 Gy +- boost tumoral	no	21.3% grade 3-4	9.6% grade 3-4	36% grade 3-4 acute toxicity	8.3% grade 3-4; 10% of cystectomies for AE		9.2% grade 3-4 ; no difference in health and function scores		CTCAE RTOG & LENT-SOMA	
		Huddart et al. 2019	phase III	1 year	331	Hypo/normofractionned Bladder only 55Gy/64Gy Randomised tumor boost	no				At 1 year: 12% mild urinary symptoms, 25% pollakiuria, 20% erectile dysfunction	at 1 year: 2.1%		Immediate decline in emotional, social, functional QoL. Normalized at 1year. At 5 years, 17% improvement.	HRQoL; FACT BL	
		Hussain et al. 2004	phase I/II	50.7 months	41	Hypofractionned Bladder only: 55 Gy	no	2% cystitis/urgenturia grade 3	10% diarrhea grade 3	10% thrombopenia grade 3, 7% neutropenia grade 3						
		Rotman et al. 1990	phase I/II	38 months	20	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + bladder boost 20-25 Gy	no		95% diarrhea (all grades)	15% anorexia, 15% mucositis (all grades)	5% hemorrhagic cystitis, 10% chronic cystitis, 10% irritable bladder	5% proctitis/ proctorrhagia, 15% chronic diarrhea (>1yr)			No scale used	
	5FU-MMC-Cetuximab	James et al. 2022	phase I/II	Un-specified	33	Normofractionned Whole bladder :64 Gy	NAC: GemCis		12% diarrhea grade 3	total of 34 grade 3-4 acute events				Aggravated EORTC QoL scores at 1 months, normalized at 3 months.	CTCAE, RTOG, QoL	
Cisplatin alone	Cisplatin every 3 weeks	Cobo et al. 2006	phase II	69.4 months	29	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy Tumor boost to 64.8Gy	NAC: CMV or Gemcis	26% grade 1-2 cystitis	18% grade 1-2 enteritis	NAC toxicity: 16.6% grade 3-4 leukocytopenia ; 7% febrile neutropenia	n=1 incontinence grade 1				No scale used	
		Einstein et al. 1996	phase I/II	Un-specified	34	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy Tumor boost to 64.8 Gy	NAC: MCV	4% hematuria grade 1	27% diarrhea grade 1-2	16% cytopenia grade3 8% nausea grade 3; 8% infections grade3; 4% elevated creatinine grade 3				n=3 cytopenia grade 4 n=1 diarrhea grade 3; n=1 nausea grade 3	SWOG	
		Fellin et al. 2003	phase II	46 months	56	Normofractionned Whole pelvis 41.4 Gy Tumor boost to 64.8 Gy	NAC: MCV		7% grade 1-2	14% leukopenia grade 3-4, 2% stomatitis grade 3, 15% nausea grade 3, 2% thrombopenia grade 4	13% grade1-2 2% hydronephrosis (grade3) ,	2% (n=1) bowell occlusion grade 3			WHO, RTOG, EORTC	
		Kaufman et al. 1993	phase II	48 months	53	Normofractionned Whole pelvis 45 Gy Tumor boost to 65 Gy	NAC: MCV	bladder irritation 32%, n=2 hematuria	diarrhea 26%	21% fatigue, 8% leukopenia	satisfactory bladder function reported				24% oral ulceers, 34% leucopenia, 10% diarrhea, 73% nausea	No scale used
		Shipley et al. 1998	phase III	60 months	123	Normofractionned Whole pelvis 39.6 Gy Tumor boost to 64.8 Gy	NAC: MCV		n=1 death due to gastro-intestinal bleeding, duodenal perforation (n=1)		17% grade 3-4	10% grade 3-4	grade 3-4: 2% cardiac, 4% neurological, 8% renal, 15% hematologic		42% grade3, n=9 grade 4; 3 deaths by sepsis; 3 severe cardiovascular AEs	RTOG
		Tester et al. 1993	phase II	36 months	48	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + bladder boost 24 Gy	no	38% grade 1-2	2% grade 3, Grade 1-2: 26% small bowell & 47% rectitis	10% cytopenia grade 3-4, 10% nausea grade 3-4	2% grade 4; 18% grade 1-2	2% (small bowell) grade 3; 16% grade 1-2	grade 1-2: 4% renal; 4% neurological, 6% skin			RTOG
		Tester et al. 1996	phase II	3.8 years	91	Normofractionned Whole pelvis 39.6 Gy Tumor boost to 65 Gy	NAC: MCV	3% severe cystitis (grade 3-4)	1% severe diarrhea (grade3-4)	grade3-4: nausea 3%, mucositis 3%, leucopenia 12%; 2% kidney failure	8% severe late toxicity (n=1 cystectomy for hemorrhagic cystitis)	n=2 severe rectitis (grade3-4), n=4 gastro-intestinal (grade3-4)				RTOG

	CC	Article	Design	Follow-up	No. of patients	Radiotherapy modalities	NAC or AC	GU Acute toxicity	GI Acute toxicity	Other acute toxicity	GU Late toxicity	GI Late toxicity	Other late toxicity	QoL	Toxicity due to NAC	Toxicity scale	
Cisplatin weekly		Gogna et al. 2006	phase II	23 months	113	Normofractionned Whole pelvis: 50 Gy + tumor boost up to 64 Gy	no	43% grade1-2; 23% grade 3	35% grade 1-2	33% other toxicity grade 3-4	27% grade 1-2; 4% grade 3-4	3.5% grade 1-2; 2% grade 4 (sub-acute occlusion and fistula)				RTOG, EORTC	
		Hagan et al. 2003	phase I/II	26 months	52	hyperfractionned: Whole pelvis: 46,6 Gy Tumor boost: 40,8Gy	AC: MCV	4% grade≥3	grade 3-4: 2% small bowel; 2% rectum		13% grade 3-4 hematuria; 1 hydronephrosis grade 4)	grade 3-4: 2% small bowel; 4% rectum			77% grade≥3 (hematologic mostly) during MCV; 5% infections; 9% nausea grade 3-4	RTOG	
		Tunio et al. 2012	Phase IIR	5 yr	230	Normofractionned Whole pelvis vs bladder only 45 Gy + tumor boost 20 Gy	no	WP: 15% cystitis grade1-2; 3% grade 3 BO: 12% grade1-2; 2% grade 3	WP: 8% grade 3 BO: 5% grade 3	2% neutropenia grade 3-4; 4% neurotoxicity grade 3	2% hematuria	1% subocclusion	1% definitive hearing loss				
		Youssef Mohammed et al. 2022	phase II	25 months	42	Normofractionned Whole bladder 45 Gy + tumor boost to 60 Gy	NAC: GemCis	7% grade 3; 93% grade 1-2	24% grade 2; no grade 3		5% grade 3; 86% grade 1-2	7% grade 2; no grade 3					CTCAE + RTOG, EORTC
Cisplatin alone	Discontinuous daily cisplatin	Arias et al. 1997	phase II	60 months	20	Normofractionned Whole pelvis 65 Gy	NAC: MVAC	cystitis grade 3-4 : 10%	diarrhea grade 3-4 : 5%		n=1 severe hemorrhagic cystitis				NAC: grade 3-4 : 10% leukopenia; 5% thrombocytopenia, 10% emesis	WHO, RTOG	
		Arias et al. 2000	phase II	73 months	50	Normofractionned Whole pelvis 65 Gy	NAC: MVAC	grade 3/4 : 12% cystitis	4% grade 3-4 diarrhea	4% grade 3-4 leucopenia	n=1 severe hemorrhagic cystitis				NAC: 16% leucopenia gr3-4, emesis grade 3-4: 12%	WHO, RTOG	
		Cruciani et al. 1993	phase II	21 months	33	Normofractionned Whole pelvis 64 Gy	NAC: MVEC	most had low grade cystitis	23% diarrhea (all grades)						NAC: 3% hematologic toxicity grade3-4, 26% emesis grade 3,	WHO	
		Dunst et al. 1994	phase II	5.9 yr	175	Normofractionned Whole pelvis 46 Gy bladder boost to 56 Gy	no	n=1 acute severe dysuria (grade 3)					(none ≥grade3)				
		Sabaa et al. 2008	phase II	71 months	104	Normofractionned Whole pelvis 60-65 Gy	NAC: GemCis	51,9% cystitis grade 1-2	33% rectitis grade 1-2, 36% diarrhea grade 1-2	3,8% skin reaction grade 3			none			2.9% nausea grade 3, <2% leucopenia grade 3	WHO, RTOG
		Zouhair et al. 2001	phase II	42 months	25	Normofractionned Whole pelvis 40 Gy + 20 Gy tumor boost	no	4% acute urinary toxicity	1 bowel obstruction grade 4, 16% diarrhea grade 3-4	4% ototoxicity grade 3; 4% nausea grade 2; 4% renal toxicity grade 2	4% grade 3 cystitis and 4% grade 3 urethral toxicity	4% grade 3/4	Femoral head grade 3 4%				WHO, RTOG, EORTC
	twice weekly	Zapatero et al. 2012	phase II	60 months	39	Hyperfractionned Whole pelvis 64,8 Gy Tumor boost to 64,8 Gy	no				22% grade ≥2; 6% grade 3; n=1 grade IV	6% grade ≥2; 2% grade 3					RTOG
	weekly (cisplatin or carboplatin)	Riesterer et al. 2022	phase II	11 months	21	Normofractionned +Regional Hyperthermia Whole pelvis: 45 Gy whole bladder + boost (tumor 13,2 Gy or bladder 12gy)	no	67% grade II, 5% grade 3 obstructive pyelonephritis	Grade 2: 28% diarrhea, 5% proctitis, 10% incontinence	overall 10% acute toxicity grade 3-4	7% grade 3; 14% grade II cystitis; 13% erectil dysfunction:	13% diarrhea grade 2;		No statistical difference in urinary, bowel or general QoL vs baseline		CTCAE / QLQ-C30 & QLQ-BLM30	
	weekly (cisplatin or gemcitabine)	Tunio et al. 2011	phase II	36 months	43	Normofractionned Whole pelvis: 45 Gy + 20 Gy bladder boost	NAC : GemCis	cystitis: 18,7% grade 3, 3.7% grade 4	diarrhea grade 3 18.7%	nausea grade 3 : 15.6%	14% mild irritative bladder symptoms				Grade 3: emesis 17%, 5% febrile neutropenia, 5% renal toxicity, 20% hematologic AEs	NCI-CTC/RTOG	

CC	Article	Design	Follow-up	No. of patients	Radiotherapy modalities	NAC or AC	GU Acute toxicity	GI Acute toxicity	Other acute toxicity	GU Late toxicity	GI Late toxicity	Other late toxicity	QoL	Toxicity due to NAC	Toxicity scale	
Cisplatin-based combinations	Cisplatin-5FU	Chen et al. 2003	phase II	3 yr	23	Normofractionned Whole pelvis: 44–45 Gy Bladder: 60–61.2 Gy	no	4% severe UTI (grade 3)	4% diarrhea grade 3	grade 3: leucopenia 4%, vomiting 4%	17% hemorrhagic cystitis grade 3-4 (one death by surinfection)	4% small bowel obstruction (grade II)			WHO, RTOG	
		Coen et al. 2018	phase IIR	5.1 year	33	Hyperfractionned Whole Pelvis: 44,8 Gy Bladder boost: 7,5 Gy tumor boost: 12 Gy	AC: GemCis	6% grade 3	6% grade 3	hematologic AEs: 33% grade 3 and 20% grade 4	unspecified	unspecified				
		Danesi et al. 2004	phase II	82.2 months	77	Hyperfractionned Whole pelvis 51 Gy + bladder boost: 18 Gy (total 69 Gy)	NAC: MCV	16.9%urocystitis grade 3-4	10.4% enteritis grade 3-4 (1 death)	18.2% cytopenia grade 3-4, 5.7% grade 3 renal toxicity	no toxicity reported	no toxicity reported			5.7% leucopenia grade 3-4	WHO
		Hussain et al. 2001	phase I/II	unspecified	56	Normofractionned Whole pelvis: 50 Gy + tumor boost to 60 Gy	AC: cisplatin-5FU		diarrhea 18% grade 3	Total 46% grade 3 and 9% grade IV: 15% neutropenia, 13% stomatitis, 7% nausea; 7% neuropathy						not specified
		Kaufman et al. 2000	phase I/II	29 months	34	Hyperfractionned Whole pelvis 24 Gy (8x3 Gy) days 1,3,15,17 + bladder 20 Gy	no	6% grade 3	15% grade 3	3% grade 4 leucopenia, 18% cytopenia grade 3	6% grade 3	rectum 6% grade 3 & 3% grade small bowel 3% grade3 & 3% grade4				RTOG
		Lagrange et al. 2011	phase II	8 yr	51	Normofractionned Whole pelvis: 45 Gy + 18 Gy tumor boost	no	2% pollakiuria, 2% pain; 4% urge incontinence			10% grade 3 urinary tract late toxicity (mostly after 24 months)	2% proctitis, 2% diarrhea grade 3		Improvement for sexual activity and bladder function ; 67% had a very good QoL		EORTC QLQ C30, LENT-SOMA
		Mitin et al. 2013	Phase IIR	5 yr	47/97	Hyperfractionned Whole pelvis: 44-8 Gy + tumor boost to 64:3 Gy	AC: GCT	8% grade 3 2% grade 4	6% grade 3	total acute AEs: 19% grade 3	4% grade 3, 2% grade 4	2% grade 3	34% grade 3-4			CTCAE
cisplatin-epirubicin	Retz et al. 2000	phase II	125 months min	53	Hyperfractionned: Tumor only 57,6 Gy	no	mild dysuria, unaltered bladder function & capacity	4% severe GI symptoms , 2% proctitis	4% grade 4 myelosuppression, 2% severe renal failure, 4% cardiovascular events						WHO	
Cisplatin-based combinations	Cisplatin-gemcitabine	Caffo et al. 2011	phase I/II	74 months	26	Normofractionned Whole pelvis: 36 Gy + tumor boost 18-20 Gy	no	no grade 3-4	n=1 grade 4 diarrhea; n=1 intestinal perforation	n=2 grade 3 neutropenia	few grade 2 LUTS				WHO, RTOG	
		Cisplatin-paclitaxel	Kaufman et al. 2009	phase I/II	49.4 months	80	Hyperfractionned Whole Pelvis 44,8 Gy Tumor 64,3 Gy	AC: GemCis	4% grade 3	15% grade 3	25% grade 3 + 1% grade 4 (hyponatremia and leucopenia)	4% grade 3	only moderate		46% grade 3, 26% grade 4, 1 death	RTOG
			Lin et al. 2009	Phase II	47 months	30	Normofractionned Pelvis 45 Gy; Bladder 50,4 Gy tumor 64,8 Gy	NAC: cisplatin-5FU		diarrhea 13% grade3 4% grade 4	30% total grade 3, 12% total grade 4	5% grade 3 (gross hematuria)	diarrhea 11%, 2% severe; 8% rectal hemorrhage		30% cytopenia, 13% renal toxicity, 4% infection,	RTOG, CTCAE
			Mitin et al. 2013	Phase IIR	5 yr	46/97	hyperfractionned Pelvis 44-8 Gy + tumor boost to 64,3 Gy	AC: GCT	9% grade 3	2% grade 4	total acute AEs: 35% grade 3	4% grade 3	none grade 3-4	24% grade 3-4		
MVAC	Vikram et al. 1998	phase I/II	4 years	21	Hyperfractionned On weeks 2, 5, 8 Whole pelvis 40 Gy + 14-20 Gy boost	no			5% grade 3 hematologic toxicity, 5% death (sepsis)	10% chronic frequency; 5% incontinence; 5% scrotal oedema				not specified		

CC	Article	Design	Follow-up	No. of patients	Radiotherapy modalities	NAC or AC	GU Acute toxicity	GI Acute toxicity	Other acute toxicity	GU Late toxicity	GI Late toxicity	Other late toxicity	QoL	Toxicity due to NAC	Toxicity scale
Gemcitabine	Choudhury et al. 2011	phase II	36 months	50	Normofractionned Whole Pelvis: 52.5 Gy	no		8% grade 3		1 cystectomy due to late bladder toxicity	one bowel resection due to late toxicity; unaltered GI function		no significant variation in digestive, urinary or sexual scores compared to baseline		LENT-SOMA, RTOG, QLQ
	Coen et al. 2018	phase IIR	5.1 year	33	Normofractionned Whole pelvis: 44 Gy + Bladder 8 Gy + tumor boost 12 Gy	AC: GemCis or G-PTX	6% grade III	9% grade 3	36% grade 3, 6% grade 4 hematologic Aes	unspecified	unspecified				
	Thompson et al. 2016	phase II	15.9 months	78	Normofractionned Bladder only: 52.5 Gy	NAC	8% (both groups) grade 3	18% NAC vs 20% GemX (grade 3)		n=8 grade 1-2; No significant changes in urinary function (p=0.19)	4% grade 3 (colitis, GI perforation); No change in bowel function (p=0.48)				RTOG; LENT-SOMA
Other	Adriamycin	Jakse et al. 1989	phase II	17 months	24	Hyperfractionned Whole pelvis: 38,4 Gy changed to bladder only: 57,6 Gy	no		n=6 diarrhea grade3	50% leukopenia grade 3	n=3 LUTS; 1 urinary fistula	n=4 rectitis (no grade?)			not specified
	Liposomal Doxorubicin	Panteliadou et al. 2011	phase II	19 months	82	Hypofractionned: Whole pelvis (14 x2,7=) 37,8Gy + Bladder 51 Gy	no	2.4% pollakiuria grade 3	7,3% diarrhea grade 2; 15% proctitis grade 2		5% bladder toxicity grade 2	2,4% colitis grade 1			CTCAE LENT-SOMA
	Carbogen	Hoskin et al. 2005	phase II	3 yr	59	Normofractionned Bladder only: 50-55 Gy	no	dysuria ≥moderate 41%			at 3yr: dysuria 20%, 75% urgenturia, 6% severe hematuria	5% diarrhea (3yr), 12% rectal hemorrahe (n=1 severe)			predefined scale
		Hoskin et al. 2005	phase II	3 yr	46	Normofractionned Bladder only: 50-55 Gy	no	dysurie ≥moderate 53%			20% dysuria (7% severe), 75% urgenturia 8% hematuria	diarrhea 11%, 2% severe; 8% rectal hemorrhage			predefined scale
		Song et al. 2021	phase III	10.3 yr	333	Normofractionned Bladder only: 55 Gy (for n=108) or 64 Gy (for n=47)	no				LUTS 7% (2% grade3)	3% constipation grade1-2, diarrhea 2% (1% grade3), tenesmus 1%			RTOG
	carboplatin	Radosevic-Jelic et al. 1999	phase II	40 months	67	Normofractionned 45 Gy pelvis + tumor boost 20 Gy	no	mild symptoms		grade 1-2 : 59% leucopenia; 43% anemia					WHO
	Paclitaxel-trastuzumab	Michaelson et al. 2016	phase I/II	Un-specified	68	Normofractionned Whole pelvis: 39,6 Gy + Bladder 14,4 Gy + 10,8 Gy tumor (up to 64,8 gy)	no	n= 2 grade 3 (pollakiuria and cystitis)	1 death (perforation), n=4 grade 3 GI 1 grade 3 rectal bleeding	cardiac toxicity n= 1 grade 3 + n=1 grade 2					CTCAE
	Pirarubicine	Song et al. 2017	phase II	41 months	76	Normofractionned 46 Gy Pelvis + 20 Gy Bladder	AC: CAP	6.9% cystitis grade 3-4	Grade 3-4: 11.4% rectitis 17.5% intestinal	8.6% cytopenia grade3-4	6.6% grade 3; 2.6% grade IV	9.2% grade 3-4			CTCAE / EORTC
vinblastine weekly	Kragelj et al. 2005	phase II	10.3 years	84	Normofractionned 46 Gy Pelvis 63.8-64 Gy Bladder boost	no	16% (all grades)	21% (all grades)	grade 3 14%; 19% hematology toxicity (all grades)	at 9yr: 66% grade 3-4 contracted bladder, incontinence or hematuria	n=3 grade 3 late toxicity, no grade 4			RTOG, SOMA	

3.5.2. Late toxicity

3.5.2.1. Cisplatin alone

A rate of 2-17% of severe grade 3-4 late GU toxicity and 2-10% of grade 3-4 GI toxicity were reported with cisplatin every 3 weeks. Weekly cisplatin was associated with 4-13% grade ≥ 3 GU and up to 4% grade ≥ 3 GI toxicity.

3.5.2.2. Cisplatin-based combinations

Rates of 6-13% grade ≥ 3 late urinary toxicity (including one death) are reported with the cisplatin-5FU protocol. GI toxicity was similar to other protocols with up to 6% of grade 3-4 late toxicity (including one death by bowel occlusion). Trials investigating cisplatin-paclitaxel as CC reported 4-5% late grade 3-4 GU toxicity. Late GI toxicity was moderate.

3.5.2.3. 5-FU based combinations

All grade late urinary toxicity ranged from 12 to 25%, with 8% grade 3-4 and 10% of cystectomies for adverse events reported in the BC2001 trial. GI toxicity was 2-15%. In the BC2001 trial, late toxicity was evaluated with the LENT-SOMA scale, there were 9% overall grade 3-4 late toxicity with scores that were comparable to RT alone.

3.5.2.4. Gemcitabine

Overall, trials reported from 0 to 4% late grade 3-4 GU toxicity and 4% grade 3 GI toxicity.

3.5.2.5. Other chemotherapy protocols

From 7 to 20% GU symptoms (8% severe) and less than 15% of GI toxicity (2% severe) were reported with concomitant carbogen and nicotinamide. Interestingly, weekly vinblastine was

associated with high rates of late toxicity with 4% grade 3 GI toxicity and the 9-year prevalence of grade 3-4 urinary symptoms was 66%, resulting in cystectomy for 3 patients (148).

3.6. Quality of Life (QoL)

Five trials assessed patient reported QoL. Concerning cisplatin alone, QoL was assessed in a phase II (154), using the general module QLQ-C30 and MIBC-specific module QLQ BLM30: 70% of patients reported QoL within the first year and around 50% up to 2 years. The results show similar or slightly better QoL (except for emotional) than QoL scores reported for patients with genito-urinary cancer. Symptoms were generally lower than EORTC reference values. There was difference in global health status score in patients before TMT and at 12 months. Symptoms tended to decrease with time. One phase 2 trial evaluated QoL using the QLQ C30 score for cisplatin-5FU CC (141), with a 66% completion rate. Mean scores for global QoL, urinary and bowel function and personal and emotional showed an improvement at 6 months after TMT (vs baseline). A decrease in bladder function QoL scores appeared after 24 months. In the dedicated BC2001 QoL study (155), patient reported QoL was assessed with FACT-BL questionnaires with an approximate 90% completion rate at baseline and 50% at 12 months. This trial shows an immediate decline in QoL after TMT, returning to baseline at 6 months and remaining stable at long term follow up. There were no statistically significant differences between the 5FU-MMC and RT alone groups. Similarly, in the trial assessing 5FU-MMC-Cetuximab (153), the QLQ-BLM30 scores show an aggravation in global health QoL after TMT, normalized at 3 months. Regarding gemcitabine, QoL was evaluated using QLQ-BLM30 scores in a phase 2 trial (111) finding no significant variation in digestive, urinary or sexual scores compared to baseline.

3.7. Elderly patients

Overall, little data concerning the efficacy and tolerance of TMT in older patients is available, although bladder cancer is a prevalent disease in this age group. Older patients are often less likely to be eligible to a surgical procedure and would thus benefit from a bladder sparing approach. While 13 trials enrolled a population with a median age of more than 70 years, no comparison between the younger and older patients was made. Only one trial was dedicated to older patients, assessing neo-adjuvant MVAC followed by discontinuous 20 mg/m² concurrent cisplatin. Acute toxicity rates both in relation to the NAC and CC were similar than those found in younger patients with a similar protocol. Late toxicity was not reported in this article. However, this trial reported a 5-year OS rate of 27% which is lower than 5-year OS rates usually found in younger patients with similar protocols, around 50%.⁽¹³²⁾ No data related to LCR, QoL or increase of frailty have been reported. Weekly cisplatin was investigated in a trial including a population with a median age of 76 years: 2-years LCR was 67% while 3-years OS was only 26%. Acute and late toxicity were manageable [56]. Chen *et al.* assessed cisplatin-5FU combination [6] on a population with more than 70% of patients older than 70 years old, 3-year OS, LCR, PFS were 69%, 78%, 65% and grade 3 acute toxicity rates consistent with those found in younger subjects (4% GI, 4% GU, 4% cytopenia). However, late toxicity seems to be slightly more prevalent with 16% grade 3-4 GU toxicity. Inhaled Carbogen-Nicotinamide regimen and Liposomal Doxorubicin were studied in patients with a median age of 73-75 years, with a low rate of toxicity (94,149). Altogether, this limited data regarding elderly patients shows similar LCR and tolerability of CC protocols in comparison with younger adults, however survival outcomes tend to be lower, likely due to comorbidities and general frailty.

3.8. Risk of bias assessment

Risk of bias assessment of included randomized controlled trials and single-arm studies are reported in *eFigure1* and *eTable1*, respectively.

4. Discussion

4.1. *Oncologic outcomes*

TMT is a safe and effective bladder-sparing treatment option for MIBC in well-selected patients (71). This systematic review highlights that a variety of CC have been tested in prospective clinical trials, but an important heterogeneity exists in terms of patient selection, duration of follow-up, treatment modalities, selected and reported outcomes. Publications with the highest level of evidence were the BC2001 trial evaluating concurrent 5-FU and MMC (108) and the BCON trial evaluating inhaled carbogen and nicotinamide (94) both showing 5-year OS rates of 49% and bladder preservation rates of 88 to 92%. At 10 years, OS and PFS rates were 30% and 28-35% respectively. On the other hand, concurrent cisplatin was studied in the largest number of trials with 22 prospective trials but only one randomized phase-3 trial. This latter compared NAC followed by TMT vs TMT, without significant difference between both groups and a 5-year OS and LCR rate of 49% and 58%. Our evaluation of the risk of bias in this phase 3 trial presents some concerns. Overall, while 5-year OS rates were heterogeneous ranging from 27 to 75%, it was relatively similar across the various CC regimens, around 50%. 5-year LCR and PFS tend to be slightly higher in trials evaluating cisplatin-based combinations, but these CC seem to induce higher rates of acute grade 3 toxicity. However, this data needs to be confirmed by large-scale randomized trials. A meta-analysis of trials evaluating concurrent gemcitabine (156), found a slightly higher 5-year OS rate of 59% with a DSS at 5 years of 81% with a similar toxicity profile. Acute and late toxicity was low and acceptable in most trials. A harmonization of terminology, patient selection, definition and measurement of clinical endpoints among trials is necessary to correctly assess the various TMT protocols and their impact as a bladder-sparing strategy in daily practice.

4.2. Patient Reported Outcomes

Only 5 trials reported scores of QoL, including the BC2001. All were published after 2010. Overall, there were no differences in long-term global QoL and in specific GI or GU QoL after TMT compared to baseline and compared to RT alone. Although the QoL data is limited, there does not appear to be important variations in QoL amongst different CC protocols. QoL is a key objective with bladder-preservation strategies and this review highlights that it is still inadequately reported.

4.3. Neo adjuvant chemotherapy (NAC) and adjuvant chemotherapy (AC)

Peri-TMT chemotherapy was used in 24 trials. Our review highlights that NAC and AC were often responsible for a rise in acute toxicity. Several retrospective and prospective trials have studied TMT with NAC (157), the benefit of NAC in the TMT setting was not clearly demonstrated in these trials. A systematic review and meta-analysis regarding NAC in the TMT setting found no benefit of NAC in terms of survival outcomes (158). Overall, to date, the available data does not support the use of NAC or AC when TMT is chosen to be the curative treatment for patients with MIBC.

4.4. Elderly patients

There is little available data focusing on TMT in elderly patients. In the only dedicated phase 2 trial (133) and in the trials that enrolled older patients, OS rates were mostly lower compared to younger patients, while PFS and LCR were similar as well as acute and late toxicity rates. The lower OS rates could be related to a higher prevalence of frailty and comorbidities in this age group. The decrease in survival outcomes in elderly patients is also found in RC trials (159), along with an increase of peri-operative mortality and complications. Overall TMT is a well-tolerated alternative to RC in elderly patients, allowing bladder preservation while avoiding exposure to surgical risks. However, additional dedicated randomized prospective trials are needed to further define the choice of CC in this population.

4.5. Limitations

This review highlights the lack of large-scale randomized trials evaluating various modalities of TMT and thus of high level of evidence to establish the optimal CC. Most trials were phase 2 non-randomized small cohorts with an important heterogeneity in patient selection, unbalanced prognostic factors, treatment modalities (such as radiotherapy fractionation, use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, split or continuous course protocols). This heterogeneity along with a lack of standardized reporting of oncologic outcomes does not allow for a comparative analysis of the various CC. Most trials provided limited follow-up and little data on delayed QoL or very late toxicity, apart from the updated results of the BC2001 trial, the BCON trial and 3 phase 2 trials (121,135,160). Moreover, several series included small cohorts and their results should be interpreted with caution. Defining standardized clinical endpoints and conducting comparable appropriate phase 3 trials are necessary to further guide the recommendation of CC in the TMT setting.

4.6. Perspectives

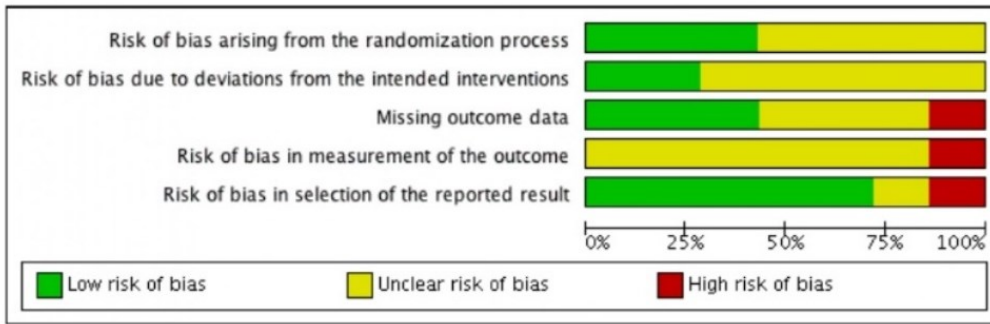
In recent years, significant advancements have been made in the field of immunotherapy, revolutionizing the treatment landscape for various malignancies including urothelial bladder cancer in the metastatic setting. However, its integration into the trimodal therapy remains an area of ongoing investigation. Early results of multiple phase 2 trials evaluating immune checkpoint inhibitors in bladder preservation MIBC treatment have recently been presented: a multicenter phase 2 trial (NCT 02621151) testing neo adjuvant pembrolizumab followed by concurrent Gemcitabine + Pembrolizumab with hypofractionated RT reporting a BIDFS at 1 year of 88% (161) and the IMMUNOPRESERVE-SOGUG phase-2 trial (NCT 03702179) assessing concurrent durvalumab + tremelimumab (without CC) finding a 1-year OS rate of 87% and BIDFS rate of 73% (162). Similarly, in the HCRN GU 16–257 phase-2 trial (NCT 03558087), another bladder preservation approach is being evaluated based on cisplatin-

gemcitabine-nivolumab chemo-immunotherapy followed by maintenance nivolumab in patients with RC at the control TURBT (163). Maintenance immunotherapy following TMT is also assessed with atezolizumab in the phase 2 GETUG-AFU 35 trial (NCT 001807-35). The preliminary findings of these trials are hardly comparable due to the heterogeneity of clinical endpoints among trials and patient population (164).

5. Conclusion

TMT is an effective and well-tolerated alternative to RC for properly selected patients with localized MIBC. The heterogeneity of clinical endpoints and patient selection does not allow for comparability amongst trials regarding the question of the optimal concurrent chemotherapy combinations. The two CC protocols supported by the highest level of evidence are 5FU-MMC and carbogen – nicotinamide, nonetheless other CC have shown interesting results in this setting. With similar efficacy and toxicity profiles and in the absence of comparability amongst trials, it appears justified to recommend CC supported with the highest level of evidence. However, the lack of data focusing on older populations as well as information about QoL, should encourage clinicians to develop dedicated research programs.

eFigure 1 - Risk of Bias Assessment of Included Randomized Controlled Trials



	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Risk of bias in measurement of the outcome	Risk of bias in selection of the reported result
Coen 2018	?	?	?	?	+
Hall 2022	+	+	+	?	+
Huddart 2019	+	?	-	-	-
Mitin 2013	?	?	?	?	+
Shiplely 1998	?	?	?	?	+
Song 2021	+	?	+	?	+
Tunio 2012	?	+	+	?	?

eTable 1 - Risk of Bias Assessment of Included Single-arm Studies

Study	Was the study protocol established prior to the start of inclusions?	Were there any major deviations in treatment completion?	Was all relevant outcome data complete ?	Were all prespecified outcomes reported?	Were the survival and toxicity outcomes measured appropriately?
Russel et al. 1990	Yes	No	No	Yes	No
Hussain et al. 2004	Yes	No	No	Yes	Yes
Rotman et al. 1990	Yes	No	Yes	Yes	No
James et al. 2022	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Arias et al. 1997	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Arias et al. 2000	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Cruciani et al. 1993	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Dunst et al. 1994	No	Unknown	Yes	Yes	No
Sabaa et al. 2008	Yes	No	Yes	No	Yes
Zouhair et al. 2001	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Cobo et al. 2006	yes	Yes	No	Yes	No
Einstein et al. 1996	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Fellin et al. 2003	Yes	No	Yes	No	Yes
Kaufman et al. 1993	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Tester et al. 1993	Yes	No	No	Yes	Yes
Tester et al. 1996	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Zapatero et al. 2012	Yes	Unknown	Yes	Yes	Yes
Gogna et al. 2006	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Youssief Mohammed et al. 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hagan et al. 2003	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Riesterer et al. 2022	Yes	No	No	Yes	Yes
Tunio et al. 2011	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Chen et al. 2003	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Danesi et al. 2004	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Hussain et al. 2001	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Kaufman et al. 2000	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Lagrange et al. 2011	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Retz et al. 2000	Yes	No	Yes	Yes	No
Kaufman et al. 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Caffo et al. 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Vikram et al. 1998	Yes	No	Yes	Yes	No
Lin et al. 2009	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Choudhury et al. 2011	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Thompson et al. 2016	Yes	No	No	Yes	Yes
Jakse et al. 1989	Yes	No	Yes	Yes	No
Panteliadou et al. 2011	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Radosevic-Jelic et al. 1999	Yes	No	No	Yes	Yes
Hoskin et al. 2005	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Song et al. 2017	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Kragelj et al. 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Housset et al. 1993	Yes	No	Yes	Yes	No
Michaelson et al. 2016	Yes	No	Yes	Yes	No

III. Discussion

Le TTM représente une alternative thérapeutique à la CR chez les patients atteints de TVIM localisés correctement sélectionnés. (71). La tendance actuelle est ainsi à la préservation vésicale quand elle est possible, après discussion avec le patient. Récemment, plusieurs études prospectives, revues systématiques et méta-analyses ont cherché à spécifier les différentes modalités thérapeutiques composant le TTM, en termes de spécificités chirurgicales, de radiothérapie, et de traitement systémique. Cette revue systématique de la littérature s'est intéressée spécifiquement à la question de la CC optimale.

Une variété de protocoles de CC ont été testés dans de nombreux essais cliniques prospectifs. Cependant, la revue systématique met en évidence une importante hétérogénéité entre les essais, en termes de critères de sélection des patients, de durée de suivi, de modalités de traitement et de résultats rapportés. Les publications présentant le plus haut niveau de preuve sont l'essai de phase III BC2001 évaluant l'association de 5-FU et de MMC (108) et l'essai de phase III BCON évaluant le carbogène inhalé et la nicotinamide (94), tous deux montrant des taux de SG à 5 ans de 49 % et des taux de préservation de la vessie de 88 à 92%. À 10 ans, les taux de SG et de SSP étaient respectivement de 30% et de 28 à 35%. Par ailleurs, la CC ayant fait l'objet du plus grand nombre d'essais, avec 22 essais prospectifs, était le cisplatine. Les taux de SG à 5 ans étaient hétérogènes, variant de 27 à 75%, globalement aux alentours de 50% et étaient relativement similaires quelles que soient les modalités d'administration du cisplatine. Un essai de phase III évaluant le bénéfice de l'adjonction d'une CTNA à un protocole de TTM à base de cisplatine ne retrouvait pas de bénéfice à la CTNA et rapportait des taux de SG et de CLR à 5 ans de 49% et 58%. Nous émettons cependant quelques réserves au vu du risque de biais non clair de cette étude. Le CLR ainsi que la SSM à 5 ans tendent à être légèrement plus élevés dans les essais évaluant les combinaisons à base de cisplatine, telles que le cisplatine-5FU ou cisplatine-paclitaxel mais ces CC semblent également induire des taux plus élevés de toxicité aiguë de grade 3. Toutefois, ces données nécessitent d'être confirmées par des essais randomisés. Concernant la gemcitabine, une méta-analyse retrouvait un taux de SG à 5 ans légèrement plus élevé de 59 % que les taux de SG rapportés dans notre revue, une survie spécifique à 5 ans de 81 % et un profil de toxicité similaire.(156) La toxicité aiguë et tardive était faible et acceptable quelle que soit la CC. Une harmonisation de la sélection des patients éligibles, des modalités thérapeutiques, de la définition et de la mesure des critères de jugement est nécessaire pour permettre une comparabilité entre les protocoles de TMT.

La qualité de vie est un objectif essentiel des stratégies de préservation vésicale et cette revue souligne qu'elle reste largement sous-rapportée. Seuls 5 essais évaluaient les variations de scores de qualité de vie, y compris le BC2001. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différences en termes de qualité de vie globale à long terme et en qualité de vie symptomatique gastro-intestinale ou génito-urinaire par rapport à l'état de base et par rapport à un traitement par radiothérapie seule. Bien que les données sur la qualité de vie soient limitées, il ne semble pas y avoir de variations importantes de la qualité de vie entre les différents protocoles de CC.

Peu de données sont disponibles concernant le TTM chez le sujet âgé. Dans le seul essai de phase 2 dédié (133) et dans les essais dont l'âge médian était >70 ans, les taux de SG étaient globalement inférieurs alors que la SSP et le CLR étaient similaires, de même que les taux de toxicité aiguë et tardive. Cette diminution de la SG pourrait s'expliquer par une prévalence plus importante de fragilité et de comorbidités dans ce groupe d'âge. Cette baisse de SG chez les sujets âgés est également retrouvée dans le traitement par CR. (159) Le TTM est donc une alternative bien tolérée à la RC chez les patients âgés, qui permet de préserver la vessie tout en évitant les risques chirurgicaux. Cependant, d'autres essais prospectifs randomisés dédiés sont nécessaires pour mieux définir le choix de la CC dans cette population.

Cette revue systématique souligne l'absence d'essais randomisés comparant les différents protocoles de CC dans le TTM et donc de niveau de preuve suffisamment élevé pour définir la CC optimale. La plupart des essais sélectionnés étaient des essais de phase II non randomisés avec des effectifs réduits. De plus, l'hétérogénéité importante au sein de ces essais ne permettait pas une analyse comparative des différentes CC. La plupart de ces essais avaient par ailleurs une durée de suivi limitée. La définition de critères de jugement standardisés et la réalisation d'essais de phase III sont nécessaires afin de guider les recommandations de CC en pratique clinique.

Ces dernières années, l'arrivée de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique a révolutionné le pronostic de nombreux cancers, dont le carcinome urothélial de vessie en contexte métastatique. Cependant, son intégration dans le TTM reste un domaine de recherche. Les premiers résultats de plusieurs essais de phase 2 évaluant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans le TTM ont récemment été présentés : un essai multicentrique de phase 2 (NCT 02621151) testant le pembrolizumab néo-adjuvant suivi de Gemcitabine + Pembrolizumab concomitants avec RT hypofractionnée rapportant un taux de SSM à vessie intacte à 1 an de 88% (165) et l'essai de phase 2 IMMUNOPRESERVE-SOGUG (NCT

03702179) évaluant le durvalumab + tremelimumab concomitants (sans CC) trouvant un taux de SG à 1 an de 87% et un taux de SSP à vessie intacte de 73% (162). De même, dans l'essai de phase 2 HCRN GU 16-257 (NCT 03558087), une autre approche de préservation de la vessie est en cours d'évaluation, basée sur une chimio-immunothérapie à base de cisplatine-gemcitabine-nivolumab suivie d'une immunothérapie d'entretien à base de nivolumab chez les patients atteints de cancer de la vessie lors de la TURBT de contrôle (163). L'immunothérapie d'entretien après le TMT est également évaluée avec l'atezolizumab dans l'essai de phase 2 GETUG-AFU 35 (NCT 001807-35). Les résultats préliminaires de ces essais sont cependant difficilement comparables en raison de l'hétérogénéité des paramètres cliniques entre les essais et la population de patients. (164)

IV. Conclusion

Dans cette revue systématique, nous avons évalué l'efficacité, la tolérance et l'impact sur la qualité de vie des différents protocoles de CC utilisés dans les essais prospectifs de TTM.

Le TTM est une alternative efficace et bien tolérée à la CR pour les patients éligibles. Cette revue systématique de la littérature met en évidence une importante hétérogénéité au sein des études ayant évalué divers protocoles de TTM. Cette hétérogénéité porte sur les critères de sélection des patients, le choix des critères de jugement ainsi que leur mesure, les modalités du traitement multimodal (fractionnement et volume cible de radiothérapie ; adjonction de CTNA et CT adjuvante ; schéma continu ou *split*) ne permettant pas une comparabilité satisfaisante entre les essais concernant la question du choix de la CC.

Les deux protocoles de CC ayant été évalué dans les études avec le plus haut niveau de preuve sont le 5FU-MMC et le carbogène – nicotinamide. D'autres CC ont néanmoins démontré des résultats intéressants dans ce contexte, telles que les combinaisons à base de cisplatine ou la gemcitabine. Avec des profils d'efficacité et de toxicité similaires et en l'absence de comparabilité entre les essais, il semble justifié de recommander la CC soutenue par le niveau de preuve le plus élevé. Des essais randomisés ultérieurs pourraient apporter des réponses concernant la problématique de la CC optimale dans le TTM.

Par ailleurs, le manque de données concernant le sujet âgé ainsi que la qualité de vie, essentielles en pratique clinique, devrait encourager les cliniciens à développer des programmes de recherche dédiés.

Bibliographie

1. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, et al. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*. 1 déc 2022;5(6):628-39.
2. 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*. juin 2016;21(6):708-15.
3. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 1 févr 2021;79(2):214-21.
4. Søndergaard J, Høyer M, Petersen JB, Wright P, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing obtained with simultaneous treatment of pelvic lymph nodes and bladder using intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2009;48(2):238-44.
5. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Hoboken, NJ: John Wiley&Sons, Inc. Chichester, West Sussex, UK; 2017.
6. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci Basel Switz*. 13 mars 2020;8(1):15.
7. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. août 2023;84(2):176-90.
8. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. déc 2018;74(6):784-95.
9. Lapôte-Ledoux B, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2023;12-13:188-204.
10. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. 2019;Saint-Maurice : Santé publique France.
11. Daubisse-Marliac Laëtitia, Grosclaude Pascale, Plouvier Sandrine, Coureau Gaëlle, Bara Simona, Lecoffre Camille, Lafay Lionel, Trétarre Brigitte, Mounier Morgane. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vessie*. *Inst Natl Cancer*. 2021;

12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 17 août 2011;306(7):737-45.
13. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, d'Espaignet ET, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990–2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *The Lancet*. 14 mars 2015;385(9972):966-76.
14. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. avr 2018;118(8):1130-41.
15. Occupational variation in bladder cancer in Nordic males adjusted with approximated smoking prevalence [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/0284186X.2018.1518591?src=getftr>
16. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. déc 2015;1(9):1282-90.
17. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques : application aux cancérigènes pour la vessie. Fiche de synthèse. *Arch Mal Prof Environ*. sept 2012;73(4):634-7.
18. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*. janv 1999;12(1):97-111.
19. Vosoughi A, Zhang T, Shohdy KS, Vlachostergios PJ, Wilkes DC, Bhinder B, et al. Common germline-somatic variant interactions in advanced urothelial cancer. *Nat Commun*. 3 déc 2020;11(1):6195.
20. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. mai 2016;117(5):783-6.
21. Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2014;40(2):198-203.
22. Wu YP, Lin TT, Chen SH, Xu N, Wei Y, Huang JB, et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. nov 2016;95(45):e5372.
23. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol*. déc 2003;44(6):672-81.
24. 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.

25. Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Poad H, Twiddy M, Johnson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High-Risk High-Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2021;39(3):202-14.
26. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [cité 16 sept 2023]. EAU Guidelines on MIBC - EPIDEMIOLOGY AETIOLOGY AND PATHOLOGY - Uroweb. Disponible sur: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology>
27. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*. oct 2008;191(4):1057-69.
28. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou 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.
29. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia VF, Takeuchi M, et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. juin 2020;3(3):306-15.
30. SEER National Cancer Institute. Bladder Cancer — Cancer Stat Facts SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2023 Apr 19. [updated: 2023 Jun 8; cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2022 Submission (1975-2020), SEER 22 registries. [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
31. Prout Jr. GR, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer*. 1979;43(6):2532-9.
32. Eisenberg MS, Boorjian SA, Chevillet JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D, et al. The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. déc 2013;190(6):2005-10.
33. 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.
34. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol*. févr 2014;65(2):350-7.
35. Sargos P, Baumann BC, Eapen L, Christodouleas J, Bahl A, Murthy V, et al. Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treat Rev*. nov 2018;70:88-97.

36. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thuraiaraja R, Malde S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol.* avr 2020;3(2):239-49.
37. Mmeje CO, Benson CR, Nogueras-González GM, Jayaratna IS, Gao J, Siefker-Radtke AO, et al. Determining the optimal time for radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int.* juill 2018;122(1):89-98.
38. Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol.* mai 2002;167(5):2012-6.
39. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int.* juill 2017;120(1):12-24.
40. Ziouziou I, Irani J, Wei JT, Karmouni T, El Khader K, Koutani A, et al. Ileal conduit vs orthotopic neobladder: Which one offers the best health-related quality of life in patients undergoing radical cystectomy? A systematic review of literature and meta-analysis. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* avr 2018;28(5):241-50.
41. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol.* juin 2010;183(6):2171-7.
42. Venkatramani V, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol.* mars 2020;203(3):522-9.
43. Wang YC, Wu J, Dai B, Shen YJ, Ma CG, Ye DW, et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J Surg Oncol.* 21 déc 2019;17(1):225.
44. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* déc 2014;66(6):1065-77.
45. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner EC, et al. SWOG S1011: A phase III surgical trial to evaluate the benefit of a standard versus an extended lymphadenectomy performed at time of radical cystectomy for muscle invasive urothelial cancer. *J Clin Oncol.* juin 2023;41(16_suppl):4508-4508.
46. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol.* janv 2003;169(1):105-9.

47. Hirobe M, Tanaka T, Shindo T, Ichihara K, Hotta H, Takahashi A, et al. Complications within 90 days after radical cystectomy for bladder cancer: results of a multicenter prospective study in Japan. *Int J Clin Oncol.* août 2018;23(4):734-41.
48. Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 1 mars 2015;67(3):376-401.
49. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int.* juill 2014;114(1):46-55.
50. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol.* avr 2008;53(4):834-42; discussion 842-844.
51. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, Cathelineau X, Chlosta P, Fossion L, et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int.* juin 2015;115(6):937-45.
52. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 févr 2003;21(4):690-6.
53. 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):805-7; discussion 807-808.
54. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1992;10(7):1066-73.
55. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1990;8(6):1050-5.
56. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2006;42(1):50-4.
57. 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.

58. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2022;40(18):2013-22.
59. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol*. 10 juin 2023;41(17_suppl):LBA4507-LBA4507.
60. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. janv 2022;81(1):50-61.
61. 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.
62. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 sept 2020;383(13):1218-30.
63. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 3 juin 2021;384(22):2102-14.
64. Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, Berghen C, Albersen M, Junius S, et al. Adjuvant Radiotherapy After Radical Cystectomy for Patients with High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicentric Phase II Trial. *Eur Urol Focus*. sept 2022;8(5):1238-45.
65. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*. 17 janv 2018;153(1):e174591.
66. Sargos P, Baumann BC, Eapen LJ, Bahl A, Murthy V, Roubaud G, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological high-risk muscle invasive bladder cancer: time to reconsider? *Transl Androl Urol*. oct 2016;5(5):702-10.
67. Yang LS, Shan BL, Shan LL, Chin P, Murray S, Ahmadi N, et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*. sept 2016;25(3):281-97.
68. Aziz A, May M, Burger M, Palisaar RJ, Trinh QD, Fritsche HM, et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol*. juill 2014;66(1):156-63.

69. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet Lond Engl.* 3 déc 2016;388(10061):2796-810.
70. 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. *Lancet Lond Engl.* 23 juin 2018;391(10139):2525-36.
71. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol.* juin 2023;24(6):669-81.
72. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2016;34(16):1945-52.
73. De Nunzio C, Franco G, Cindolo L, Autorino R, Cicione A, Perdonà S, et al. Transurethral resection of the bladder (TURB): analysis of complications using a modified Clavien system in an Italian real life cohort. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* janv 2014;40(1):90-5.
74. 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.
75. Perdonà S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. *Cancer.* 1 janv 2008;112(1):75-83.
76. Cobo M, Delgado R, Gil S, Herruzo I, Baena V, Carabante F, et al. Conservative treatment with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2-3 transitional bladder cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* déc 2006;8(12):903-11.
77. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2006;24(35):5536-44.
78. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juill 2002;20(14):3061-71.
79. Russell CM, Lebastchi AH, Borza T, Spratt DE, Morgan TM. The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer Amst Neth.* 2(4):381-94.
80. 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.

81. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects Of The Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S116-22.
82. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S101-107.
83. Whalley D, Caine H, McCloud P, Guo L, Kneebone A, Eade T. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol Lond Engl.* 25 sept 2015;10:205.
84. Khalifa J, Supiot S, Pignot G, Hennequin C, Blanchard P, Pasquier D, et al. Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* août 2021;161:95-114.
85. Fabiano E, Riou O, Pointreau Y, Périchon N, Durdux C. Role of radiotherapy in the management of bladder cancer: Recommendations of the French society for radiation oncology. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2022;26(1-2):315-22.
86. Goldsmith B, Baumann BC, He J, Tucker K, Bekelman J, Deville C, et al. Occult Pelvic Lymph Node Involvement in Bladder Cancer: Implications for Definitive Radiation. *Int J Radiat Oncol.* mars 2014;88(3):603-10.
87. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1998;16(11):3576-83.
88. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem A. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2012;82(3):e457-462.
89. Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):246-55.
90. Gong L, Zhang Y, Liu C, Zhang M, Han S. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine.* 12 févr 2021;16:1083-102.
91. Jonathan EC, Bernhard EJ, McKenna WG. How does radiation kill cells? *Curr Opin Chem Biol.* févr 1999;3(1):77-83.
92. Murthy AK, Rossof AH, Anderson KM, Hendrickson FR. Cytotoxicity and influence on radiation dose response curve of cis-diamminedichloroplatinum II (cis-DDP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 1979;5(8):1411-5.
93. Gregoire V, Hittelman WN, Rosier JF, Milas L. Chemo-radiotherapy: radiosensitizing nucleoside analogues (review). *Oncol Rep.* 1999;6(5):949-57.

94. Song YP, Mistry H, Irlam J, Valentine H, Yang L, Lane B, et al. Long-Term Outcomes of Radical Radiation Therapy with Hypoxia Modification with Biomarker Discovery for Stratification: 10-Year Update of the BCON (Bladder Carbogen Nicotinamide) Phase 3 Randomized Trial (ISRCTN45938399). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2021;110(5):1407-15.
95. Hoskin PJ, Saunders MI, Phillips H, Cladd H, Powell ME, Goodchild K, et al. Carbogen and nicotinamide in the treatment of bladder cancer with radical radiotherapy. *Br J Cancer.* 1997;76(2):260-3.
96. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* févr 2018;36(2):43-53.
97. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* juill 2014;66(1):120-37.
98. Shipley WU. Full-dose irradiation for invasive bladder cancer: prognostic factors and techniques. *Urology.* avr 1984;23(4 Suppl):95-100.
99. Chiang Y, Cheng JCH, Huang CY, Tsai YC, Lin CC, Hsu CH, et al. A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* sept 2017;116(9):689-96.
100. 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.
101. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2014;25 Suppl 3:iii40-48.
102. Onozawa M, Miyanaga N, Hinotsu S, Miyazaki J, Oikawa T, Kimura T, et al. Analysis of Intravesical Recurrence After Bladder-preserving Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* sept 2012;42(9):825-30.
103. Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol.* juin 2010;57(6):1058-63.
104. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) - Urofrance [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-tumeurs-de-la-vessie-infiltrant-le-muscle-tvim/>

105. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, Clayman R, Niemierko A, Cheng JS, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2016;96(5):1028-36.
106. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* juin 2021;134:178-89.
107. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):39-44.
108. Hall E, Hussain SA, Porta N, Lewis R, Crundwell M, Jenkins P, et al. Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol.* sept 2022;82(3):273-9.
109. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* août 2005;48(2):202-5; discussion 205-206.
110. Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Tomita Y, Nasroulah F, et al. Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. *Eur Urol.* mai 2023;83(5):432-40.
111. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2011;29(6):733-8.
112. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu CL, Parker W, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2019;37(1):44-51.
113. Thompson C, Joseph N, Sanderson B, Logue J, Wylie J, Elliott T, et al. Tolerability of Concurrent Chemoradiation Therapy With Gemcitabine (GemX), With and Without Prior Neoadjuvant Chemotherapy, in Muscle Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2017;97(4):732-9.
114. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology.* avr 2009;73(4):833-7.
115. Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, Huang CY, Tsai YC, Hsu FM, et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2009;75(2):442-8.

116. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* août 2013;14(9):863-72.
117. Hoskin PJ, Rojas AM, Phillips H, Saunders MI. Acute and late morbidity in the treatment of advanced bladder carcinoma with accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. *Cancer.* 1 juin 2005;103(11):2287-97.
118. Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):246-55.
119. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2013;87(2):261-9.
120. Russell KJ, Boileau MA, Higano C, Collins C, Russell AH, Koh W, et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* sept 1990;19(3):693-9.
121. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. *Cancer.* 1 déc 2004;101(11):2540-8.
122. Einstein AB, Wolf M, Halliday KR, Miller GJ, Hafermann M, Lowe BA, et al. Combination transurethral resection, systemic chemotherapy, and pelvic radiotherapy for invasive (T2-T4) bladder cancer unsuitable for cystectomy: a phase I/II Southwestern Oncology Group study. *Urology.* mai 1996;47(5):652-7.
123. Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol.* juill 1997;80(1):44-9.
124. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2 avr 1993;25(5):783-90.
125. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1996;14(1):119-26.
126. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 4 nov 1993;329(19):1377-82.
127. Gogna NK, Matthews JHL, Turner SL, Mameghan H, Mameghan H, Duchesne GM, et al. Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation

- treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma: a report of two sequential Phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2006;81(1):9-17.
128. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2003;57(3):665-72.
 129. Shi H, Zhang W, Bi X, Wang D, Xiao Z, Guan Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy-Guided Bladder-Sparing Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Pilot Phase II Study. *Cancer Res Treat.* oct 2021;53(4):1156-65.
 130. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* juill 2002;60(1):62-7; discussion 67-68.
 131. Youssief Mohammed AA, Gamal DA, Abd Elzaher AR, Hasaballah A. Trimodality Therapy in which Concurrent Chemoradiation with Concomitant Boost in Muscle Invasive TCC Urinary Bladder Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 1 févr 2023;24(2):517-24.
 132. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2000;47(2):373-8.
 133. Arias F, Dueñas M, Martínez E, Domínguez MA, Illarramendi JJ, Villafranca E, et al. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer.* 1 juill 1997;80(1):115-20.
 134. Cruciani G, Dazzi C, Montanari F, Voce S, Salerno V, Giannini M, et al. Conservative treatment for T2-T4 bladder cancer with primary chemotherapy and radiotherapy: a pilot study. *Tumori.* 28 févr 1993;79(1):53-7.
 135. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kühn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 sept 1994;30(2):261-6.
 136. Sabaa MA, El-Gamal OM, Abo-Elenen M, Khanam A. Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* févr 2010;28(1):14-20.
 137. Zouhair A, Ozsahin M, Schneider D, Bauer J, Jichlinski P, Roth A, et al. Invasive bladder carcinoma: a pilot study of conservative treatment with accelerated radiotherapy and concomitant cisplatin. *Int J Cancer.* 20 déc 2001;96(6):350-5.
 138. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil

- followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *The Oncologist*. 2000;5(6):471-6.
139. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, Chen MF, Chen CS, Lin PY, et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2003;56(3):726-33.
 140. Hussain MH, Glass TR, Forman J, Sakr W, Smith DC, Al-Sarraf M, et al. Combination cisplatin, 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced unresectable or medically unfit bladder cancer cases: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. janv 2001;165(1):56-60; discussion 60-61.
 141. Lagrange JL, Bascoul-Mollevis C, Geoffrois L, Beckendorf V, Ferrero JM, Joly F, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2011;79(1):172-8.
 142. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debré B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology*. janv 2004;63(1):73-7.
 143. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1993;11(11):2150-7.
 144. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Mussari S, Tomio L, Galligioni E. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. *Cancer*. 15 mars 2011;117(6):1190-6.
 145. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, Glaholm JG, Zarkar A, Wallace DMA, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer*. 1 juin 2004;90(11):2106-11.
 146. Rotman M, Aziz H, Porrazzo M, Choi KN, Silverstein M, Rosenthal J, et al. Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. mai 1990;18(5):1131-7.
 147. Radosevic-Jelic L, Pekmezovic T, Pavlovic-Cvetkovic L, Radulovic S, Petronic V. Concomitant radiotherapy and carboplatin in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol*. nov 1999;36(5):401-5.
 148. Kragelj B, Zaletel-Kragelj L, Sedmak B, Cufer T, Cervek J. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. avr 2005;75(1):44-7.
 149. Panteliadou M, Touloupidis S, Giatromanolaki A, Pistevou K, Kyrgias G, Tsoutsou P, et al. Concurrent administration of liposomal doxorubicin improves the survival of patients with invasive bladder cancer undergoing hypofractionated accelerated radiotherapy (HypoARC). *Med Oncol Northwood Lond Engl*. déc 2011;28(4):1356-62.

150. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology*. nov 2012;80(5):1056-62.
151. Vikram B, Chadha M, Malamud SC, Hecht H, Grabstald H. Rapidly alternating chemotherapy and radiotherapy instead of cystectomy for the treatment of muscle-invasive carcinoma of the urinary bladder: long term results of a pilot study. *Cancer*. 1 mars 1998;82(5):918-22.
152. Song YP, Ma JB, Wang L, Chen EC, Liu P, Ma Z, et al. Efficacy and safety of late-course hypofractionated radiation therapy for muscle-invasive bladder carcinoma after bladder-conserving surgery. *Asia Pac J Clin Oncol*. avr 2017;13(2):e111-6.
153. James ND, Liu W, Pirrie S, Kaur B, Hendron C, Ford D, et al. TUXEDO: A phase I/II trial of cetuximab with chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 31 juill 2022;
154. Riesterer O, Ademaj A, Puric E, Eberle B, Beck M, Gomez S, et al. Tetramodal therapy with transurethral resection followed by chemoradiation in combination with hyperthermia for muscle-invasive bladder cancer: early results of a multicenter phase IIB study. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2022;39(1):1078-87.
155. Huddart RA, Hall E, Lewis R, Porta N, Crundwell M, Jenkins PJ, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. févr 2020;77(2):260-8.
156. Caffo O, Thompson C, De Santis M, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. nov 2016;121(2):193-8.
157. Royce TJ, Liu Y, Milowsky MI, Efstathiou JA, Jani AB, Fischer-Valuck B, et al. Trimodality Therapy With or Without Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. août 2021;19(4):362-8.
158. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2015;94(1):105-15.
159. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol*. janv 2018;73(1):40-50.
160. Retz M, Lehmann J, Trocha C, Loch T, Seppelt U, Fischer C, et al. Long term follow-up of combined radiochemotherapy for locally advanced bladder carcinoma. *Cancer*. 1 sept 2000;89(5):1089-94.
161. ASCO 2021: Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy As Bladder Sparing Treatment for Muscle-Invasive

Bladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Trial [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-bladder-cancer/130057-asco-2021-pembrolizumab-in-combination-with-gemcitabine-and-concurrent-hypofractionated-radiation-therapy-as-bladder-sparing-treatment-for-muscle-invasive-bladder-cancer-a-multicenter-phase-2-trial.html>

162. ASCO 2021: Phase II Trial of Durvalumab Plus Tremelimumab With Concurrent Radiotherapy in Patients With Localized Muscle Invasive Bladder Cancer Treated With a Selective Bladder Preservation Approach: IMMUNOPRESERVE-SOGUG Trial [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-bladder-cancer/130092-asco-2021-phase-ii-trial-of-durvalumab-plus-tremelimumab-with-concurrent-radiotherapy-in-patients-with-localized-muscle-invasive-bladder-cancer-treated-with-a-selective-bladder-preservation-approach-immunopreserve-sogug-trial.html>
163. ASCO GU 2023: Co-Primary Endpoint Analysis of HCRN GU 16-257: Phase 2 Trial of Gemcitabine, Cisplatin, plus Nivolumab with Selective Bladder Sparing in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2023/asco-gu-2023-bladder-cancer/142503-asco-gu-2023-co-primary-endpoint-analysis-of-hcrn-gu-16-257-phase-2-trial-of-gemcitabine-cisplatin-plus-nivolumab-with-selective-bladder-sparing-in-patients-with-muscle-invasive-bladder-cancer-mibc.html>
164. Liedberg F, Gudjonsson S, Kollberg P, Ullén A. A plea for uniform terminology for patients with urothelial carcinoma treated with chemotherapy prior to radical cystectomy: induction versus neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol.* oct 2015;68(4):742-3.
165. Basile G, Bandini M, Gibb EA, Ross JS, Raggi D, Marandino L, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab and Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Cancer: 3-Year Median Follow-Up Update of PURE-01 Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 déc 2022;28(23):5107-14.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

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

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Title : Concomitant Chemotherapy in Trimodal Treatment of Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer: a Systematic Review of Prospective Trials.

Abstract:

Context: Trimodal therapy (TMT), incorporating transurethral resection of the bladder tumor and chemoradiotherapy, is a bladder sparing alternative to radical cystectomy for select patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Concurrent chemotherapy (CC) is a pivotal component of TMT, however, due to the lack of randomized controlled trials, the optimal CC protocol remains unknown.

Objective: This systematic review aims to comprehensively assess CC protocols used during TMT, focusing on efficacy, safety and quality of life outcomes to guide clinical decisions.

Evidence acquisition: A systematic literature search in the PubMed and Embase databases was performed to identify eligible studies performed from 1980 to March 2023. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines were followed to identify eligible studies. Data extraction and risk of bias assessment were performed following predefined criteria.

Evidence synthesis: A total of 49 studies met our inclusion criteria, including three phase III randomized trials. Cisplatin based protocols were the most commonly used CC. 5-fluorouracile and Mitomycin C (5FU-MMC) and Carbogen-Nicotinamide are supported by the highest level of evidence. An important heterogeneity in patient selection, treatment modalities, follow up and reported outcomes does not allow for comparability amongst trials. Overall, survival outcomes were similar regardless of CC, with a 5-year OS of around 50%. Bladder preservation ranged from 60% to 90%. Distant metastasis rates varied from 10% to 45%. Locoregional control rates seem improved with cisplatin-based combinations. Acute and late toxicity was similar across CC protocols. An increase in acute toxicity was found with cisplatin-based combinations and with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Quality of life (QoL) was reported in five trials, there were no decrease in general, gastro-intestinal or urinary QoL. Little data on elderly patients is available.

Conclusions: With similar efficacy and toxicity profiles, and in the absence of comparability amongst trials, the question of the optimal CC requires further clinical investigations

Keywords: Urinary bladder neoplasms; chemoradiotherapy; concurrent chemotherapy; trimodal treatment; bladder preservation; MIBC.

Titre : Efficacité, tolérance et qualité de vie des différents protocoles de chimiothérapie concomitante dans le traitement trimodal de cancer de vessie localisé : une revue systématique des études prospectives.

Résumé :

Contexte : Le traitement trimodale (TTM), comprenant une résection transurétrale de la vessie et une radio-chimiothérapie concomitante, est une alternative à la cystectomie radicale pour certains patients atteints de tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM), permettant la préservation vésicale. La chimiothérapie concomitante (CC) est un élément essentiel du TTM mais en raison de l'absence d'essais contrôlés randomisés, il n'a pas été défini de recommandations concernant le protocole optimal de CC.

Objectif : Cette revue systématique vise à évaluer de manière exhaustive les protocoles de CC étudiés dans des essais prospectif de TTM, en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie, afin de guider la pratique clinique.

Acquisition de preuves : Une recherche systématique dans les bases de données PubMed et Embase a été effectuée pour identifier les études éligibles publiées entre 1980 et mars 2023, selon les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). L'extraction des données et l'évaluation du risque de biais ont été effectuées selon des critères prédéfinis.

Synthèse des données : Au total, 49 études ont été incluses, dont trois essais randomisés de phase III. Les protocoles à base de cisplatine étaient les plus représentés. Le 5-fluorouracile et la mitomycine C (5FU-MMC) ainsi que le carbogène-nicotinamide ont été étudiés dans des essais présentant le niveau de preuve le plus élevé. Une importante hétérogénéité dans la sélection des patients, les modalités de traitement, le suivi et les résultats rapportés ne permet pas de comparabilité entre les études. Dans l'ensemble, les résultats en termes de survie sont similaires quelle que soit la CC, avec une SG à 5 ans d'environ 50 %. La préservation vésicale varie de 60 à 90%. Les taux de métastases à distance varient de 10% à 45%. Le taux de contrôle locorégional semble amélioré avec les combinaisons à base de cisplatine. Les profils de toxicité aiguë et tardive sont similaires quelle que soit la CC. Une augmentation de la toxicité aiguë est cependant constatée avec les combinaisons à base de cisplatine et avec les chimiothérapies néoadjuvantes et adjuvantes. La qualité de vie a été évaluée dans 5 études, retrouvant une absence de dégradation de qualité de vie générale, gastro-intestinale ou urinaire. Peu de données sont disponibles concernant le sujet âgé.

Conclusions : Avec des profils d'efficacité et de toxicité similaires, et en l'absence de comparabilité entre les essais, la question de la CC optimale nécessite des investigations cliniques ultérieures.

Mots-clés : Tumeurs de la vessie ; radio-chimiothérapie ; chimiothérapie concomitante ; traitement trimodal ; préservation de la vessie ; TVIM.