



**HAL**  
open science

**Carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie:  
préservation d'organe. Place de la radiochimiothérapie  
concomitante. Mise au point des connaissances actuelles  
et étude rétrospective sur 44 patients traités au centre  
anti-cancéreux de Lorraine entre 1997 et 2003**

Mathilde Deblock

► **To cite this version:**

Mathilde Deblock. Carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie: préservation d'organe. Place de la radiochimiothérapie concomitante. Mise au point des connaissances actuelles et étude rétrospective sur 44 patients traités au centre anti-cancéreux de Lorraine entre 1997 et 2003. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01733654

**HAL Id: hal-01733654**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733654v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**DOUBLE**

183489  
10/1

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, Nancy 1  
2005

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 78

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Mathilde DEBLOCK**

le 21 septembre 2005



**Carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie : Préservation d'organe.**

**Place de la radiochimiothérapie concomitante?**

**Mise au point des connaissances actuelles et étude rétrospective sur 44 patients  
traités au centre anti-cancéreux de Lorraine entre 1997 et 2003.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Thierry CONROY  
Monsieur le Professeur François GUILLEMIN  
Monsieur le Professeur Jacques HUBERT  
Monsieur le Docteur Lionnel GEOFFROIS  
Madame le Docteur Véronique BECKENDORF

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 251237 2



## THESE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Mathilde DEBLOCK**

le 21 septembre 2005



**Carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie : Préservation d'organe.**

**Place de la radiochimiothérapie concomitante?**

**Mise au point des connaissances actuelles et étude rétrospective sur 44 patients  
traités au centre anti-cancéreux de Lorraine entre 1997 et 2003.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Thierry CONROY  
Monsieur le Professeur François GUILLEMIN  
Monsieur le Professeur Jacques HUBERT  
Monsieur le Docteur Lionnel GEOFFROIS  
Madame le Docteur Véronique BECKENDORF

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----

43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

-----



**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET  
RÉÉDUCATION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Docteur Jean PAYSANT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**05<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF  
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – M<sup>me</sup> le Professeur Colette VIDAILHET –  
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur Thierry Conroy,  
Professeur de cancérologie clinique.

Nous vous remercions pour l'attention que vous nous avez portée tout au long de notre formation. Avant même d'être interne, nous venions déjà frapper à votre porte lors de notre première venue en Lorraine en octobre 2001. Il avait alors fallu s'armer de courage pour combattre le brouillard nancéen et les pannes du tramway !

Nous vous remercions pour vos enseignements enrichissants et structurés et nous tenons à vous faire part de notre enthousiasme face à vos connaissances médicales.

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de notre thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A notre Juge,

Monsieur François Guillemin,  
Professeur de cancérologie (option clinique).

La discipline chirurgicale gardant une place prépondérante dans la prise en charge des cancers infiltrants de vessie, nous vous savons gré de participer au jury de notre thèse.

Nous vous remercions également de nous avoir permis de participer à une intervention de cystectomie totale.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respect.

A notre Juge,

Monsieur Jacques Hubert,  
Professeur d'urologie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse après une simple requête cybernétique de notre part.

La complémentarité entre urologues et oncologues s'avère indispensable pour la prise en charge des cancers infiltrants de vessie avec une optique de préservation d'organe.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur Lionnel Geoffrois,  
Docteur en oncologie médicale.

Nous vous remercions de nous avoir accordé votre confiance pour le sujet de notre thèse, et plus encore pour la prise en charge quotidienne de vos patients.

A travers votre droiture professionnelle et surtout à travers votre humanité, nous avons pu trouver des repères nous confortant dans notre choix d'exercer la médecine.

Merci pour votre écoute et votre soutien tout au long de notre internat.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de l'estime que nous vous portons.

A notre Juge,

Madame Véronique Beckendorf,  
Docteur en oncologie radiothérapie.

Nous vous remercions d'avoir contribué à l'élaboration de notre thèse par vos critiques constructives sur le traitement par radiothérapie des cancers de vessie.

Nous tenons également à vous remercier pour votre accueil lors de notre stage dans le service de radiothérapie et pour avoir accepté de juger notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre considération.



Au Docteur Anne Dietemann,  
Au Docteur Marie-Christine Kaminsky,  
Au Docteur Maria Rios,  
Au Docteur Célia Roemer-Becuwe,  
Au Docteur Béatrice Weber,  
Au Docteur Ivan Krakowski,  
Au Docteur Dominique Spaeth,  
Au Docteur Lionel Uwer,

Je vous remercie de m'avoir aidée à progresser dans la voie de l'oncologie médicale.  
Grâce à vos points de vue à la fois différents et complémentaires, j'ai pu découvrir les multiples facettes de cette spécialité si unique.

Je remercie les médecins ayant contribué à ma formation :

Monsieur le Professeur Lederlin,  
Monsieur le Professeur Didier Peiffert,  
Docteur Valérie Bernier,  
Docteur Marie-Pierre Bonnefoi,  
Docteur Claire Chara-Brunaud,  
Docteur Véronique Dorvaux,  
Docteur Agnès Guercy,  
Docteur Isabelle Guibaut, pour ton soutien lors de nos premiers mos en tant qu'interne.  
Docteur Véronique Noirez,  
Docteur Sophie Toussaint, pour ta gentillesse et tes compétences.  
Docteur Aline Wagner, pour ton amitié.  
Docteur Sabine Walter,  
Docteur Brigitte Witz,  
Docteur Marc Auburtin,  
Docteur Serge Bologna,  
Docteur Christian,  
Docteur Mikaël Daouphars,  
Docteur Emmanuel Desandes,  
Docteur Pierre Feugier,  
Docteur Laurent Fignon,  
Docteur Pierre Graff,  
Docteur Jean-Yves Hesse,  
Docteur Cyril Hulin,  
Docteur Jeanmaire,  
Docteur Michel Lapeyre,  
Docteur Christian Marchal,  
Docteur Christian Platini,  
Docteur Hubert Rousselot,  
Docteur Sorine Visanica, pour ta disponibilité, toujours avec le sourire.  
Docteur Francis Witz.

A mes co-internes, pour les coups durs et surtout pour les bons moments :

Alice F, Anne, Aude, Dana, Cristina, Alimatou, Sylvain, Céline, Laetitia, Carla, Mathieu, Jérôme, Elise, Alice M, Nawal, Benoît, Nicolas B, Cédrik, Magali, Nicolas BV, Mohamed.

A l'équipe du service d'hématologie de Nancy, où j'ai fait mes premiers pas d'interne.

A l'équipe du service d'hématologie de Metz, merci pour votre joie de vivre.

A l'équipe du service de médecine interne d'Epinal, merci pour votre accueil.

A l'équipe du service du 2<sup>e</sup> droit du CAV, merci, merci beaucoup.

A l'équipe du service du 2<sup>e</sup> gauche du CAV, merci de m'avoir si bien intégrée.

A l'équipe du service d'oncologie de Metz, merci pour votre accueil et les éclats de rires.

A l'équipe du service de radiothérapie du CAV, merci de m'avoir si bien accueillie.

A l'équipe du service de l'hôpital de jour et du 1<sup>e</sup> gauche du CAV, merci pour votre bonne humeur et votre accueil.

A l'équipe de nuit, merci pour les moments passés ensemble à refaire le monde.

A l'équipe de la douleur et des soins palliatifs, merci pour votre présence.

Aux secrétaires des différents services où je suis passée, et en particulier aux secrétaires d'oncologie du CAV, merci pour votre patience et votre accueil.

Aux patients dont j'ai croisé le chemin, et à leur famille.  
Merci pour les nombreuses leçons de vie.

A mes parents,  
Merci de m'avoir toujours tant aimée. Merci pour tout.  
Avec tout mon amour.

A Marie-Laure, merci d'être ma grande sœur.  
A Sébastien, merci de faire partie de ma famille. Tu es mon beau-frère préféré!  
A Benoît, mon soleil.  
Avec toute mon affection.

A mon grand-père,  
Je te remercie pour tes encouragements durant mes années d'études et pour ton affection.  
Tu m'avais dit que le temps passait vite, et cela est vrai... nous voici confrères !  
Je t'offre ma tendresse.

A mes grands-parents partis trop tôt.  
A ma grand-mère, tu restes attachée à mon enfance.  
A bonne maman et bon papa, j'aurais aimé vous connaître.  
Vous êtes présents en mon cœur.

Aux amis qui ont partagé mes études de médecine, en particulier à Stéphanie, Claire, Béné et Béné, déjà ou bientôt docteurs... ! A Mamy, Honorat, Natia et Tahiry, une partie de ma "famille médicale".

A mes amis de longue date. Pensée spéciale pour Cécile et Marie !

Aux amis que la vie m'a offert de rencontrer au cours de mes voyages et à ceux que je rencontrerai demain.

Je dédie ma thèse.

Là où est l'amour des Hommes,  
Là est aussi l'amour des métiers.

Hippocrate

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et 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.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

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

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

<b>Introduction</b> .....	23
<b>Première partie : mise au point sur les carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie et leurs traitements</b> .....	25
<b>I - Généralités</b> .....	25
A - Anatomie de la vessie.....	28
B - Anatomopathologie.....	29
1 - Classification TNM.....	31
2 - Grade histologique.....	31
3 - Tumeurs urothéliales superficielles.....	31
4 - Tumeurs urothéliales infiltrantes.....	32
C - Epidémiologie.....	34
D - Facteurs de risque du cancer de vessie.....	36
E - Facteurs pronostiques des cancers urothéliaux infiltrants.....	38
1 - Facteurs pronostiques liés au patient.....	38
2 - Facteurs pronostiques liés à la tumeur.....	38
3 - Facteurs pronostiques liés à la thérapeutique.....	40
F - Présentation clinique.....	41
G - Bilan diagnostique.....	41
H - Traitements des cancers urothéliaux infiltrants.....	44
<b>II - Chirurgie non conservatrice de la vessie</b> .....	45
A - Cystectomie totale et curage ganglionnaire.....	45
1 - Technique chirurgicale.....	45
2 - Indications et contre-indications.....	46
3 - Complications précoces et tardives.....	47
4 - Résultats à long terme .....	48
a - Survie globale.....	48
b - Survie spécifique.....	49
c - Survie sans récurrence.....	49
d - Contrôle local.....	50
e - Récurrences.....	50
f - Préservation prostatique et séminale.....	50
B - Dérivations urinaires et remplacements vésicaux.....	51
1 - Les dérivations urinaires non continentes définitives.....	51
a - Les différents montages chirurgicaux.....	51
b - Les complications.....	52
2 - Les entérocystoplasties de dérivations continentes.....	53
a - Les différents montages chirurgicaux.....	53
b - Les indications des entérocystoplasties de dérivation continente...54	54
c - Les complications.....	54
3 - Les entérocystoplasties de remplacement avec intestin détubulé.....	54
a- Les différents montages chirurgicaux.....	55
b - Les contre-indications.....	55
c - Les complications.....	56
d - Comment bien utiliser une néo-vessie orthotopique.....	56

4 - Résultats des entérocystoplasties.....	56
III - Traitements chirurgicaux conservateurs.....	57
A - Résection trans-urétrale de vessie.....	57
B - Cystectomie partielle.....	58
IV - Traitements médicaux en monothérapie.....	58
A - Radiothérapie seule.....	58
1 - Radiothérapie externe.....	58
a - La radiothérapie de vessie...en pratique.....	59
b - Facteurs pronostiques.....	63
c - Résultats.....	64
d - Toxicités de la radiothérapie conventionnelle et la radiothérapie conformationnelle.....	65
2 - Radiothérapie interstitielle.....	66
B - Chimiothérapie seule.....	68
V - Association des traitements médicaux et de la cystectomie totale.....	71
A - Radiothérapie et cystectomie totale.....	71
B - Chimiothérapie et cystectomie totale.....	72
1 - Chimiothérapie néo-adjuvante et cystectomie.....	72
2 - Chimiothérapie adjuvante et cystectomie.....	73
VI - Radiochimiothérapie concomitante.....	74
A - Radiochimiothérapie concomitante : le rationnel.....	74
B - Historique et mode d'action.....	75
C - Modalités et buts de la radiochimiothérapie concomitante.....	76
D - Résultats actuels des associations de radiochimiothérapie.....	77
1 - Rémission complète.....	77
2 - Contrôle local.....	80
3 - Survie.....	81
a - Survie globale.....	81
b - Survie spécifique.....	84
c - Survie sans récurrence.....	85
d - Survie avec préservation de vessie.....	87
4 - Métastases à distance.....	90
5 - Faisabilité du traitement de radiochimiothérapie.....	92
E- Résultats des cystectomies de rattrapage.....	93
F - Radiochimiothérapie concomitante : facteurs pronostiques.....	97
1 - Stade tumoral T.....	97
2 - Stade ganglionnaire N.....	99
3 - Grade histologique tumoral.....	100
4 - Réponse complète histologique.....	100
5 - Qualité de la RTUV initiale.....	102
6 - Urétérohydronéphrose.....	104
7 - Multifocalité tumorale.....	106
8 - Présence de CIS.....	106
9 - Type de chimiothérapie.....	107
10 - Dose et fractionnement en radiothérapie.....	108
11 - Autres facteurs pronostiques.....	113



G - Perspectives.....	113
1 - Efficacité des nouvelles drogues en monothérapie.....	113
2 - Polychimiothérapies avec les nouvelles drogues cytotoxiques dans les cancers de vessie localement avancés ou métastatiques.....	115
3 - Nouvelles molécules et radiochimiothérapie concomitante à visée de préservation.....	118
a - Radiothérapie + gemcitabine.....	118
b - Radiothérapie + gemcitabine + cisplatine.....	119
c - Radiothérapie + paclitaxel + cisplatine.....	119
d - Radiothérapie + paclitaxel + carboplatine.....	119
e - Radiothérapie + docetaxel + cisplatine.....	120
H - Conclusion.....	120

**Deuxième partie : étude rétrospective sur 44 patients.....121**

I - Introduction.....121

II - Patients et méthodes.....123

  A - Patients.....123

  B - Méthodes.....126

III - Résultats.....131

  A - Faisabilité du traitement.....131

    1 - Radiothérapie.....131

      a - Patients opérables.....131

      b - Patients inopérables.....131

    2 - Chimiothérapie.....132

      a - Patients opérables.....133

      b - Patients inopérables.....134

    3 - Radiochimiothérapie concomitante.....134

      a - Patients opérables.....134

      b - Patients inopérables.....135

  B - Toxicités aiguës.....135

  C - Réponse histologique initiale.....137

    1 - Patients opérables.....137

    2 - Patients inopérables.....138

  D - Survie.....139

    1 - Survie globale.....139

    2 - Survie spécifique.....140

    3 - Survie sans maladie.....141

    4 - Survie dans le groupe de patients opérables.....142

      a - Survie avec préservation de vessie chez les patients opérables.....142

      b - Intérêt de la cystectomie de rattrapage sur la survie.....142

  E - Toxicités tardives.....145

  F - Impact des facteurs pronostiques.....145

    1 - Sur la population étudiée totale.....146

    2 - Sur les patients opérables.....146

<b>IV Discussion.....</b>	<b>147</b>
<b>A - Efficacité de la radiochimiothérapie concomitante.....</b>	<b>147</b>
<b>B - Qualité de vie et radiochimiothérapie concomitante.....</b>	<b>149</b>
<b>C - Intérêt de la cystectomie de rattrapage et suivi au long cours des patients.....</b>	<b>150</b>
<b>D - Pistes de recherche pour l'optimisation de la radiochimiothérapie concomitante.....</b>	<b>151</b>
<b>E - Critères de sélection des patients candidats à un traitement conservateur .....</b>	<b>152</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>155</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>157</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>166</b>

Les carcinomes urothéliaux de la vessie, deuxièmes cancers urologiques après les cancers de la prostate, voient leur taux d'incidence s'accroître chaque année d'environ 1%, avec un taux de mortalité stable dans le temps. Dans les décennies à venir, le nombre de cancers vésicaux va se renforcer chez la femme du fait d'une accentuation de la consommation tabagique. Les carcinomes infiltrants de la vessie représentent une proportion minoritaire de l'ensemble des carcinomes urothéliaux du bas appareil urinaire : au diagnostic, après résection trans-urétrale, 30% des carcinomes vésicaux sont infiltrants (70% sont superficiels). Le potentiel métastatique des cancers infiltrants de la vessie est élevé, que ce soit par voie lymphatique ou sanguine. De ce fait, un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces augmentent les chances d'obtention d'une rémission complète.

Le standard thérapeutique d'un carcinome infiltrant de vessie reste à ce jour la chirurgie, avec une cystoprostatectomie totale chez l'homme et une pelvectomie antérieure chez la femme. Bien que de nombreux progrès aient été réalisés dans le domaine des reconstructions vésicales, en particulier l'avènement récent des vessies orthotopiques, se développent, depuis les années 1950, des techniques médicales de radiochimiothérapie concomitante dont les objectifs sont d'obtenir des résultats de contrôle local et de survie au moins identiques à ceux obtenus par la chirurgie. De plus, l'intérêt essentiel d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante réside dans la tentative de préservation de la vessie, offrant ainsi potentiellement aux patients le maintien d'un confort fonctionnel urinaire et sexuel.

La première partie de ce travail consistera en une mise au point des connaissances actuelles, avec les différentes modalités thérapeutiques disponibles aujourd'hui, les résultats et les effets secondaires. Nous tenterons de démontrer l'intérêt d'une radiochimiothérapie concomitante à visée de conservation d'organe, tendant à s'inscrire comme une alternative à la chirurgie, en présentant des taux de survie équivalents bien qu'aucune étude randomisée prospective n'ait jusqu'alors comparé les deux schémas de traitement. La possibilité de préserver la vessie est un avantage clef de la radiochimiothérapie concomitante, avantage qui doit être pris en compte lors de la proposition thérapeutique, et ce d'autant que la pensée

médicale actuelle n'est plus uniquement dédiée à la guérison mais s'est élargie à la qualité de vie des patients, donnant ainsi du poids aux traitements visant à préserver l'intégrité des corps.

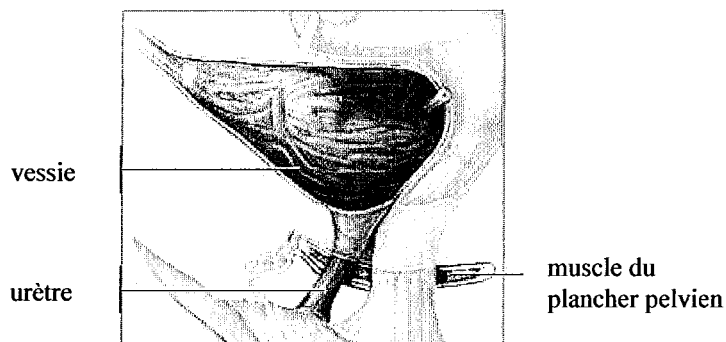
Ultérieurement, seront rapportés les résultats d'une étude rétrospective menée au centre anti-cancéreux de Lorraine sur 44 patients, atteints d'un carcinome urothélial infiltrant de vessie, traités par radiochimiothérapie à visée de préservation d'organe. Nous avons souhaité mener cette étude afin d'évaluer l'efficacité du traitement proposé par rapport aux données de la littérature, de souligner la faisabilité de la radiochimiothérapie concomitante et sa place dans l'arsenal thérapeutique, et enfin d'estimer l'intérêt d'une cystectomie de rattrapage en cas d'échec du traitement médical ou de rechute.

## I - Les carcinomes urothéliaux - Généralités

### A - Anatomie de la vessie (4, 5)

La vessie est un réservoir collecteur d'urine, alimenté par les uretères et se vidant par l'urètre. Elle se situe complètement dans la cavité pelvienne lorsqu'elle est vide, en arrière de la symphyse pubienne, et fait saillie sur 3 cm dans l'abdomen lors de sa plénitude.

De l'extérieur, on divise la vessie en 3 faces : supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure (encore appelée la base). On y dénombre 3 bords : deux bords latéraux et un bord postérieur situé à l'union des faces supérieure et postéro-inférieure. Il existe deux angles latéraux et un angle antérieur nommé le sommet de la vessie.



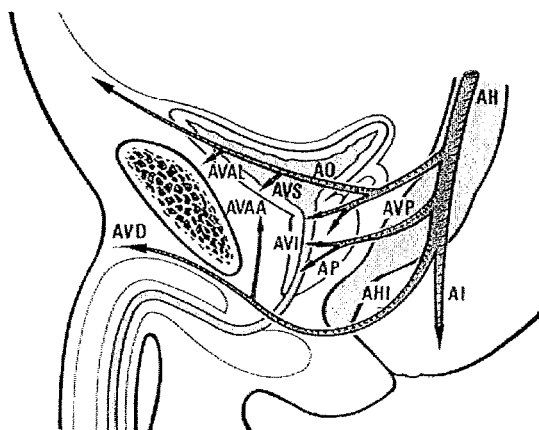
De l'intérieur, on distingue 3 orifices : l'orifice urétral (col de la vessie), antérieur et médian, et les deux orifices urétéraux étroits et elliptiques. Ces trois angles délimitent une zone triangulaire : le trigone vésical de Lieutaud.

La vessie est constituée de 3 épaisseurs : la tunique interne muqueuse, la tunique musculaire (le détrusor), et la tunique externe (adventice).

Ses rapports avec les organes de voisinage sont :

- La face supérieure, à travers le péritoine, est en rapport avec les anses grêles et le colon ilio-pelvien.
- La face antéro-inférieure est au contact, via l'espace cellulo-graisseux de Retzius, de la symphyse pubienne, du muscle releveur de l'anus, des vaisseaux et nerfs obturateurs.
- La face postéro-inférieure, chez l'homme, est proche de la face supérieure de la prostate, des vésicules séminales (via le feuillet antérieur de l'aponévrose de Denonvilliers), des ampoules déférentielles et des uretères. Chez la femme, il s'agit de la face antérieure du vagin (via le fascia d'Halban) et la partie supra-vaginale du col utérin.

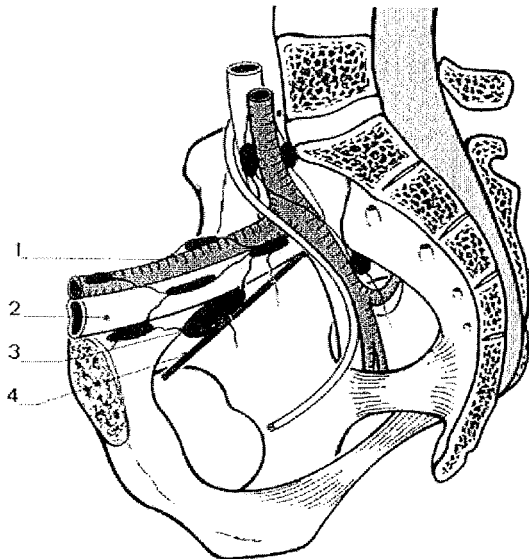
La vascularisation artérielle de la vessie dépend de l'artère hypogastrique et de ses branches collatérales et terminales.



- AH : artère hypogastrique
- AO : artère ombilicale
- AVS : artère vésicale supérieure
- AVAL : artère vésicale antéro-supérieure
- AVD : artère vésiculo-déférentielle
- AVI : artère vésicale inférieure
- AVP : artère vésico-prostatique
- AP : artère prostatique
- AHI : artère honteuse interne
- AVAA : artère vésicale antérieure ascendante
- AI : artère ischiatique

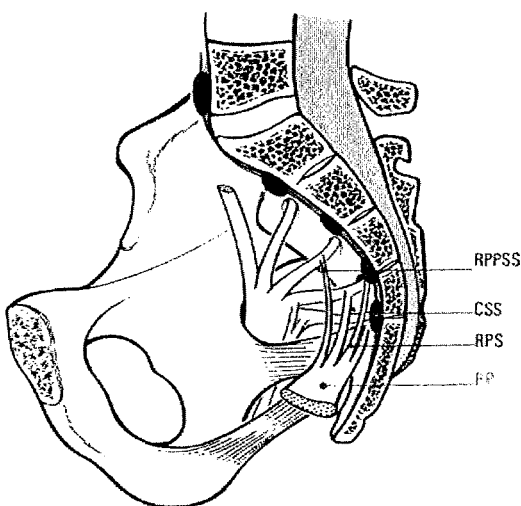
Les veines se regroupent en plexus : plexus séminal en arrière, plexus vésico-prostatiques sur les côtés, et plexus rétopubien de Santorini en avant. Les plexus et veines indépendantes convergent pour donner naissance aux veines hypogastriques.

Le drainage lymphatique est regroupé essentiellement au niveau des ganglions iliaques externes (surtout les chaînes moyenne et interne). Le drainage du col vésical se fait préférentiellement vers les ganglions du promontoire.



- 1 : artère iliaque externe
- 2 : veine iliaque externe
- 3 : nœud iliaque externe
- 4 : nerf obturateur

Enfin, l'innervation vésicale provient du plexus hypogastrique végétatif. A noter que les nerfs érecteurs, venant de la branche antérieure de S3, traversent ce plexus.



- RPPSS : racines pelviennes parasympathiques sacrées
- RPS : racines pelviennes sacrées
- CSS : chaîne sympathique sacrée
- PP : plexus pelvien

## B - Anatomopathologie

Les carcinomes urothéliaux concernent toutes les tumeurs malignes développées aux dépens de l'épithélium urothélial, ce qui comprend dans l'arbre urinaire : les cavités pyélocalicielles, les uretères, la vessie et l'urètre. Ils sont également appelés carcinomes à cellules transitionnelles en référence à l'épithélium du même nom.

Les tumeurs primitives de l'urètre sont extrêmement rares, on en dénombre environ 1500 répertoriées dans la littérature. 20% de ces tumeurs sont de type urothélial, les trois quarts sont des carcinomes épidermoïdes. Les sarcomes et les mélanomes sont exceptionnels(8).

Les carcinomes à cellules transitionnelles du haut appareil urinaire sont un peu plus fréquents, représentant 5 à 7% de l'ensemble des pathologies tumorales réno-urétérales (10). Les tumeurs du haut appareil secondaires à une tumeur primitive de vessie ont une incidence de 2 à 4% (11). L'incidence des tumeurs pyélo-calicielles et urétérales après cystectomie totale est évaluée entre 1 et 9%, la majorité survenant dans les trois premières années après la chirurgie (12, 13).

90% des cancers de vessie sont des carcinomes urothéliaux. Les 10% restants comprennent des contingents d'autre nature : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, tumeur neuro-endocrine... Ces derniers ne seront pas abordés ici.

Les carcinomes à cellules transitionnelles s'accompagnent parfois d'une composante histologique autre, comme une composante sarcomatoïde, épidermoïde, glandulaire...

On divise les tumeurs urothéliales en deux groupes : les tumeurs superficielles et les tumeurs infiltrantes. Au diagnostic initial, 70% des carcinomes sont superficiels, et 30% sont infiltrants. Il est très important de distinguer ces deux groupes car les traitements qui en découlent sont différents ainsi que le pronostic. Les tumeurs infiltrantes le sont le plus souvent d'emblée mais dans 15% des cas, des antécédents de tumeurs superficielles ont précédé l'envahissement musculaire vésical (14).

L'infiltration en profondeur et le grade histologique sont les deux critères anatomopathologiques principaux permettant d'établir une classification. L'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance permettent d'évaluer l'étendue de la maladie.



## 1- Classification pTNM

Elle est évaluée soit sur les copeaux vésicaux obtenus par résection trans-urétrale (RTUV), soit sur la pièce de cystectomie. De Ta à T3a, la classification T est nécessairement histologique (pT) puisqu'il s'agit d'un examen anatomopathologique.

Voici la classification TNM de 1997 (2), validée par l'association française d'urologie (rapport 2002 du congrès de l'AFU) :

### **T – Tumeur primitive \***

Le suffixe "m" doit être ajouté au T en cas de tumeurs multiples.

Le suffixe "is" doit être ajouté à chaque T pour indiquer la présence d'un carcinome *in situ* associé.

**Tx** Tumeur primitive ne pouvant être évaluée

**T0** Pas de tumeur primitive

**Ta** Carcinome papillaire non infiltrant

**Tis** Carcinome *in situ* : « tumeur plane »

**T1** Tumeur infiltrant le chorion sous-muqueux

**T2** Tumeur infiltrant le muscle

*T2a* Tumeur infiltrant le muscle superficiel (partie interne)

*T2b* Tumeur infiltrant le muscle profond (partie externe)

**T3** Tumeur infiltrant le tissu péri vésical

*T3a* microscopiquement

*T3b* macroscopiquement (masse palpable)

**T4** Tumeur infiltrant un organe de voisinage : prostate, utérus, vagin, paroi abdominale, paroi pelvienne

*T4a* Tumeur infiltrant la prostate ou l'utérus + vagin

*T4b* Tumeur infiltrant la paroi pelvienne ou abdominale

### **N – Ganglions régionaux \***

**Nx** Absence d'évaluation des ganglions régionaux

**N0** Pas de métastase ganglionnaire régionale

**N1** Métastase dans un seul ganglion lymphatique dont la taille est inférieure à 2 cm

**N2** Métastase dans un seul ganglion lymphatique dont la taille est comprise entre 2 et 5 cm ; ou bien métastases multiples dont la taille n'excède pas 5 cm

**N3** Métastase(s) dans un ou plusieurs ganglions dont la taille est supérieure à 5 cm.

### **M – Métastases systémiques**

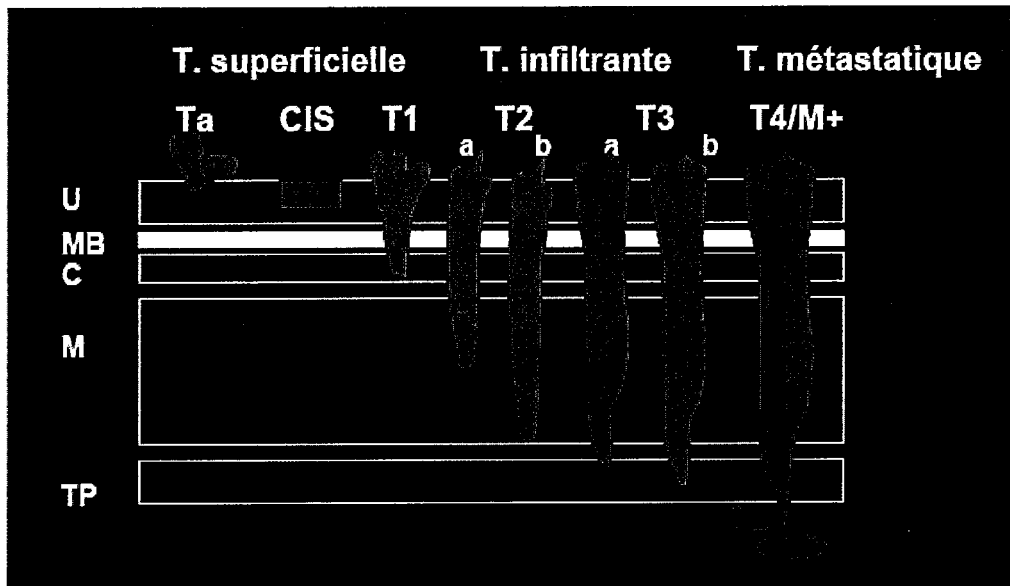
**Mx** Absence d'évaluation des métastases systémiques

**M0** Absence de métastase systémique

**M1** Présence de métastases systémiques

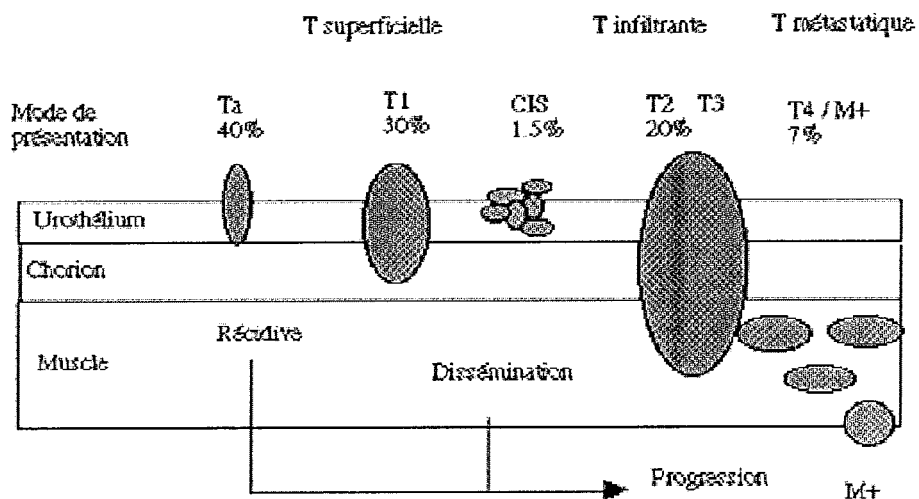
\* le préfixe p doit être ajouté après l'analyse histologique de la pièce opératoire

Schéma de la classification TNM :



U : urothélium  
 MB : membrane basale  
 C : chorion  
 M : muscle vésical  
 TP : tissu péri-vésical

Répartition de l'infiltration tumorale selon la classification TNM :



D'autres classifications existent mais ne sont quasiment plus utilisées en pratique quotidienne. Nous pouvons citer la classification de l'UICC (Union Internationale Contre le

Cancer) qui définit 6 entités en fonction du stade tumoral, ganglionnaire et métastatique de la classification TNM.

La classification de Jewett tient compte de l'infiltration tumorale pariétale et de l'extension à distance. Elle comporte 5 stades corrélés à l'ancienne classification TNM de l'OMS.

## 2 - Grade histologique

Il existe trois grades histologiques (G1, G2, G3) classés selon un gradient croissant d'anomalies architecturales et cytologiques (anomalies cytonucléaires, nombre de mitoses). Le grade n'a pas de lien avec l'extension en profondeur même si on note une certaine corrélation entre grade et infiltration vésicale. Il est le reflet du potentiel agressif de la tumeur. La désignation du grade reste observateur dépendant.

## 3 - Tumeurs urothéliales superficielles (15)

Nous en parlerons de façon succincte puisqu'elles ne font pas partie de ce travail. 60 à 70% d'entre elles récidivent et 10 à 20% vont devenir infiltrantes.

Selon la classification TNM, sont compris dans cette catégorie les pTa, pT1 et carcinome in situ (CIS).

- pTa

L'architecture est papillaire. Il est le plus souvent de bas grade (G1 ou G2) et si son extension en superficie est large, on parle alors de papillomatose diffuse.

Une récurrence après traitement local survient dans 60% des cas à différents endroits de l'arbre urinaire ; une progression vers une tumeur infiltrante se voit dans 5 à 10% des cas.

- pT1

La tumeur dépasse la membrane basale et infiltre le chorion sans atteindre le muscle. Après RTU seule, 40 à 60% des grades 3 progressent.

- carcinome in situ (CIS)

C'est une tumeur qui reste plane, sans envahissement du chorion et sans papille, avec des anomalies cyto-architecturales de grade 3. Le CIS est retrouvé de manière isolée dans 5% des cas ; il est majoritairement associé à une tumeur superficielle autre ou à une tumeur infiltrante.

Il est à haut risque d'extension locale et il augmenterait le risque de progression naturelle de la tumeur urothéliale à laquelle il est associé. Il est ainsi considéré par de nombreux auteurs comme un facteur de mauvais pronostic.

#### 4 - Tumeurs urothéliales infiltrantes (16)

Elles représentent 20% des tumeurs vésicales lors de la résection initiale. Elles sont le plus souvent de haut grade (G3) et associées à du carcinome in situ dans 25 à 75% des cas (chiffres obtenus en tenant compte des tumeurs infiltrantes et superficielles) (17, 18). Elles infiltrent au moins le détrusor.

##### a - Description macroscopique

Le carcinome urothélial se présente préférentiellement sous forme exophytique, papillaire. La base d'implantation peut-être indurée et des ulcérations saignantes peuvent se voir. 25% des tumeurs infiltrantes sont multifocales.

##### b - Description microscopique

Plusieurs entités anatomopathologiques ont été décrites :

- carcinome urothélial classique : composé exclusivement de cellules urothéliales avec un stroma fibreux inflammatoire.
- carcinome urothélial avec métaplasie épidermoïde : dans 10 à 15% des tumeurs urothéliales. L'abondance de cette métaplasie et la kératinisation ont tendance à s'accroître avec les récidives. Si la composante épidermoïde dépasse 95% des éléments tumoraux, on parle alors de carcinome épidermoïde.

- carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire. Si cette dernière compose plus de 95% de la masse tumorale, on définit la tumeur comme un adénocarcinome.
- carcinome urothélial à type de nids : la prolifération cellulaire est à la fois infiltrante et très bien différenciée. Le diagnostic peut être porté grâce à l'existence de quelques cellules urothéliales atypiques dépassant la musculaire muqueuse. C'est une tumeur agressive, avec un potentiel métastatique élevé, mais elle est rare (moins de 1% des cancers urothéliaux).
- carcinome urothélial microkystique : tumeur très rare avec un âge moyen de survenue vers 70 ans. Les kystes sont isolés ou entourés d'une prolifération urothéliale infiltrante. Le plus souvent, il est associé à une tumeur de haut grade et de stade avancé.
- carcinome urothélial micropapillaire : très rare et associé également à une tumeur de haut grade et de stade avancé. Lorsque la composante micropapillaire est dominante, le diagnostic différentiel est soit un adénocarcinome primitif, soit une métastase d'un carcinome séreux de l'ovaire.
- carcinome sarcomatoïde : composante fuso-cellulaire majoritaire. La disposition des cellules est fusiforme.
- carcinome urothélial à cellules géantes :
  - carcinome urothélial indifférencié à cellules géantes : considéré comme un carcinome urothélial très peu différencié avec des cellules géantes à grands noyaux ou multiples.
  - carcinome urothélial avec cellules géantes de type ostéoclastique : ici, les cellules géantes n'auraient qu'un rôle réactionnel, sans nature maligne.
  - Carcinome urothélial à cellules géantes sécrétant bêta-HCG : cellules géantes d'allure syncytiotrophoblastique. Ces cellules sont associées au carcinome urothélial, donc cette tumeur ne doit pas être considérée comme un choriocarcinome. Cette entité est très

rare avec un âge moyen de survenue de 64 ans et une prédominance masculine.

Les cancers urothéliaux ont un potentiel métastatique élevé aussi bien par voie sanguine que lymphatique. Pour Kuczyk (19), la moitié des patients atteints d'un cancer infiltrant de vessie aurait déjà développé des métastases occultes ganglionnaires ou à distance au diagnostic.

La dissémination lymphatique suit les relais anatomiques : ganglions obturateurs, iliaques externes puis présacrés. Environ un quart des cystectomies s'accompagnent d'un curage ganglionnaire positif (20). Le taux d'atteinte ganglionnaire au diagnostic croît parallèlement à l'infiltration en profondeur. Deux études (20, 21) donnent des résultats concordants : l'atteinte tumorale ganglionnaire est de 18% lorsque la tumeur est classée pT2, 26% pour pT3a, 46 à 52% pour pT3b, et 42 à 58% pour pT4.

Les métastases à distance sont par ordre décroissant : adénopathies lombo-aortiques, foie, poumon, os, glandes surrénales. Après cystectomie totale, une dissémination métastatique survient dans 25 à 50% des cas selon les études (1, 14, 20). Après radiochimiothérapie concomitante ayant permis une période de rémission complète, une évolution métastatique sera présente dans 30% des cas en moyenne (22).

Il ne faut pas négliger l'évolution locale de ces tumeurs avec une infiltration des organes de voisinage tels la prostate, les vésicules séminales, le vagin, l'utérus, le rectum.

## C - Epidémiologie

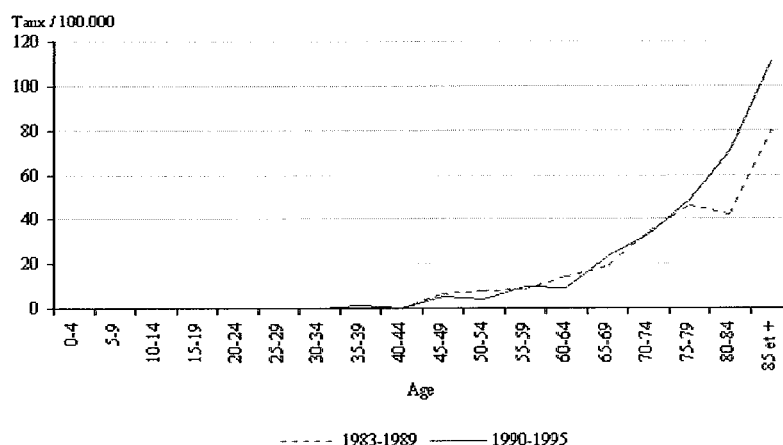
Les chiffres cités ci-dessous tiennent compte à la fois des tumeurs de vessie superficielles et des tumeurs infiltrantes.

Le cancer de vessie est la 11<sup>e</sup> cause de cancer dans le monde, la 4<sup>e</sup> pour les hommes et la 8<sup>e</sup> pour les femmes (15). Il est au 2<sup>e</sup> rang des cancers urologiques après le cancer de la prostate (14).

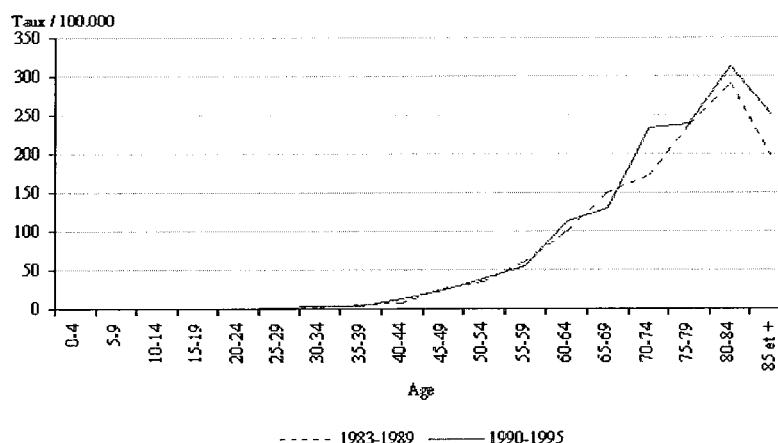
L'incidence a augmenté d'environ 1% par an depuis trente ans sans accroissement de la mortalité, ceci étant lié probablement en partie à un changement de classification des

tumeurs Ta G1 (15). Dans le monde en 2000, on dénombrait 336 000 nouveaux cas par an (260 000 chez l'homme et 76 000 chez la femme), soit 3,3% de l'incidence globale des cancers (16). En France, son incidence est au 5<sup>e</sup> rang des cancers, tout sexe confondu (15). L'incidence est corrélée à l'âge : à partir de 40 ans, on note une augmentation régulière du nombre de cas par an. L'âge moyen de survenue est de 69 ans pour l'homme et 71 ans pour la femme (15). Ci-dessous sont représentées les courbes d'incidence en fonction du sexe, selon les données du réseau européen des registres de cancer :

Chez la femme :



Chez l'homme :



Selon les sources, le cancer de vessie est à l'origine de 2,1 à 3,5% des décès annuels par cancer dans le monde (14, 16). En France, il est au 8<sup>e</sup> rang de la mortalité par cancer (15). Il est responsable en France de 2000 décès par an chez l'homme et de 800 chez la femme.

75% des décès par cancer de vessie surviennent chez l'homme, ce qui respecte la proportion des nouveaux cas. Mais cet écart homme/femme va se réduire dans les décennies à

venir du fait de la forte augmentation de consommation tabagique dans la population féminine.

La particularité du cancer urothélial en France relève du fait qu'il est le seul cancer entraînant une surmortalité dans le sud, contrairement aux autres néoplasies qui sont dotées d'un gradient décroissant nord-sud (23).

## D - Facteurs de risque du cancer de vessie

De nombreux facteurs environnementaux jouent un rôle carcinogène. Mais l'imputabilité d'un de ces facteurs reste souvent difficile à établir au quotidien et certains facteurs génétiques sont également impliqués, voir intriqués aux facteurs environnementaux.

- Le tabac est reconnu comme le facteur de risque le plus important. Il est mis en cause dans 1 cas sur 2 chez l'homme et 1 cas sur 3 chez la femme (15). Le risque relatif varie de 2 à 5. Quarante-trois des 3500 substances chimiques composant le tabac sont étiquetées carcinogènes. Il a une implication directe dans 30 à 40% des cas de tumeurs de vessie (23).

- L'infection à schistosoma haematobium augmente l'incidence des carcinomes épidermoïdes de vessie dans les régions d'endémie, en Afrique en particulier, et ce par l'entretien de granulomes inflammatoires. La bilharziose est associée au cancer de type épidermoïde de vessie et non urothélial. Il en est de même des infections urinaires bactériennes chroniques ou récidivantes.

- Le diabète pourrait être en cause dans le cancer de vessie par le risque de multiplication des infections urinaires.

- Certaines expositions professionnelles sont classées carcinogènes comme les hydrocarbures, les amines aromatiques, l'aluminium, l'eau chlorée... Les professions à risque se rencontrent dans l'industrie des colorants, du caoutchouc, des goudrons ou la métallurgie. Les amines aromatiques et leurs dérivés sont reconnus comme facteur de risque professionnel de cancer de vessie (tableau 15 des maladies professionnelles).

- Une inégalité génétique face aux amines aromatiques apparaît : en effet l'enzyme N-acétyl-transférase permet de détoxifier ces amines. Il a été démontré que les acétyleurs lents avaient un risque plus élevé de développer un cancer de vessie, risque majoré par la consommation de tabac. Nous voyons ici les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. Une autre information vient renforcer cette notion : 90% des cancers de vessie sont recensés en Occident. Il est possible que le recensement soit incomplet mais cela



n'explique pas en totalité une telle disparité. Les facteurs environnementaux jouent un rôle évident avec une industrialisation et une consommation tabagique bien supérieures en Occident, mais nous devons nous poser la question de la place des facteurs génétiques. De nombreuses équipes travaillent pour la mise en évidence d'un lien entre cancer de vessie et anomalies cytogénétiques, elles-mêmes potentiellement induites par des facteurs environnementaux. Bochner et al (24) ont mis en évidence que l'angiogénèse tumorale était liée à de multiples facteurs dont les anomalies phénotypiques de la protéine p53.

Voici récapitulé dans un tableau les différents facteurs de risque de cancer de vessie connus à ce jour (15):

Agent en cause	Effet carcinologique	Carcinogène ou mécanisme de la carcinogénèse	Implication documentée
Tabac	Potentiation	Exposition aux amines aromatiques et autres carcinogènes	Oui
<b>Expositions professionnelles :</b> Fabrication d'amines aromatiques Industrie des colorants Industrie du caoutchouc Peinture Industrie du cuir Industrie de l'aluminium Conducteurs d'engins	Potentiation	Expositions aux amines aromatiques et autres carcinogènes chimiques Diesel et faible hydratation	Oui
Prise de boissons	Prévention	Dilution des carcinogènes et augmentation de la fréquence des mictions	Peut-être
Eau chlorée et arsenic	Potentiation	Action carcinogène directe	Oui
Café	Potentiation	Métabolites carcinogènes dans l'urine	Controversé
Édulcorants	Potentiation	Non connue chez l'homme	Inadéquate
Régime : fruits, légumes, fibres, vitamines et antioxydants	Prévention	Antioxydants et autres propriétés des vitamines ou minéraux	Peut-être
Infections urinaires chroniques : schistosomiase (haematobium), cystite, lithiases	Potentiation	Inflammation chronique et altération métabolique	Oui
Médicaments : phénacétine cyclophosphamide phénobarbital	Potentiation Potentiation Prévention		Oui Oui Peut-être
Cancer de vessie familial	Potentiation	Prédisposition génétique	Peut-être
Polymorphisme des gènes impliqués dans la détoxification des amines aromatiques : délétion de NAT2 délétion de GSTM1	Potentiation Prévention	Augmentation de la production de métabolites carcinogènes	Peut-être

## E - Facteurs pronostiques des cancers urothéliaux infiltrants

De nombreux facteurs cliniques, tumoraux et cytogénétiques sont reconnus aujourd'hui comme facteurs pronostiques.

### 1 - Facteurs pronostiques liés au patient

- L'état général conditionne, comme dans beaucoup d'autres pathologies, la capacité à supporter le traitement, qu'il soit chirurgical ou médical (22). Il est démontré que le contrôle local après radiochimiothérapie concomitante est significativement meilleur chez les patients en bon état général (25). Il en est de même du point de vue chirurgical ; un performance status bas selon l'indice de Karnofsky pourrait contre-indiquer une intervention.
- L'âge et le sexe, quant à eux, ne semblent pas avoir d'impact pronostique.

### 2 - Facteurs pronostiques liés à la tumeur

- L'infiltration tumorale en profondeur, définie par le stade T de la classification TNM, a la valeur pronostique la plus forte. Elle est corrélée au risque de dissémination ganglionnaire et métastatique et par conséquent à la survie. Sur une étude de 106 patients ayant subi une cystectomie, Zerbib et al (1) rapportent un taux de survie spécifique à 5 ans de 88% pour un stade inférieur ou égal à pT1, de 81% pour pT2 et pT3a, de 42% pour un stade supérieur ou égal à pT3b. Le risque relatif de décès est de 16 pour les cancers de stade pT3b ou pT4 (1). La dissémination métastatique est d'autant plus fréquente que l'infiltration tumorale est profonde : 20% pour les T2 et 80% pour les T3b (26).
- Un grade histologique élevé, c'est-à-dire une tumeur peu différenciée, augmente le risque de récurrence locorégionale, de progression et de décès. Le taux de survie globale à 5 ans pour les tumeurs de grade histologique 3 est en moyenne une fois et demie inférieure à celui des tumeurs de grade 1 (27).
- La localisation de la tumeur influencerait la survie en cas de traitement conservateur. Les tumeurs du col vésical et du trigone seraient de moins bon pronostic, ceci du fait d'une résection chirurgicale endoscopique moins aisée et donc plus à risque de ne pas effectuer un geste carcinologique complet. La qualité de la résection trans-urétrale de vessie est

déterminante pour la réponse tumorale dans les populations traitées par radiochimiothérapie concomitante (25, 27).

- La taille tumorale a également un rôle pronostique avec un risque relatif de 3,1 pour les tumeurs de plus de 3 cm, versus les tumeurs inférieures ou égales à 3 cm (28).
- Les lésions associées au carcinome à cellules transitionnelles (métaplasie malpighienne, adénocarcinome, dysplasie ou CIS) aggravent le risque de récurrence et de progression (5, 27). A noter que les carcinomes épidermoïdes purs seraient de meilleur pronostic que les carcinomes à cellules transitionnelles.
- L'envahissement ganglionnaire et l'évolution à distance ont un impact négatif sur la survie et la récurrence. De façon quasiment inéluctable, une extension métastatique survient dans les 18 mois suivant la découverte de l'atteinte ganglionnaire (29). Les taux de survie à 5 ans varient alors de 5 à 25% (27).
- L'invasion des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques (emboles) entraîne un risque accru de dissémination ganglionnaire et à distance (22).
- L'urétérohydronéphrose a un impact péjoratif sur la survie. Selon qu'il existe ou non un retentissement sur le haut appareil urinaire, pour Shipley et al (30), les taux de survie à 5 ans sont respectivement de 14 et 47%. Ces résultats sont issus d'une étude portant sur la radiothérapie exclusive, mais l'urétérohydronéphrose est aussi un facteur pronostique péjoratif dans certaines séries chirurgicales (27, 31). Elle est le plus souvent corrélée à l'infiltration tumorale.
- La ploïdie semble liée au grade et son rôle pronostique dans les cancers de vessie infiltrants reste controversé. Elle a été majoritairement étudiée dans les cancers superficiels. Son impact est probablement mineur (27).
- La surexpression d'oncogènes et la mutation des gènes suppresseurs de tumeur sont une voie de recherche importante. La mutation de la protéine p53 (issue du gène du même nom suppresseur de tumeur) aurait une influence délétère sur la survie. Il en est de même avec certaines délétions chromosomiques (délétion 13q du gène du rétinoblastome, délétion 17p impliquant le gène p53, délétion 18q impliquant bcl-2 ) (27).

### 3 - Facteurs pronostiques liés à la thérapeutique

Ils seront détaillés ultérieurement dans les chapitres correspondants.

- La qualité de la chirurgie conditionne bien sûr l'évolution locale et régionale, et par conséquence la survie. Une tumeur dépassant la paroi vésicale est de mauvais pronostic car cela accroît le risque de chirurgie incomplète avec des marges envahies de manière microscopique (R1) ou macroscopique (R2). Une atteinte tumorale de l'urètre a pour conséquence la nécessité d'une urétrectomie, geste chirurgical carcinologiquement difficile.
- En ce qui concerne les traitements conservateurs par radiochimiothérapie concomitante, la réalisation du traitement dans sa totalité est un facteur déterminant de survie. Dans un article de 1998, Sauer (2) précise les taux de survie spécifique à 5 et 10 ans selon l'intégralité ou non du traitement :

	5 ans	10 ans
Radiochimiothérapie complète	63 %	43 %
Radiothérapie complète, chimiothérapie réduite	48 %	35 %
Radiothérapie seule	40 %	31 %

- La qualité de la résection trans-urétrale initiale avant radiochimiothérapie concomitante est un élément pronostique capital en terme de récurrence locorégionale, de survie globale et également de préservation d'organe (2, 32, 33).
- L'obtention d'une rémission histologique complète à la fin d'un traitement conservateur par radiochimiothérapie concomitante a un impact pronostique sur la survie, du fait d'une corrélation entre rémission histologique en fin de traitement et métastases (33).

Housset et al (34) rapportent une survie à 5 ans de plus de 70% en cas de réponse histologique complète en fin de traitement, contre moins de 30% en cas de rémission incomplète.

## F - Présentation clinique

Le signe clinique le plus souvent retrouvé est l'hématurie macroscopique (92% des cas), dont l'abondance n'est pas corrélée au volume tumoral.

De façon moins fréquente d'autres symptômes sont notés : une hématurie microscopique, des signes d'irritation vésicale, une infection urinaire isolée ou répétée, une pollakiurie.

## G - Bilan diagnostique (16)

Il permet d'une part, d'évaluer l'infiltration vésicale, et d'autre part, de rechercher une extension extra-vésicale locale, une atteinte régionale ou une extension à distance. Il comporte des examens cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques.

❖ Examen clinique avec touchers pelviens à la recherche d'une extension aux organes de voisinage (rectum, prostate, vésicules séminales, vagin, utérus, paramètres). La détection d'adénopathies, d'organomégalie, de signes de carcinomatose péritonéale, d'ascite, d'un épanchement pleural, de nodules sous-cutanés, de douleurs osseuses, doit être minutieuse car permettra d'orienter les examens paracliniques.

### ❖ Examens locaux :

- cytologie urinaire : elle est rarement contributive mais de nombreuses études sont en cours pour améliorer la rentabilité de cet examen avec l'utilisation de marqueurs moléculaires diagnostiques :

- NMP22 : nuclear matrix protein. Cette protéine de la matrice cellulaire est retrouvée dans les urines après la mort cellulaire et peut donc être dosée. Les sensibilité et spécificité de ce test sont encore à améliorer mais il pourrait avoir un intérêt diagnostique à l'avenir.

- BTA : bladder tumor antigen. Ce test met en évidence des composants de la matrice extracellulaire. Il a une faible spécificité. Plusieurs générations de test ont été mises au point mais ne sont pas utilisables en pratique courante du fait d'un taux trop élevé de faux positifs.

- CYFRA 21-1 permet la détection des cytokératines dans les urines après la mort cellulaire. Mais sa sensibilité est faible.

- Test IMMUNOCYST basé sur la détection d'antigènes tumoraux dans les urines après la mort cellulaire. C'est une très bonne technique mais qui garde une lourdeur technique.

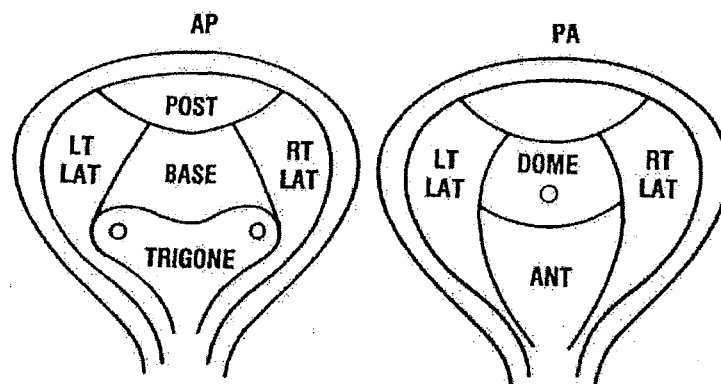
- Détection de la télomérase par technique de PCR, qui est augmentée dans les cellules cancéreuses.

- Examen cytobactériologique des urines afin d'éliminer toute infection urinaire.

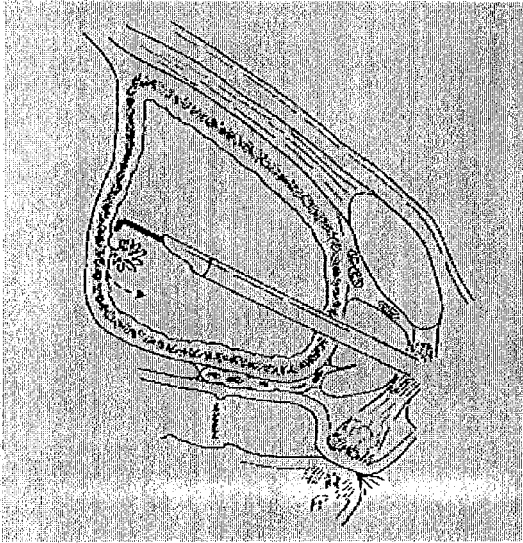
- Echographie urinaire : a une bonne sensibilité pour repérer la situation tumorale et est un bon examen pour évaluer le retentissement possible sur le haut appareil urinaire. Mais le scanner remplace maintenant l'échographie pour le bilan initial et pour le suivi.

- Urographie intraveineuse : permet d'évaluer le retentissement sur l'arbre urinaire, en particulier l'apparition d'une urétérohydronéphrose. Cet examen donne aussi la possibilité de découvrir des lésions tumorales du haut appareil urinaire (uretères, pyélons). Mais tout comme l'examen ultra-sonographique, l'urographie intraveineuse a été détrônée par l'uroscanner.

- Cystoscopie : se fait le plus souvent sous anesthésie locale. Elle permet de déterminer la localisation tumorale si elle se situe dans la vessie. L'examineur doit établir une cartographie détaillée des lésions et décrire l'aspect, le nombre et la taille des lésions. Voici une cartographie vésicale:



- Résection trans-urétrale de vessie (RTUV) s'effectue sous anesthésie générale : elle doit être la plus complète possible et profonde afin de définir au mieux le stade d'infiltration tumorale. Toute zone suspecte doit être biopsiée. Si du carcinome in situ est présent ou qu'une cystoprostatectomie est envisagée, des biopsies systématiques de l'urètre prostatique sont à réaliser. La RTUV reste à ce jour le seul examen en dehors de la cystectomie, qui permet d'apporter un diagnostic histologique (la cytologie urinaire ne permettant qu'un diagnostic cytologique comme l'indique son nom). Mais il faut rester prudent devant la lecture des résultats car une sous-estimation de l'infiltration est notée dans environ



50% des cas. Dans une étude portant sur 106 patients, Zerbib et al (1) notaient une sous-évaluation de la profondeur tumorale dans 57% des RTUV, une surestimation dans 14% et une concordance par rapport à la pièce de cystectomie dans 29% des cas seulement.

❖ Bilan d'extension des cancers urothéliaux infiltrants :

- Bilan sanguin avec évaluation de la fonction rénale (créatininémie, urémie et clairance de la créatinine) en particulier avant utilisation de chimiothérapie à base de sels de platine.
- Bilan cardio-vasculaire avant toute chirurgie et aussi avant prescription d'une chimiothérapie par 5-FU.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien afin d'éliminer une atteinte ganglionnaire ou métastatique. Un uro-scanner est à proposer de principe.
- Scintigraphie osseuse s'il existe un point d'appel ou devant une augmentation du taux sérique de phosphatases alcalines. Mais elle est souvent réalisée initialement de manière systématique.

## H - Traitements des cancers urothéliaux infiltrants

A ce jour, le traitement de référence reste la chirurgie la plus complète et la plus carcinologique possible. Chez l'homme, il s'agit d'une cystoprostatectomie totale, et chez la femme d'une pelvectomie antérieure. Les indications de cystectomies partielles sont restreintes.

Les reconstructions vésicales gagnent en qualité avec les avancées chirurgicales. Nous développerons ces techniques dans le chapitre suivant.

Depuis une quinzaine d'années de nombreuses équipes médicales travaillent sur les traitements conservateurs par radiochimiothérapie concomitante. L'avantage de ce traitement est bien entendu la préservation de la vessie avec la fonctionnalité et la qualité de vie qui en découle. Les indications ne sont pas encore définies précisément mais la radiochimiothérapie est le traitement de choix des cancers de vessie infiltrants non opérables et non métastatiques et se trouve être une option thérapeutique à proposer aux patients refusant la chirurgie. L'objectif principal d'aujourd'hui et de demain est d'obtenir des critères prédictifs de réponse tumorale à la radiochimiothérapie, permettant ainsi de sélectionner au mieux la population de malades qui bénéficierait davantage d'un traitement conservateur que d'une chirurgie, en terme de qualité de vie mais aussi en terme de survie. Et à l'inverse, diriger l'autre population de patients vers la cystectomie si des critères prédictifs et pronostiques encouragent dans cette voie. De nombreuses études nous autorisent à penser que demain la radiochimiothérapie à visée conservatrice pourrait être un standard thérapeutique pour certains patients atteints de tumeurs urothéliales infiltrantes ; reste à définir les critères de ce sous-groupe.



## II - Chirurgie non conservatrice de la vessie

Depuis une quarantaine d'années, de nombreux progrès dans le domaine de la chirurgie et de l'anesthésie ont permis d'élargir les critères d'opérabilité et de réduire considérablement les taux de morbidité et de mortalité. Nous décrirons succinctement les différentes techniques chirurgicales d'ablation vésicale et de dérivation urinaire avec les résultats obtenus, puis leurs complications précoces et tardives.

### A - Cystectomie totale et curage ganglionnaire

#### 1 - Technique chirurgicale

- Chez la femme : il s'agit d'une pelvectomie antérieure comprenant une hystérectomie totale (ablation de l'utérus, des ovaires, et des paramètres) avec cystectomie totale et résection de la paroi vaginale antérieure.
- Chez l'homme : il s'agit d'une cystoprostatectomie totale comprenant l'ablation des vésicules séminales, entraînant une perte constante de l'éjaculation.

Le curage ganglionnaire est ilio-obturateur bilatéral. Un nombre minimum de 10 à 15 ganglions à réséquer semble être un facteur pronostique. Herring (35) signale en 2004 que l'ablation d'au moins 10 ganglions est associée à une augmentation du taux de survie et une diminution du taux de récurrence locale.

Toute cystectomie totale doit débuter par le curage ganglionnaire avec examen extemporané. Si ce dernier s'avère être positif, il y aurait contre-indication à réséquer la vessie, mais des équipes ont un discours plus nuancé : Stein et al (20) ont mis en évidence un taux de survie significativement meilleur après cystectomie et curage ilio-obturateur en cas d'envahissement tumoral de moins de 5 ganglions par rapport à une atteinte de 5 ganglions ou plus, ce qui tend à montrer l'intérêt du curage même en cas d'envahissement si celui-ci reste localisé à un petit nombre d'adénopathies. L'étude de Lerner (36) identifie comme sous-groupe de meilleur pronostic les N1 de la classification TNM, encourageant ainsi la réalisation de la cystectomie dans ce sous-groupe.

La préservation de l'urètre sous-cervical chez la femme et l'urètre membraneuse chez l'homme doit être respectée s'il n'y a pas de contre-indication, pour permettre ainsi la confection ultérieure d'une néovessie orthotopique.

Y a-t-il un délai opératoire à respecter une fois le diagnostic de cancer infiltrant de vessie établi ? Il n'y a pas de consensus défini mais il semble que le facteur temps joue un rôle sur la survie. Une étude (37) portant sur 290 patients ayant tous bénéficié d'une cystectomie totale avec curage ganglionnaire entre 1987 et 2000 (donc avec des techniques récentes), montre une différence significative ( $p=0,006$ ) de survie à 3 ans selon que l'intervention chirurgicale a eu lieu dans les 12 semaines ou à plus de 12 semaines du diagnostic (62,1% vs 34,9%). Le facteur temps n'est pas un facteur pronostique exclusif, mais joue probablement un rôle encore mal défini à ce jour.

## 2 - Indications et contre-indications

❖ La cystectomie avec curage ganglionnaire est indiquée pour :

- Les carcinomes infiltrants à cellules transitionnelles, c'est-à-dire pT2 minimum selon la classification TNM. Il faut que la résection vésicale puisse être carcinologiquement complète donc certaines tumeurs pT3b ou pT4 peuvent être récusées, à moins d'envisager un traitement médical complémentaire pré ou post-opératoire, qui n'a pas permis à ce jour d'améliorer la survie ni le taux de récurrences (20). Mais l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante reste à ce jour une question non tranchée.
- Les carcinomes in situ et les tumeurs non infiltrantes pT1 grade 3 résistantes ou récidivantes après instillation endovésicale.
- La papillomatose diffuse (pTa G3) récidivante ou résistante aux traitements locaux.
- Les vessies douloureuses ou hémorragiques ; ceci entrant le plus souvent dans le cadre d'une thérapeutique palliative.

❖ La cystectomie est contre-indiquée si :

- Il existe un envahissement ganglionnaire N2 ou N3 de la classification TNM, prouvé histologiquement ou radiologiquement (15, 38).
- L'existence de métastases à distance est prouvée.
- Un mauvais état général entraîne un risque trop élevé de mortalité et morbidité per et post-opératoire (15). Ce n'est pas l'âge réel qui entre en ligne de compte mais l'âge physiologique et les facteurs de co-morbidité associés (39). Les pathologies associées au cancer de vessie multiples ou lourdes diminuent le taux de survie spécifique par cancer (39).

Il faut signaler que 30 à 50% des patients porteurs d'une tumeur infiltrante de vessie sont récusés pour une cystectomie totale en raison du terrain ou de l'extension locale (33).

❖ Nous avons signalé l'importance de la préservation urétrale en vue d'une chirurgie reconstructrice, mais une urérectomie s'avère indiquée et indispensable pour limiter le risque de rechute dans les cas suivants (15) :

- Tumeur primitive de l'urètre
- Recoupe urétrale positive en extemporané
- Carcinome in situ diffus ou intéressant l'urètre prostatique, accompagnant une tumeur infiltrante.

Lorsque la tumeur primitive se situe sur le col ou le trigone vésical, le risque d'envahissement urétral au diagnostic est de 7 à 36%, et de 1,4 à 2% secondairement (40), d'où la nécessité d'une urérectomie.

### 3 - Complications précoces et tardives

Même si l'on doit encore améliorer les résultats obtenus, les complications sont de moins en moins nombreuses grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et de la prise en charge anesthésique.

- Les complications précoces, c'est-à-dire survenant dans les 30 premiers jours post-opératoires, sont notées chez environ 20 à 30% des patients (1, 15, 20) avec

un taux de mortalité précoce inférieure à 1% (contre 20% dans les années 70) (1, 38), et un taux de réintervention précoce de 7,5% (1). Les causes de ces complications sont multiples, d'origine médicale (pyélonéphrite aiguë, insuffisance rénale aiguë...) ou chirurgicale (hémorragie, sub-occlusion, abcès de paroi...), ou imputables aux états morbides associés (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral sur terrain athérosclérotique, décompensation diabétique...).

- Les complications tardives sont surtout en rapport avec la chirurgie de reconstruction que nous aborderons plus loin. Elles sont également fonctionnelles avec un retentissement sexuel chez l'homme. La cystectomie totale est une chirurgie mutilante. Il n'y a plus d'éjaculation après cystectomie du fait de la résection concomitante des vésicules séminales et de la prostate. L'impuissance n'est, quant à elle, pas systématique grâce aux progrès chirurgicaux. Dans une étude portant sur 56 hommes après cystectomie totale et curage ganglionnaire, des érections normales sont notées dans 25% des cas (1). Des équipes tentent de réaliser des cystectomies avec préservation partielle ou totale de la prostate et des vésicules séminales afin d'améliorer les résultats fonctionnels urinaires et sexuels. Sur 100 patients traités par cystectomie avec préservation prostatique et séminale, Vallancien (41) rapporte que 82% des hommes ont gardé à un an la même activité sexuelle avant et après chirurgie, avec comme bémol des éjaculations rétrogrades imputables à la résection trans-urétrale de prostate. Les meilleures indications pour une cystectomie avec conservation prostatique seraient pour Vallancien les tumeurs classées pT2 à distance du col vésical. La préservation prostatique entraînerait un risque plus important de récurrence pelvienne, ne permettant pas de recommander cette technique à ce jour (42).

#### 4 - Résultats à long terme

##### a - Survie globale

La survie globale est corrélée à l'infiltration tumorale, à l'envahissement ganglionnaire, à la qualité de la cystectomie et du curage ganglionnaire, mais aussi aux comorbidités associées. Elle décroît rapidement les trois premières années (1).

Dans l'étude de Stein (20) la survie globale à 5 ans est de 66% et de 43% à 10 ans. Ces taux sont retrouvés dans de nombreux autres articles de la littérature (1, 43, 44).

A 5 ans, la survie globale en fonction de l'infiltration vésicale varie selon les études (1, 21, 45) de :

- 63 à 87 % pour des tumeurs pT2a
- 69 à 71% pour des tumeurs pT2b
- 15 à 47% pour des tumeurs pT3
- 9 à 54% pour des tumeurs pT4

Elle est également corrélée à l'envahissement ganglionnaire selon l'étude de Stein (20) :

- 78% à 5 ans et 56% à 10 ans pour  $T \leq pT3a$  et N0
- 47% à 5 ans et 27% à 10 ans pour  $T > pT3a$  et N0
- 31% à 5 ans et 23% à 10 ans pour N+

La survie globale est statistiquement moins bonne dans les stades pT3b, pT4 et N+, avec un risque relatif de 15. A noter comme autre facteur pronostique la présence d'embolies vasculaires avec un risque relatif de 2,2 (1).

Pour les tumeurs pT3b et pT4, le taux de mortalité à 5 ans est évalué à 82% (21).

#### b - Survie spécifique

La survie spécifique est de 65% à 5 ans (1) et variable selon l'infiltration tumorale (21) ; à 5 ans :

- 80% pour les tumeurs pT2 et pT3a
- 15% pour les pT3b
- 9% pour les pT4

#### c - Survie sans récurrence

La survie sans récurrence est corrélée à la classification histologique T et N (1). Elle est de 68% à 5 ans , 60% à 10 ans tous stades confondus (étude comprenant des tumeurs

superficielles) (20). Pollack a mis en évidence un taux de survie sans métastase significativement augmenté avec l'obtention du contrôle local (46).

#### d - Contrôle local

Le contrôle local est estimé après chirurgie à plus de 80% (47). Il est proche de 100% pour les tumeurs pT2, et il avoisine les 75% pour les pT3b (48).

#### e - Récidives

30% des patients opérés vont récidiver, et pour 86% d'entre eux, la récurrence aura lieu dans les 3 premières années. Le temps médian de récurrence est de 12 mois. Les  $\frac{3}{4}$  des récurrences se feront à distance et  $\frac{1}{4}$  sera une récurrence pelvienne (20). Les récurrences locales, en lien avec l'infiltration tumorale initiale et la qualité de la résection, sont devenues plus rares avec les progrès technologiques et une meilleure stadification pré-opératoire (5 à 10% actuellement contre 30 à 40% dans les années 60 (15).

La survie et les récurrences locales ont pour facteurs pronostiques, en plus du stade T et N, la qualité du curage ganglionnaire et la qualité de la chirurgie (marges) d'où l'importance de l'expérience du chirurgien. Herr (49) a tenté d'extraire des propositions de standardisation de cette chirurgie, en compilant les données de seize chirurgiens expérimentés entre 2000 et 2002. Il conseille d'effectuer au moins 10 cystectomies par an et par chirurgien pour entretenir les performances techniques.

#### f - Préservation prostatique et séminale

En ce qui concerne les cystectomies avec préservation de la prostate et des vésicules séminales, dans son rapport 2004, l'association française d'urologie ne recommande pas cette technique du fait d'un nombre insuffisant d'études permettant de savoir si les taux de survie obtenus par rapport à une cystectomie totale seront au moins identiques, et du fait d'un risque majoré de récurrence pelvienne. Vallancien (41) livre les résultats suivants sur 100 patients : survie globale sans maladie à 5 ans variant de 100% à 65% selon que la tumeur varie de T0N0 à T3N0, alors qu'elle n'est que de 8% en cas d'atteinte ganglionnaire. Cette différence est statistiquement significative ( $p=0,0001$ ). Cette étude ne donne pas de résultat quant aux taux de récurrence pelvienne. Des études futures devront confirmer ou infirmer ces résultats

encourageants et définir les critères requis pour porter l'indication d'une cystectomie avec préservation prostatique. Si ces résultats venaient à être confortés, un pas important serait alors franchi pour le maintien d'une fonction sexuelle correcte.

## B - Dérivations urinaires et remplacements vésicaux (5)

Ces gestes font suite à l'ablation vésicale afin de drainer les urines soit de manière directe, soit par l'intermédiaire d'une néovessie d'origine digestive. D'importants progrès ont vu le jour ces dernières décennies améliorant nettement le confort de vie des patients ayant subi une cystectomie totale.

On distingue trois catégories de techniques : les dérivations urinaires non continentes définitives, les entérocytoplasties de dérivation continente, et la technique la plus récente : le remplacement vésical par une vessie iléale détubulée avec anastomose urétero-iléale.

### 1 - Les dérivations urinaires non continentes définitives

Comme leur nom l'indique, elles ne permettent pas d'assurer une continence urinaire ; l'écoulement des urines est permanent. Elles sont de moins en moins réalisées du fait de l'apparition d'autres techniques plus performantes. Pour donner un ordre d'idée, à l'Université de Californie du sud, aux USA, les dérivations non continentes définitives étaient réalisées dans 100% des cas dans les années 70, avant l'arrivée des techniques continentes ; dans les années 90, elles représentaient alors moins de 10% des dérivations et remplacements vésicaux (20).

Des indications persistent : l'impossibilité de construire une néovessie, la nécessité d'une dérivation urinaire sans cystectomie, nécessité d'un temps opératoire de courte durée ne permettant pas d'inclure un temps digestif.

#### a - Les différents montages chirurgicaux

##### ❖ Urétérostomie cutanée

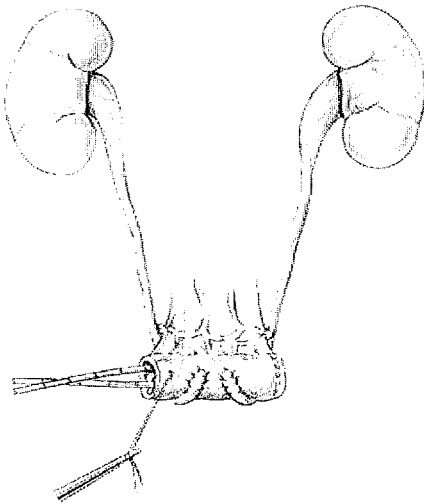
Il s'agit de l'abouchement direct des uretères à la peau.

- Urétérostomie cutanée bilatérale.
- Urétérostomie unilatérale avec ligature le l'uretère controlatéral. Ceci est proposé si l'un des reins n'est plus fonctionnel et si l'espérance de vie est limitée.

- Abouchement des uretères en un même site, à éviter du fait d'un appareillage ultérieur difficile.
- Urétéro-urétérostomie en Y ne donnant qu'une stomie. L'uretère du meilleur rein reçoit la deuxième.

Il n'y a pas de temps digestif mais on note des complications à long terme de type infections itératives, sténose stomiale, calcification, dégradation de la fonction rénale.

#### ❖ Urétérostomie cutanée trans-iléale selon Bricker



La dernière anse iléale sert, non pas de réservoir, mais de conduit. Le greffon doit être le plus court possible afin d'éviter la stase urinaire, ayant pour complications des troubles hydroélectrolytiques, des infections, la survenue de lithiases, une sténose fonctionnelle, un reflux et donc une altération de la fonction rénale.

#### ❖ Urétérostomie cutanée trans-jéjunale

A éviter du fait de nombreuses complications métaboliques.

#### ❖ Urétérostomie cutanée trans-colique

Il faut éviter de prendre le sigmoïde s'il existe des antécédents d'irradiation pelvienne.

### b - Les complications

Les complications précoces sont communes à tout type d'intervention chirurgicale : hémorragie, thrombose, brèche vasculo-nerveuse...

Les complications tardives sont surtout cutanées avec nécrose de la stomie, et plus rarement nécrose du greffon. Ceci nécessite des soins de stomie attentifs et consciencieux. En ce qui concerne les urétérostomies trans-intestinales, il faut noter comme complications les troubles hydroélectrolytiques, surtout l'hyperchlorémie, et les troubles métaboliques en



particulier l'acidose métabolique. Ces derniers ont pour cause la stase urinaire avec résorption des urines par la muqueuse intestinale. Ce sont des complications gravissimes qu'il faut savoir évoquer, en particulier devant l'apparition de troubles neurologiques. A noter également un déficit fréquent en magnésium. Il faut noter enfin la possibilité d'hyperammoniémie en cas de troubles hépatiques associés.

## 2 - Les entéroplasties de dérivation continentale

### a - Les différents montages chirurgicaux

Ceci nécessite la mise en place d'un réservoir urinaire à basse pression et sans pic d'hyperpression, c'est-à-dire, que le greffon intestinal doit perdre ses mouvements péristaltiques. La continence est en moyenne de 500 ml. Plusieurs mécanismes d'étanchéité sont possibles (valve hydraulique de Benckroun, invagination iléo-iléale aniso ou isopéristaltique...).

#### ❖ Réservoir iléal de Kock

#### ❖ Réservoir iléocolique :

- Poche de Mayence avec 15 cm de colon ascendant et les 40 derniers cm de l'iléon terminal.
- Poche de Benckroun avec les 22 cm distaux de l'iléon terminal et 15 cm de colon ascendant.
- Poche d'Indiana avec le caecum et le colon ascendant.

#### ❖ Réservoir colique :

- Poche de Webster avec la totalité du colon ascendant.
- Poche de Miami avec la totalité du colon ascendant et une partie du colon transverse.

Tous ces réservoirs nommés nécessitent une stomie, c'est-à-dire qu'ils s'abouchent à la peau le plus souvent sur une ligne entre l'ombilic et la fosse iliaque. La continence est assurée par un système d'étanchéité, par contre la vidange s'effectue par cathétérisme intermittent toutes les 4 heures en moyenne.

#### ❖ Réservoir iléorectal de Kock

Il s'agit d'un cloaque car s'y déversent à la fois les urines et les selles. Le rectosigmoïde est remodelé afin de recevoir les uretères. Un mécanisme d'invagination (soit iléo-iléale implanté dans la paroi recto-sigmoïdienne, soit invagination sigmoïdo-rectale) évite le reflux vers le haut appareil urinaire.

Cette construction nécessite un sphincter anal fonctionnel.

#### b - Les indications des entéroplasties de dérivation continent

Avec l'apparition des néovessies orthotopiques décrites ci-dessous, les entéroplasties continentales sont la plupart du temps une indication de deuxième intention. Dans cette catégorie, il faut privilégier le réservoir iléorectal si le sphincter anal est tonique, ce qui est le cas jusqu'à un âge avancé surtout chez la femme.

#### c - Les complications

Les complications immédiates se composent majoritairement de fistules et syndromes occlusifs.

Les complications à plus long terme sont pour les plus fréquentes : désinvagination, difficulté de cathétérisme (par hernie péristomiale, désamarrage partiel de la valve...), sténose de la stomie, lithiases. Le retentissement sur la fonction rénale est faible du fait d'un réservoir à basse pression. On retrouve également les complications métaboliques que nous avons évoquées ci-dessus.

### 3 - Les entéroplasties de remplacement avec intestin détubulé

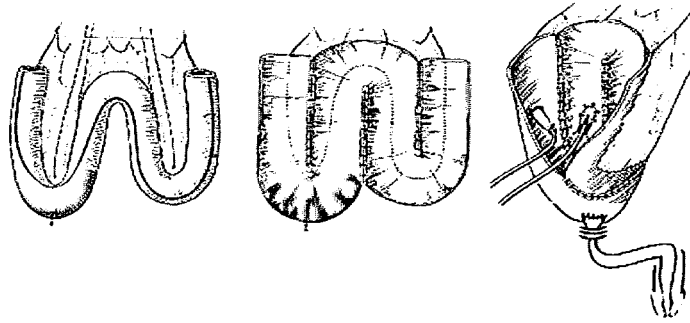
Il s'agit des néovessies dites orthotopiques. Elles permettent de collecter les urines dans un milieu à basse pression et permettent une miction volontaire puisque la néovessie est anastomosée à l'urètre. Il est nécessaire d'avoir pu préserver l'urètre et le sphincter urétral. C'est la technique chirurgicale qui donne à ce jour le meilleur confort fonctionnel et la meilleure qualité de vie parmi tout l'arsenal chirurgical.

## a - Les différents montages chirurgicaux

### ❖ Réservoirs iléaux détubulés

Les deux techniques les plus pratiquées sont les entérocytoplastie de type Studer et de type Hautmann.

Type Hautmann :



### ❖ Réservoirs iléo-caecaux

- type bag
- poche de Mainz

### ❖ Réservoirs coliques détubulés

- colique droit
- sigmoïdien
- composites associant deux segments digestifs non jointifs
- réservoir d' Indiana

## b - Les contre-indications

La construction d'une néovessie orthotopique peut avoir lieu chez la femme comme chez l'homme, même si historiquement, cela avait débuté par le sexe masculin. Elle est plus rare chez la femme du fait d'une réalisation plus complexe due à un urètre court.

Les contre-indications sont :

- inopérabilité
- impossibilité d'obtenir un temps digestif après la cystectomie
- pronostic vital inférieur à un an
- âge supérieur à 75 ans
- insuffisance rénale sévère

- tumeur maligne de l'urètre (primitive ou par contiguïté)
- CIS associé au carcinome à cellules transitionnelles
- lésion tumorale multifocale
- lésion tumorale récidivante après plusieurs résections

#### c - Les complications

Les complications précoces sont : la stase urinaire dans le haut appareil, le caillottage muqueux de la néovessie, les fistules intestino-urétérales ou intestino-urétrales, la pyélonéphrite aiguë, les complications chirurgicales générales (hémorragie, embolie pulmonaire ...).

Les complications tardives sont très variées : sténose, reflux vésico-urétéral, lithiase, fistule, incontinence ou plus souvent rétention d'urine, résidu post-mictionnel, synéchie endoluminale, acidose métabolique sévère, infections urinaires chroniques dont pyélonéphrite, insuffisance rénale chronique...Les complications métaboliques sont également à signaler.

#### d - Comment bien utiliser une néovessie orthotopique ?

Une certaine fréquence mictionnelle doit être respectée, adaptée aux apports hydriques ; une miction toutes les 4 heures est la moyenne (on peut tenter d'espacer la nuit). La miction doit se faire en position assise, même chez l'homme, avec des poussées abdominales courtes et régulières, en s'aidant des bras. S'il persiste un résidu post-mictionnel, il faut finir la vidange vésicale par auto-sondage.

#### 4 - Résultats des entérocystoplasties

Les patients ne ressentent plus la réplétion vésicale et l'envie d'uriner, par contre ils sont capables d'identifier une pesanteur sus-pubienne. Une rééducation musculaire abdomino-périnéale est indispensable dans les suites opératoires pour optimiser les résultats fonctionnels à long terme.

La continence diurne est estimée à 90% sans fuite.

La continence nocturne varie entre 60 et 85%. Ces moins bons résultats s'expliquent par le relâchement musculaire sphinctérien la nuit (40).

La qualité de vie et la qualité fonctionnelle urinaire ne cessent de s'améliorer avec les progrès chirurgicaux, surtout depuis l'avènement des néovessies orthotopiques.

La complication la plus fréquente correspond à la sténose urétéro-néovésicale, estimée à 2 à 15% (40). Elle survient dans 80% des cas dans les dix premiers mois post-opératoires. Si la sténose est bilatérale, le risque d'insuffisance rénale est éminemment présent.

Nous rappelons qu'il ne faut pas sous-estimer les risques de complications hydroélectrolytiques et métaboliques à avoir à l'esprit en particulier devant un tableau confusionnel.

### III - Traitements chirurgicaux conservateurs

#### A - Résection trans-urétrale de vessie (RTUV)

Elle est à la fois diagnostique et thérapeutique.

Elle permet en effet d'obtenir le diagnostic anatomopathologique de la lésion intra vésicale, comme n'importe quelle biopsie, mais elle offre en plus l'avantage de connaître l'infiltration tumorale en profondeur. Par contre, la sensibilité de cet examen est médiocre avec une sous-estimation de l'envahissement tumoral de 30 à 50%, ce que nous avons déjà évoqué précédemment (1, 50).

En traitement unique d'un carcinome urothélial infiltrant de vessie, la RTUV donne de mauvais résultats. Whitmore (51) n'a rapporté aucun cas de rémission complète dans une population de tumeurs classées T3 et traitées uniquement par RTUV. Les taux de survie après RTUV seule sont quant à eux plus que médiocres. En effet, dans l'étude de Barnes (52) sur des cancers vésicaux tous T2, la survie à 5 ans n'est que de 27%. Ceci démontre l'absence d'intérêt de la RTUV comme seul traitement d'une tumeur infiltrante de vessie.

## B - Cystectomie partielle

Elle n'est quasiment plus effectuée en chirurgie carcinologique, d'une part pour limiter les risques de récurrence ultérieure, d'autre part parce que les progrès de la chirurgie reconstructrice ont permis d'élargir l'éventail d'indication des cystectomies totales sans amputer la qualité de vie. Elle peut se discuter pour une tumeur de moins de 5 cm, parfaitement limitée à la calotte vésicale, précédée d'une radiothérapie externe et suivie d'une curiethérapie interstitielle, plutôt chez une personne âgée (5, 53). Elle doit être précédée d'un curage ganglionnaire. De Crevoisier et son équipe (54) ont mené une étude rétrospective portant sur 58 patients atteints d'une tumeur de vessie pT1 à pT3, traités par radiothérapie externe pré-chirurgicale, cystectomie partielle avec curage ganglionnaire iliaque puis curiethérapie interstitielle. L'auteur conclut à la réussite de cette séquence thérapeutique en sélectionnant les patients. Il retient l'indication pour les tumeurs pT2 inférieures à 5 cm et les pT1 de haut risque, avec pour les pT2 les résultats à 5 ans suivants : une survie spécifique de 70%, une survie globale de 60% et une probabilité de contrôle local de 65%. Pos (55) publie les mêmes résultats en 2005 dans une étude ayant porté sur 108 patients atteints d'une tumeur urothéliale pT1 grade 3, ou pT2 ou pT3. Il précise que la survie spécifique avec préservation vésicale est respectivement de 68 et 59% à 5 et 10 ans, et que 90% des longs survivants ont conservé leur vessie.

## IV - Traitements médicaux en monothérapie

### A - Radiothérapie seule

#### 1 - Radiothérapie externe

Il a été démontré que les cancers de vessie à cellules transitionnelles étaient radiosensibles puisque l'on obtient un taux de contrôle local de 30 à 50% selon les études après un traitement unique par radiothérapie externe (14, 33, 56). Malheureusement, en monothérapie, la radiothérapie donne de mauvais résultats en terme de survie. Certains facteurs ont pu contribuer aux faibles taux de survie comme une mauvaise sélection des patients (état général précaire, sous-estimation du stade histologique tumoral), ou une administration inadéquate ou incomplète de la dose d'irradiation (57). Des études ont tenté de démontrer l'intérêt de la radiothérapie externe en association avec la chimiothérapie ou avec la chirurgie (en pré ou post opératoire). A ce jour, l'ajout de protocoles de chimiothérapie à

la radiothérapie a permis d'obtenir des résultats équivalents à ceux de la chirurgie aussi bien en terme de contrôle local que de survie, avec comme avantage potentiel la préservation de la vessie (58).

L'effet de la radiothérapie sur les cellules tumorales est direct par ionisation dans la molécule d'ADN (entraînant des mutations), mais également indirect par production de radicaux libres (interruption de la réplication, la transcription de l'ADN et de la synthèse protéique) (59). Ces effets sont dose dépendants : plus la dose ionisante est importante, plus les lésions intracellulaires sont nombreuses. Plusieurs séries ont rapporté de moins bons résultats si la dose totale à la vessie est inférieure à 55 ou 62 Grays (Gy) (57).

Les effets de la radiothérapie sont aussi temps dépendants : plus la durée totale entre deux séances d'irradiation et la durée totale de traitement sont longues, plus la cellule a le temps de réparer les anomalies induites, d'où l'intérêt de moduler l'étalement et le fractionnement de dose afin de maintenir un effet cytotoxique.

#### a - La radiothérapie de vessie...en pratique

Bien que l'on voie se dessiner les progrès de la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), les techniques de radiothérapie conventionnelle et conformationnelle restent encore les plus utilisées à ce jour pour traiter les cancers de vessie.

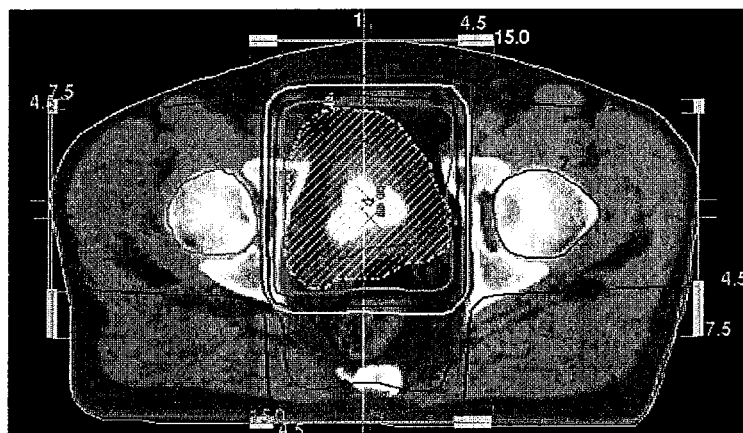
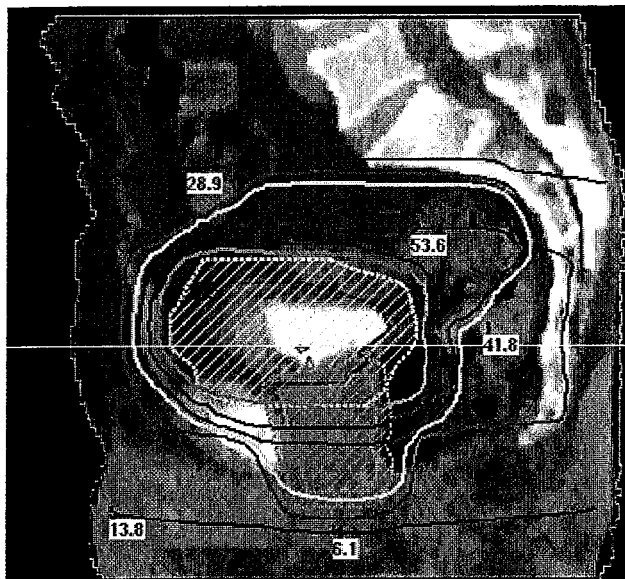
Il est nécessaire de réaliser la délinéation et la dosimétrie sur une vessie radio-opaque (produit de contraste injecté dans le ballonnet de la sonde urinaire ou intra-veineux) afin de mieux visualiser les limites de l'organe. La majorité des radiothérapeutes délivrent le traitement sur une vessie vide pour plus de reproductibilité, car le volume vésical varie selon la quantité d'urine accumulée.

#### ❖ Volumes cibles

Dans le cadre d'une radiothérapie pour carcinome infiltrant de vessie, deux volumes cibles sont à définir :

- le volume vésical qui doit recevoir 63 à 65 Gy
- le volume ganglionnaire qui reçoit 45 Gy en l'absence d'adénopathie.

Dosimétrie :



#### ❖ Champs d'irradiation

Plusieurs champs d'irradiation peuvent être envisagés.

La technique la plus employée (57) est de commencer par une irradiation de 40-45 Gy du petit pelvis incluant la vessie, les ganglions iliaques (externes et internes) et l'urètre proximal, puis de terminer par des champs restreints à la vessie ou à la tumeur uniquement par une vingtaine de Gy. Quand une atteinte ganglionnaire pelvienne est notée grâce soit à l'imagerie soit à l'histologie, les premiers champs d'irradiation doivent être étendus aux chaînes ganglionnaires iliaques primitives et il faut aussi discuter de traiter les aires ganglionnaires lors du complément pour atteindre 65 Gy.

Certaines équipes proposent une irradiation à pleine dose limitée à la vessie, ou une irradiation à plus faible dose sur la vessie et un complément sur la tumeur, ou encore une irradiation limitée à la masse tumorale, ceci afin d'épargner la partie vésicale saine.

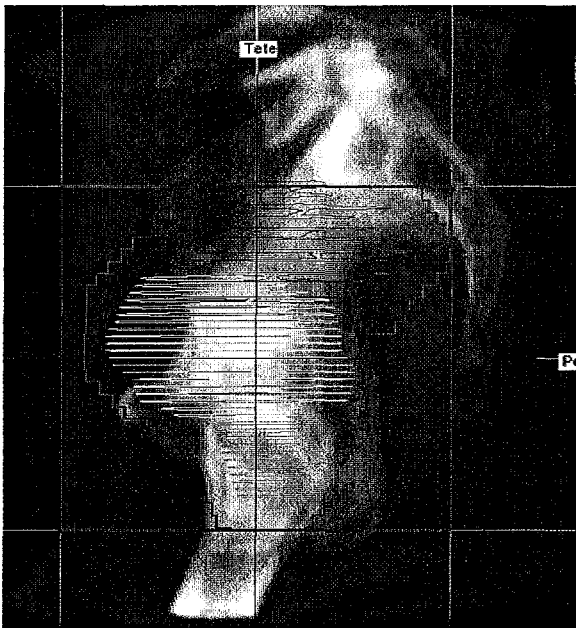


L'irradiation du petit bassin dans sa totalité pour un cancer de vessie nécessite 4 faisceaux orthogonaux et opposés : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche. Le patient est en décubitus dorsal, vessie vide. Les limites de champ sont (57, 60) :

- Pour les faisceaux antéropostérieurs :
  - en haut : disque intervertébral L5-S1 ou bord supérieur de S2
  - en bas : pôle caudal du foramen obturateur
  - latéralement : 1 à 2 cm en dehors du cadre osseux du détroit supérieur ou des volumes cibles ganglionnaires



- Pour les faisceaux latéraux :
  - mêmes marges supérieure et inférieure que pour les faisceaux antéropostérieurs
  - en avant : 1,5 à 2 cm en avant de la partie la plus antérieure du volume cible vésical
  - en arrière : 2 à 2,5 cm en arrière de la partie la plus postérieure du volume cible vésical.



Le fait de limiter les quatre faisceaux au bord supérieur de la 2<sup>e</sup> vertèbre sacrée offre une meilleure tolérance digestive ; dans cette situation, les aires ganglionnaires iliaques primitives ne sont pas comprises dans les champs d'irradiation.

Lorsque l'on souhaite limiter le champ d'irradiation à la vessie, il faut étendre le CTV (clinical target volume = volume tumoral + maladie microscopique périphérique) au PTV (planning target volume) c'est-à-dire qu'il faut établir une marge de 1,5 à 2 cm tout autour de la vessie et de la masse tumorale visible afin de prendre en compte la maladie microscopique, les erreurs de délimitation et les modifications spatiales induites par le repositionnement quotidien du patient (61).

L'irradiation limitée à la vessie a pour but d'éviter les organes de voisinage en particulier le rectum et les anses grêles. Mais on occulte alors le traitement des aires ganglionnaires qui a pour but premier d'éliminer les micrométastases ganglionnaires (57).

L'irradiation limitée à la masse tumorale permet de préserver le tissu vésical sain, engendrant ainsi une meilleure tolérance. L'irradiation partielle autorise la délivrance d'une dose totale de rayonnements plus importante de l'ordre de 80 Gy sans majoration des effets secondaires. Le même problème concernant l'absence d'irradiation ganglionnaire se pose. Les indications sont actuellement limitées et précises : tumeur de moins de 5 cm et unifocale.

## ❖ Irradiation : dose, fractionnement et étalement

La dose et l'étalement sont adaptés en fonction de l'association ou non d'une chimiothérapie. En cas de chimiothérapie concomitante, le schéma de radiothérapie externe le plus standard est réalisé en deux temps (47, 57) :

- irradiation première du pelvis : 45 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction en 5 semaines.
- puis irradiation limitée à la vessie : 18 à 20 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction en 2 semaines.

Le carcinome urothélial est connu pour avoir un temps de doublement court et un index de prolifération élevé. Ceci implique qu'un traitement par radiothérapie trop long, de plus de 5 ou 6 semaines (60), diminue les chances de contrôle local. C'est pourquoi on tente d'établir des protocoles de radiothérapie hyperfractionnée afin de réduire le temps total de traitement (57). Des études de phase II expérimentales (60, 62) s'orientent vers une radiothérapie externe quotidienne du pelvis avec une deuxième séance par jour limitée à la vessie (« boost »). Un délai d'au moins 6 heures entre ces deux séances journalières est requis pour limiter la toxicité aiguë de la radiothérapie. Ce nouveau modèle semble prometteur donnant un taux de réponse complète de 74 à 79% avec une toxicité acceptable et une survie globale à 3 ans de 46 à 54%. Bien entendu, ces résultats sont à prendre avec prudence en attendant des essais de phase III. Il faudra également évaluer l'impact de la radiothérapie hyperfractionnée dans des associations de radiochimiothérapie comme cela se déroule actuellement dans les thérapeutiques de la sphère ORL par exemple.

### b - Facteurs pronostiques

Plusieurs protocoles de radiothérapie seule ont permis d'extraire des facteurs pronostiques ayant un retentissement sur la survie et/ou le contrôle local. Nous retrouverons ces mêmes facteurs dans les études de radiochimiothérapie concomitante. Ils aident le clinicien à prédire de manière statistique l'évolution ultérieure de la maladie cancéreuse d'un patient.

Les facteurs de bon pronostic pour une rémission complète sont (57, 60, 63, 64) :

- un âge jeune
- l'absence d'urétérohydronéphrose
- l'absence d'anémie
- une RTU complète
- une petite taille tumorale
- une lésion vésicale unifocale
- un faible stade T de la classification TNM
- un grade histologique faible
- l'absence d'envahissement ganglionnaire
- l'absence de CIS,

Les deux facteurs pronostiques essentiels statistiquement significatifs dans toutes les études citées ci-dessus sont le stade T et la qualité de la résection trans-urétrale de vessie.

#### c - Résultats

La radiothérapie seule permet d'obtenir un taux de réponse histologique complète de 30 à 50% selon les études mais, majoritairement ce chiffre tourne autour des 30% (56, 63, 65).

La survie globale à 5 ans est également faible, variant de 20 à 45% (56, 63, 65).

La radiothérapie seule donne de moins bons résultats que la chirurgie seule, inférieure de 20% pour les tumeurs T2, et de 10% pour les tumeurs classées T3 (66).

Il sera nécessaire d'évaluer à l'avenir les nouvelles techniques d'irradiation, en particulier la radiothérapie accélérée hyperfractionnée avec ou sans boost, qui semble d'ores et déjà donner des premiers résultats encourageants dans des études de phase II en ce qui concerne le contrôle local. Dans ces études la radiothérapie n'est pas associée à de la chimiothérapie. On note (60, 62, 67) un taux de contrôle local de 56 à 79%, avec tout de même 20% de récurrences locales dans les 6 à 30 mois suivants pour l'étude de Yavuz (60). Par contre les taux de survie sont proches de ceux obtenus avec la radiothérapie classique. La survie globale à 3 ans est de 46 à 54% pour deux études (60, 62), nous ne disposons pas des résultats à 5ans qui rejoindront peut-être les courbes de survie en radiothérapie externe sans

hyperfractionnement. Cole et al.(67) rapportent un taux de survie globale à 2 ans de seulement 35%. Les années à venir permettront peut-être de définir l'intérêt de la radiothérapie accélérée, qui semble prometteur pour le contrôle local, mais moins évident en terme de survie.

#### d - Toxicités de la radiothérapie conventionnelle et de la radiothérapie conformationnelle (59)

- Les effets secondaires immédiats sont surtout dus aux réactions inflammatoires engendrées par les rayonnements ionisants. Ils entraînent des ulcérations et des exsudats. Cette toxicité aiguë régresse dans les 2 à 3 mois suivant la fin de la radiothérapie.

- Au niveau digestif, il s'agit le plus fréquemment de diarrhées secondaires à la mucite ano-rectale. Les anses grêles sont épargnées. Les mucites ano-rectales sont moins fréquentes puisque actuellement on protège le rectum.
- Une radiodermite peut apparaître dans les champs d'irradiation mais ne se voit plus aujourd'hui car on n'utilise plus le cobalt.
- Des mucites vulvo-vaginales font aussi partie des toxicités aiguës.
- 50 à 80% des patients présentent une radio-mucite vésicale passagère avec des cystalgies, une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, des impériosités mictionnelles, une dysurie et/ou des hématuries (59). C'est la cystite radique aiguë. Elle apparaît une quinzaine de jours après le début des rayons et est indépendante de la dose totale d'irradiation. La cystite aiguë est une inflammation vésicale avec œdème, hypervascularisation sous-muqueuse se traduisant par un érythème de la muqueuse. Des pétéchies et des plages d'ulcération peuvent s'ajouter.

- Les toxicités tardives surviennent majoritairement dans les 3 premières années après le traitement. La radiothérapie provoque des lésions vasculaires à type d'ischémie, entraînant des fibroses tissulaires à l'origine des complications tardives. Une morbidité de grade élevé est rarement observée aujourd'hui.

- On peut noter des complications digestives à type de rectocolite chronique ou d'occlusion digestive.
- Les toxicités tardives cutanées ou osseuses sont exceptionnelles.
- Il existe un risque de sténose urétérale mais devant une telle constatation, il faudra s'efforcer d'éliminer une récurrence tumorale. Une fistule urétérale peut apparaître

tardivement, ceci d'autant plus qu'il y a des antécédents de chirurgie pelvienne ou de maladie chronique pelvienne.

- Une sténose de l'urètre survient dans 3 à 7% des irradiations pelviennes, en moyenne 12 à 18 mois après la fin de la radiothérapie.
- Au niveau vésical, les effets secondaires sont proportionnels à la dose totale de rayonnement, et sont d'autant plus marqués que la vessie reçoit plus de 60 Gy et que le fractionnement est raccourci. L'ischémie vésicale est à l'origine de la cystite radique chronique : la fibrose diminue la capacité de la vessie et sa compliance. De rares fistules entre vessie et organes de voisinage ont été rapportées. Les plus fréquentes restent les fistules vésico-vaginales. A noter enfin les sténoses du col vésical ayant pour conséquence une rétention urinaire. Les symptômes les plus fréquents de la cystite radique chronique sont les hématuries micro ou macroscopiques qui s'accompagnent toujours d'une petite vessie. Il faut bien entendu éliminer une récurrence tumorale avant de porter le diagnostic de cystite radique chronique (59).
- Les complications urologiques (comprenant tout l'arbre urinaire) surviennent chez 12% des patients traités par radiothérapie pelvienne, quelque soit le site tumoral initial (59).
- La radiothérapie peut induire des dysfonctionnements érectiles (19). Dans l'étude de Fokdal portant sur 46 patients masculins, 24% d'entre eux souffrent d'un retentissement modéré à sévère des effets de la radiothérapie sur leur vie sexuelle (68).

De nombreuses échelles d'évaluation de la toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie sont utilisables, nous pouvons citer la classification du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) pour les toxicités aiguës et l'échelle SOMA-LENT pour les toxicités tardives (annexes 1 et 2).

## 2 - Radiothérapie interstitielle

Les indications restent limitées dans les tumeurs infiltrantes. Du fait d'un traitement en superficie ne dépassant pas le premier centimètre de tissu, il est indispensable d'avoir éliminé le maximum de masse tumorale avant la curiethérapie interstitielle, soit par RTU, soit par cystectomie partielle. La radiothérapie interstitielle sert alors de curiethérapie de barrage. La

curiethérapie se fait soit à bas débit de dose avec des fils d'iridium 192, soit par technique de PDR (Pulsed Dose Rate).

La masse tumorale initiale doit être inférieure à 5 cm de diamètre et unifocale. Un envahissement musculaire massif doit être exclu.

Un curage ganglionnaire premier doit avoir lieu si on envisage une cystectomie partielle avec, en cas de positivité, la non réalisation du geste chirurgical et donc de la curiethérapie interstitielle (5).

La curiethérapie interstitielle s'effectue dans la plupart des protocoles après la radiothérapie externe et la cystectomie partielle (53, 69).

Ainsi, Wijnmaalen (69) rapporte pour des tumeurs T3a un taux de contrôle local à long terme de 60% et un taux de survie globale à 5 ans de 61%. Dans l'étude nancéenne (53) incluant des tumeurs superficielles et infiltrantes, la survie globale à 5 et 10 ans est respectivement de 71 et 46%, le contrôle local à 5 et 10 ans de 72 et 57%, tous stades confondus. Par contre, Van der Werf-Messing (70) rapporte quant à elle des résultats moins intéressants selon le stade tumoral, avec une survie globale à 5 ans de 56 et 38% selon qu'il s'agisse de tumeurs T2 ou T3. Pos a publié récemment une synthèse des différentes études ayant traité des cancers urothéliaux infiltrants ou non par radiothérapie externe néoadjuvante, puis cystectomie partielle avec curage ganglionnaire et enfin par curiethérapie interstitielle. A 5 ans, le contrôle local varie de 70 à 90%, la survie globale de 48 à 86%, taux de survie comparables à ceux obtenus par des séries chirurgicales récentes. La survie avec préservation de vessie est très satisfaisante, de l'ordre de 90% à 5 ans (71).

Tous ces résultats sont à prendre avec précaution car aucune étude prospective randomisée n'a comparé la radiothérapie interstitielle à la radiothérapie externe ou à des protocoles de radiochimiothérapie. De plus, la majorité des études de curiethérapie interstitielle a associé une radiothérapie externe et une cystectomie partielle, ne permettant donc pas de déterminer la part d'efficacité imputable à la curiethérapie. Et enfin, il faut souligner que ces schémas thérapeutiques avec curiethérapie s'adressent aussi bien à des patients porteurs d'une tumeur superficielle qu'infiltrante, or leur histoire naturelle et leur pronostic sont fort différents. Les résultats obtenus pourraient être surestimés par l'inclusion de tumeurs superficielles dans les études.

Il semble que des patients finement sélectionnés présentant une tumeur pT2 de moins de 5 cm de diamètre ou pT1 de haut risque puissent être traités avec succès par une radiothérapie externe suivie d'une cystectomie partielle et d'une curiethérapie, comme le précise de Crevoisier en 2004 (54).

La radiothérapie interstitielle, succédant à une RTU, trouve davantage sa place dans le traitement des tumeurs urothéliales superficielles T1 de haut risque, c'est-à-dire de grade 3 ou une tumeur T1 étendue, ou multifocale, ou bien encore une tumeur T1 associée à du carcinome in situ (50, 72, 73).

Une collaboration étroite entre les urologues et radiothérapeutes entraînés s'avère indispensable pour la qualité des résultats de curiethérapie interstitielle.

## B - Chimiothérapie seule

Les carcinomes urothéliaux de vessie sont chimiosensibles (33) mais exceptionnellement chimiocurables (74). Certaines drogues ont démontré leur efficacité pour des tumeurs localement avancées ou métastatiques. Mais la chimiothérapie seule, que ce soit en mono ou poly-thérapie, présente des résultats inférieurs à la chirurgie ou à la radiothérapie externe pour les tumeurs infiltrantes de stade localisé.

La drogue la plus efficace en monothérapie reste le cisplatine à la dose de 70 à 100 mg/m<sup>2</sup>, avec un taux de réponses objectives de l'ordre de 30% et de réponses complètes de 10%, et ce pour des cancers métastatiques ou localement avancés (33). Le carboplatine apporte une toxicité rénale moindre que le cisplatine mais les taux de réponse sont inférieurs et la toxicité hématologique plus marquée (26).

L'ajout de 5-FU au cisplatine a été moins évalué mais permet d'obtenir 10 à 30% de réponse complète ou partielle dans deux études de phase II (75, 76).



Historiquement, plusieurs études de phase II et III avec des protocoles de polychimiothérapie ont été publiées, pour des tumeurs métastatiques ou localement avancées. Les deux protocoles les plus couramment employés sont le M-VAC, le CMV ; le CISCA étant moins utilisé. Ils sont détaillés ci-dessous :

<u>M-VAC :</u>		
Méthotrexate :	30 mg/m <sup>2</sup>	J1, J15, J22
Vinblastine :	3 mg/m <sup>2</sup>	J2, J15, J22
Adriblastine:	30 mg/m <sup>2</sup>	J2
Cisplatine:	70 mg/m <sup>2</sup>	J2

<u>CMV:</u>		
Vinblastine:	4 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8
Méthotrexate:	30 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8
Cisplatine :	100 mg/m <sup>2</sup>	J2

<u>CISCA :</u>		
Cyclophosphamide :	550 - 650 mg/m <sup>2</sup>	J1
Adriblastine :	50 mg/m <sup>2</sup>	J1

Les polychimiothérapies à base de cisplatine sont plus efficaces que le cisplatine seul (33). Le M-VAC a démontré sa supériorité par rapport aux autres polychimiothérapies avec un taux de réponse objective de 50 à 70% dans les cancers métastatiques (74, 77), au prix d'une toxicité muqueuse et hématologique importante. Pour les cancers de vessie métastatiques, l'étude de phase III de Loehrer (78) a démontré la supériorité statistique du M-VAC par rapport au cisplatine, et Logothetis (79) a comparé le M-VAC au CISCA, concluant de manière statistiquement significative à la supériorité du M-VAC sur le CISCA en terme de taux de réponse objective ( $p < 0,05$ ) et de médiane de survie ( $p = 0,0003$ ). La tolérance

hématologique au M-VAC a pu être améliorée par l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (26).

Depuis la fin des années 90, de nouvelles molécules de chimiothérapie (les taxanes et la gemcitabine) ont fait leur apparition, entraînant la réalisation de nouvelles études prometteuses pour l'avenir, toujours en situation métastatique.

La gemcitabine (= gemzar®) utilisée en monothérapie permet l'obtention d'un taux de réponse objective de 23 à 29%, dont 4 à 13% de réponse complète (80-82).

Les résultats des associations de chimiothérapie avec la gemcitabine sont encourageants. L'association gemcitabine + cisplatine donne 42 à 66% de réponse objective dont 15 à 28% de réponse complète (82-84). Et surtout l'étude de Von der Maase (85) publiée en 2000 a modifié les pratiques quotidiennes en démontrant que l'association gemcitabine + cisplatine (GC) offrait le même taux de survie globale que le protocole jusque là de référence, le M-VAC, sur 405 patients atteints d'un carcinome urothélial de vessie localement avancé ou métastatique (survie globale médiane : 13,8 mois pour GC, 14,8 mois pour M-VAC). De plus, cette association gemcitabine + cisplatine offre une meilleure tolérance et deux fois moins de neutropénie fébrile. Il est donc devenu le nouveau standard thérapeutique dans les formes avancées ou métastatiques des cancers urothéliaux:

<u>GC :</u>		
Gemcitabine :	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Cisplatine :	70 mg/m <sup>2</sup>	J2

Une étude de phase II (86) a mis en évidence un taux de réponse globale de 31% avec du docetaxel (= taxotère®) seul en première ligne métastatique, avec une durée médiane de réponse de 6 mois.

De nombreux auteurs cherchent à associer le taxotère à d'autres drogues comme le cisplatine et la gemcitabine. Des études de phase III sont nécessaires afin de confirmer les bons résultats des phases II et la moindre toxicité de ces polychimiothérapies par rapport au M-VAC (87, 88). Récemment, une étude de phase III (89) comparant le protocole M-VAC à

une association cisplatine + taxotère® dans un contexte métastatique, est venue contredire les phases II, concluant à la supériorité du M-VAC par rapport à la bithérapie, avec une toxicité tout de même plus marquée, surtout en terme d'hématotoxicité.

Le paclitaxel (= taxol®) semble également une drogue intéressante surtout en association. Par exemple, avec le gemzar® dans une étude de phase II de Meluch (90), on note un taux de survie à 1 an de 57% chez des patients souffrant d'un cancer de vessie avancé ou métastatique, chutant malheureusement à 24% à 2 ans.

Ces résultats nous incitent à rester prudent par manque d'études de phase III dégageant un modèle thérapeutique de polychimiothérapie ayant clairement prouvé une meilleure efficacité et une moindre toxicité que la chimiothérapie de référence actuelle pour les cancers de vessie localement avancés ou métastatiques : gemcitabine + cisplatine.

Rappelons qu'à ce jour, la chimiothérapie seule n'a pas de place dans l'arsenal thérapeutique des carcinomes urothéliaux vésicaux, du fait d'une efficacité inférieure aux autres moyens thérapeutiques. Son utilisation en pré ou postopératoire reste en discussion comme nous le verrons ultérieurement.

## V - Association des traitements médicaux et de la cystectomie totale

### A - Radiothérapie et cystectomie totale

Il n'a pas été démontré que la radiothérapie externe préopératoire améliorait les résultats de la chirurgie, tant en terme de survie globale que de récurrence (33, 91).

Très peu d'études sont disponibles concernant la radiothérapie postopératoire. Une étude japonaise (92), ayant inclus 16 patients uniquement, laisse à penser qu'une radiothérapie externe adjuvante à une cystectomie radicale pourrait apporter un bénéfice en terme de contrôle local mais ceci au prix d'une toxicité digestive fréquente et sévère, et donc d'une toxicité identique sur la néovessie. Par contre Leong, sur un petit effectif également (25 patients), tend à montrer l'absence de bénéfice d'une radiothérapie adjuvante à une cystectomie totale pour la survie à 2 ans (41% pour le groupe chirurgie seule vs 37% pour le groupe chirurgie + radiothérapie adjuvante) (93).

## B - Chimiothérapie et cystectomie totale

Certains auteurs se sont penchés sur la question de la chimiothérapie avant ou après une cystectomie totale pour carcinome urothélial infiltrant vésical car environ 50% des cancers sont à un stade métastatique, de façon occulte, au diagnostic (14, 73). Il était donc important de savoir si l'ajout d'une chimiothérapie permettait un gain en survie par rapport à la chirurgie seule.

### 1 - Chimiothérapie néoadjuvante et cystectomie

Certaines études démontrent l'absence de bénéfice sur la survie apporté par une chimiothérapie préopératoire, que ce soit avec une mono (94) ou polychimiothérapie (95). L'étude prospective randomisée de phase III de Martinez-Pineiro et al. (94) ne met pas en évidence de différence en terme de survie entre le groupe ayant bénéficié d'une cystectomie totale et celui qui a reçu 3 cycles de monochimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine avant une cystectomie totale.

Pourtant on aurait pu s'attendre à mettre en évidence une différence en supposant que la chimiothérapie pourrait avoir une efficacité sur les micrométastases et permettrait ainsi une meilleure survie, mais la plupart des études ne soutiennent pas cette hypothèse.

En 1996, Malmstrom (96) vient apporter un premier argument en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante avec une étude de phase III comportant 325 patients, randomisés entre cystectomie totale et cystectomie totale précédée de deux cycles de cisplatine + doxorubicine. La chimiothérapie néoadjuvante semble améliorer significativement la survie globale à 5 ans pour les tumeurs classées T3 et T4 ( $p=0,03$ ). Et ce, sans majoration des risques opératoires.

En 2003, le SWOG ( Southwest Oncology Group) publie une nouvelle étude de phase III chez des patients atteints d'un carcinome urothélial de vessie T2 à T4a, N0, M0 (97). Les patients étaient randomisés en deux groupes : soit cystectomie totale, soit cystectomie totale précédée de 3 cycles de chimiothérapie de type M-VAC. Autant de patients dans chaque bras ont pu bénéficier de la cystectomie totale et il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le taux et la sévérité des complications postopératoires. La chimiothérapie par M-VAC ne diminue pas les chances de réaliser une cystectomie et n'augmente pas le risque de décès ou de complications liés à la chirurgie. Pour le bras chirurgie seule et le bras chimiothérapie puis chirurgie, la survie globale à 5 ans est respectivement de 43 et 57% ( $p=0,06$ ). Les décès dus au cancer sont respectivement de 77 et 54 patients dans chaque

groupe ( $p=0,002$ ). Les patients ayant eu une cystectomie ont 33% de risque supplémentaire de décès par rapport à ceux qui ont reçu le traitement combiné.

Des opposants à la chimiothérapie néoadjuvante ont pour arguments que certains patients subissent une toxicité de la chimiothérapie alors qu'ils seraient guéris avec un traitement chirurgical seul et qu'une chimiothérapie préopératoire retarderait inutilement le geste chirurgical en cas de tumeur chimiorésistante et donc diminuerait les chances de contrôle local (26). L'étude du SWOG démontre le contraire avec un protocole de chimiothérapie connu pour ses toxicités importantes.

De plus, en 2003, une méta-analyse a été publiée (98) concluant à un effet bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante, si celle-ci correspond à une polychimiothérapie à base de sels de platine. Dans ce cas, il est observé un gain de survie de 5% à 5 ans.

Il semblerait donc qu'une polychimiothérapie préopératoire puisse apporter un bénéfice en survie à condition d'utiliser un schéma thérapeutique à base de platine. La chimiothérapie néoadjuvante par M-VAC a démontré son efficacité.

## 2 - Chimiothérapie adjuvante et cystectomie

Les protocoles de chimiothérapie adjuvante permettent d'allonger le temps jusqu'à progression (99, 100) et de diminuer le risque de récurrence tumorale (101). Skinner (99) a mis en évidence de manière statistiquement significative une meilleure survie médiane avec l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine + doxorubicine + cyclophosphamide, pour des tumeurs avancées (T3, T4 et/ou N+). Mais pour Sylvester (102), les études publiées à ce jour sont encore empreintes de trop de biais pour pouvoir établir les indications de chimiothérapie postopératoires surtout car les études comportent de faibles effectifs et car la plupart des patients n'ont pas reçu le traitement initialement prévu.

## VI - Radiochimiothérapie concomitante

Depuis le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, la chimiothérapie a peu à peu été ajoutée à la radiothérapie dans le traitement d'un certain nombre de tumeurs, afin d'optimiser les effets de la radiothérapie externe, mais aussi d'avoir une action à distance sur les éventuelles micrométastases. En ce qui concerne le cancer infiltrant de vessie, un troisième point essentiel venait soutenir le développement des protocoles de radiochimiothérapie concomitante : la tentative de préservation de l'organe.

De nombreuses interactions entre les agents cytotoxiques et radiations ionisantes ont été mises en évidence avec en particulier une modification de la relation dose-réponse à l'irradiation.

### A - Radiochimiothérapie concomitante : le rationnel

L'ajout de cytotoxiques à la radiothérapie entraîne une coopération temporo-spatiale(33) : une coopération temporelle avec action simultanée de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la même cible tumorale lorsque les deux thérapeutiques sont utilisées en même temps ; une coopération spatiale avec une action locorégionale des radiations ionisantes et une action systémique des cytotoxiques.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie permet également une coopération cytotinétique : elle peut perturber le cycle cellulaire avec blocage à une certaine phase du cycle, rendant ces dernières plus radiosensibles.

Enfin, un traitement anti-cancéreux associant radiothérapie et chimiothérapie peut avoir un effet supra-additif, c'est-à-dire que le nombre de cellules tumorales détruites est supérieur à la somme des cellules tuées par les rayonnements ionisants d'un côté et par les agents cytotoxiques d'un autre côté.

Le triple challenge de la radiochimiothérapie concomitante consiste en l'éradication de la maladie locorégionale, l'élimination de micrométastases (103), et enfin à la conservation de la vessie.

## B - Historique et mode d'action

En 1958, Heidelberger (104) a mis en évidence les effets radiosensibilisants du 5-FU. En 1962, Woodruff apportait les premiers résultats de l'intérêt d'une association 5-FU + radiothérapie dans les tumeurs infiltrantes de vessie. En 1968, Stein notait davantage de régression tumorale sur les pièces de cystectomie lorsque la chirurgie était précédée d'un traitement combiné de radiothérapie et de 5-FU (105). Le 5-FU inhibe les réparations des lésions sub-létales engendrées par l'irradiation, à condition qu'il soit administré en perfusion continue (26, 106).

Le cisplatine entraîne quant à lui une radiosensibilisation des cellules hypoxiques, bloque le cycle cellulaire en phase G2M, phase la plus radiosensible, inhibe les capacités de réparation de l'ADN, et majore la production de radicaux libres (33, 107). En 1983, Herr montra une meilleure réponse tumorale sur les pièces de cystectomie lorsque les patients avaient bénéficié auparavant d'une radiothérapie vésicale combinée à des injections intraveineuses de cisplatine. Il parla de "downstaging", ce qui revient à dire que l'infiltration tumorale diminue, voire disparaît, grâce à la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine (108). En 1985, sur les pas de Herr, Jakse (109) publia l'une des premières études prospectives associant radiothérapie + cisplatine, sans cystectomie secondaire : sur les 22 patients inclus, 17 étaient en rémission complète à la fin du traitement, confirmant l'accroissement de la radiosensibilité tumorale par l'ajout de cisplatine.

Un autre sel de platine, le carboplatine, a été moins étudié en association à la radiothérapie, du fait d'une moins bonne efficacité que le cisplatine (2). Il est souvent réservé aux contre-indications du cisplatine, la plus courante étant l'insuffisance rénale.

L'association 5-FU et cisplatine plus radiothérapie permet-elle d'obtenir de meilleurs résultats? La question reste ouverte. Etudiant la radiochimiothérapie concomitante chez 415 patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant de vessie, Rödel avance un meilleur taux de rémission histologique complète avec 5-FU + cisplatine (87%), comparé à un bras avec cisplatine seul (82%), mais sans différence statistiquement significative. Il n'a pas été démontré de gain en survie. Le cisplatine reste à ce jour la drogue de référence (66).

## C - Modalités et buts de la radiochimiothérapie concomitante

Toutes les études de radiochimiothérapie concomitante reposent sur le même principe : la trimodalité thérapeutique, associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. La chronologie est toujours identique. Tout d'abord a lieu une résection trans-urétrale de vessie à but diagnostique et thérapeutique. Il est clairement établi à ce jour que la RTUV initiale doit être la plus complète possible d'un point de vue carcinologique. Vient ensuite la partie médicale du traitement avec une radiochimiothérapie concomitante. La dose totale de radiothérapie varie selon les protocoles de 50 à 65 Gy, et les drogues les plus fréquemment utilisées sont le cisplatine et le 5-FU, associées ou non. Les cycles de chimiothérapie sont au nombre de 2 à 4 selon les auteurs. Le traitement médical se déroule en moyenne sur 7 semaines.

Selon les études, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique correspondant à l'obtention d'une rémission histologique complète, a lieu soit à la fin, soit au cours du traitement, le plus souvent à 45 Gy. Les deux temps d'évaluation ont des arguments en leur faveur et en leur défaveur comme nous le verrons dans le chapitre ci-dessous. Cette évaluation doit obligatoirement comporter au minimum une cystoscopie avec résection de la zone tumorale initiale, même en cas d'absence de lésion macroscopique visible lors de ce contrôle.

Les objectifs de la radiochimiothérapie concomitante sont le contrôle tumoral local et l'éradication des micrométastases à distance.

L'apport de la chimiothérapie n'a pas démontré jusqu'alors de bénéfice sur la survie globale et le développement de métastases.

Par contre, la chimiothérapie par cisplatine, associée à la radiothérapie, apporte un bénéfice indéniable par rapport à une irradiation seule dans le contrôle local d'après Coppin (110), car il diminue le risque de récurrence pelvienne de manière statistiquement significative ( $p=0,038$ ). Pour une radiothérapie seule comparée à une radiochimiothérapie à base de cisplatine, les taux de rechutes pelviennes sont respectivement de 53 et 33% à 2 ans, et 59 et 40% à 5 ans. C'est la raison pour laquelle la radiothérapie est associée à une chimiothérapie, le cisplatine le plus souvent, pour les carcinomes urothéliaux vésicaux infiltrants non opérables ou en cas de tentative de préservation.



## D- Résultats actuels des associations de radiochimiothérapie concomitante

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études prospectives ont vu le jour, aussi bien aux Etats-Unis d'Amérique qu'en Europe, les plus grandes étant américaines, allemandes et françaises.

Nous allons faire le point sur l'état actuel des résultats tant en terme d'efficacité que de faisabilité.

### 1 - Rémission complète

La rémission complète (RC) histologique se définit comme l'absence de résidu tumoral au moment du contrôle. De nombreux auteurs parlent de RC si les biopsies de contrôle ou la RTU sont négatives mais aussi si la cytologie urinaire est négative. Certains n'effectuent pas de cytologie urinaire.

Dans la majorité des études, si une RC n'est pas obtenue, une cystectomie de rattrapage est alors proposée. L'évaluation de la rémission peut se faire au cours ou à la fin du traitement. Les deux stratégies sont défendables. L'évaluation de la réponse tumorale par RTUV ± cytologie urinaire, permet de détecter rapidement les patients qui ne sont pas en RC et de les diriger plus précocement vers la chirurgie de rattrapage. Mais il existe probablement des répondeurs dits lents qui auraient pu être mis en RC à la fin de la radiochimiothérapie concomitante (RT-CT). A l'inverse, l'évaluation de la réponse tumorale à la fin du traitement combiné de radiochimiothérapie donne l'opportunité aux répondeurs lents d'être en RC au moment du bilan. Par contre l'inconvénient est un retard à la réalisation de la cystectomie de rattrapage en cas de rémission incomplète. De plus, une cystectomie de rattrapage s'avère plus laborieuse après 60 Gy qu'après 45 (48, 110). Enfin, nous ne savons pas quel est le délai optimal à observer entre la fin de la thérapeutique médicale et l'évaluation tumorale. Dans la pratique, les deux approches semblent équivalentes en ce qui concerne la survie à long terme (66).

L'obtention d'une RC joue un rôle déterminant dans la préservation d'organe : après RC, la probabilité de contrôle local avec préservation de vessie à 5 ans passe de 55 à 80% (48).

Tableau 1 : taux de rémission complète

Etude	n	Moment de l'évaluation	Taux de RC histologique			p
Sauer(2)	282	4 à 12 semaines après fin RT-CT	80%	cisplatine	85%	0,02
				carboplatine	70%	
Chauvet(25)	109	6 à 8 semaines après fin RT-CT	70%			
Rödel(3)	415	6 semaines après fin RT-CT	72%	RT seule	61%	0,001
				RT+carboplatine	66%	
				RT+ciplatine	82%	
				RT+cisplatine +5-FU	87%	
Shiple(6)	190	à 40 Gy	T2	71%	0,04	
			T3-T4a	57%		
			hydronéphrose	37%	0,002	
			pas hydronéphrose	68%		
Shiple(111)	123	à 39,6 Gy	59%			
Tester(112)	91	à 39,6 Gy	80%			
Kachnic(7)	106	à 40 Gy	66%			
Danesi(113)	77	8 semaines après fin RT-CT	90,3%	T2	95,7%	0,045
				T3-T4a	80%	
Housset(103)	54	à 24 Gy	RTU complète	84%		0,08
			RTU incomplète	62%		

Les taux globaux de rémission complète varient de 70 à 90% environ et ont tendance à être plus élevés lorsque l'évaluation a lieu une fois la totalité du traitement administré ; ce qui accrédirait la thèse des répondeurs lents.

L'obtention d'une rémission complète dépend principalement de trois facteurs : l'importance de l'infiltration tumorale évaluée par le T de la classification TNM, la qualité de la RTU initiale et le type de chimiothérapie.

Moins une tumeur est infiltrante, plus le taux de rémission complète est élevé, comme le démontrent Shipley (6) et Danesi (113). Il semble que l'on puisse distinguer deux populations tumorales ; les stades T2 ayant des taux de RC statistiquement supérieurs aux stades T3 et T4.

Plus la RTU de vessie a pu être complète avant le début du traitement, plus le taux de RC s'accroît ( $p < 0,0003$ ) (2). Orsatti (114) confirme ces données en publiant un taux de RC en fin de traitement de 97% en cas de RTU complète, contre un taux de 60% en cas de RTU incomplète. Sauer (115) effectue aussi une évaluation en fin de traitement sur 41 patients : on obtient 100% de RC si la RTU est complète (R0), 92,8% en cas de résection incomplète microscopiquement (R1), et 77% si la résection est macroscopiquement incomplète (R2).

Il est également établi de manière statistiquement significative ( $p=0,001$ ) que l'association concomitante de radiochimiothérapie offre un gain en terme de RC par rapport à la radiothérapie seule, comme le démontre Rödel (3). De plus, le cisplatine associé à la radiothérapie donne davantage de RC que le carboplatine (2), avec là encore une différence statistiquement significative ( $p=0,02$ ).

Le modèle thérapeutique le plus efficace est donc une trithérapie associant une chirurgie intravésicale par RTU la plus complète possible, suivie d'une radiothérapie externe associée de façon concomitante à une chimiothérapie.

L'hydronéphrose joue également un rôle dans l'obtention d'une rémission complète : elle est un facteur pronostique péjoratif comme le démontre Shipley avec une significativité statistique forte ( $p= 0,002$ ).

## 2 - Contrôle local

Le taux de contrôle local (CL) correspond au maintien de l'absence de récurrence tumorale infiltrante au cours du temps.

Tous les auteurs ne distinguent pas nécessairement l'absence absolue de toute récurrence des récurrences superficielles pouvant être traitées localement par RTU ou instillations endovésicales de chimiothérapie ; l'immunothérapie (utilisation intravésicale du bacille de Calmette et Guérin : BCG) ne pouvant être proposée qu'en cas d'absence d'antécédent de traitement par radiothérapie.

Arias (116) révèle l'influence de l'obtention d'une rémission complète en cours de radiochimiothérapie sur le contrôle local, autrement dit, les chances de contrôle local dans le temps sont plus importantes en cas de rémission complète initiale.

Un autre facteur intervient sur le contrôle local : il s'agit de l'infiltration en profondeur dans le détrusor (25). D'après Chauvet, on obtient presque moitié moins de contrôle local à 5 ans si la tumeur initiale franchit la paroi vésicale par rapport à une tumeur ne franchissant pas cette paroi. Dans une autre étude, ce même auteur décrit une variabilité du contrôle local selon que la tumeur est classée T1-2, T3 ou T4 (56,9%, 33,2% et 27,8% respectivement) sans qu'une différence statistiquement significative n'apparaisse mais il s'agit ici d'une étude avec un faible effectif.

Tableau 2 : taux de contrôle local

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>CL à 5 ans</b>		<b>CL à 10 ans</b>
Chauvet(25)	109	43%	48% si tumeur intravésicale	
			27,5% si franchissement paroi	
Rödel(3)	288 en RC en fin de traitement	59% sans aucune rechute		50% sans aucune rechute
		72% sans rechute infiltrante		64% sans rechute infiltrante
Arias(116)	50	47% totalité des patients		
		70% si RC à 45Gy		

### 3 - Survie

Il s'agit le plus souvent du critère principal de toute étude visant à démontrer un intérêt du protocole thérapeutique évalué. On distingue différentes survies : la survie globale (overall survival : OS), la survie spécifique (cause specific survival : CSS), la survie sans rechute (disease free survival : DFS) et dans le cadre d'un protocole de radiochimiothérapie de conservation, la survie avec préservation de vessie.

#### a - Survie globale

La survie globale des carcinomes infiltrants de vessie varie de 47 à 63% à 5 ans d'après les études de grande envergure, et de 23 à 59% à 10 ans ; ceci avec des protocoles de préservation d'organe associant une radiochimiothérapie concomitante, comprenant la plupart

du temps la possibilité d'une cystectomie de rattrapage au besoin.

La survie globale est dépendante en grande partie du stade T initial comme le démontrent plusieurs études (3, 6, 7, 116, 117). Le pronostic est statistiquement meilleur si le stade est bas. En effet un écart important se dessine entre les tumeurs envahissant le muscle vésical sans atteinte du tissu périvésical (pT2) et celles touchant au minimum le tissu périvésical (pT3 et pT4). Pour les stades pT2, on constate une survie globale à 5 ans de l'ordre de 65%, contre 45% pour les stades pT3-4. Il faut noter une survie globale à 5 ans encore nettement diminuée lorsque qu'on ne prend en compte que les pT4 : 16%.

La survie globale est également corrélée de manière statistiquement significative à la qualité de la résection trans-urétrale initiale. Plus cette dernière est complète, plus les chances de survie augmentent. Par exemple, à 5 ans, Dunst (117) relate une survie globale à 81% en cas de RTU complète, contre seulement 31% si la RTU est macroscopiquement incomplète. La qualité de la RTU est corrélée à l'obtention d'une rémission complète au cours ou en fin de traitement médical, et nous pouvons dire que la survie globale est corrélée à l'obtention d'une rémission complète.

Chauvet (118) note une survie globale à 3 ans de 53,3% en cas de rémission complète, versus 8,6% dans le groupe sans rémission complète ( $p=0,0004$ ). Shipley met aussi en avant une différence significative ( $p < 0,01$ ) entre les patients qui maintiennent une RC dans le temps et ceux qui ne sont pas en RC ou qui rechutent localement (OS à 4 ans respectivement de 57 et 11%). Danesi (113) note également une différence non significative : survie globale à 5 ans de 54,9% pour l'ensemble de la population étudiée, contre 69,5% si on ne tient compte que des patients mis en rémission complète à la fin de la radiochimiothérapie.

Le cisplatine a démontré sa supériorité par rapport au carboplatine en terme de survie globale, comme le précise Sauer ( $p=0,045$ ) avec une différence de presque 15% à 5 ans.

Tableau 3 : taux de survie globale

Etude	n	OS à 5 ans		p	OS à 10 ans			p	
Sauer(2)	282	RT seule		36%	} 0,04 0,045	21%			
		RT+cisplatine		61%		38%			
		RT+carboplatine		47%		23% (8 ans)			
Dunst (117)	245	47%	T1	60%	< 0,01	26%			
			T2	64%					
			T3	43%					
			T4	16%					
			R0	81%	< 0,01				
			R1	53%					
			R2	31%					
Chauvet (25)	109	36%							
Rödel (3)	415	51%	T1	75%	0,02	31%	T1	51%	0,02
			≥T2	45%			≥ T2	29%	
Shipley (6)	190	63%	T2	62%	0,02	59%	T2	41%	0,02
			T3-T4a	47%			T3-T4a	31%	
			pas hydronéphrose	55%	NS		pas hydronéphrose	37%	NS
			hydronéphrose	48%			hydronéphrose	29%	
Kachnic (7)	106	52%	T2	63%					
			T 3-T4	45%					
Fellin (9)	56	55%							
Arias (116)	50	48%	T2	73%					
			T3	50%					
			T4	25%					

L'hydronéphrose influence-t-elle la survie globale ? On tend à approcher le seuil de significativité sans jamais l'atteindre pour autant. Dans une étude de phase III portant sur 123 patients (111), la survie globale à 5 ans est de 33 et 54% respectivement selon qu'il y a ou non une urétérohydronéphrose (avec  $p = 0,06$ ). Kachnic (7), étudiant les tumeurs de stade T3 et T4, met en avant une différence selon qu'il y ait ou non une hydronéphrose (survie globale à 5 ans respectivement de 33 et 50%) sans que ceci soit statistiquement significatif ( $p=0,07$ ).

Les taux de survie globale après radiochimiothérapie sont équivalents à ceux obtenus grâce à la chirurgie, que ce soit sur une population hétérogène de malades ou par sous-groupe selon le stade T. Même si aucune étude randomisant chirurgie versus radiochimiothérapie n'a vu le jour, nous pouvons, par comparaison, considérer que la survie globale est identique. La chirurgie permet une survie globale à 5 ans de 63 à 71% pour les pT2, 15 à 47% pour les pT3, et 9 à 54% pour les pT4, chiffres similaires à ceux obtenus par les protocoles de radiochimiothérapie.

#### b - Survie spécifique

Elle est appelée en anglais "cause specific survival" (CSS) ou "disease specific survival" (DSS). Les taux sont supérieurs à ceux de la survie globale, ce qui n'est pas étonnant puisque toute cause de décès sans rapport avec la pathologie carcinologique sera alors gommée. La CSS varie de 52 à 63% et de 42 à 59% respectivement à 5 et 10 ans selon les études.

Les facteurs influençant la survie spécifique sont les mêmes que pour la survie globale. On retrouve une différence statistiquement significative ( $p=0,01$ ) selon le stade tumoral T : la CSS à 5 ans est évaluée par Shipley (6) à 74% pour les T2 et à 53% pour les T3-T4a. L'écart est moins marqué pour la CSS à 10 ans, même s'il reste significatif.

L'importance de la rémission complète initiale est soulignée par Rödel (3): dans le sous-groupe de patients initialement en RC qui développent par la suite une récurrence tumorale superficielle et qui bénéficient d'un traitement de rattrapage par RTU et instillation intravésicale, la DSS à 5 et 10 ans est de 76 et 52% ; alors que le groupe de patients gardant un résidu tumoral superficiel en fin de radiochimiothérapie et ayant aussi bénéficié d'une RTU et instillation endovésicale, la DSS à 5 et 10 ans est de 40 et 28% respectivement.



Tableau 4 : taux de survie spécifique

Etude	n	CSS à 5 ans		p	CSS à 10 ans		p			
Sauer(2)	282	52%	RT seule	40%	<0,01	43%	RT seule	31%	<0,01	
			RT+cisplatine	64%			RT+cisplatine	48%		<0,05
			RT+carboplatine	54%			RT+carboplatine	27%		
Rödel(3)	415	56%	récidive superficielle après RC	76%		42%	récidive superficielle après RC	52%		
			résidu superficiel après RT-CT	40%			résidu superficiel après RT-CT	28%		
Shiple(6)	190	63%	T2	74%	0,01	59%	T2	66%	0,01	
			T3-T4a	53%			T3-T4a	52%		
Kachnic(7)	106	60%								
Fellin(9)	56	59%								

## c - Survie sans récurrence (DFS : disease free survival)

Il semblerait qu'il y ait une relation entre le degré d'infiltration tumorale et le taux de survie sans que le seuil de significativité soit atteint (25, 103, 118).

Par contre l'obtention d'une RC après un traitement d'induction par radiochimiothérapie concomitante accroît significativement la DFS d'après Housset : la DFS à 3 ans est de 77% dans le groupes des répondeurs, versus 23% uniquement chez les non répondeurs (103). D'où l'intérêt d'une trithérapie associant une RTU la plus complète possible, puis la radiothérapie concomitante à la chimiothérapie.

Coppin (110) souligne l'importance de l'ajout du cisplatine pour augmenter le taux de survie sans récurrence pelvienne.

Tableau 5 : taux de survie sans récurrence

Étude	n	DFS à 3 ans		DFS à 5 ans			
Chauvet(25)	109			27%	tumeur intravésicale	46%	
					franchissant la paroi	15%	
Peyromaure (119)	43		sans aucune récurrence	63%		sans aucune récurrence	33%
			sans récurrence infiltrante	71,5%		sans récurrence infiltrante	43,3%
Housset(103)	54	62%	T2	66%	} $p = 0,0001$		
			T3-T4	53%			
			RC en cours RT-CT	77%			
			pas RC en cours RT-CT	23%			
Coppin(110)	99		rechute pelvienne à 2 ans avec cisplatine	33%	} $p=0,038$	rechute pelvienne avec cisplatine	40%
			rechute pelvienne à 2 ans sans cisplatine	53%		rechute pelvienne sans cisplatine	59%

## d - Survie avec préservation de vessie

La différence principale avec la chirurgie relève de la possibilité de préserver la vessie sans pour autant amputer la survie globale.

Combien de patients traités par radiochimiothérapie concomitante ont une survie prolongée avec maintien d'une vessie fonctionnelle ? Les résultats de nombreuses études encouragent à poursuivre dans la voie des traitements conservateurs. La survie globale n'est pas amputée comme nous l'avons montré auparavant. Et la survie avec préservation de vessie intacte varie entre 40 et 45% à 5 ans (6, 7, 113). Dans le groupe des survivants à long terme, la conservation d'organe approche 80% à 5 ans (117). Le taux de préservation vésicale sans signe évident de maladie est de l'ordre de 40% à 5 ans (32), mais il n'est pas précisé la proportion de RTU et d'instillations vésicales qui ont été nécessaires pour maintenir la vessie sans maladie.

Tableau 6 : préservation de vessie chez les survivants

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>Préservation de vessie chez les survivants</b>		
Sauer(2)	282	79% en fin d'étude (suivi médian 90 mois)		
Dunst(117)	245	83% à 5 ans	T2-T3 R0	90%
			T2	81%
			T3	86%
			T4	50%
Kachnic(7)	106	75% de préservation de vessie sans tumeur à la dernière évaluation (suivi médian 4,4 ans) dans sous-groupe ayant reçu RT-CT complète		

La qualité de la RTU est un facteur indépendant pronostique de préservation comme le démontre Sauer (2). L'étude de Shipley (111) quant à elle, est proche du seuil de significativité. Dunst (117) obtient une préservation de vessie chez 90% des survivants initialement T2-T3 et R0, prouvant une fois encore le rôle clef de la RTU initiale.

Il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre la radiothérapie seule ou une radiochimiothérapie après RTU, en ce qui concerne la survie avec préservation de vessie (2). Certains avaient avancé l'idée qu'un traitement trimodal conservateur était excessif pour beaucoup de patients et qu'il fallait se limiter à une chimiothérapie adjuvante à une RTU. Il n'en est rien. L'association RTU suivie d'une radiochimiothérapie concomitante s'avère faisable avec une tolérance acceptable (117). Scher a démontré en 1997 que cette trithérapie augmentait la probabilité de survie avec préservation d'organe à 5 ans de 30 à 50% par rapport à une chimiothérapie de type M-VAC succédant à une RTU (6). Et Sauer (120) a mis à jour un nombre de cystectomies plus bas en associant du cisplatine à la radiothérapie par rapport à une irradiation seule (8% vs 20%).

Le stade tumoral T revient comme facteur pronostique : d'après Shipley, la survie spécifique à 5 et 10 ans dans le groupe de patients avec vessie intacte est respectivement de 57 et 50% pour les T2 contre 35 et 34% pour les T3-T4a ( $p=0,008$ ) (6). Dunst publie une survie à 6 ans avec préservation de seulement 9% dans le groupe des T4, versus 55% pour les T2 (117).

Shipley (6) souligne que l'utilisation de la triple association thérapeutique augmente la probabilité de survie avec vessie intacte de 30 à 50%.

Tableau 7 : taux de survie avec préservation vésicale

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>Survie à 5 ans avec préservation de vessie</b>		<b>p</b>	<b>Survie à 10 ans avec préservation de vessie</b>		<b>p</b>		
Sauer (2)	282	43%	RT seule	38%	0,001	35%	RT seule	29%	0,001
			RT+cisplatine	47%			RT+cisplatine	32%	
			RT+carboplatine	41%			RT+carboplatine	22% (8ans)	
			R0	68%			R0	51%	
			R1	42%			R1	26%	
			R2	28%			R2	20%	
Dunst (117)	245	40%	T2	55% (6ans)					
			T3	34% (6ans)					
			T4	9% (6ans)					
Shipley (6)	190	45%							
Shipley (111)	123	38%	RTU complète	43%	0,06				
			RTU incomplète	26%					
Kachnic (7)	106	43%							
Danesi (113)	77	46,6%							

#### 4 - Métastases à distance

Ceci concerne à la fois les métastases d'organe à distance et les métastases ganglionnaires à partir des chaînes ganglionnaires iliaques primitives et en aval.

Tableau 8 : taux de survenue de métastases

Etude	n	Taux de métastases	
Chauvet(25)	109	à 5 ans : 28%	
Rödel(3)	415	à 5 ans : 29% à 10 ans : 35%	
Tester(112)	91	à 4 ans : 22%	
Tester(121)	48	suivi médian de 36 mois : 43%	si RC : 36%
			si résidus tumoraux : 57%

Le fait d'obtenir une réponse complète grâce à l'association d'une RTU et d'une radiochimiothérapie permet de diminuer le taux de métastases à distance. Tester (121), dans une étude de faible effectif, observe 36% de métastases en cas de RC initiale, contre 57% lorsque persistent des résidus tumoraux, avec un suivi médian de 3 ans. Rödel (3) confirme que la RC est un facteur pronostique de survie sans métastase : 79% des patients sont en vie à 5 ans sans métastase en cas de RC initiale, contre seulement 52% en cas de résidu tumoral en fin de traitement, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,0001$ ). Dans l'étude de Housset (103) portant sur 54 patients avec un suivi médian de 12 mois  $\pm$  8 mois, le taux de métastases varie selon qu'il y a eu réponse complète initiale ou non : 15% dans le groupe répondeur versus 71% chez les non répondeurs ( $p < 0,01$ ). Peyromaure (119) avance un taux élevé de dissémination métastatique de 66,6% (suivi médian de 36,3 mois) dans le groupe n'ayant pas répondu à la radiochimiothérapie et ayant subi une cystectomie de rattrapage précoce.

Une étude de phase III du RTOG (111) a confirmé l'absence d'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de CMV. Les patients des deux bras de l'étude bénéficiaient d'une radiochimiothérapie avec cisplatine, les patients d'un des deux bras

recevaient auparavant 2 cures de CMV. A 5 ans le taux de métastases à distance est respectivement de 33 et 39% avec et sans chimiothérapie néoadjuvante. Cette différence est non significative.

Le stade tumoral pourrait avoir un impact sur la survenue de métastases sans que cela soit encore clairement établi. Kachnic (7) remarque une différence non significative entre les tumeurs T2 et T3-T4 : l'absence de métastase à 5 ans étant respectivement de 79 et 57%.

L'hydronéphrose a, quant à elle, démontré son influence sur la survie sans métastase. Pour Kaufman (31), la survie à 5 ans sans métastase est respectivement de 35 et 60% selon qu'il y a initialement une urétérohydronéphrose ou non ( $p=0,05$ ). Dans le sous-groupe des tumeurs T3-T4, Kachnic (7) rapporte une absence de métastase à 5 ans de 42 et 64%, avec ou sans hydronéphrose au diagnostic. La différence n'est pas significative mais s'en approche ( $p=0,09$ ).

Les métastases à distance d'un carcinome urothélial de vessie ne sont pas curables et les protocoles de radiochimiothérapie concomitante n'ont pas permis jusqu'à ce jour de diminuer leur survenue (3, 50, 120), raison pour laquelle les taux de survie globale ne sont pas supérieurs à ceux obtenus par la chirurgie. L'ajout de la chimiothérapie aux radiations ionisantes avait pour but d'augmenter le contrôle local et de permettre la préservation de vessie, mais le troisième objectif était bien entendu la diminution du taux de métastases. Les taux de survie globale et survie sans métastase sont identiques aux taux obtenus par la chirurgie.

Pourquoi l'ajout de drogues par voie générale n'a-t-il pas pour conséquence une diminution du taux de métastases ?

Kachnic (7) livre un premier élément de réponse en soulignant que l'obtention d'une rémission complète pourrait être un signe d'une tumeur biologiquement plus favorable. De nombreuses études démontrent une corrélation entre RC et apparition de métastases comme nous l'avons souligné ci-dessus. Kachnic met aussi en avant une différence sur le taux de métastases de 25% entre les patients en RC en fin de traitement et ceux qui ne sont pas en RC ou qui rechutent. Par contre il n'y a pas de différence entre les patients non en RC et ceux mis en RC initialement qui ont une rechute locale secondairement, ces deux groupes bénéficiant d'une cystectomie de rattrapage (taux de métastases à 5 ans respectivement de 55 et 54%). Shipley (122) vient soutenir les résultats de Kachnic en avançant une différence significative

( $p < 0,01$ ) en survie globale entre les patients en RC à la fin du traitement conservateur et les patients non en RC ou qui rechutent (OS à 4 ans 57 versus 11% respectivement). La rémission complète n'influence pas directement la survenue ou non de métastases, mais est probablement le reflet d'une sous-classe tumorale biologiquement plus chimiosensible. Ceci revient à dire que les micrométastases des patients maintenant dans la durée une rémission complète locale après radiochimiothérapie concomitante, seraient plus chimiosensibles, d'où un meilleur taux de survie sans métastase. La découverte de facteurs biologiques et/ou génétiques prédictifs de la chimiosensibilité est un enjeu d'avenir qui permettra de mieux sélectionner les patients pour lesquels la radiochimiothérapie concomitante apportera un gain réel en terme de survie.

Une autre hypothèse concernant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie sur l'éradication des micrométastases, pourrait être la mauvaise utilisation des drogues de chimiothérapie. La plupart des protocoles de radiochimiothérapie nécessitent 3 cycles de chimiothérapie. Les doses utilisées ainsi que les durées de perfusion sont-elles optimales et le nombre de cures est-il suffisant ? Les drogues couramment maniées sont-elles les plus efficaces ? Ces questions restent pour le moment sans réponse. De plus en plus de travaux portent sur des produits plus récents comme la gemcitabine et les taxanes avec des premiers résultats encourageants tant en terme de réponse tumorale que de tolérance comme nous le verrons ultérieurement. La voie intra-artérielle est également explorée, donnant de bons résultats à court terme sur de petits effectifs : 79% de préservation de vessie avec une médiane de survie de 16 mois pour Eapen (123).

## 5 - Faisabilité de la radiochimiothérapie concomitante

Le traitement conservateur induit peu d'effets secondaires sévères même chez les personnes âgées (115, 123). Le traitement peut être mené à bien chez 80 à 90% des patients en moyenne (7, 112, 116, 118). La chimiothérapie est délivrée complètement chez 78% des patients (110, 118), et la radiothérapie chez 90 à 100% des patients (110, 118). Le traitement est souvent plus incomplet si le protocole comporte une chimiothérapie néoadjuvante (113).

Les toxicités aiguës hématologiques et digestives (nausées et vomissements) de grade 3-4 secondaires à la chimiothérapie restent minoritaires (112). Sur 56 patients, Fellin (9) rapporte 1 cas de toxicité hématologique de grade 4 et huit patients avec des vomissements de grade 3. Tester (121) quant à lui cite quatre toxicités hématologiques de grade 3-4 et dans quatre cas des nausées de grade 3-4 sur 49 patients étudiés. Coppin (110) souligne un taux d'anémie plus marqué lors d'une radiochimiothérapie concomitante par rapport à une



irradiation isolée ( $p=0,0001$ ). Dans une étude (121), on retrouve une insuffisance rénale aiguë réversible secondaire à l'administration de cisplatine, mais cette toxicité reste très rare.

Le pronostic vital est rarement mis en jeu avec la chimiothérapie concomitante. Certains auteurs ne rapportent aucun décès toxique (9, 112). Par contre, on note davantage de décès par sepsis avec une neutropénie sévère lors de l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante (7, 111).

Les toxicités aiguës secondaires à la radiothérapie sont : diarrhées, cystites, radiodermites et douleurs. Elles sont le plus souvent de bas grade et ne nécessitent que rarement une hospitalisation (103, 110). Il n'y a pas plus d'hospitalisation pour toxicité aiguë induite lorsque l'on ajoute du cisplatine (110). De rares cas de décès par occlusion sur entérite radique sont retrouvés dans la littérature (113, 119). Un autre effet secondaire de la radiothérapie reste mal évalué et peu restitué dans la littérature : il s'agit des dysfonctions érectiles qui semblent tout de même peu fréquentes (19).

Les séquelles radiques tardives sont peu fréquentes, à type de vessie radique de contenance réduite ou entraînant des hématuries (116, 121, 124). Sur 109 patients, Chauvet note comme toxicités après 3 mois : 1 sténose urétrale, 6 rectites de grade 2 ou 3, et 17 cystites de grade 2 ou 3 (25). Rödel dénombre 3% de cystites radiques de grade 3 et 1,5% de toxicités digestives de grade 4 ayant nécessité une intervention chirurgicale (3). Les cystectomies retardées sont parfois nécessaires, surtout en cas de spoliation sanguine abondante sur hématurie, mais restent du domaine de l'exceptionnel (1 à 2%) (3, 22, 25, 112, 116).

## E - Résultats des cystectomies de rattrapage

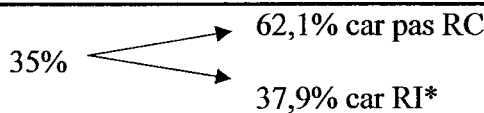
Certains auteurs se demandent si les protocoles de conservation permettent d'obtenir des taux de contrôle local et de survie globale aussi intéressants que ceux obtenus par la chirurgie, et évoquent un geste chirurgical plus compliqué après radiothérapie. Nous avons d'ores et déjà exposé que la survie globale était équivalente chez les patients traités par cystectomie et ceux bénéficiant d'une radiochimiothérapie de préservation. Il est vrai que le contrôle local est meilleur après chirurgie mais il n'y a jamais eu d'étude randomisée chirurgie versus radiochimiothérapie concomitante, et les populations ne sont pas comparables puisque, bien souvent, les patients traités dans un protocole de conservation avaient été récusés pour la chirurgie soit du fait d'une tumeur inextirpable, soit du fait de tares associées. La question concernant la difficulté potentielle d'une cystectomie de rattrapage sur une vessie irradiée reste mal évaluée à ce jour, mais il est probable qu'elle soit dose

dépendante. Une radiothérapie de l'ordre de 40 Gy ne semble pas rendre plus laborieuse une cystectomie de rattrapage par rapport à une chirurgie de première intention. Par contre une dose de 60 Gy pourrait engendrer plus de difficultés opératoires et de complications post-opératoires (48, 110). L'innocuité, qui reste à établir de façon plus formelle, d'une irradiation à 40 Gy avant une cystectomie de rattrapage incite de plus en plus d'équipes à effectuer une évaluation cystoscopique en cours de radiochimiothérapie afin d'orienter dès 40-45 Gy les patients non répondeurs vers la cystectomie de rattrapage. De plus, il semble qu'une chirurgie de remplacement vésical ne soit plus possible après une irradiation de 60 Gy (22). Le délai par rapport à la fin de la radiothérapie pourrait également avoir un impact sur la facilité du geste opératoire mais reste mal évalué.

Les patients non répondeurs à la radiochimiothérapie ont un pronostic sombre si aucun autre traitement n'est proposé : une évolution métastatique est décelée chez 71% d'entre eux avec un intervalle moyen de 12 mois (103). D'autre part, après rémission complète, des récidives ou des tumeurs de novo superficielles vont se développer dans 20 à 30% des cas, dont la moitié vont évoluer vers des cancers infiltrants dans les 5 ans suivant la RC (50, 120, 124). Dunst avance le chiffre de 30 à 40% de récidives locales après rémission locale ou de résidus tumoraux après traitement conservateur (66). Ces données nous invitent donc à déterminer le rôle de la cystectomie de rattrapage afin de savoir si elle permet de corriger au moins partiellement les échecs des traitements conservateurs. Et si tel est le cas, la possibilité d'une chirurgie de rattrapage justifie un suivi endoscopique régulier et prolongé chez les patients ayant pu conserver leur vessie (25).

L'ajout de cisplatine à la radiothérapie externe diminue la nécessité de cystectomie de rattrapage du fait d'un meilleur contrôle local (120).

Tableau 9 : nombre de cystectomies de rattrapage

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>% de cystectomies de rattrapage</b>
Shiple(6)	190	35% 
Rödel(3)	415	20%
Tester(112)	91	40,7%
Tester(121)	48	25%

\*RI : récidive infiltrante

Tableau 10 : taux de survie après cystectomie de rattrapage

Survie après cystectomie de rattrapage							
Etude	n	à 5 ans			à 10 ans		
Shipley(6)	190	DSS 48%	T2	57%	DSS 41%	T2	39%
			T3-T4a	42%		T3-T4a	42%
Rödel(3) <i>p= 0,01</i>	415	DSS	RI* après RC		DSS	RI après RC	
			50%			45%	
			pas RC			pas RC	
			21%			18%	
Rödel(50)		DSS : 51%			DSS : 45%		
Dunst(66)		OS : 40%					

\*RI : récurrence infiltrante

Les cystectomies de rattrapage sont réalisées chez 20 à 40% des patients ayant bénéficié en première intention d'une radiochimiothérapie concomitante. Les raisons en sont la persistance de résidus infiltrants tumoraux lors du contrôle au cours ou à la fin de la radiothérapie, les récurrences tumorales invasives, les résidus ou récurrences superficielles étendues (pour lesquels un traitement conservateur n'est pas suffisant), ou bien dans de rares cas il s'agit de cystectomies du fait d'une complication sévère de la radiothérapie ( petite vessie post-radique, hématurie...) (112, 121). Tester apprécie dans l'un de ses travaux (121), un temps médian de survenue de récurrence locale après RC à 16,9 mois.

La mortalité imputée à cette chirurgie de rattrapage n'est pas plus élevée que celle due à une cystectomie primaire (66).

La cystectomie de rattrapage offre aux patients la possibilité de retrouver les mêmes taux de survie que ceux qui préservent leur vessie sans récurrence après obtention d'une rémission complète. Elle permet également d'approcher les taux de survie obtenus après cystectomie primaire. Cette cystectomie dite de rattrapage n'a d'intérêt que lorsque l'on note un résidu tumoral invasif ou une récurrence invasive, et dans de plus rares cas, en cas de maladie superficielle étendue avec un potentiel élevé d'évolution vers une forme infiltrante. Il n'y a aucun avantage en survie à réaliser une cystectomie adjuvante à une radiochimiothérapie concomitante tant que la rémission complète se maintient. Housset (103) réalisa une étude prospective afin de déterminer les possibilités d'un traitement conservateur. Une évaluation avait lieu à 24 Gy. 40 des 54 patients étaient alors en RC. Deux approches thérapeutiques

étaient ensuite mises en œuvre de manière non randomisée : soit poursuite du traitement conservateur, soit cystectomie. Il n'y a pas de différence en terme de survie entre les répondeurs avec vessie conservée et les répondeurs ayant subi une cystectomie (OS à 3 ans : 81% vs 77%). La radiochimiothérapie concomitante n'est pas à employer comme traitement néoadjuvant de la chirurgie mais est elle-même un traitement curatif pour une partie de la population qui reste à définir grâce à des facteurs prédictifs biologiques de réponse.

Les taux de survie après cystectomie de rattrapage apparaissent équivalents à ceux des patients en RC durable avec conservation de vessie. Néanmoins, il faut nuancer ces résultats selon le délai de survenue de la récurrence invasive et par conséquent selon le délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la cystectomie de rattrapage. Le taux de survie est inversement proportionnel à la précocité du geste opératoire de rattrapage. Sauer (2) met en évidence une différence statistiquement significative ( $p < 0,02$ ) en terme de survie spécifique à 5 ans selon que la cystectomie de rattrapage a lieu dans les 6 premiers mois ou après les 6 premiers mois suivant la fin du traitement conservateur (9% vs 39% respectivement). Dunst (117) vient renforcer ces résultats en publiant des résultats avec une différence significative ( $p < 0,01$ ) de survie à 5 ans : 16% si la cystectomie de rattrapage est précoce ( $< 9$  mois) versus 46% en cas de cystectomie tardive ( $> 9$  mois). La date de la chirurgie de rattrapage n'influence pas en soi la survie, mais est le reflet d'une population tumorale plus agressive du fait d'une survenue précoce d'une récurrence ou de l'absence de rémission complète. Cette sous-classe tumorale moins chimiosensible est a priori la même que celle qui va donner des métastases rapidement, comportant probablement des éléments biologiques et/ou génétiques différents des tumeurs "répondeuses". Kachnic (7) rapporte un risque de métastases à distance très différent selon l'obtention ou non d'une RC et son maintien dans le temps. Il note 20% de métastases à 5 ans en cas d'obtention d'une rémission complète et du maintien du contrôle local, 55% en cas d'absence de RC et de cystectomie de rattrapage immédiate, et enfin 54% si une récurrence locale survient après une RC et nécessite une cystectomie. Les métastases des tumeurs ayant pu être mises en RC et maintenues dans les temps apparaissent plus sensibles à la chimiothérapie.

Déterminer à l'avenir ces facteurs prédictifs est un enjeu capital afin d'identifier des sous-groupes. Un traitement conservateur n'est probablement pas le plus adapté à tous les patients, tout comme la cystectomie primaire est vraisemblablement à limiter à une partie encore non définie de patients. D'autres approches de chimiothérapie plus agressives sont également à l'étude dans les populations dites non répondeuses aux schémas actuels.

Les risques de récurrence après RC sont élevés et prolongés dans le temps (encore possibles après 10 ans). Pour les patients opérables, une surveillance clinique et cystoscopique rapprochée et perpétuée dans le temps s'avère donc indispensable car un deuxième traitement curatif non conservateur est réalisable grâce à la cystectomie de rattrapage (50, 66). La surveillance par cytologie urinaire n'est pas demandée par tous les auteurs, et ne dispense en aucune façon des cystoscopies de contrôle avec biopsie au moindre doute. Les calendriers de surveillance varient selon les auteurs, les plus communs étant : tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois (50, 118), ou bien tous les 6 mois pendant 2 ans puis de façon annuelle. La compliance aux cystoscopies de surveillance est une condition sine qua non pour proposer une radiochimiothérapie conservatrice. Un patient ne souhaitant pas se soumettre à ces contrôles est un mauvais candidat à la préservation d'organe (124).

Un parallélisme peut être fait avec le cancer du sein : une récurrence locale après tumorectomie mammaire est de meilleur pronostic qu'une récurrence locale après mastectomie car une deuxième approche curative par chirurgie de rattrapage est possible (66).

## F - Radiochimiothérapie concomitante : facteurs pronostiques

### 1 - stade tumoral T

Le stade tumoral, issu de la classification internationale TNM est en corrélation avec la réponse initiale, le contrôle local, la survie et la conservation de vessie (33, 48). Il est évalué grâce au scanner et surtout par l'analyse anatomopathologique des pièces tissulaires obtenues par résection trans-urétrale de vessie.

Les résultats ci-dessous sont à prendre avec réserve puisque la RTUV n'est pas un examen fiable dans la mesure où l'on dénombre plus de 50% d'erreurs dans l'évaluation de l'infiltration tumorale, dont la majorité est une sous-estimation (25, 48). Malgré une faible sensibilité, la RTUV reste à ce jour le seul geste permettant d'obtenir suffisamment de matériel pour l'étude histologique, et surtout joue un rôle thérapeutique direct.

❖ Plus la tumeur infiltre en profondeur le détrusor et l'adventice, plus les chances d'obtention d'une rémission complète après radiochimiothérapie diminuent comme le souligne par exemple Sauer (2) avec une différence hautement significative ( $p=0,0001$ ).

Tableau 11 : taux de rémission complète selon le stade tumoral T initial

Etude	n	% de RC selon T initial		p
Shipley(6)	190	T2	71%	0,04
		T3-T4a	57%	
Danesi(113)	77	T2	95,7%	0,045
		T3-T4a	80%	
Shipley(122)	70	T2	88%	
		T3	84%	
		T4	50%	

❖ Il en est de même du contrôle local :

Tableau 12 : taux de contrôle local à 5 ans selon le stade tumoral T initial

Etude	n	Contrôle local à 5 ans selon T initial	
Chauvet(25)	109	Tumeur intra vésicale	48%
		Franchissement de la paroi vésicale	27,5%
Arias(116)	50	T2	66%
		T3	61%
		T4	0%

❖ La survie est également corrélée à l'infiltration tumorale comme le démontrent les études ci-dessous:

Tableau 13 : taux de survie globale à 5 ans selon le stade tumoral T initial

Etude	n	Survie globale à 5 ans selon T initial		p
Kaufman(31)	53	T2	68%	0,02
		T3-T4	40%	
Dunst(117)	245	T2	64%	< 0,01
		T3	43%	
		T4	16%	
Shipley(6)	190	T2	62%	0,02
		T3-T4a	47%	

Chauvet (25) publie une survie à 5 ans sans rechute respectivement de 46 et 15% selon que la lésion cancéreuse reste intra vésicale ou franchit la paroi.

Shiple (6) annonce quant à lui une différence significative de survie spécifique entre les tumeurs T2 et T3-T4a : 74 vs 53% à 5 ans, et 66 vs 52% à 10 ans ( $p=0,01$ ).

❖ Peu d'études évoquent une corrélation entre le stade tumoral T et la survie avec préservation de vessie. Dunst (117) note une survie avec conservation de vessie à 5,9 ans respectivement de 55, 34 et 9% pour T2, T3, T4. Dans cette même population, le taux de préservation de vessie chez les survivants atteint 81, 86, et 50% pour T2, T3, et T4. Shiple (6) met en évidence une différence significative ( $p= 0,008$ ) de survie spécifique avec conservation d'organe à 5 et 10 ans selon que la tumeur est classée initialement T2 ou T3-T4a (57 vs 35% à 5 ans ; 50 vs 24% à 10 ans).

## 2 - stade ganglionnaire N

Autant la corrélation entre atteinte ganglionnaire et survie est clairement établie lors des traitements chirurgicaux non conservateurs (20, 125), autant la littérature est beaucoup moins riche lorsqu'il s'agit des traitements à visée de préservation d'organe.

Rödel (3) confirme une influence du statut ganglionnaire clinique sur la capacité de mise en rémission complète, ceci en analyse univariée seulement ( $p=0,03$ ).

D'après les séries chirurgicales, on dénombre un envahissement ganglionnaire confirmé histologiquement dans environ 30% des cas, quelque soit le stade T. Il est péjoratif puisque, après cystectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral, une extension métastatique est alors quasiment inéluctable dans les 18 mois (29) avec un taux de survie à 5 ans de 10 à 25% en cas de métastase unique et inférieur à 5% en cas d'envahissement multiple (18, 126).

Malheureusement, l'évaluation d'une atteinte ganglionnaire lors d'un traitement conservateur ne peut être exacte dans la mesure où il n'y a pas d'analyse histologique. La stadification N repose sur la clinique et l'examen scanographique. Par conséquent un certain nombre de patients classés N0 sont de faux négatifs ; leur nombre est inconnu. Cela biaise probablement les résultats des différents travaux de radiochimiothérapie concomitante mais nous n'avons pas les moyens actuellement d'évaluer ce pourcentage d'erreur.

### 3 - grade histologique tumoral

Il est difficile d'apprécier l'impact pronostique du grade histologique d'un carcinome urothélial de vessie car la grande majorité des tumeurs incluses dans les publications sont de grade 3. Les grades 1 et 2 sont quasiment inexistantes dans la littérature, simple reflet de la réalité anatomopathologique ; et ce, malgré une grande variabilité dans l'expression du grading qui reste opérateur dépendant (pouvant atteindre 50%) (18). La plupart des études ne mettent pas en évidence de corrélation pronostique avec le grade car la proportion de tumeurs de grade 3 par rapport aux grades 1 ou 2 est telle qu'elle occulte tout effet pronostique potentiel des faibles grades.

Sur une population de 56 patients, dont 12 porteurs d'une tumeur de grade 2 et 44 d'une tumeur de grade 3, Fellin (9) note un meilleur contrôle local à 5 ans pour les tumeurs de grade 3 en comparaison de celles de grade 2 : 45% vs 25% ( $p=0,002$ ). On peut émettre l'hypothèse que, du fait d'anomalies cyto-architecturales plus nombreuses, les cellules d'une tumeur urothéliale de grade 3 sont peut-être plus fragiles face l'action des drogues de chimiothérapie et aux rayonnements ionisants avec une capacité de réparation moindre.

D'autres études par contre viennent contredire les résultats de Fellin comme par exemple, l'article de Quilty (127) rapportant un taux de survie globale à 5 ans inversement proportionnel au grade histologique : plus le grade est bas, plus le taux de survie est élevé (40% pour G1 vs 25% pour G3).

Une mise en garde s'impose car nous ne pouvons comparer ces deux études dans la mesure où la première évoque un taux de contrôle local, et la deuxième un taux de survie. De plus, Fellin s'est basé sur un protocole de radiochimiothérapie concomitante alors que l'équipe de Quilty n'a pris en compte que des patients traités par radiothérapie externe seule. Des inclusions de patients en nombre et avec une stadification des grades seraient donc nécessaires pour déterminer le rôle du grade histologique comme facteur pronostique.

### 4 - Réponse complète histologique

La valeur pronostique de la réponse complète est certaine à l'heure actuelle car démontrée dans toutes les études de radiochimiothérapie concomitante.

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant pour prédire le succès du traitement tant en terme de contrôle local, de survie que de préservation vésicale. Et ceci, que



la réponse tumorale soit évaluée à la fin du schéma thérapeutique ou au deux tiers (soit à 40-45 Gy) (48). Le taux de RC histologique obtenu se situe entre 65 et 77% (3, 33). En cas de RC, la probabilité de conservation de vessie à 5 ans varie de 55 à 80% (48). L'absence de RC entraîne un pronostic moins favorable mais la cystectomie de rattrapage peut permettre de maintenir des taux de survie identiques à ceux des patients répondeurs si la rechute survient relativement tardivement comme nous l'avons démontré précédemment.

Tableau 14 : taux de survie selon l'obtention ou non d'une rémission complète histologique

Etude	n	Evaluation tumorale	Survie selon RC on non		p	
Kaufman(31)	53	à 40 Gy	OS à 5 ans	RC	68%	0,004
				absence RC	27%	
Housset(103)	54	à 24 Gy	DFS à 3 ans	RC	77%	0,0001
				absence RC	23%	
Chauvet(118)	69	à la fin RT-CT	OS à 3 ans	RC	53,3%	0,0004
				absence RC	8,6%	
Shipley(122)	70	à la fin RT-CT	OS à 4 ans	RC	57%	< 0,01
				absence RC ou récidive	11%	

Les résultats publiés par Chauvet et Shipley en cas d'absence de RC sont extrêmement faibles du fait de l'absence de cystectomie de rattrapage, les patients inclus ayant pour la majorité une contre-indication chirurgicale. Il n'est donc pas étonnant de constater de si mauvais résultats puisque ces patients ne peuvent pas bénéficier du deuxième traitement potentiellement curatif qu'est la cystectomie. De plus, il n'y a pas eu de résection trans-urétrale vésicale avant la radiochimiothérapie dans l'étude de Shipley, et seulement 18 des 69 patients inclus dans l'étude de Chauvet ont eu une RTUV macroscopiquement complète. Dans les groupes non répondeurs, on remarque que les taux de survie sont deux fois plus élevés après cystectomie de rattrapage par rapport au groupe non opéré, confirmant l'intérêt de cette chirurgie en cas de réponse tumorale incomplète.

Peyromaure (119) va dans le même sens que les autres auteurs en retrouvant, comme facteur pronostique péjoratif corrélé à la survie, l'absence de réponse complète histologique après 24 Gy ( $p=0,004$ ).

La RC influence la probabilité de survenue de métastases comme le démontrent les deux études suivantes :

Tableau 15 : risque de développement de métastases selon la réponse histologique initiale

Etude	n	Evaluation tumorale	Métastases			p
			taux de survenue de métastases - délai moyen	répondeurs		
Housset(103)	54	à 24 Gy	12±8 mois	répondeurs	15%	< 0,01
				non répondeurs	71%	
Rödel(3)	415	à la fin RT-CT	survie sans métastase à 5 ans	répondeurs	79%	0,0001
				non répondeurs	52%	

### 5 - Qualité de la RTUV initiale

La RTUV a pour premier objectif la confirmation anatomopathologique. En cas de tumeur infiltrante, de nombreux comptes-rendus histologiques répondent qu'il s'agit d'une tumeur classée pT2 minimum, et ne peuvent être plus précis du fait d'un examen microscopique de copeaux vésicaux et non d'un matériel ayant gardé une architecture conforme. La tâche des anatomopathologistes n'est donc pas aisée, d'où un risque d'erreur. L'évaluation clinique du stade T tumoral est sous-estimée par rapport à l'analyse histologique d'une pièce de cystectomie dans environ 50% des cas (25, 128). Tout en restant prudents, nous pourrions envisager que les résultats restitués ci-après pourraient devenir encore plus significatifs dans les stades d'infiltration avancée puisqu'un certain nombre de tumeurs sont faussement classées T2 alors qu'elles devraient être T3 ou T4 sans que la preuve anatomopathologique ait pu en être faite.

Par ailleurs, le diagnostic de résection tumorale complète ne peut pas être fiable à 100% lors de la RTUV d'où l'introduction d'un nouveau biais.

En plus de son rôle diagnostique, la RTUV fait partie intégrante du traitement curatif des carcinomes urothéliaux de vessie avec tentative de préservation. Elle correspond au temps chirurgical de la trimodalité thérapeutique. Cette étape est désormais reconnue comme indispensable afin d'améliorer la réponse initiale à la radiochimiothérapie et la survie des patients. Dans la littérature, la radiochimiothérapie débute 4 à 8 semaines après la RTUV (2, 3, 122). Le délai doit être respecté afin que les agents cytotoxiques ionisants et chimiques puissent agir sur une masse tumorale de faible volume, offrant ainsi davantage de chance de mise en rémission complète histologique.

Tableau 16 : taux de survie en fonction de la qualité de la RTUV initiale

Etude	n	Survie à 5 ans selon la qualité de la RTUV		p	
Dunst (117)	245	OS	R0	81%	< 0,01
			R1	53%	
			R2	31%	
Shipley (111)	123	OS avec vessie conservée	RTU complète	43%	0,06 (NS)
			RTU incomplète	26%	

R0 : résection tumorale complète

R1 : résection tumorale microscopiquement incomplète

R2 : résection tumorale macroscopiquement incomplète

Pour Chauvet (25), en analyse univariée, la qualité de la RTUV apparaît comme un facteur pronostique de survie ( $p=0,00001$ ).

Dunst (117) établit une nette différence de survie selon la qualité de la résection (complète ou non). De plus une RTUV complète influencerait la survie de manière au moins aussi importante que le stade T. Dunst publie 88% de survie globale à 5 ans pour des tumeurs classées T2-T3 R0, contre seulement 50% pour les T1 R1 ou R2 ( $p < 0,01$ ). Les patients porteurs de tumeurs infiltrantes T2-T3 avec RTUV complète peuvent se voir proposer une meilleure survie que les tumeurs non infiltrantes réséquées incomplètement. Rödel (3) démontre que la qualité de la RTUV engendre un impact pronostique direct sur la survie globale et la survie sans métastase aussi bien en analyse univariée ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0001$ ) que multivariée ( $p = 0,003$  et  $p = 0,07$ ).

En analyse multivariée, Sauer (2) avance que la RTUV est le seul facteur pronostique de la survie avec préservation de vessie ( $p=0,001$ ). Ceci permet donc de conforter l'idée que la RTUV initiale, dans le cadre d'un protocole de préservation, doit être réalisée par un chirurgien averti du rôle essentiel de son geste afin qu'il accomplisse la résection la plus carcinologique possible. La qualité de la RTUV est l'un des pivots de la survie et de la conservation de vessie.

Tableau 17 : taux de contrôle local en fonction de la qualité de la RTUV initiale

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>Contrôle local après RT-CT* concomitante</b>			<b>p</b>
Sauer (115)	41	Absence de tumeur infiltrante	R0	100%	
			R1	93%	
			R2	77%	
Housset (103)	54	RC	RTUV complète	84%	0,08 (NS)
			RTUV incomplète	62%	

\*RT-CT : radiochimiothérapie

Sur 415 patients, Rödel (3) retrouve une différence significative en terme de réponse histologique selon que la RTUV initiale a pu être complète ou non ( $p<0,0005$  en analyse univariée et  $p=0,002$  en multivariée).

Les résultats que nous livre Sauer dans son étude préliminaire (115) ne sont pas significatifs du fait d'un petit nombre de patients. Par contre, dans une cohorte plus importante (333 patients) il démontre l'impact fort de la RTUV sur la réponse initiale à la radiochimiothérapie ( $p=0,0003$  en analyse multivariée) (2).

## 6 - Urétérohydronéphrose

L'urétérohydronéphrose est le plus souvent diagnostiquée par le scanner ou l'échographie de l'arbre urinaire. Dans la littérature l'hydronéphrose, qu'elle soit uni ou bilatérale, est retrouvée au bilan initial chez 20 à 30% des patients (25, 111, 118, 129).

Shipley ne met pas en avant de corrélation significative entre la survie et la dilatation urétérale mais s'en approche fortement dans son étude portant sur 123 patients avec un

$p=0,06$ . Arias (116) quant à lui montre une différence significative en terme de survie ( $p<0,001$ ), tout comme Chauvet (25) ( $p=0,03$ ). L'absence d'hydronéphrose est un facteur pronostique favorable de la survie et du contrôle local ( $p<0,05$ ) (25).

Tableau 18 : taux de survie en fonction de l'existence ou non d'une urétérohydronéphrose initiale

Etude	n	Survie selon l'urétérohydronéphrose			p
Shiplely (6)	190	OS 5 ans	absence d'hydronéphrose	55%	NS
			présence d'hydronéphrose	48%	
		OS 10 ans	absence d'hydronéphrose	37%	NS
			présence d'hydronéphrose	29%	
		DSS 5 ans	absence d'hydronéphrose	64%	NS
			présence d'hydronéphrose	53%	
		DSS 10 ans	absence d'hydronéphrose	61%	NS
			présence d'hydronéphrose	49%	
Shiplely (111)	123	OS 5 ans	absence d'hydronéphrose	54%	NS $P=0,06$
			présence d'hydronéphrose	33%	

OS : survie globale

DSS : survie spécifique

La survie sans métastase s'avère également en lien avec l'absence de dilatation des uretères : Kaufman (31) retrouve à 5 ans une survie sans métastase à 60% en l'absence de dilatation, contre 35% ( $p=0,05$ ). Dans son étude Tester (112) va dans le même sens, avec comme seul facteur pronostique, la présence d'une hydronéphrose corrélée à une probabilité d'évolution métastatique ( $p=0,02$ ) ou de décès ( $p=0,05$ ) plus marquée.

Kaufman (31) démontre de plus l'intérêt de l'absence d'hydronéphrose sur la préservation de vessie sans récurrence tumorale à 5 ans ( $p=0,002$ ) : il rapporte 70% de préservation vésicale sans récurrence en l'absence de dilatation des voies urinaires contre seulement 23% en cas d'hydronéphrose. En analyse multivariée, l'absence d'hydronéphrose ressort comme seul facteur pronostique significatif ( $p=0,01$ ) en faveur de la préservation de vessie sans récurrence tumorale. Ainsi, l'auteur suggère de ne pas traiter par radiochimiothérapie concomitante les patients atteints d'une dilatation urétérale car il évalue le risque de survenue

d'une récurrence tumorale locale à 4 sur 5. Il conseille de diriger ces patients directement vers une cystectomie radicale.

Enfin, Shipley illustre dans deux études différentes la corrélation hautement significative entre l'absence de dilatation des voies urinaires et l'obtention d'une rémission complète histologique en fin de radiochimiothérapie concomitante. En analyse multivariée, Arias (116) confirme ces données en se basant sur l'absence d'hydronéphrose bilatérale ( $p < 0,001$ ).

Tableau 19 : taux de RC initiale en fonction de l'existence ou non d'une urétérohydronéphrose initiale

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>RC initiale selon l'urétérohydronéphrose</b>		<b>p</b>
Shipley (111)	123	absence d'hydronéphrose	64%	0,02
		présence d'hydronéphrose	38%	
Shipley (6)	190	absence d'hydronéphrose	68%	0,002
		présence d'hydronéphrose	37%	

RC : rémission complète

#### 7 - Multifocalité tumorale

Le fait que la tumeur soit unifocale semble favoriser une meilleure réponse locale mais ce facteur reste peu étudié dans la littérature. Fellin (9) remarque que le contrôle local est supérieur en cas de lésion unique mais sans que ses résultats soient significatifs. Il en est de même pour Rödel (3) qui approche le seuil de significativité concernant le contrôle local qui est meilleur en cas de tumeur unifocale. La multifocalité semble apporter un impact délétère sur le contrôle local mais son importance reste imprécise à ce jour.

#### 8 - Présence de CIS

On retrouve du CIS dans 25 à 77% des examens histologiques (17, 18). Mais ces chiffres sont pour beaucoup associés à des tumeurs classées T1. La présence de carcinome in situ serait également un facteur pronostique péjoratif. Ceci entraînerait une diminution du taux de rémission complète histologique (130) et une augmentation du risque de récurrence locale (18). Fellin (9) rapporte un taux de contrôle local inférieur si du CIS est associé au carcinome urothélial sans mettre en avant une différence significative. Par contre Peyromaure

(119) retrouve comme facteur pronostique péjoratif corrélé à la survie sans récurrence la présence de CIS, et ce de manière significative ( $p = 0,01$ ).

### 9 - Type de chimiothérapie

Il est prouvé que l'ajout de cisplatine améliore significativement la rémission complète initiale, le taux de contrôle local et la survie sans rechute, mais n'a pas d'impact sur la survie sans métastase et la survie globale (25, 110, 117). Les améliorations apportées grâce à l'ajout de cisplatine ne sont pas accompagnées d'une toxicité plus importante ; la tolérance reste tout à fait acceptable même chez les patients les plus âgés (33).

Tableau 20 : taux de RC en fonction de la chimiothérapie administrée

Etude	n	Taux de RC selon le type de chimiothérapie		p	
Rödel(3)	415	RC	RT seule	61%	0,05 <i>RT vs chimio</i>
			RT + carboplatine	66%	
			RT + cisplatine	82%	
			RT + cisplatine + 5-FU	87%	
		RC après RTU incomplète	RT seule	46%	
			RT + carboplatine	57%	
			RT + cisplatine	78%	
			RT + cisplatine + 5-FU	82%	
Sauer(120)	67	RC	RTU incomplète – RT seule	45%	<0,005
			RTU incomplète – RT + cisplatine	76%	
			RTU complète – RT seule	78%	NS
			RTU complète – RT + cisplatine	67%	

Le traitement combiné à base de cisplatine a démontré sa supériorité par rapport à la radiothérapie seule en ce qui concerne la mise en rémission complète histologique ; et ceci est d'autant plus vrai que la résection tumorale initiale n'avait pu être entière.

Le taux de rechute pelvienne est moins élevé avec l'utilisation de cisplatine que sans cisplatine: 33% vs 53% à 2 ans, 40% vs 59% à 5 ans respectivement. Coppin remarque également un meilleur taux de survie sans récurrence pelvienne dans le bras avec cisplatine ( $p=0,038$ ) (110).

Concernant la survie spécifique, Sauer énonce une supériorité de la radiochimiothérapie vis-à-vis de la radiothérapie seule ( $p<0,01$ ), et une supériorité de

l'association RT + cisplatine par rapport à RT + carboplatine ( $p < 0,05$ ) en analyse univariée uniquement. Mais l'impact de la modalité thérapeutique n'apparaît en fait qu'en arrière-plan, le poids de la catégorie T et la qualité de la RTU initiale étant largement dominants (2).

## 10 - Dose et fractionnement en radiothérapie

L'effet dose en radiothérapie a démontré son intérêt dans le traitement des carcinomes urothéliaux de vessie et plusieurs séries ont établi un seuil minimal d'irradiation d'au moins 55 à 62 Gy, seuil en dessous duquel les résultats s'avèrent moins bons (131, 132). A ce jour toutes les grandes études de radiochimiothérapie concomitante se sont déroulées avec un fractionnement conventionnel à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction, une fraction par jour, cinq jours sur sept. La durée moyenne de traitement effectif est de 7 semaines, auxquelles se rajoutent 2 à 3 semaines d'évaluation tumorale à mi-parcours, conduisant à un total d'environ 10 semaines (2, 3, 117). Les résultats obtenus par ce type de schémas thérapeutiques ont été décrits auparavant.

L'escalade de dose entraîne davantage de toxicité en particulier digestive. Certaines équipes proposent depuis quelques années de nouveaux modèles thérapeutiques, comme l'utilisation des techniques d'hyperfractionnement ou de la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) plus récemment. Il n'existe pas encore d'études de grande envergure publiées avec l'IMRT.

Le principe de l'hyperfractionnement repose sur le fait que les tumeurs invasives vésicales ont un index de prolifération élevé et un temps de doublement court. Dans ce cas, plus le temps global de traitement est long, plus le taux de contrôle local diminue (133). Maciejewski, tout comme Pos, remarque que la repopulation clonogénique tumorale s'accélère après un intervalle de 5 à 6 semaines après le début du traitement (62, 133) et qu'il faudrait augmenter la dose journalière d'irradiation de 0,36 Gy pour compenser cette repopulation (133).

Un fractionnement accéléré à 2 Gy par séance, deux fois par jour sur la totalité du pelvis augmente les toxicités aiguës et l'accélération entraîne plus de toxicités tardives (57).

Ces raisons ont donc conduit plusieurs auteurs à bâtir des protocoles thérapeutiques avec une radiothérapie hyperfractionnée accélérée comportant une séance d'irradiation par jour sur le pelvis et une deuxième limitée à la vessie ou à la zone tumorale appelée "boost". Dans deux études récentes (60, 62), cette technique de radiothérapie a été mise en place sans chimiothérapie associée : Pos obtient un taux de rémission complète de 74% avec une survie globale à 3 ans de 54%, et Yavuz publie un taux de rémission complète de 79% avec 20% de



récidives locales dans les 6 à 12 mois après la fin de la radiothérapie, et une survie globale à 3 ans de 46%. Ces résultats sont encourageants quand on sait qu'une radiothérapie externe classique ne permet d'obtenir en moyenne que 30% de rémission complète et un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 20 à 45% (52, 64).

Des équipes ont aussi publié les résultats obtenus avec une radiochimiothérapie concomitante en utilisant une irradiation hyperfractionnée accélérée. Un intervalle d'au moins 4 à 6 heures (selon les publications) est à respecter entre deux séances d'irradiation.

Ci-dessous figurent des protocoles de radiochimiothérapie concomitante avec radiothérapie hyperfractionnée et/ou accélérée, après RTUV la plus complète possible :

<b>Kaufman (134)</b>	Traitement d'induction :	J1	J2	J3	J15	J16	J17
		----- ----- ----- ----- ----- -----					
	RT 3 Gy/j pelvis	X		X	X		X
	RT 3 Gy/j pelvis	X		X	X		X
	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j	-----					
	cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j	-----					
	Traitement de consolidation si RC (repris 7 à 10 jours après évaluation) :	J1	J2	J3	J15	J16	J17
		----- ----- ----- ----- ----- -----					
	RT 2,5Gy/j vessie + volume tumoral	X		X	X		X
	RT 2,5Gy/j vessie + volume tumoral	X		X	X		X
5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j	-----						
cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j	-----						

<b>Danesi (113)</b>	2 CMV néoadjuvants chez 42 des 77 patients												
	Traitement de radiochimiothérapie:	J1	J5	J8	J12	J15	J19	J22	J24	J25	J26	J28	J31
		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----											
	RT 1 Gy/j pelvis	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXX								
	RT 1 Gy/j pelvis	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXX								
	RT 1 Gy/j pelvis	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXX								
	RT 1 Gy/j vessie										X X	XXXX	
	RT 1 Gy/j vessie										X X	XXXX	
	RT 1 Gy/j vessie										X X	XXXX	
	5-FU 220mg/m <sup>2</sup> /j	-----											
cisplatine 5mg/m <sup>2</sup> /j	-----												

<b>Hagan</b> (135)	<b>Traitement d'induction :</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">J1</td><td style="text-align: center;">J2</td><td style="text-align: center;">J3</td><td style="text-align: center;">J4</td><td style="text-align: center;">J5</td><td style="text-align: center;">J8</td><td style="text-align: center;">J9</td><td style="text-align: center;">J10</td><td style="text-align: center;">J11</td><td style="text-align: center;">J12</td><td style="text-align: center;">J15</td><td style="text-align: center;">J16</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">-----</td> </tr> </table>	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J9	J10	J11	J12	J15	J16	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----												X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-----											
	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J9	J10	J11	J12	J15	J16																																																		
	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----																																																													
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																		
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																		
	-----																																																													
	RT 1,8 Gy/j pelvis																																																													
	RT 1,6 Gy/j tumeur + 2 cm																																																													
	cisplatine 20mg/m <sup>2</sup> /j																																																													
	Repos 3 semaines																																																													
<b>Traitement de consolidation si RC:</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">J1</td><td style="text-align: center;">J2</td><td style="text-align: center;">J5</td><td style="text-align: center;">J8</td><td style="text-align: center;">J9</td><td style="text-align: center;">J10</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">-----</td> </tr> </table>	J1	J2	J5	J8	J9	J10	----- ----- ----- ----- ----- -----						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-----																																				
J1	J2	J5	J8	J9	J10																																																									
----- ----- ----- ----- ----- -----																																																														
X	X	X	X	X	X																																																									
X	X	X	X	X	X																																																									
-----																																																														
RT 1,5 Gy/j pelvis																																																														
RT 1,5 Gy/j pelvis																																																														
cisplatine 20mg/m <sup>2</sup> /j																																																														
Chimiothérapie adjuvante :																																																														
CMV/28j x 3 débutant 8 semaines après début de traitement																																																														

<b>Zietman</b> (124)	<b>Traitement d'induction :</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">J1</td><td style="text-align: center;">J2</td><td style="text-align: center;">J3</td><td style="text-align: center;">J4</td><td style="text-align: center;">J5</td><td style="text-align: center;">J8</td><td style="text-align: center;">J9</td><td style="text-align: center;">J10</td><td style="text-align: center;">J11</td><td style="text-align: center;">J12</td><td style="text-align: center;">J15</td><td style="text-align: center;">J17</td><td style="text-align: center;">J19</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center;">-----</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center;">-----</td> </tr> </table>	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J9	J10	J11	J12	J15	J17	J19	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----													X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-----													-----												
	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J9	J10	J11	J12	J15	J17	J19																																																																			
	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----																																																																															
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																			
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																			
	-----																																																																															
	-----																																																																															
	RT 1,25 Gy/j vessie																																																																															
	RT 1,25 Gy/j vessie																																																																															
	RT 1,25 Gy/j pelvis																																																																															
RT 1,25 Gy/j pelvis																																																																																
5-FU 425mg/m <sup>2</sup> /j																																																																																
cisplatine 20mg/m <sup>2</sup> /j																																																																																
Evaluation semaine 6																																																																																
<b>Traitement de consolidation si RC:</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">J43</td><td style="text-align: center;">J44</td><td style="text-align: center;">J45</td><td style="text-align: center;">J46</td><td style="text-align: center;">J47</td><td style="text-align: center;">J50</td><td style="text-align: center;">J51</td><td style="text-align: center;">J52</td> </tr> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td><td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center;">-----</td> </tr> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center;">-----</td> </tr> </table>	J43	J44	J45	J46	J47	J50	J51	J52	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-----								-----																																						
J43	J44	J45	J46	J47	J50	J51	J52																																																																									
----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----																																																																																
X	X	X	X	X	X	X	X																																																																									
X	X	X	X	X	X	X	X																																																																									
-----																																																																																
-----																																																																																
RT 1,5 Gy/j pelvis																																																																																
RT 1,5 Gy/j pelvis																																																																																
RT 1,67 Gy/j tumeur																																																																																
RT 1,67 Gy/j tumeur																																																																																
5-FU 425mg/m <sup>2</sup> /j																																																																																
cisplatine 20mg/m <sup>2</sup> /j																																																																																

<b>Housset (103)</b>	<b>Traitement d'induction :</b>		<b>J1   J2   J3</b>	<b>J15   J16   J17</b>
	RT 3 Gy/j pelvis		X            X	X            X
	RT 3 Gy/j pelvis		X            X	X            X
	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----
	cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----
	<b>Evaluation semaine 6</b>			
	<b>Traitement de consolidation si RC :</b>		<b>J64   J65   J66</b>	<b>J78   J79   J80</b>
	RT 2,5 Gy/j vessie		X            X	X            X
RT 2,5 Gy/j vessie		X            X	X            X	
5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----	
cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----	

<b>Peyromaure (119)</b>	<b>Traitement d'induction:</b>		<b>J1   J2   J3</b>	<b>J15   J16   J17</b>
	RT 3 Gy pelvis		X            X	X            X
	RT 3 Gy pelvis		X            X	X            X
	cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----
	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----
	<b>Evaluation 6 semaines après la fin du traitement d'induction</b>			
	<b>Traitement de consolidation si RC ou RP :</b>		<b>J1   J2   J3</b>	<b>J15   J16   J17</b>
	RT 3 Gy pelvis		X            X	X            X
RT 3 Gy pelvis		X            X	X            X	
cisplatine 15mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----	
5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /j		-----	-----	

Les résultats obtenus avec une association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie hyperfractionnée sont encourageants même si les études portent pour le moment sur de petits effectifs. Les taux de réponse complète histologique varient de 67 à 90% et la survie globale à 3 ans de 59 à 83%. Les non répondeurs au traitement ont une survie trois fois moins élevée comme le démontre Housset (103), élément déjà mis en avant avec les protocoles de conservation faisant appel à de la radiothérapie standard. Les taux de préservation vésicale sont également intéressants avec une survie avec vessie conservée allant de 48 à 78%.

Les protocoles de conservation avec radiothérapie hyperfractionnée devront à l'avenir être entrepris sur des effectifs plus importants afin de confirmer les résultats de ces premières études et d'extraire des facteurs pronostiques comme l'infiltration tumorale ou la réponse complète en cours ou en fin de traitement. L'utilisation de l'hyperfractionnement avec boost concomitant semble prometteur (57).

Tableau 21 : résultats de différentes études de radiochimiothérapie concomitante avec radiothérapie hyperfractionnée

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>Taux de RC après induction</b>	<b>Survie</b>			<b>Survie avec conservation de vessie</b>
Kaufman (134)	34	67%	OS à 3 ans : 83%			à 3 ans : 66%
Hagan (135)	52	74%	OS à 3 ans : 61%			à 3 ans : 48%
Zietman (124)	18	77,8%	OS à 3 ans : 83%			à 3 ans : 78%
Housset (103)	54	74%	OS à 3 ans : 59%	répondeurs: 77%	<i>p</i> : 0,0001	
				non répondeurs: 23%		
Danesi (113)	77	90,3% (en fin de traitement)	OS à 5 ans :	tous les patients : 54,9%	à 5 ans :	tous les patients : 46,6%
				patients en RC : 69,5%		patients en RC : 55,2%
Peyromaure (119)	43	74,4%	DSS à 5 ans : 60%			

OS : survie globale

DSS : survie spécifique

RC : rémission complète

## 11 - Autres facteurs pronostiques

D'autres facteurs pronostiques sont retrouvés dans la littérature mais ont un poids moins important puisqu'ils sont cités de manière inconstante et leur significativité n'est pas toujours démontrée.

L'impact des embolies vasculaires sur la survie, sur l'apparition de métastases et sur le contrôle local n'est pas clairement établi. Ce critère a une valeur péjorative dans les études les plus anciennes (136) mais avec l'amélioration des techniques pour différencier un embole vrai d'une simple rétraction vasculaire, on note une incidence plus faible des embolies vasculaires et leur valeur pronostique est donc plus difficile à démontrer (18).

La présence d'une métaplasie épidermoïde au sein du tissu tumoral aurait une valeur pronostique mineure(18).

## G - Perspectives

De nouvelles drogues cytotoxiques sont à l'étude depuis une dizaine d'années dans de nombreux domaines de la cancérologie et en particulier pour les carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie. Les plus étudiées actuellement sont la gemcitabine et les taxanes (docetaxel et paclitaxel).

Cet engouement pour ces molécules est justifié du fait d'études in vitro et in vivo en monothérapie ayant prouvé leur efficacité anti-tumorale.

### 1 - Efficacité des nouvelles drogues en monothérapie

Cette efficacité est alors toujours étudiée chez des patients atteints d'un carcinome urothélial de vessie localement avancé ou métastatique.

- **La gemcitabine (gemzar®)** est un analogue nucléosidique pyrimidique de synthèse. Sa formule chimique est : 2'2'-difluorodéoxycytidine. Elle est cytotoxique et a un effet radiosensibilisant démontré. Elle inhibe la synthèse de l'ADN grâce à deux métabolites actifs di et triphosphatés (137, 138). Utilisée en monothérapie dans les cancers urothéliaux invasifs, les taux de réponse objective sont compris entre 23 et 38% avec des taux de réponse complète allant de 4 à 13% (81, 82, 139, 140).

- **Le paclitaxel (taxol®)** fait partie de la famille des taxanes, eux-mêmes intégrés à la famille des poisons du fuseau. Il entraîne l'agrégation des microtubules et interfère ainsi avec le transport intracellulaire et la mobilité cellulaire (141). En 1994, l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a publié une étude de phase II mettant en avant une efficacité significative du paclitaxel en monothérapie en première ligne thérapeutique dans les cancers de vessie avancé, avec un taux de réponse globale de 42% dont 27% de rémission complète avec une durée médiane de 7 mois (142). En deuxième ligne thérapeutique, après échec des sels de platine, et en cas d'insuffisance rénale, le paclitaxel offre toujours des résultats intéressants en monothérapie avec 56% de réponse partielle dans l'étude de Dreicer (143).

- **Le docetaxel (taxotère®)** est aussi un poison du fuseau. Il a d'ores et déjà démontré une activité dans de nombreuses tumeurs solides. On retrouve moins d'études avec le taxotère qu'avec le taxol pour les cancers de vessie. De Wit (86) a conduit une étude de phase II chez des patients atteints d'un cancer urothélial métastatique, non traités antérieurement. Le traitement consistait en une perfusion d'une heure toutes les 3 semaines de taxotère à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>. Après deux cycles, une première évaluation avait lieu. Sur 29 patients, 4 ont eu une réponse complète après deux cycles et 5 patients ont eu une réponse partielle. Bien entendu, ces résultats sont préliminaires puisque issus d'une population de faible effectif.

Devant les taux de réponse histologique intéressants obtenus après une monothérapie par un taxane ou par la gemcitabine, ont commencé à apparaître dans la littérature des études de polychimiothérapie intégrant ces nouvelles molécules thérapeutiques. Il s'agit autant d'études de chimiothérapie en cas de cancer localement avancé ou métastatique que d'études de radiochimiothérapie concomitante à visée de préservation d'organe. Deux raisons principales motivent la recherche de nouveaux protocoles thérapeutiques.

Premièrement, la communauté médicale souhaite améliorer les résultats actuels tant pour les schémas de radiochimiothérapie que pour les traitements des cancers métastatiques, et ce, tout en s'efforçant de réduire les toxicités aiguës et tardives. En effet, les schémas de radiochimiothérapie à visée de conservation d'organe donnent les mêmes résultats que les cystectomies totales, ce qui est encourageant mais il n'en reste pas moins que 50% des patients seulement sont en vie à 5 ans (9, 33). La problématique est la même avec les chimiothérapies palliatives : les toxicités qui étaient importantes avec le schéma M-VAC ont été récemment améliorées par l'avènement de l'association gemzar + cisplatine, tout en

gardant des taux de réponse et de survie identiques. Mais ces derniers restent encore faibles avec une médiane de survie globale de 13,8 mois pour le protocole gemzar + cisplatine (85).

Le deuxième avantage à utiliser le gemzar et les taxanes réside dans leur absence de toxicité rénale. De plus il n'est pas nécessaire d'adjoindre à ces chimiothérapies une hyperhydratation. Ainsi, les contre-indications à la chimiothérapie sont réduites. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou cardiaque pourraient à l'avenir bénéficier de chimiothérapies ou radiochimiothérapies concomitantes (144, 145) grâce à des protocoles n'ayant pas recours au cisplatine. Il faudra s'assurer que les nouveaux schémas thérapeutiques offrent au moins les mêmes résultats que ceux utilisés actuellement, sans accroissement des taux de toxicité.

## 2 - Polychimiothérapies avec les nouvelles drogues cytotoxiques dans les cancers de vessie localement avancés ou métastatiques

Avant d'être utilisées dans un cadre adjuvant ou néo-adjuvant, les nouvelles chimiothérapies sont toujours réalisées chez des patients atteints d'une maladie métastatique en cherchant à évaluer leur efficacité, leur tolérance et leur retentissement sur la qualité de vie. Les études de polychimiothérapies concernant les taxanes et la gemcitabine publiées actuellement concernent ainsi des patients avec un cancer de vessie localement avancé ou métastatique.

Mise à part l'étude de Von der Maase (85), toutes les études actuelles sont de phase I ou II. Les taux de réponse complète varient de 7 à 32% selon les auteurs, étude de Li (141) mise à part du fait de nombreuses toxicités. La médiane de survie varie quant à elle de 7 à 24 mois. Pour mémoire, on obtient avec le M-VAC et l'association gemcitabine + cisplatine un taux de réponse complète de 11,9 et 12,2%, et une médiane de survie de 14,8 et 13,8 mois respectivement. Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait d'un manque d'études de phase III.

Les toxicités de polychimiothérapies avec les taxanes ou la gemcitabine sont de mieux en mieux connues avec des toxicités hématologiques sévères de grade 3 ou 4 équivalentes ou inférieures à celles obtenues par les protocoles validés (M-VAC ou CG). Li (141) met en évidence une nouvelle toxicité suite à la combinaison de gemcitabine et paclitaxel : la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec une hypoxémie et un syndrome interstitiel diffus à la radiographie pulmonaire (13,9% de grade 3 sur 36 patients). Il n'y a pas

d'atteinte cardiaque sous-jacente. L'étude de Meluch (90) ne mentionne pas la survenue d'évènement iatrogène de ce type. Le laboratoire Lilly a effectué une étude rétrospective de grande envergure qui ne retrouve de toxicité pulmonaire sévère que dans 0,02 à 0,06% des cas traités par gemzar®. Des études pharmacocinétiques ont permis de montrer que le paclitaxel augmenterait l'accumulation du métabolite actif triphosphaté du gemzar®. En l'absence d'informations plus précises, il est prudent de manier avec précaution une bithérapie associant gemcitabine + paclitaxel (141). Il semblerait que des détresses respiratoires puissent également survenir en cas d'association gemcitabine + docetaxel comme le souligne Dunsford (146).



Polychimiothérapie	Etude	n	Taux de réponse	Survie	Toxicité grades 3 et 4
gemzar + cisplatine	Von der Maase (85)	405	Réponse globale : 54,3% RC : 12,2%	OS à 1 an : 58%	anémie : 27% thrombopénie : 57% neutropénie : 71% sepsis / neutropénie : 2% mucite : 1%
	Lorusso (147)	85	Réponse globale : 44%	Médiane de survie : 49 semaines	thrombopénie : 21% neutropénie : 35%
	Moore (148)	31	Réponse globale : 57%	Médiane de survie : 13,2 mois	thrombopénie : 55% neutropénie : 39%
taxol + cisplatine	Garcia del Muro (149)	38	Réponse globale : 58% RC : 18,4%	Médiane de survie : 10,4 mois	anémie : 7,9% thrombopénie : 2,6% neutropénie : 71% neutropénie fébrile : 13,2% vomissements : 13,2% diarrhée : 10,5% neuropathie : 5,3%
gemzar + carboplatine	Linardou (145)	56	Réponse globale : 36% RC : 9%	Médiane de survie : 7,2 mois OS à 1 an : 26%	anémie : 18% thrombopénie : 16% neutropénie : 27%
gemzar + taxol	Meluch (90)	54	Réponse globale : 54% RC : 7%	Médiane de survie : 14,4 mois OS à 1 an : 57% OS à 2 ans : 25%	anémie : 28% thrombopénie : 13% neutropénie : 46% neutropénie fébrile : 19%
	Li (141)	36	Réponse globale : 69,4% RC : 41,7%	Médiane de survie : 15,8 mois	thrombopénie : 8,9% neutropénie : 36,1% neuropathie : 16,7% toxicité pulmonaire : 13,9%
gemzar + taxotère	Ardavanis (150)	31	Réponse globale : 51,6% RC : 12,9%	Médiane de survie : 15 mois OS à 1 an : 60%	anémie : 6,7% thrombopénie : 4,9% neutropénie : 27,6% neutropénie fébrile : 6,1%
gemzar +carboplatine + taxol	Hussain (151)	49	RC : 32% RP : 36%	Médiane de survie : 14,7 mois OS à 1 an : 59%	anémie : 24,5% thrombopénie : 42,9% neutropénie : 73,5% neutropénie fébrile : 1,4% neuropathie : 8,2% diarrhée : 4,1%
	Lorusso (147)	85	Réponse globale : 43%	Médiane de survie : 61 semaines	thrombopénie : 36% neutropénie : 49%
gemzar +carboplatine + taxol	Hussain (151)	49	RC : 32% RP : 36%	Médiane de survie : 14,7 mois OS à 1 an : 59%	anémie : 24,5% thrombopénie : 42,9% neutropénie : 73,5% neutropénie fébrile : 1,4% neuropathie : 8,2% diarrhée : 4,1%

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

OS : survie globale

Tableau 22 : résultats des polychimiothérapies en situation métastatique ou localement avancé

### 3 - Nouvelles molécules et radiochimiothérapie concomitante à visée de préservation

Il ne s'agit ici encore que d'études préliminaires de phase I ou II ayant pour but de démontrer la faisabilité d'une radiochimiothérapie à base de taxane ou gemcitabine. Les résultats en terme de réponse histologique, de contrôle local et de survie ne sont que des indications. La gemcitabine et les taxanes ont un effet radiosensibilisant. Il est donc primordial de connaître les doses limitantes de chimiothérapie qui peuvent être administrées en même temps qu'une radiothérapie externe, afin de limiter les toxicités.

#### a - Radiothérapie + gemcitabine

Plusieurs études avec escalade de dose tentent de définir le meilleur schéma d'utilisation de la gemcitabine au cours d'une radiothérapie externe.

Sangar (138) publie une étude de phase I portant sur 8 patients traités par radiothérapie hypofractionnée (52,2 Gy en 20 fractions soit 4 semaines) et gemcitabine à dose progressivement croissante d'un patient à l'autre, une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. L'auteur recommande une dose de gemzar de 100 mg/m<sup>2</sup> par semaine, avec une dose maximale tolérée de 150 mg/m<sup>2</sup>. Trois mois après cette radiochimiothérapie, un bilan d'évaluation conclut que 7 des 8 patients sont en rémission complète.

Certains auteurs combinent radiothérapie journalière et perfusion bihebdomadaire de gemcitabine, comme le fit Herman chez 24 patients, dont 23 d'entre eux avaient bénéficié d'une RTUV initiale. La radiothérapie était de 2 Gy par fraction, une fraction par jour, 5 jours par semaine pendant 6 semaines. Les perfusions de gemzar avaient lieu sur 30 minutes, les lundis et jeudis, pendant les 6 semaines de la radiothérapie. Les doses de gemzar sont progressivement augmentées avec l'inclusion de nouveaux patients, allant de 10 à 33 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine. Ce protocole a été bien toléré, avec une excellente compliance et sans perte en qualité de vie.

L'équipe de Kent utilisa le même schéma thérapeutique que Herman, avec une ascension progressive des paliers de gemzar bihebdomadaire : 10, 20, 27, 30 puis 33 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine. La dose maximale tolérée de gemzar est de 27 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine. La limitation de dose est due le plus souvent à une élévation du taux sérique des enzymes hépatiques, sans que la raison en soit connue. Sur 23 patients évaluables, 65% sont en vie avec vessie intacte et sans signe de récurrence avec un suivi médian de 43 mois.

#### b - Radiothérapie + gemcitabine + cisplatine

L'étude de Caffo (137) est la première associant la gemcitabine et le cisplatine avec une radiothérapie externe, ceci après RTUV, dans le cadre de la préservation d'organe en cas de cancer de vessie invasif non métastatique. Elle porte sur 16 patients. Après RTUV, débute une radiochimiothérapie concomitante avec :

- une radiothérapie à 54 Gy
- cisplatine à  $100 \text{ mg/m}^2$  à J1 et J22
- gemcitabine à J1, J8, J15 à raison de 2 cycles, en dose progressivement croissante de 200 à  $500 \text{ mg/m}^2$ .

La dose limitante de gemzar est évaluée à  $400 \text{ mg/m}^2$ . A  $500 \text{ mg/m}^2$ , est rapporté un cas de perforation digestive. D'après les échelles de qualité de vie utilisées dans cette étude, ce schéma thérapeutique a un faible impact sur la perception subjective de la qualité de vie. Par contre on note une baisse de la qualité fonctionnelle vésicale, alors que les qualités fonctionnelles rectale et sexuelle ne sont pas touchées par ce traitement.

#### c - Radiothérapie + paclitaxel + cisplatine

Dunst (152) a publié des résultats préliminaires portant sur 7 patients atteints d'un carcinome urothélial de vessie localement avancé, traités par une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine  $25 \text{ mg/m}^2/\text{j}$  de J1 à J5 et de paclitaxel à des doses variant de 25 à  $35 \text{ mg/m}^2$ , deux fois par semaine. Une toxicité cutanée inguinale de grade 3 est notée ainsi qu'une toxicité digestive de grade 3. L'auteur conclut que l'utilisation du paclitaxel est prometteuse et pourrait s'envisager sans cisplatine chez des patients insuffisants rénaux.

#### d - Radiothérapie + paclitaxel + carboplatine

L'étude de Nichols (144) porte sur 8 patients atteints d'un cancer infiltrant de vessie et traités par radiochimiothérapie concomitante à visée de préservation. Le pelvis reçoit 39,6 à 41,1 Gy, et la vessie 64,8 à 68,4 Gy. Le carboplatine est délivré avec une AUC (aire sous la courbe) à 7 à J1, et le paclitaxel à la dose de  $150 \text{ mg/m}^2$  à J1. La reprise de la chimiothérapie a lieu à J22, le temps de la radiothérapie. Il n'y pas eu de toxicités sévères aiguës ou tardives hormis une toxicité digestive de grade 3 chez un patient qui avait reçu une dose supérieure de paclitaxel ( $225 \text{ mg/m}^2$ ). La survie sans récurrence à 2 ans est de 43% mais ce taux n'est pas parlant puisqu'il est calculé sur seulement 8 sujets.

## e - Radiothérapie + docetaxel + cisplatine

L'équipe grecque de Varveris (153) a proposé une association de taxotère et cisplatine de façon concomitante à une radiothérapie externe chez 42 patients atteints d'un cancer de vessie infiltrant. Chaque drogue était administrée deux fois par semaine, de manière intercalée, le cisplatine à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> et le docetaxel à raison de 40 mg/m<sup>2</sup>. La radiothérapie était journalière, 1,8 à 2 Gy par fraction pour atteindre 68 à 74 Gy sur le lit tumoral. La survie globale évaluée sur 37 patients est de 78,5% pour un suivi médian de 25,04 mois. Les toxicités hématologiques relevées sont : 8,1% de neutropénies fébriles et 21,62% de thrombopénies de grade 1 à 3. Les doses de taxotère ont parfois dû être réduites du fait d'effets indésirables comme des réactions d'hypersensibilité, des oedèmes périphériques, des myalgies ou arthralgies (le plus souvent de grade 1 ou 2).

## H - Conclusion

Nous voyons que la radiochimiothérapie concomitante pour les tumeurs infiltrantes de vessie se tourne à l'avenir vers de nouvelles techniques de radiothérapie externe et vers l'emploi d'agents cytotoxiques récemment mis sur le marché ; reste à en définir les modalités pratiques et les indications.

La radiochimiothérapie 'classique', à base de cisplatine et de radiothérapie normofractionnée, a d'ores et déjà fait la preuve de son efficacité anti-tumorale tant en terme de réponse histologique que de survie ou bien encore de préservation d'organe, avec des toxicités à court et long terme acceptables.

Il faut garder à l'esprit que seul un patient sur deux est en vie à cinq ans, ce qui doit nous inciter à persévérer dans l'élaboration de nouveaux schémas thérapeutiques afin d'offrir aux patients toujours plus de chances de survie et de conservation d'organe.

## I - Introduction

Le traitement de référence des carcinomes urothéliaux infiltrants reste à ce jour chirurgical avec une cystoprostatectomie totale chez l'homme et une pelvectomie antérieure chez la femme. Mais de nombreux patients (50 à 70% des cancers infiltrants) ne peuvent bénéficier de ce traitement chirurgical optimal soit du fait de contre-indications médicales par tares associées, soit par l'impossibilité de réaliser une exérèse carcinologique complète (25). D'autre part, après chirurgie, la moitié des patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant vont présenter une dissémination métastatique précoce ayant pour conséquence une survie globale à 5 ans de l'ordre de 50% (7, 14). Enfin, la chirurgie entraîne une amputation d'organe avec un retentissement urinaire et sexuel important, même si de nombreux progrès de reconstruction améliorent la qualité de vie, en particulier grâce à la réalisation de vessies orthotopiques.

Pour ces trois raisons, chirurgie refusée dans la moitié des cas, risque de décès de 50% dès les 5 premières années, et amputation, de nouvelles armes thérapeutiques se sont progressivement développées ayant pour objectifs principaux l'amélioration de la survie et la préservation de vessie. La radiochimiothérapie concomitante est devenue une alternative thérapeutique en cas de chirurgie non réalisable ou bien en cas de souhait du patient de conserver sa vessie. Après résection tumorale trans-urétrale la plus complète possible, la radiochimiothérapie à base de sels de platine semble donner les mêmes taux de contrôle local et de survie que les traitements chirurgicaux bien qu'aucune étude prospective n'ait comparé par randomisation ces deux techniques. Le traitement par radiochimiothérapie concomitante permet d'obtenir un taux de contrôle local à 5 ans de 40 à 70% (25, 116), un taux de survie globale de 47 à 63% à 5 ans (6, 117), et enfin un taux de survie à 5 ans avec conservation de vessie de 40 à 55% (2, 113).

Nous avons souhaité réaliser une étude rétrospective sur 44 patients traités par radiochimiothérapie à visée de préservation entre 1997 et 2003, afin d'évaluer si les résultats obtenus au centre anti-cancéreux de Lorraine étaient superposables à ceux de la littérature. Les objectifs principaux sont l'évaluation du taux de rémission complète histologique, la survie globale, la survie avec conservation vésicale et l'intérêt de la cystectomie de rattrapage. Les objectifs secondaires sont la survie spécifique, la survie sans récurrence et les taux de toxicités aiguës et tardives.

Enfin, les études prospectives comportent toujours des biais de sélection du fait de critères d'inclusion sélectifs. Par cette étude rétrospective effectuée dans un cadre clinique, nous avons également voulu savoir si une radiochimiothérapie concomitante de préservation de vessie pouvait être proposée au quotidien à la majorité des patients souffrant d'un carcinome urothélial infiltrant de vessie.

## II - Patients et méthodes

### A - Patients

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 2003, 45 patients, 31 hommes et 14 femmes ont bénéficié d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante mais seulement 44 dossiers, 31 hommes et 13 femmes ont été retenus pour cette étude ne sélectionnant que les carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie. En effet nous n'avons pas pris en compte le dossier d'une patiente traitée par radiochimiothérapie concomitante puisque l'analyse anatomopathologique de la biopsie vésicale conclut à un carcinome à petites cellules. Ce cancer a été traité par chimiothérapie seule puis par radiochimiothérapie à base de cisplatine + VP16, drogues jugées efficaces dans les carcinomes à petites cellules. Sur les 44 patients retenus, quatre d'entre eux n'ont pas reçu le traitement par radiochimiothérapie concomitante au centre anti-cancéreux de Nancy mais dans les services d'oncologie de Metz, Thionville et Epinal. Nous les avons intégrés dans l'étude puisque un avis thérapeutique avait été donné par les oncologues nancéens.

Parmi les 44 patients inclus dans l'étude, 25 d'entre eux sont considérés comme opérables mais ont refusé la cystectomie totale de première intention. En cas de rémission incomplète ou de rechute locorégionale, le traitement de deuxième ligne à proposer est la cystectomie totale. Les 19 patients restants sont dits inopérables, soit par contre-indication chirurgicale ou médicale pour 17 d'entre eux, soit par refus définitif de toute intervention chirurgicale pour 2 patients.

La radiochimiothérapie fut précédée d'une résection trans-urétrale de vessie (RTUV) dans 88,6% des cas, dont 52,3% de RTUV complète.

L'âge médian est de 67,5 ans [51,2 - 81,05 ans]. Le statut de performance selon les critères de l'OMS est compris entre 0 et 2. On note une répartition inégale et statistiquement significative des patients selon l'état général ( $p=0,005$ ), avec davantage de patients en OMS 0 dans le groupe opérable, et davantage de patients avec un OMS 2 dans le groupe inopérable.

D'après la classification TNM, l'inclusion comprend des tumeurs T2a à T4, N0 à N2.

Un patient sur 44 est classé Tx. On retrouve 63,6% (28/44) des tumeurs classées pT2 ou pT2 minimum, 18,2% (8/44) de pT3 ou pT3 minimum et 15,9% (7/44) de pT4. La répartition tumorale est déséquilibrée entre les deux groupes : 7 patients sur 8 classés pT3 ou pT3 minimum font partie du groupe opérable, et les 7 patients pT4 sont considérés comme inopérables. Cette inégalité de répartition est statistiquement significative ( $p=0,004$ ).

L'évaluation du statut ganglionnaire résulte de l'examen scanographique ou d'une analyse histologique ganglionnaire en cas de laparotomie en vue d'une cystectomie n'ayant pas été réalisée du fait d'un curage ganglionnaire positif. On note que 79,5% (35/44) des patients sont classés N0 initialement, 6,8% (3/44) N1, et 13,6% (6/44) N2. Tous les patients N1 sont opérables et 5 patients sur 6 N2 sont inopérables.

Seul un patient est connu pour avoir, au diagnostic, une localisation métastatique non ganglionnaire au niveau osseux ischio-pubien. Cette métastase est intégrée dans les champs d'irradiation.

Selon les caractéristiques cytonucléaires de la tumeur, on dénombre 14,6% (6/42) de tumeurs de grade II et 85,7% (36/42) de grade III. Deux données sont manquantes.

En cystoscopie, la tumeur vésicale est unifocale dans 71,4% (30/42) des cas et bi ou plurifocale pour 23,8% (10/42) des patients. Deux patients (4,8%) présentent un envahissement diffus de la vessie. La localisation la plus fréquente, qu'elle soit seule ou accompagnée d'autres lésions, correspond aux faces latérales de la vessie : 31 patients sur 44 sont au moins porteurs d'une lésion cancéreuse infiltrante d'une face latérale vésicale.

Le carcinome urothélial infiltrant est associé à du carcinome in situ (CIS) dans 17,5% des cas (7/40). Sur 21 comptes-rendus histologiques précisant la présence ou non d'embolies vasculaires, leur recherche est positive dans 57,2% des cas.

Sur 43 données précisées, une hydronéphrose initiale est retrouvée chez 17 patients (6 patients opérables et 11 patients inopérables), soit 39,5% de la population étudiée. Elle est unilatérale chez 12 patients et bilatérale chez 5 d'entre eux.



Ces résultats sont récapitulés dans le tableau n°23, et organisés selon les groupes opérables ou inopérables.

Tableau 23 : description de la population étudiée

	Opérables		Inopérables		Total	
Hommes	19	76%	12	63,2%	31	70,5%
Femmes	6	24%	7	36,8%	13	29,5%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>56,8%</b>	<b>19</b>	<b>43,2%</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>
Age médian	64,2 ans [51,2-79,5]		69,8 ans [55,4-81,1]		66,7 ans [51,2-81,1]	
OMS					Données manquantes : 2	
0	11	45,8%	1	5,6%	12	28,6%
1	11	45,8%	10	55,6%	21	50%
2	2	8,3%	7	38,9%	9	21,4%
Qualité RTUV initiale						
Complète	15	60%	8	42,1%	23	52,3%
Incomplète	10	40%	11	57,9%	21	47,7%
Catégorie T						
Tx	1	4%	0	0%	1	2,3%
pT2 ou pT2 min	17	68%	11	57,9%	28	63,6%
pT3 ou pT3 min	7	28%	1	5,3%	8	18,2%
pT4	0	0%	7	36,8%	7	15,9%
Catégorie N						
N0	21	84%	14	73,7%	35	79,6%
N1	3	12%	0	0%	3	6,8%
N2	1	4%	5	26,3%	6	13,6%
M0	25	100%	18	94,7%	43	97,7%
M1	0	0%	1	5,3%	1	2,3%
Grade histologique					Données manquantes : 2	
Grade II	4	16%	2	11,8%	6	14,3%
Grade III	21	84%	15	88,2%	36	85,7%
Unifocalité	18	72%	12	70,6%	30	71,4%
Plurifocalité	7	28%	3	17,6%	10	23,8%
Vessie totale	0	0%	2	11,8%	2	4,8%
CIS					Données manquantes : 4	
Présence	4	18,2%	3	16,7%	7	17,5%
Absence	18	81,8%	15	3,3%	33	82,5%
Hydronéphrose					Donnée manquante : 1	
Unilatérale	4	6,7%	8	42,1%	12	27,9%
Bilatérale	2	8,3%	3	15,8%	5	11,6%
Absence	18	24%	8	42,1%	26	60,5%

## B - Méthodes

La condition sine qua non à la réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante est le résultat anatomopathologique des biopsies obtenues par RTUV : il doit s'agir d'un carcinome urothélial infiltrant de la vessie. Sont donc exclus les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et toute autre histologie plus rare comme les carcinomes à petites cellules comme ce fut le cas pour une patiente. Les tumeurs qui n'envahissent pas le détrusor ne sont également pas prises en compte, c'est-à-dire les tumeurs Ta, T1 et les CIS isolés.

Sur les 44 patients, 11 ont participé à un protocole d'étude multicentrique prospectif de la qualité de vie, protocole établi par le GETUG. L'obtention de leur consentement éclairé écrit était indispensable à leur inclusion.

- L'évaluation pré thérapeutique comporte une cystoscopie descriptive des lésions en précisant le siège, la forme, les dimensions, le nombre des lésions. Elle doit être exhaustive. Une cytologie urinaire peut accompagner cet examen. Le diagnostic est posé par l'analyse histologique des copeaux de paroi vésicale obtenus grâce à la résection trans-urétrale de vessie pour laquelle l'urologue doit s'efforcer d'être le plus carcinologique possible et doit préciser l'envahissement musculaire macroscopique. De plus, il doit être indiqué si cette RTUV est macroscopiquement complète ou non. Elle fut complète chez 52,3% des patients.

Un scanner abdominopelvien permet de rechercher une hydronéphrose et aide à la stadification TNM en recherchant un envahissement tumoral au-delà de la graisse péri-vésicale et une atteinte ganglionnaire. Une radiographie pulmonaire et, de préférence, un scanner thoracique complètent ce bilan radiologique. La scintigraphie osseuse fait partie du bilan pré thérapeutique.

Un bilan biologique évaluant les fonctions rénales et hépatiques ainsi qu'un hémogramme permettent d'éliminer ou de poser des contre-indications à l'utilisation de certains agents cytotoxiques comme le cisplatine par exemple.

Enfin, l'évaluation de la qualité de vie et des fonctions urinaire, rectale et sexuelle est recommandée avant de débiter le traitement.

L'évaluation d'une atteinte tumorale ganglionnaire est scanographique, mais trois patients ont eu une évaluation histologique lors d'un curage ganglionnaire qui aurait dû se poursuivre par une cystectomie ; mais du fait de métastases ganglionnaires histologiquement prouvées (2 patients/3) ou d'un blindage pelvien (1/3), la cystectomie n'a pas eu lieu.

- Après RTUV, une radiochimiothérapie concomitante a lieu. Le délai médian entre la RTUV et le début du traitement médical est de 12,07 semaines [3,57-40] avec une médiane de 11,57 semaines pour les patients opérables et 12,57 semaines pour les inopérables. Ces délais sont longs par rapport aux recommandations actuelles de la littérature.

Le traitement est identique dans les deux groupes, la seule différence réside dans le planning d'évaluation.

- Dans le groupe inopérable, une seule évaluation a lieu à la fin du traitement, avec une moyenne de 53,5 jours suivant la fin de la radiochimiothérapie.

- Dans le groupe opérable, une première évaluation se fait 15 jours (21 jours au plus tard) après la délivrance des 45 premiers Gy et des deux premiers cycles de chimiothérapie avec un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une cystoscopie avec biopsies de la zone tumorale initiale et biopsies à distance. En cas de réponse complète, la radiochimiothérapie se poursuit ; elle est à reprendre dans les 8 jours qui suivent l'évaluation. En cas de réponse partielle ou de progression, la cystectomie totale est proposée et recommandée en dehors de l'apparition de contre-indications.

- Voici la définition de la *réponse complète clinique* d'après Sternberg, publiée en 1995 (154) : 'preuve clinique de la disparition de toute tumeur à l'examen clinique, radiologique, cytologique et cystoscopique à la fois visuelle et biopsique par RTUV, incluant la disparition de CIS. En cas de chirurgie, on ne peut parler de réponse complète pathologique qu'après examen de la pièce de cystectomie et des ganglions.'

- La radiothérapie externe comporte l'irradiation des ganglions pelviens iliaques externes et internes bilatéraux à la dose la plus fréquente de 45 Gy, et l'irradiation de la vessie à la dose la plus courante de 63 Gy. En cas d'adénopathies pathologiques, une dose de 60 Gy est autorisée sur un volume limité.

L'irradiation pelvienne et le complément vésical sont réalisés avec 4 faisceaux orthogonaux chez un patient en décubitus dorsal, vessie vide.

Les limites pelviennes sont :

- limite supérieure : vertèbres sacrées S1-S2
- limite inférieure : bord inférieur des trous obturateurs ou les tubérosités ischiatiques en cas d'atteinte du col vésical ou de l'urètre
- latéralement : 2 cm en dehors du cadre osseux
- limite antérieure : 1,5 cm en avant de la vessie (repérage initial sur vessie opacifiée)
- limite postérieure : au moins 1,5 cm en arrière de la vessie

Les limites lors du complément vésical sont de 1,5 cm de marge autour de la vessie et de toute tumeur extra vésicale.

• La chimiothérapie est soit une monothérapie soit une bithérapie. La majorité des patients opérables (72%) ont reçu une association cisplatine + 5-FU. Et 63,2% des patients inopérables ont reçu du carboplatine en monothérapie. Les différentes chimiothérapies administrées sont résumées dans le tableau n° 3.

De nombreuses variations de dose ont eu lieu selon l'état clinique initial du patient, ses résultats biologiques ainsi que la tolérance au cours du traitement. Les doses de chimiothérapie citées ci-dessous sont les doses théoriques :

- cisplatine : 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4
  - 5-FU : 600mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4, en perfusion continue
  - carboplatine : AUC 4 à J1
- } aux semaines 1,4 et 7ou 8

Tableau 24 : répartition des patients selon la chimiothérapie délivrée

	<b>Opérables</b>		<b>Inopérables</b>		<b>Total</b>	
Protocole de chimio						
cisplatine + 5-FU	18	72%	1	5,25%	19	43,2%
cisplatine seul	3	12%	5	26,3%	8	18,2%
carboplatine seul	3	12%	12	63,2%	15	34%
carboplatine + 5-FU	1	4%	0	0%	1	2,4%
Dose cumulée médiane						
cisplatine	360 mg		357,5 mg		360 mg	
carboplatine	935 mg		970 mg		970 mg	
5-FU	12200 mg		11600 mg		12000 mg	

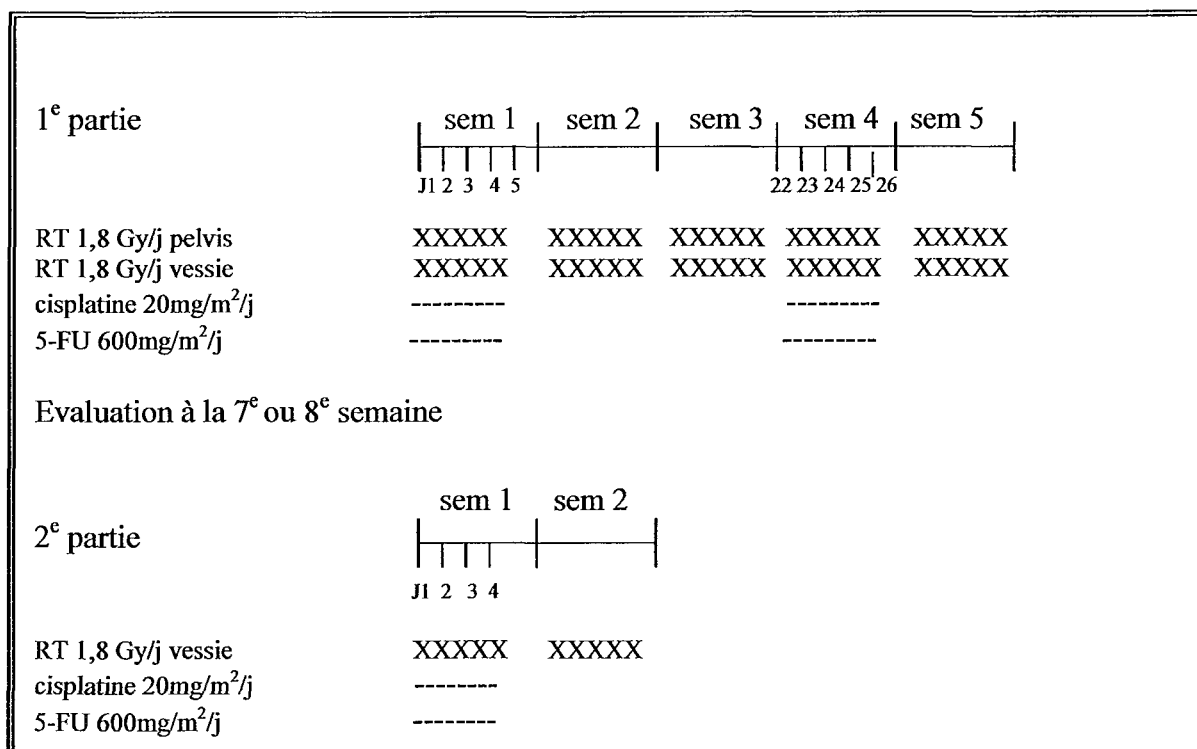
Le protocole de chimiothérapie d'un patient n'est pas intégré dans le tableau car il a reçu d'abord du cisplatine en monothérapie puis du carboplatine seul.

Tableau 25 : répartition dans la population des administrations de chaque drogue cytotoxique

	Opérables		Inopérables		Total	
Cisplatine	20	80%	6	31,6%	26	59,1%
Carboplatine	4	16%	12	63,2%	16	36,4%
5-FU	18	72%	1	5,2%	19	43,2%

A noter que tous les patients inopérables ont été traités par monochimiothérapie durant l'irradiation externe.

Le schéma théorique avec cisplatine + 5-FU pour les patients opérables est le suivant :



- L'évaluation en fin de traitement est accomplie théoriquement 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie. Dans le groupe des patients opérables, le délai médian entre la fin du traitement et l'évaluation post-thérapeutique est de 46 jours; il est de 53,5 jours pour les patients jugés inopérables. Cette évaluation doit comporter un examen clinique approfondi et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La cytologie urinaire est conseillée mais est rarement faite en pratique. Et enfin, l'examen d'évaluation clef repose sur la cystoscopie vésicale avec biopsies du lit tumoral initial et biopsies à distance.

Puis un suivi régulier clinique, scanographique et cystoscopique s'impose devant le risque de récurrence locorégionale et de survenue de métastases à distance. Les pratiques nancéennes de suivi des patients atteints d'un carcinome infiltrant de vessie traité par radiochimiothérapie concomitante reposent sur les données de la littérature qui conseille un suivi par cystoscopie et par scanner tous les 3 ou 6 mois les deux premières années puis une fois par an, voire tous les 6 mois (3, 25). Le risque de récurrence locale infiltrante après RC varie de 15 à 30% et la majorité de ces récurrences surviennent dans les deux premières années (26) d'où la nécessité d'un suivi rapproché initialement. Des récurrences infiltrantes tardives ou des deuxièmes tumeurs superficielles se voient même au-delà de 10 ans ce qui justifie un suivi endoscopique prolongé (3, 26).

Les effets secondaires aigus sont appréciés selon les critères OMS et l'échelle du RTOG (annexes 1). Les effets secondaires tardifs sont évalués, quant à eux, par l'échelle SOMA-LENT (annexes 2) (155). Les 11 patients inclus dans le protocole GETUG ont eu une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire d'évaluation QLQ-30 de l'EORTC (156), lui-même complété par des questions spécifiques sur la fonction urinaire (annexes 3).

### III - Résultats

Les probabilités de contrôle local et de survie sont calculées par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche de différence entre les groupes de patients opérables et inopérables est faite par le test statistique du log-rank.

Le suivi médian est de 24,8 mois [6,97-76,71] pour les patients opérables et de 14,45 mois [2,5-77,17] pour les patients inopérables.

#### A - Faisabilité du traitement

##### 1 - Radiothérapie

Les tableaux 26A et 26B permettent de visualiser la répartition des doses d'irradiation selon chaque sous-groupe de patients.

##### a - Patients opérables

En cas de RC à 45 Gy, la dose maximale délivrée sur T a été de 67 Gy. Pour l'irradiation ganglionnaire, un patient a reçu 50 Gy. Un autre patient a reçu 45 Gy au niveau des ganglions pelviens et 63 Gy sur les chaînes ganglionnaires iliaques externes du fait d'une forte suspicion d'atteinte ganglionnaire au scanner.

Sur les 7 patients non en RC à 45 Gy, six ont bénéficié du traitement optimal avec 45 Gy sur T et N sauf un qui n'a pas eu d'irradiation ganglionnaire. Le dernier patient a reçu 63 Gy sur T et N malgré l'absence de RC à mi-parcours car il ne persistait alors que du carcinome in situ, il pouvait ainsi être considéré comme bon répondeur.

##### b - Patients inopérables

La dose maximale délivrée a été de 65 Gy sur T et 50 Gy sur N.

Tableau 26A : répartition des doses d'irradiation chez les patients opérables

<b>Sur les 25 patients opérables</b>				
	RC ou absence d'évaluation à 45 Gy		Absence de RC à 45 Gy	
Dose sur T	63 Gy ou +	16	45 Gy ou +	7
	entre 60 et 62 Gy	2	< 45 Gy	0
	total	18	total	7
Dose sur N	45 Gy ou +	17	45 Gy ou +	6
	0 Gy	1	0 Gy	1
	total	18	total	7

Tableau 26B : répartition des doses d'irradiation chez les patients non opérables

<b>Sur les 19 patients inopérables</b>			
Dose sur T	63 Gy ou +		13
	57 à 62 Gy		4
	45 Gy		1
	total (1 donnée manquante)		18
Dose sur N	45 Gy ou +		17
	0 Gy		1
	total (1 donnée manquante)		18

## 2 - Chimiothérapie

En ce qui concerne la chimiothérapie, 18 patients opérables sur 25 (72%) ont reçu un traitement par association cisplatine + 5-FU et 12 patients inopérables sur 19 (63,2%) ont été traités avec du carboplatine en monothérapie. Les autres protocoles de chimiothérapie et leur distribution dans la population sont résumés dans le tableau n°24. Les tableaux 27A et 27B reflètent la distribution du nombre de cures de chimiothérapie dans la population globale et chez les patients opérables.



Tableau 27A : répartition des patients selon le nombre de cycles de chimiothérapie administrés

	<b>Opérables</b>		<b>Inopérables</b>		<b>Total</b>	
Nombre de cures reçues						
2 cures	8	19,05%	4	9,5%	12	28,55%
3 cures	16	38,1%	13	30,95%	29	69,05%
6 x 1 cure hebdomadaire (40 mg/m <sup>2</sup> /semaine)	1	2,4%	0	0%	1	2,4%
Total (2 données manquantes)	25	59,55%	17	40,45%	42	100%

Nous ne connaissons pas le nombre de cures de chimiothérapie pour deux patients qui ont reçu leur traitement en dehors du centre Aléxis Vautrin. Au minimum, deux cures de chimiothérapie ont été délivrées, avec dose pleine ou réduite.

#### a - Patients opérables

Huit patients opérables n'ont reçu que 2 cures de chimiothérapie. Sur ces 8 patients, six ont bénéficié d'un traitement de première partie complet avec deux cures de chimiothérapie et une irradiation à 45 Gy, mais ils n'étaient pas en rémission complète histologique lors du bilan à mi-parcours. La radiochimiothérapie concomitante n'a donc pas été arrêtée en raison d'une toxicité mais par absence d'efficacité suffisante. Deux patients opérables mis en rémission complète lors du bilan intermédiaire n'ont pas reçu la troisième cure de chimiothérapie du fait d'une toxicité hématologique pour l'un (neutropénie de grade 4 et thrombopénie de grade 3), et d'une co-morbidité pour l'autre (thrombose veineuse profonde et découverte d'une artérite des membres inférieurs). Ces deux patients ont pu bénéficier de la totalité de la radiothérapie externe.

Sur les 17 patients ayant bénéficié de trois cycles classiques (ou 6 cures hebdomadaires) de chimiothérapie, 4 n'ont pas eu d'évaluation intermédiaire et 12 étaient en RC à 45 Gy. Un patient a bénéficié des 3 cures en l'absence de RC à 45 Gy car l'analyse histologique lors de cette évaluation intermédiaire n'a mis en évidence que du carcinome in situ (tableau 27B).

27B : nombre de cures de chimiothérapie selon le statut à l'évaluation à 45 Gy chez les patients opérables

<b>Chimiothérapie chez les patients opérables</b>				
	RC à 45 Gy	Absence de RC à 45 Gy	Absence d'évaluation à 45 Gy	Total
2 cures	2	6	0	8
3 ou 6 cures	12	1	4	17
Total	14	7	4	25

#### b - Patients inopérables

Enfin, sur les 12 patients n'ayant reçu que deux cycles de chimiothérapie, quatre étaient considérés comme inopérables ; et le traitement a dû être stoppé précocement soit du fait d'une altération de l'état général dans un cas, soit du fait de toxicités digestives et /ou hématologiques de grade 2 ou 3.

### 3 - Radiochimiothérapie concomitante

#### a - Patients opérables

Tableau 28 : répartition des doses de radiochimiothérapie chez les patients opérables

	RC à 45 Gy	Absence de RC à 45 Gy	Pas d'évaluation à 45 Gy	
3 CT + 60 Gy min sur T + 45 Gy min sur N	11	0	4	
3 CT + 60 Gy min sur T absence RT sur N	1	0	0	
2 CT + 45 Gy min sur T + 45 Gy min sur N	2	6	0	
2 CT + 45 Gy min sur T absence RT sur N	0	1	0	
Total	14	7	4	25

Les deux patients en RC à 45 Gy n'ayant reçu que deux cures de chimiothérapies, ont bénéficié d'une irradiation complète avec 45 Gy sur N, et 63 ou 66,6 Gy sur T. La chimiothérapie n'a pas été complète chez ces deux malades à cause d'effets toxiques de la chimiothérapie ou de co-morbidité, comme signalés ci-dessus.

Rappelons également qu'un des patient non évalué à mi-parcours a été traité avec un protocole de chimiothérapie différent, à raison de cisplatine hebdomadaire pendant 6 semaines, 40 mg/m<sup>2</sup>/semaine.

#### b - Patients inopérables

Tableau 29 : répartition des doses de radiochimiothérapie chez les patients inopérables

	<b>RT complète : au moins 57 Gy sur T et 45 Gy sur N</b>	<b>RT incomplète</b>	
2 cures de chimiothérapie	3	1	
3 cures de chimiothérapie	12	1	
Total (2 données manquantes)	15	2	17

Les deux radiothérapies incomplètes sont : une absence d'irradiation ganglionnaire dans un cas, une irradiation tumorale limitée à 45 Gy dans l'autre cas.

Trois patients ont bénéficié d'une radiothérapie complète avec chimiothérapie incomplète, soit du fait d'une altération de l'état général (1cas), soit du fait de toxicités hématologiques et digestives de grade 2 ou 3.

#### B- Toxicités aiguës (tableau 30)

Nous ne possédons pas le relevé de toxicité pour trois patients traités en dehors du centre. Les toxicités aiguës hématologiques sont donc relevées chez 41 patients. Par contre les toxicités non hématologiques sont relevées chez 28 patients uniquement car elles n'ont pas été retrouvées décrites chez les 13 autres.

- On dénombre huit neutropénies de grade 1 (19,5%), cinq de grade 2 (12,2%), quatre de grade 3 (9,7%) et deux de grade 4 (4,9%). Aucun choc septique n'est à déplorer.

- Cinq thrombopénies de grade 1 sont retrouvées (12,2%) et six malades ont présenté une thrombopénie de grade 3 (14,6%).

- On retrouve dix-neuf anémies de grade 1 (46,3%), sept de grade 2 (17,1%), et une de grade 3 (2,4%).

- En ce qui concerne les diarrhées, on note : un cas de grade 1 (3,6%), onze grade 2 (39,3%) et un grade 3 (3,6%).

- Pour les nausées et vomissements, on recense trois cas de grade 1 (10,7%), six grade 2 (21,4%) et un grade 3 (3,6%).

- Des cystites aiguës de grade 2 ou 3 ont touché quatre patients (14,3%). Une sténose urétrale est apparue deux mois après la fin du traitement.

- Et enfin, un patient a présenté une insuffisance rénale aiguë (3,6%) ; de ce fait son traitement initial par cisplatine a dû être remplacé par le carboplatine.

	<b>Opérables</b>	<b>Inopérables</b>	<b>Total</b>	
<b>Neutropénie</b>				
grade 0	12	10	22	53,7%
grade 1	5	3	8	19,5%
grade 2	3	2	5	12,2%
grade 3	2	2	4	9,7%
grade 4	2	0	2	4,9%
total	24	17	41	100%
<b>Thrombopénie</b>				
grade 0	19	11	30	73,2%
grade 1	2	3	5	12,2%
grade 2	0	0	0	0%
grade 3	3	3	6	14,6%
grade 4	0	0	0	0%
total	24	17	41	100%
<b>Anémie</b>				
grade 0	10	4	14	34,2%
grade 1	12	7	19	46,3%
grade 2	2	5	7	17,1%
grade 3	0	1	1	2,4%
grade 4	0	0	0	0%
total	24	17	41	100%
<b>Diarrhées</b>				
grade 0	8	7	15	53,5%
grade 1	0	1	1	3,6%
grade 2	9	2	11	39,3%
grade 3	0	1	1	3,6%
grade 4	0	0	0	0%
total	17	11	28	100%
<b>Nausées/Vomissements</b>				
grade 0	12	6	18	64,3%
grade 1	1	2	3	10,7%
grade 2	3	3	6	21,4%
grade 3	1	0	1	3,6%
grade 4	0	0	0	0%
total	17	11	28	100%
<b>Cystite</b>				
grade 0	14	10	24	85,7%
grade 2 ou 3	3	1	4	14,3%
grade 4	0	0	0	0%
total	17	11	28	100%
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>	0	1	1 sur 28	3,6%

Tableau 30 : différentes toxicités aiguës selon les deux groupes de patients étudiés

## C - Réponse histologique initiale

### 1 - Patients opérables

- Sur les 25 patients opérables, 4 n'ont pas eu d'évaluation après 45 Gy de traitement par radiothérapie et deux cures de chimiothérapie. L'un de ces quatre patients a eu une évaluation à 45 Gy par une IRM pelvienne mais sans cystoscopie. Sur les 21 patients opérables ayant bénéficié d'une évaluation à 45 Gy, 14 étaient en rémission complète histologique soit 66,7% des 21 patients, et 7 ne l'étaient pas (33,3%). Sur ces sept patients, quatre ont subi une cystectomie totale de rattrapage suivant l'arrêt de la radiochimiothérapie concomitante dans les deux mois maximum ; ce délai variant de 31 à 61 jours. Trois cystectomies n'ont pas eu lieu pour des raisons différentes :

- Un patient a présenté une progression ganglionnaire à la bifurcation iliaque au cours de la radiochimiothérapie, contre-indiquant une chirurgie de rattrapage.

- La RTUV de contrôle à 45 Gy chez un deuxième patient retrouvait du carcinome infiltrant pT2 minimum mais la cystectomie n'a pas été réalisée du fait d'une altération importante de l'état général ; ce qui est surprenant c'est qu'aux contrôles ultérieurs, il n'a pas été retrouvé de trace tumorale et aux dernières nouvelles, soit un an et demi après la fin de la radiochimiothérapie incomplète (45 Gy sur T et N, et 2 cures de 5-FU + cisplatine), le patient est en vie sans signe de maladie.

- Enfin, on notait la persistance de CIS dans le troisième cas. Il a été décidé de poursuivre la radiochimiothérapie jusqu'à 63 Gy sur T et 3 cures de cisplatine en monothérapie (en fin de traitement est apparue une évolution tumorale ganglionnaire iliaque externe).

- En fin de traitement, tous les patients opérables ont eu une évaluation cystoscopique et scanographique dans un délai moyen de 38,18 jours après la fin de la radiochimiothérapie [1-81j]. Le tableau n°29 détaille les résultats obtenus en fin de traitement. Seize patients sur 25 (64%) étaient en rémission complète lors de cette évaluation de fin de traitement. Et un patient ne présente que du CIS (résidu superficiel) qui ne sera pas retrouvé par la suite, donc ce cas est incorporé dans les patients en rémission complète pour les calculs de survie sans maladie et pour le taux de contrôle local.

Tableau 31 : réponse tumorale en fin de traitement chez les patients opérables

<b>Evaluation fin de traitement chez les patients opérables</b>		
Rémission complète	16	64%
Résidu tumoral superficiel	1	4%
Résidu tumoral infiltrant	5	20%
Progression locale	1	4%
Progression ganglionnaire	1	4%
Progression locale et ganglionnaire	1	4%
Métastases à distance	0	0%
Total	25	100%

En fin de traitement, le contrôle local immédiat est obtenu chez 18 patients sur 25 (72%). Sept patients gardent au moins une atteinte tumorale vésicale.

## 2 - Patients inopérables

Aucune évaluation à 45 Gy n'a été nécessaire puisque ces malades étaient récusés pour une cystectomie de rattrapage en cas d'absence de rémission complète. L'évaluation s'est déroulée en moyenne 52,27 jours après la radiochimiothérapie [7-87j]. Voici l'état carcinologique des patients non opérables en fin de traitement (tableau 30).

Tableau 32 : état carcinologique des patients non opérables en fin de traitement

<b>Evaluation fin de traitement chez les patients inopérables</b>		
Rémission complète	9	56,25%
Résidu tumoral superficiel	0	0%
Résidu tumoral infiltrant	2	12,5%
Progression locale	0	0%
Progression ganglionnaire	1	6,25%
Progression locale et ganglionnaire	0	0%
Métastases à distance	1	6,25%
Progression locale et à distance	2	12,5%
Progression ganglionnaire et à distance	1	6,25%
Total	16	100%

Le patient qui présentait uniquement une évolution métastatique à distance était porteur de résidus tumoraux superficiels endovésicaux.

Un patient a été perdu de vue dès la fin du traitement d'où l'absence d'évaluation. Le patient initialement connu avec une métastase osseuse n'a pas non plus subi d'évaluation

puisque'il est décédé un mois après la fin de radiochimiothérapie d'une évolution tumorale. Enfin, nous avons une donnée manquante concernant le dernier patient pour lequel nous ne connaissons pas les résultats de cette évaluation post-thérapeutique.

## D - Survie

Les résultats énumérés par la suite comportent des intervalles de confiance larges puisque'il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un faible échantillon entraînant de ce fait un pourcentage d'erreur ("standard error") élevé. Le calcul des survies s'est opéré en tenant compte du délai écoulé entre la date du diagnostic histologique et la date des dernières nouvelles.

### 1 - Survie globale

A la date des dernières nouvelles, on comptait 19 décès sur les 44 patients étudiés, toutes causes confondues, dont 10 dans le groupe de patients inopérables et 9 dans le groupe opérable.

Les probabilités de survie globale à 2 et 5 ans pour l'ensemble des patients sont respectivement de 61,8 et 45,8%. Elles sont de 76,6 et 52,66% pour les patients opérables. En ce qui concerne les patients inopérables, la survie à 2 ans est la même qu'à 5 ans, de 42,32%, ce qui signifie qu'aucun décès n'est survenu entre la fin de la deuxième année et la cinquième année de suivi ; tous les décès du groupe inopérable sont donc à déplorer dans les deux premières années suivant la radiochimiothérapie concomitante.

Tableau 33 : taux de survie globale

	<b>Population globale</b>	<b>Patients opérables</b>	<b>Patients inopérables</b>
<b>OS 2 ans</b>	61,8% [45,8-77,8%]	76,6% [58,6-94,6%]	42,32% [18,3-66,3%]
<b>OS 3 ans</b>	58,15% [42,1-74,2%]	70,22% [49,2-91,2%]	42,32% [18,3-66,3%]
<b>OS 4 ans</b>	52,34% [34,3-70,3%]	61,44% [37,4-85,4%]	42,32% [18,3-66,3%]
<b>OS 5 ans</b>	45,80% [25,8-65,8%]	52,66% [26,7-78,7%]	42,32% [18,3-66,3%]

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de survie globale entre les patients opérables ou non ( $p = 0,0703$ ) (figure 1).

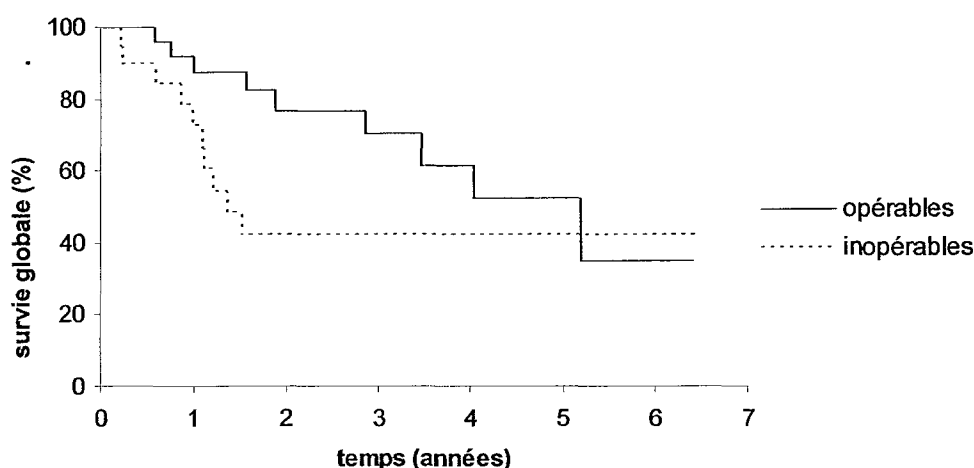


Fig 1 : survie globale

## 2 - Survie spécifique

Sur les 19 décès survenus durant la période de suivi, trois ne sont pas imputables au cancer de vessie. Un patient inopérable est décédé de complications tardives de la radiothérapie par occlusion intestinale sur grêle radique moins d'un an après la fin du traitement. Un deuxième patient inopérable est décédé d'une leucémie aiguë myéloblastique de type 3 un an et demi après le diagnostic de cancer de vessie. Nous ne savons pas si cette leucémie est chimio et/ou radio induite. Enfin, un patient inclus dans le groupe opérable a développé, quatre ans après la radiochimiothérapie pour cancer de vessie, un carcinome peu différencié non à petites cellules d'origine bronchique avec métastases ganglionnaires médiastinales et osseuses ayant entraîné le décès.

Jusqu'à 5 ans, les survies globales et spécifiques sont les mêmes dans le groupe de patients opérables car le seul décès sans rapport avec le cancer de vessie est survenu 62 mois après le diagnostic.

Tableau 34 : taux de survie spécifique

	Population globale		Patients opérables		Patients inopérables	
<b>DSS 2 ans</b>	64,26%	[49,3-79,3%]	76,6%	[58,6-94,6%]	48,37%	[24,4-72,4%]
<b>DSS 3 ans</b>	60,48%	[44,5-76,5%]	70,22%	[49,2-91,2%]	48,37%	[24,4-72,4%]
<b>DSS 4 ans</b>	54,43%	[36,4-72,4%]	61,44%	[37,4-85,4%]	48,37%	[24,4-72,4%]
<b>DSS 5 ans</b>	47,63%	[27,6-67,6%]	52,66%	[26,7-78,7%]	48,37%	[24,4-72,4%]

Il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés concernant la survie spécifique ( $p = 0,0939$ ).



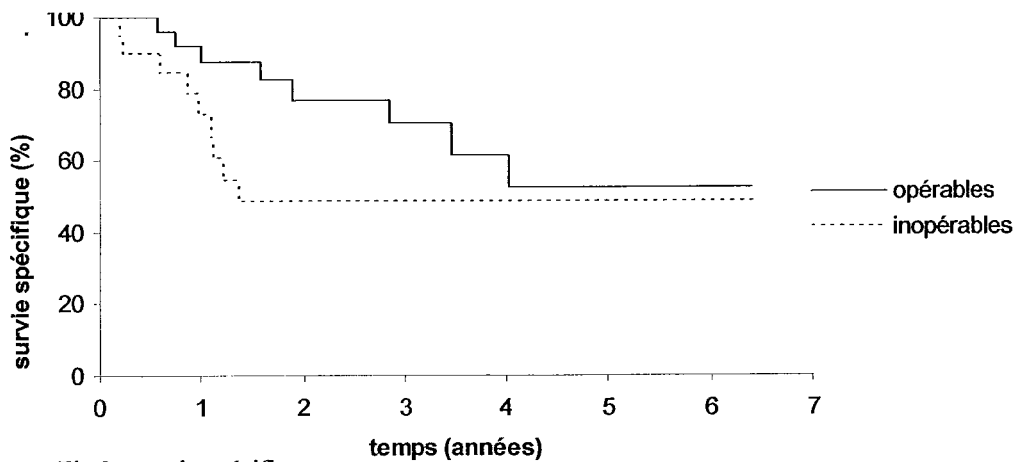


Fig 2 : survie spécifique

### 3 - Survie sans maladie

La survie sans maladie est équivalente au taux de rémission complète maintenue dans le temps. Elle est identique à 2 et 5 ans dans chaque sous-groupe étudié, ce qui indique que toutes les récurrences ou évolutions tumorales se sont manifestées au cours de deux premières années après la découverte initiale de la pathologie maligne.

Tableau 35 : taux de survie sans maladie

	Patients opérables		Patients inopérables	
<b>DFS à 2 et 5 ans</b>	41,5%	[21,5-61,5%]	25%	[4-46%]

Dans notre étude, les taux de survie sans maladie ne sont pas statistiquement différents lorsque l'on compare les deux sous-populations ( $p = 0,1891$ ).

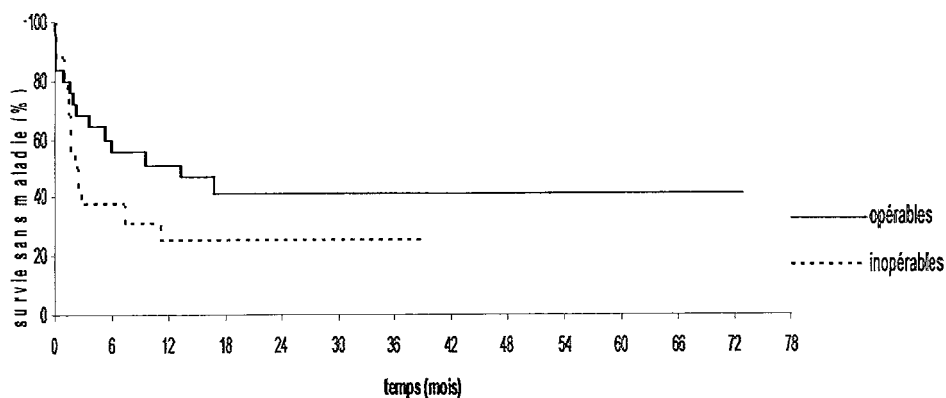


Fig 3 : survie sans maladie

#### 4 - Survie dans le groupe de patients opérables

##### a - Survie avec préservation de vessie chez les patients opérables

Seize patients sur 25 ont gardé leur vessie durant toute la période de suivi de cette étude rétrospective soit 64% d'entre eux.

Sur les 16 patients ayant gardé leur vessie, huit n'ont présenté aucune récurrence ni aucune évolution tumorale régionale ou à distance. Ils étaient tous en vie aux dernières nouvelles.

Sur les huit autres patients ayant conservé leur vessie, 6 sont décédés ; 1 patient présentait une récurrence tumorale infiltrante aux dernières nouvelles, nous ne possédons pas les données de traitement ultérieurs (cystectomie ou chimiothérapie ?) ; et enfin un patient a été perdu de vue.

Tableau 36 : taux de survie globale, spécifique et sans maladie avec conservation vésicale

	<b>Patients opérables avec préservation de vessie</b>					
	<b>OS avec vessie conservée</b>		<b>DSS avec vessie conservée</b>		<b>DFS avec vessie conservée</b>	
<b>2 ans</b>	73,13%	[50,1-96,1%]	73,13%	[50,1-96,1%]	44,56%	[33-77%]
<b>3 ans</b>	73,13%	[50,1-96,1%]	73,13%	[50,1-96,1%]	44,56%	[33-77%]
<b>4 ans</b>	58,5%	[25,5-91,5%]	58,5%	[25,5-91,5%]	44,56%	[33-77%]
<b>5 ans</b>	43,88%	[9,9-77,9%]	43,88%	[9,9-77,9%]	44,56%	[33-77%]

##### b - Intérêt de la cystectomie de rattrapage sur la survie

Durant toute la période de suivi, 9 cystectomies de rattrapage ont été accomplies sur les 25 patients potentiellement opérables, soit un taux de chirurgie secondaire de 36%. Quatre patients qui n'étaient pas en RC lors de l'évaluation à 45 Gy, ont donc bénéficié d'une cystectomie dans un délai moyen de 49 jours après la date de clôture prématurée de la radiochimiothérapie [31-61j]. Les 5 autres cystectomies ont eu lieu pour rattraper une rechute intravésicale infiltrante (3 cas), ou une évolution régionale ganglionnaire (1 cas), ou bien encore une évolution locale et régionale simultanée (1 cas). Ces cystectomies à distance se sont déroulées en moyenne au bout de 22,01 mois après la fin de la radiochimiothérapie concomitante [4,53-54,03 mois].

Sur les quatre patients opérés du fait d'une absence de réponse complète en milieu de radiochimiothérapie, un est décédé aux dernières nouvelles d'une évolution tumorale métastatique ganglionnaire et viscérale, et les trois autres sont en vie (un en deuxième rémission complète, deux en progression métastatique viscérale).

Sur les 5 patients ayant rechuté et ayant alors été traités par cystectomie, deux sont en vie et en rémission complète aux dernières nouvelles, deux sont décédés (un secondairement à l'évolution du cancer de vessie, l'autre secondairement à un carcinome bronchique peu différencié non à petites cellules), et un patient est perdu de vue.

Tableau 37 : taux de survie globale, spécifique et sans maladie après cystectomie de rattrapage

	<b>Cystectomie de rattrapage</b>					
	<b>OS chez cystectomisés</b>		<b>DSS chez cystectomisés</b>		<b>DFS chez cystectomisés</b>	
<b>2 ans</b>	85,71%	[59,7-111,7%]	85,71%	[59,7-111,7%]	33,33%	[2,33-64,33%]
<b>3 ans</b>	71,43%	[38,4-104,4%]	71,43%	[38,4-104,4%]	33,33%	[2,33-64,33%]
<b>4 ans</b>	71,43%	[38,4-104,4%]	71,43%	[38,4-104,4%]	33,33%	[2,33-64,33%]
<b>5 ans</b>	71,43%	[38,4-104,4%]	71,43%	[38,4-104,4%]	33,33%	[2,33-64,33%]

On obtient de meilleurs taux de survie globale et spécifique après cystectomie de rattrapage qu'après radiochimiothérapie seule. Le taux de survie sans récurrence est par contre plus important dans le groupe des patients opérables ayant conservé leur vessie. Mais aucune des ces différences n'est statistiquement significative : la valeur p est de 0,5138 pour la survie globale, de 0,3518 pour la survie spécifique, et de 0,2787 pour la survie sans récurrence.

Voici les courbes de survie des patients opérables, selon qu'ils aient été traités par cystectomie de rattrapage ou non.

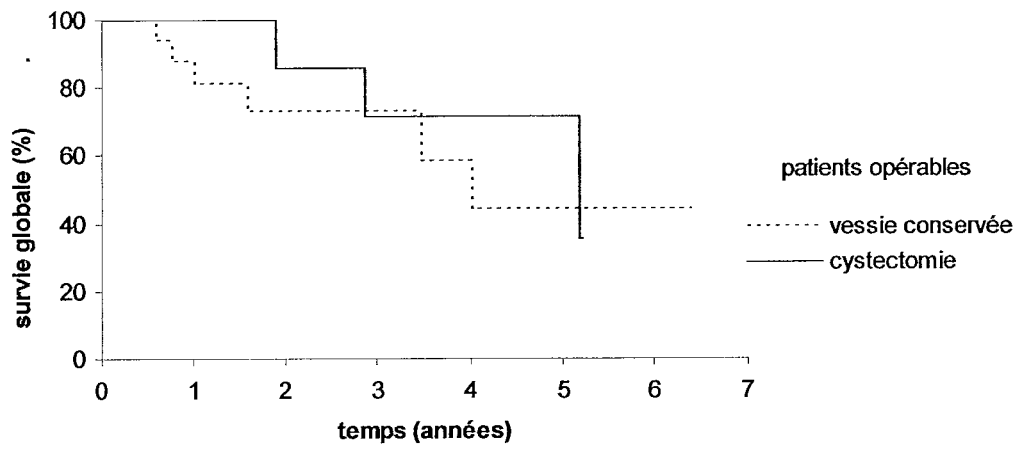


Fig 4 : survie globale des patients opérables

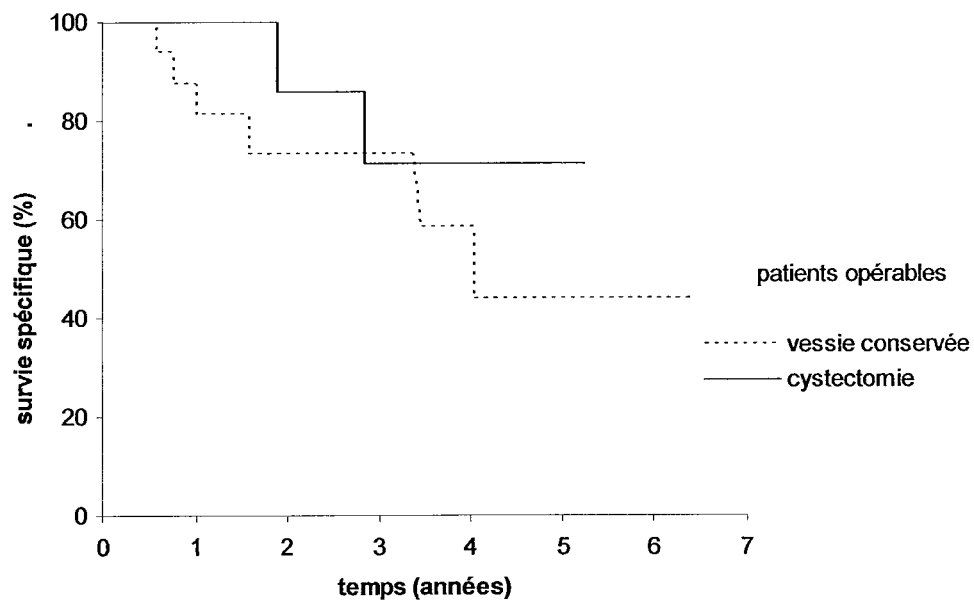


Fig 5 : survie spécifique des patients opérables

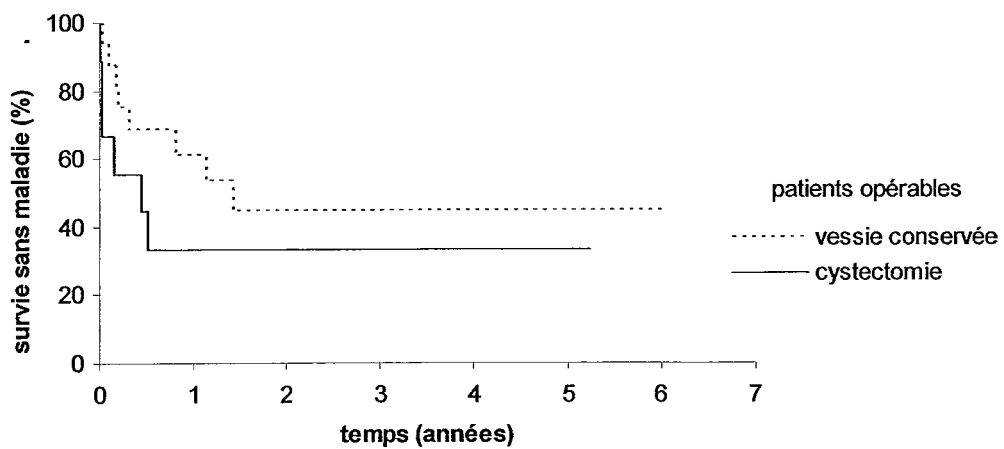


Fig 6 : survie sans maladie des patients opérables

## E - Toxicités tardives

Les toxicités induites par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie sont dites tardives si elles persistent ou apparaissent au-delà de trois mois après la fin du traitement.

- Cinq séquelles digestives post-radiques tardives se sont révélées soit chez 20% des patients vivants. On note une rectite non sévère de grade 1, une sigmoïdite de grade 1, et trois atteintes digestives de grade 4 : une sténose de la partie terminale du colon gauche ayant nécessité une colostomie transverse de décharge, une occlusion intestinale sur grêle radique ayant entraîné une anastomose iléo-colique, et enfin une sténose sigmoïdienne post-radique infranchissable traitée par colostomie transverse latérale droite.

- Trois patients signalent la persistance de diarrhées de grade 1 (12% des vivants).

- Sept patients (28% des vivants) présentent une cystite post-radique plus de 3 mois après la fin de la radiothérapie : pour cinq d'entre eux il s'agit d'une cystite de grade 1 ou 2, dans un cas une cervicotomie s'est avérée nécessaire devant une sténose du col vésical, et enfin un patient a présenté une dilatation pyélocalicielle unilatérale sur sténose cicatricielle post-radique du méat urétéral.

## F - Impact des facteurs pronostiques

Dans notre étude rétrospective, nous n'avons pas mis en avant de facteurs pronostiques influençant la survie comme cela a pu être fait dans des études prospectives de grande ampleur, seule une corrélation entre survie sans maladie et qualité de la résection trans-urétrale initiale est mise en lumière.

L'absence quasiment complète de corrélation entre la survie et des variables habituellement reconnues dans la littérature comme facteurs pronostiques s'explique en partie par le faible effectif de la population étudiée et le déséquilibre importants selon les sous-groupes pour certaines données.

## 1 - Sur la population étudiée totale

- L'importance de l'infiltration tumorale en profondeur ne revêt pas de caractère significatif dans notre étude lorsque l'on compare les taux de survie globale ( $p=0,49$ ), spécifique ( $p=0,33$ ) ou sans maladie ( $p=0,35$ ) selon que la tumeur a été classée initialement T2 ou T3-T4.

- L'obtention d'une résection tumorale complète initiale par RTUV avant de débiter la radiochimiothérapie concomitante n'est pas corrélée à la taille tumorale initiale selon la classification TNM ( $p=0,351$ ). Et la qualité de la RTU initiale n'a pas d'impact significatif sur les survies globale ( $p=0,30$ ) et spécifique ( $p=0,15$ ). Par contre, on note que la qualité de la RTU influence significativement le taux de survie sans maladie ( $p=0,035$ ).

- La présence d'une urétérohydronéphrose au diagnostic, qu'elle soit uni ou bilatérale n'a pas de conséquence péjorative en terme de survie dans notre étude, aussi bien en ce qui concerne la survie globale ( $p=0,34$ ), que la survie spécifique ( $p=0,16$ ) ou la survie sans maladie ( $p=0,14$ ).

- L'association de CIS au carcinome infiltrant n'est pas non plus retenue comme facteur significativement corrélé à la survie : survie globale ( $p=0,19$ ), survie spécifique ( $p=0,76$ ) et survie sans maladie ( $p=0,19$ ).

## 2 - Sur les patients opérables

- On ne met pas en évidence d'influence du grade histologique sur l'obtention d'une rémission complète à 45 Gy ( $p=0,417$ ); ceci n'est pas surprenant au vu du déséquilibre de répartition avec seulement quatre tumeurs de grade II sur les 25 patients opérables.

- Le choix du protocole de chimiothérapie associée à la radiothérapie n'a pas d'impact pronostique significatif sur la survie dans notre étude. Nous avons comparé l'utilisation d'une association cisplatine + 5-FU (18 patients) aux autres protocoles de mono ou bithérapie (7 patients); il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de survie globale ( $p=0,82$ ), survie spécifique ( $p=0,98$ ) ou de survie sans maladie ( $p=0,77$ ).

## IV - Discussion

### A - Efficacité de la radiochimiothérapie concomitante

Les résultats obtenus dans notre étude sont superposables à ceux des différentes publications de la littérature, avec un traitement combinant résection trans-urétrale et radiochimiothérapie concomitante (3). Cette modalité thérapeutique peut être proposée à une large gamme de patients, l'âge n'étant pas un facteur limitant, les effets délétères iatrogènes restent rares, et la tolérance est satisfaisante (103).

En terme de rémission complète, 66,7% des patients opérables étaient en RC lors de l'évaluation à 45 Gy dans notre étude, taux similaire à ceux publiés au cours d'études prospectives où le taux de RC en cours de traitement varie de 59 à 80% (7, 111, 112). Les taux de RC en fin de traitement sont de 64% pour les patients opérables et 56,25% pour les inopérables. Dans la littérature, le taux de RC après évaluation de fin de traitement s'échelonne de 62 à 80% (2, 3, 25, 103).

Arias (116) retrouve un taux de contrôle local de 47% à 5 ans, tout type de patients confondu. Chauvet (25) publie 43% de contrôle local à 5 ans mais établit deux sous-groupes : si la lésion reste intravésicale, le contrôle local est de 48% à 5 ans, il chute à 27,5% en cas de tumeur extravésicale. Enfin, Rödel (3) retrouve 59% de contrôle local à 5 ans sans aucune rechute vésicale. Dans l'étude nancéenne, nous avons pris comme référence pour le contrôle local, le taux de survie sans maladie (DFS), incluant l'absence de rechute intravésicale, superficielle ou infiltrante. Elle est identique à 2 et 5 ans puisque aucune rechute n'est apparue durant cet intervalle. Pour les patients opérables, la DFS est de 41,5% et pour les inopérables de 25%. Chauvet (25) retrouve une DFS à 5 ans de 27% pour l'ensemble de la population étudiée, de 46% en cas de tumeur intravésicale et de seulement 15% en cas de franchissement extravésical. Housset (103) quant à lui publie des résultats de DFS à 3 ans de 62%, mais ce taux varie beaucoup selon que les patients ont été mis en rémission complète ou non au cours de la radiochimiothérapie concomitante.

La survie globale (OS) à 2 et 5 ans est respectivement de 61,8 et 45,8% pour la totalité de la population étudiée. Elle est supérieure dans le groupe des patients opérables (76,6 et 52,7%) par rapport aux patients inopérables (43,3%), sans qu'il y ait pour autant de différence statistiquement significative. Il en est de même pour la survie spécifique (DSS) non

significativement plus élevée dans le groupe opérable par rapport au groupe non opérable. Dans les publications, la survie globale à 5 ans varie de 47 à 61% (2, 7, 9) sachant que certaines études ont inclus des tumeurs non infiltrantes T1 (3, 117). Dunst (117) annonce même un taux de survie globale pouvant s'élever jusqu'à 81% en cas de résection trans-urétrale complète, classée R0 selon les normes anatomopathologiques. Les taux de survie spécifique sont superposables à ceux de survie globale, allant de 56 à 64% selon les études (2, 3, 7, 9). Ces résultats sont proches de ceux que nous obtenons avec une DSS à 5 ans de 76,6% et 48,4% selon que l'on s'intéresse aux patients opérables ou non. Shipley (6) obtient 74% de DSS en ne tenant compte que des tumeurs classées T2 et 53% pour les T3-T4a.

Dans le groupe opérable, le taux de préservation de vessie s'aligne aussi sur le reste de la littérature. Avec un suivi médian de 24,8 mois, le taux de conservation de vessie est de 64% dans notre étude. Il est de 75% après un suivi médian de 4,4 ans pour Kachnic (7), et de 83% à 5 ans pour Dunst (117). A 5 ans, le taux de survie globale avec préservation d'organe est de 43,9%, il varie de 40 à 45% selon les auteurs (2, 6, 117). La radiochimiothérapie concomitante permet donc de préserver la vessie chez plus de la moitié des patients, et 40 à 45% des patients vivants à 5 ans gardent leur vessie. La préservation d'organe est un objectif accessible et une réalité largement démontrée à ce jour encourageant la diffusion plus large des traitements des cancers infiltrants de vessie par radiochimiothérapie concomitante.

Bien qu'aucune étude prospective randomisée n'ait comparé le traitement chirurgical au traitement médical avec tentative de préservation d'organe, on peut avancer aujourd'hui que les taux de réussite des deux techniques sont proches avec une survie globale à 5 ans, tout stade confondu, de l'ordre de 50% (3, 33). Et même s'il est indéniable que les progrès chirurgicaux de reconstruction vésicale (en particulier les néovessies orthotopiques) amènent une meilleure qualité de vie et une meilleure qualité fonctionnelle urinaire et sexuelle, une vessie native reste le meilleur réservoir urinaire. La radiochimiothérapie concomitante apporte ici sa primauté avec la tentative de préservation d'organe sans pour autant céder des chances de survie.

Il faut tout de même souligner que, tant pour la survie globale que la conservation vésicale, la radiochimiothérapie concomitante doit en grande partie son efficacité à l'apport de la chirurgie dans ce traitement pluridisciplinaire. En effet, la résection trans-urétrale de vessie, considérée comme la partie chirurgicale des traitements conservateurs, est un élément clef pour l'obtention d'une réponse tumorale à la radiochimiothérapie concomitante (3). La RTUV



fait partie intégrante de la démarche curative du traitement conservateur, il est donc indispensable que l'urologue s'attache à réaliser une RTUV la plus carcinologique possible. L'union de trois disciplines distinctes de la médecine aboutit à une survie globale avec préservation de la vessie chez la moitié des patients. Ces résultats doivent nous interpeller d'une part pour intégrer le traitement conservateur comme une option thérapeutique lors de la décision de traitement, et d'autre part pour continuer à affiner les schémas thérapeutiques de radiochimiothérapie afin d'optimiser les taux de réussite.

Aucune étude prospective randomisée comparant la cystectomie totale à la radiochimiothérapie concomitante ne verra probablement jamais le jour pour deux raisons. Tout d'abord, il persistera toujours un biais méthodologique puisqu'on ne peut comparer les statuts anatomopathologiques des deux séries, la chirurgie débouchant sur une histologie exacte, le traitement médical n'offrant quant à lui qu'une analyse approchée. Enfin, le recrutement des patients pour une telle étude serait difficile en raison de la forte préférence des patients pour le traitement conservateur (31).

L'analyse de notre étude, en terme d'efficacité thérapeutique, offre ainsi des résultats encourageants. La sélection des patients candidats à un traitement conservateur ainsi que les modalités thérapeutiques préconisées à Nancy semblent s'harmoniser avec les critères actuels retenus dans la littérature puisque nous obtenons les mêmes résultats. Il faut tout de même analyser nos données avec un certain recul puisque les intervalles de confiance sont très larges, et ce du fait d'une faible puissance des tests statistiques, elle-même la conséquence d'une population de faible effectif.

## B - Qualité de vie et radiochimiothérapie concomitante

L'évaluation de la qualité de vie chez les patients ayant conservé leur vessie se développe de plus en plus même si peu de données sont encore disponibles dans la littérature, cette évaluation avait lieu jusqu'à lors principalement chez des patients atteints d'une évolution métastatique (66). Les séries récentes montrent que la qualité fonctionnelle de la vessie est maintenue chez 70 à 80% des survivants à long terme avec préservation d'organe (66). Mais il ne faut pas prendre uniquement en compte la fonctionnalité vésicale ; en effet dans l'évaluation de la qualité de vie à long terme, de nombreux autres paramètres rentrent en jeu comme le retentissement social et familial du traitement ainsi que le maintien des fonctions sexuelles. Le centre nancéen de lutte contre le cancer a participé à une étude

prospective menée pendant deux ans par l'équipe de Chauvet à Avignon (GETUG 8). Son objectif est d'apprécier la qualité de vie sur le long terme des patients traités de façon conservatrice par radiochimiothérapie concomitante pour une tumeur infiltrante de vessie. En dehors du taux de conservation vésicale, les investigateurs de l'étude se sont efforcés d'évaluer la qualité de la fonction vésicale à l'aide de l'échelle SOMA (annexe 2) et d'un questionnaire remis au patient (annexe 3), et d'évaluer la qualité de vie globale grâce au questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 (annexe 3). Nous sommes en attente de la publication des résultats. Cette étude sera novatrice puisque la première à s'intéresser de manière prospective à la qualité de vie globale des patients ayant bénéficié d'un traitement conservateur pour un carcinome urothélial infiltrant de vessie.

### C - Intérêt de la cystectomie de rattrapage et suivi au long cours des patients

La cystectomie de rattrapage joue un rôle primordial dans la survie des patients en échec thérapeutique au cours ou après un traitement par radiochimiothérapie concomitante. Elle offre ainsi aux patients en échec du traitement médical le maintien des mêmes taux de survie qu'aux patients chez qui la préservation d'organe perdure. Les taux de cystectomies de rattrapage varient de 20 à 40% selon les auteurs (3, 112), il est de 36% dans l'étude nancéenne. Les taux de survie spécifique à 5 ans après cystectomie de rattrapage sont de 48 à 51% (6, 50). Dunst (66) retrouve un taux de survie globale à 5 ans de 40%. Dans notre étude, on retrouve 71,4% de survie spécifique à 5 ans en cas de cystectomie de rattrapage, mais nous rappelons la difficulté de comparaison de nos résultats avec les autres études du fait d'une population de faible effectif.

En l'absence de rémission complète au cours ou au décours immédiat d'un traitement conservateur, les résultats de la cystectomie de rattrapage ne sont pas grevés par le retard engendré par la radiochimiothérapie. Cet élément est important ; il n'y a pas de perte de chances en retardant l'intervention chirurgicale.

La cystectomie de rattrapage est une approche curative avec les mêmes risques opératoires et le même taux de mortalité qu'une cystectomie primaire (66). Elle peut être plus délicate si la dose de radiothérapie délivrée approche les 60 Gy (48, 110).

La capacité de curabilité d'une cystectomie de rattrapage justifie un suivi clinique et cystoscopique régulier (25), rapproché les deux premières années puis plus espacé. Ce suivi doit aussi être prolongé dans le temps au-delà de 10 ans car des récurrences tardives peuvent survenir (3).

## D - Pistes de recherche pour l'optimisation de la radiochimiothérapie concomitante

La triple modalité thérapeutique comportant une RTUV la plus complète possible puis une association de radiothérapie et chimiothérapie permet d'atteindre un taux de survie globale de 50%, tout comme les séries chirurgicales. Ces résultats sont encourageants quand on les compare à ceux obtenus après radiothérapie seule (OS à 5 ans de 30% selon les études) (56, 63) ou bien à ceux établis après chimiothérapie palliative pour un stade tumoral métastatique (médiane de survie de l'ordre de 14 mois avec les protocoles M-VAC ou CG) (78, 157). Mais si l'on raisonne d'un point de vue plus pessimiste, on peut dire que la moitié des patients atteints d'une tumeur de vessie infiltrante vont décéder dans les 5 premières années suivant le diagnostic ce qui reste un taux d'échec important. D'où la nécessité d'instaurer de nouvelles modalités thérapeutiques afin d'améliorer les chances de survie et dans la mesure du possible les chances de préservation d'organe également.

Avec la mise sur le marché récente de nouveaux agents cytotoxiques, se développent des études de phase II et III, intégrant ces nouvelles molécules que sont les taxanes et la gemcitabine. Les premiers résultats publiés semblent prometteurs tant en terme d'efficacité que de tolérance. Il faut préciser que toutes les études portant sur la gemcitabine, le docetaxel ou le paclitaxel, sont réalisées dans le cadre de cancer de vessie localement avancé ou métastatique. Les taux de réponse globale et de réponse complète varient respectivement de 36 à 58% (145, 149) et de 7 à 41% (85, 90, 141) selon les auteurs. La médiane de survie est comprise entre 10,4 et 15,8 mois selon l'association de chimiothérapie utilisée (141, 148, 149). Les études actuelles sont en train de démontrer l'intérêt d'utiliser ces nouvelles drogues dans le cancer de vessie localement avancé ou métastatique ; l'étape suivante sera d'établir leur place dans le traitement du cancer de vessie infiltrant localisé : l'ajout de la gemcitabine et/ou des taxanes apporte-t-il un bénéfice de survie et de conservation d'organe sans pour autant accroître le nombre d'effets secondaires ? Cette question reste à trancher.

Des réflexions similaires se dégagent concernant les modalités d'irradiation. Des avancées thérapeutiques se dessinent avec l'escalade de dose rendue possible par l'amélioration des techniques de radiothérapie (imagerie, contourage...) limitant davantage l'irradiation des organes de voisinage. De plus, sont étudiées de nouvelles modalités de fractionnement ayant aussi pour objectif la possibilité de délivrer une dose totale plus importante sur la zone tumorale (57). Housset (103) a réalisé une étude de radiochimiothérapie concomitante avec radiothérapie hyperfractionnée en split course sur 54

patients atteints d'une tumeur infiltrante de vessie; les taux de rémission complète sont de 71% pour les T2 et 75% pour les T3-T4. La survie globale, tous stades confondus, est de 59% à 3 ans et enfin il est intéressant de noter que l'évolution métastatique est bien moindre dans le groupe de patients mis en rémission complète initialement que dans le groupe non répondeur (15% vs 71%). Danesi (113) a randomisé 77 patients dans un schéma de radiochimiothérapie concomitante avec radiothérapie hyperfractionnée, précédée ou non de deux cures de chimiothérapie néoadjuvante. Les taux de rémission complète sont élevés : 95,7% pour les T2 et 80% pour les T3-T4a. Et l'auteur relève un taux de survie globale à 5 ans de 54,9% pour l'ensemble des patients étudiés, et de 69,5% pour les patients mis initialement en rémission complète.

De ce fait, grâce à l'arrivée de nouvelles molécules cytotoxiques et le perfectionnement des techniques d'irradiation, l'amélioration des taux de réponse, de survie et de conservation d'organe devrait se concrétiser dans un avenir proche.

#### E - Critères de sélection des patients candidats à un traitement conservateur

Grâce aux nombreux travaux déjà publiés, différents facteurs cliniques et histologiques sont reconnus de manière unanime aujourd'hui comme des facteurs pronostiques de l'évolution tumorale locale ou à distance influençant les chances de survie (33).

Le stade tumoral T est clairement établi comme facteur pronostique aussi bien pour l'obtention de la rémission complète (6, 103, 113), du contrôle local (25, 116), de la survie (6, 31, 117) que pour la préservation de vessie (33, 48).

La qualité de la résection trans-urétrale de vessie est un critère essentiel de bon pronostic, voire le plus important puisque un patient atteint d'une tumeur de vessie T2 ou T3 avec une résection microscopiquement complète (R0) a plus de chances de survie qu'un patient porteur d'une tumeur superficielle T1 n'ayant pas bénéficié d'une résection initiale complète (R1 ou R2), comme le démontre Dunst (117). Une nette corrélation apparaît entre les taux de survie et l'obtention d'une RTUV complète (3, 25, 111). La même corrélation existe avec le maintien d'un contrôle local et par conséquent les chances de préservation de vessie (2, 103).

Que ce soit en terme de survie globale, de survie sans métastase ou de préservation de vessie, la présence d'une urétérohydronéphrose, uni ou bilatérale, est un facteur pronostique péjoratif qui n'est pas retrouvé dans toutes les études prospectives mais dans suffisamment d'entre elles pour en tenir compte dans la pratique décisionnelle médicale quotidienne (25, 31, 33, 112, 116).

L'obtention d'une rémission complète histologique est en elle-même un facteur pronostique discriminant pour prédire le succès thérapeutique comme le démontre Chauvet (48, 118) pour le contrôle local et la conservation d'organe. C'est également un facteur pronostique de la survie globale (31, 103, 122) et de la survie sans métastase (3, 103). L'influence de la rémission complète sur la survie sans métastase ne s'explique pas par l'efficacité de la chimiothérapie sur les cellules tumorales disséminées à distance car on sait que l'ajout de chimiothérapie de type sels de platine et/ou 5-FU n'améliore pas les taux de survie (117). En fait l'hypothèse avancée est la suivante : les tumeurs répondant à la radiochimiothérapie (mises en rémission complète) auraient possiblement une meilleure chimiosensibilité, alors que les tumeurs non répondeuses auraient une propension à la dissémination métastatique plus marquée du fait d'une plus faible chimiosensibilité. D'où le lien entre rémission complète locale et survie sans métastase qui n'est pas un lien direct mais qui passe par la nature "répondeuse" ou non de la tumeur (7, 122).

Peut-on dégager des facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la radiochimiothérapie concomitante afin d'orienter au mieux les patients soit vers un traitement médical soit au contraire vers une solution chirurgicale ?

Nous n'avons pas mis en avant de facteurs prédictifs dans notre étude, ce qui n'est pas étonnant aux vues de l'effectif de la population étudiée. En outre, plusieurs études prospectives dégagent certains critères prédictifs de la réponse se basant bien souvent sur les facteurs déjà connus comme pronostiques (27); et l'on commence ainsi à élaborer des profils de patients qui s'avéreraient être de meilleurs candidats à un traitement conservateur que d'autres. Une RTUV complète est souvent retrouvée comme critère de sélection des patients (66, 158), tout comme le faible stade tumoral T où l'on privilégie les T2 ou les T2-T3a par rapport autres tumeurs plus infiltrantes (7, 112, 158). L'absence d'urétérohydronéphrose est un facteur pronostique et prédictif dont on doit tenir compte pour la décision thérapeutique (7, 158). Pour Rödel (3), les candidats idéaux à la préservation de vessie sont ceux qui présentent une tumeur peu infiltrante, avec une RTUV la plus complète possible mais aussi une tumeur unifocale.

Tester souligne qu'il faudrait privilégier les schémas thérapeutiques de préservation d'organe pour les tumeurs T2-T3 et la cystectomie totale pour les tumeurs de plus gros volume et plus infiltrantes (112). Cet avis n'est pas partagé par le corps chirurgical qui privilégie également les indications de cystectomies totales pour les tumeurs peu infiltrantes puisque moins à risque d'être accompagnées d'un envahissement ganglionnaire simultané où la cystectomie est alors déconseillée (20). En ce qui concerne le stade tumoral, les indications opératoires sont donc les mêmes que les indications des traitements médicaux de conservation d'organe, c'est-à-dire privilégier les tumeurs pT2 et pT3a par rapport aux tumeurs pT3b et pT4, comme le souligne Mandron (21) avec un très bon taux de guérison des tumeurs peu infiltrantes (88% à 5 ans).

Il n'est donc pas évident de décider du traitement à effectuer (chirurgie ou radiochimiothérapie concomitante ?) en tenant compte des facteurs pronostiques cités ci-dessus puisqu'ils peuvent être communs aux deux modalités thérapeutiques. A ce jour, la cystectomie totale reste le traitement de référence et la radiochimiothérapie peut être proposée comme une option en cas de contre-indication chirurgicale. Le choix du traitement conservateur dépend également, outre des facteurs pronostiques connus, du souhait du patient de tenter une préservation d'organe. Une radiochimiothérapie concomitante peut donc être instaurée en cas de refus du patient d'une cystectomie première.

L'avenir permettra peut-être de mieux définir les indications respectives de chaque schéma thérapeutique grâce aux recherches actuelles de facteurs cytologiques et histologiques prédictifs de la réponse à la radiochimiothérapie concomitante. Il faudra mieux définir le rôle de la métaplasie épidermoïde, du CIS et des embolies vasculaires dans la réponse tumorale à la radiochimiothérapie (18). Les recherches en cours permettront également d'éclaircir l'impact prédictif de marqueurs cytonucléaires comme la surexpression de p53, p21, EGF-R, erb-B1, erb-B2, KI-67 (159-161), le taux d'apoptose spontanée et de prolifération cellulaire. Rödel décrit que des taux élevés d'apoptose spontanée et de prolifération sont significativement corrélés à une meilleure réponse initiale à la radiochimiothérapie et corrélés à un meilleur contrôle local avec préservation vésicale (3, 50). L'impossibilité pour des cellules d'entrer en apoptose prédit d'une récurrence locale après radiochimiothérapie (50). Ainsi ultérieurement, selon des facteurs prédictifs validés et reproductibles, des arbres décisionnels aiguilleront le praticien dans son choix thérapeutique, l'objectif étant la mise en évidence de groupes de patients relevant chacun d'une thérapeutique la plus adaptée possible, chirurgicale ou médicale, en fonction de leur profil prédictif de réponse tumorale.

Le gold standard thérapeutique du carcinome urothélial infiltrant de vessie repose sur la cystectomie totale accompagnée d'un curage ganglionnaire. Malgré les progrès importants réalisés dans le domaine des reconstructions vésicales, l'amputation vésicale garde de lourds retentissements sur la qualité de vie des patients, en particulier sur les qualités fonctionnelles urinaire et sexuelle. C'est pourquoi l'avènement de la radiochimiothérapie concomitante a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer infiltrant de vessie en offrant la possibilité de conservation d'organe tout en maintenant les mêmes taux de survie que les méthodes chirurgicales.

A ce jour, la radiochimiothérapie concomitante est une option à la chirurgie. La condition sine qua non pour optimiser les résultats relève d'une prise en charge multidisciplinaire associant urologues, radiothérapeutes et oncologues médicaux. La radiochimiothérapie sera d'autant plus efficace que la résection trans-urétrale de vessie aura pu être complète d'où l'importance du geste chirurgical dans un traitement essentiellement médical.

Notre étude rétrospective avait comme objectif essentiel d'évaluer les pratiques au centre anti-cancéreux de Lorraine par rapport aux données de la littérature. Les résultats obtenus sont tout à fait concordants avec les publications actuelles où l'on retrouve un taux de survie globale à 5 ans après radiochimiothérapie concomitante de 50% et un taux de préservation vésicale de 75 à 80%. Le taux de survie globale à 5 ans avec conservation d'organe est de 40 à 45%. La radiochimiothérapie est accessible à un grand nombre de patients puisque la plupart de ceux traités à Nancy n'ont pas participé à un protocole de recherche et reflètent une population variée du fait de l'absence de biais de sélection engendrée lors des inclusions dans des essais thérapeutiques. Les effets secondaires graves à court et long terme restent peu fréquents.

La radiochimiothérapie concomitante a pour but de conserver la vessie, mais en cas d'absence de rémission complète initiale ou bien en cas de rechute locale, la cystectomie de rattrapage joue un rôle primordial en permettant de récupérer des taux de survie identiques à

ceux de la population restant en rémission complète après traitement médical. La survie spécifique à 5 ans est en moyenne de 50% et les cystectomies de rattrapage ont lieu pour 20 à 40% des patients, ce que nous retrouvons dans notre étude.

Il faut souligner l'importance d'un suivi clinique, radiologique et cystoscopique régulier et prolongé au-delà de 10 ans pour deux raisons : d'une part du fait de récurrences tumorales infiltrantes intravésicales tardives, et d'autre part d'un deuxième traitement curatif (cystectomie de rattrapage) possible.

L'amélioration des taux de survie et de préservation vésicale repose sur deux grands axes de recherche :

- L'optimisation des schémas de radiochimiothérapie concomitante par l'intégration de nouvelles drogues cytotoxiques (gemcitabine, paclitaxel et docetaxel) et/ou de nouvelles modalités de fractionnement en radiothérapie comme l'hyperfractionnement ou le split course.

- La définition de facteurs cliniques, histologiques et cytobiologiques, prédictifs de la réponse tumorale afin d'orienter spécifiquement chaque patient vers le traitement le plus adapté, lui offrant ainsi le plus de chance de guérison.



1. Zerbib M, Thirouard D, Conquy S, Thiounn N, Flam T, Debre B. [Advances in surgical techniques and results of radical cystectomies for bladder cancer. 106 patients]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):505-11.
2. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):121-7.
3. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn 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* 2002;20(14):3061-71.
4. Rouvière. Anatomie humaine: masson; 1992.
5. médico-chirurgicale E, editor. *Traité d'urologie*; 1995.
6. 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* 2002;60(1):62-7; discussion 67-8.
7. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1022-9.
8. Maulard-Durdux C. *Cancers: évaluation, traitement et surveillance*. Editions ESTEM. 1997. 1997.
9. 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* 1997;80(1):44-9.
10. Melamed MR, Reuter VE. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):333-47.
11. Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR. Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984;131(1):50-2.
12. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002;41(2):124-31.
13. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):710-4.
14. Housset M. Une nouvelle approche thérapeutique : la radio-chimiothérapie concomitante.
15. Coulange C CS. *Cancer de la vessie*. John Libbey Eurotext ed; 2003.
16. Rischmann P. *Recommandations 2002 de l'association française d'urologie*; 2002.
17. Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer* 1977;39(2):447-55.
18. Maulard-Durdux C, Housset M. [Prognostic factors of infiltrating tumors of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:5s-11s.
19. Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol* 2003;44(1):57-64.
20. Stein JP. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675.
21. Mandron E, Desrez G, Chatelain C. [Survival of patients with infiltrating tumors of the bladder treated with cystectomy]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:39s-42s.
22. Mottet N, Di Palma M, Avances C, Costa P, Jardin A, Misset JL. [Concomitant radiochemotherapy in invasive bladder tumors]. *Bull Cancer* 1997;84(4):405-11.

23. Desgrandchamps F. épidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. encyclopédie médico-chirurgicale ed; 1995.
24. Bochner BH. relationship of tumor angiogenesis and nuclear p53 accumulation in invasive bladder cancer. *clinical cancer research* 1997;3:1615-1622.
25. Chauvet B, Felix-Faure C, Davin JL, Choquenot C, Alfonsi M, Reboul F. [Results of long-term treatment of inoperable cancer of the bladder with cisplatin and concurrent irradiation: prognostic factors of local control and survival]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:85s-91s.
26. Chauvet B, Davin JL, Reboul F. [Conservative treatment of invasive cancers of the bladder with radiotherapy-chemotherapy combination]. *Bull Cancer Radiother* 1994;81(4):312-9.
27. Durdux C, Housset M. [Prognostic factors of infiltrating bladder tumors]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):491-8.
28. Takashi M, Murase T, Mizuno S, Hamajima N, Ohno Y. Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients. *Urol Int* 1987;42(5):368-74.
29. Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982;54(2):136-51.
30. Shipley WU, Prout GR, Jr., Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987;60(3 Suppl):514-20.
31. 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* 1993;329(19):1377-82.
32. Botto H. [Is there still a role for radical cystectomy in localized, infiltrating bladder cancers in 1998?]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):512-4.
33. Housset M. [Concomitant chemoradiotherapy of infiltrating cancers of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2(6):713-7.
34. Housset MD, B. Maulard-Durdux, C. Chretien, Y. Méjean, A. A concomitant 5FU-CDDP and bifractionnal split course radiation therapy for invasive bladder cancer (abstract). *J Clin Oncol* 1997;16:319.
35. Herring JC, Kamat AM. Treatment of muscle-invasive bladder cancer: progress and new challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4(6):1047-56.
36. Lerner SP, Skinner E, Skinner DG. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(4):713-23.
37. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169(1):110-5; discussion 115.
38. Barrette LR. [Surgical treatment of cancer of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:43s-48s.
39. 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* 2003;169(1):105-9.
40. Gattegno B. [Vesical replacement after cystectomy for tumor of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:34s-38s.
41. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002;168(6):2413-7.
42. Irani J BS, Bonnal JL. Recommandations 2004 en onco-urologie. *Progrès en urologie* 2004;14.
43. Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer* 1994;73(7):1926-31.

44. Montie JE, Straffon RA, Stewart BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984;131(3):477-82.
45. Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. *Eur Urol* 2000;38(2):121-30.
46. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):267-77.
47. Housset M, Dufour B, Durdux C, Chretien Y, Mejean A, Baillet F. [Concurrent radiochemotherapy in infiltrating cancer of the bladder: a new therapeutic approach?]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:67s-72s.
48. Chauvet B, Davin JL, Alfonsi M, Berger C, Vincent P, Reboul F. [Conservative treatment of bladder cancers with radiotherapy and concurrent chemotherapy: results and perspectives]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):499-504.
49. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004;171(5):1823-8; discussion 1827-8.
50. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: The European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(1):28-35.
51. Whitmore WF. Selection of treatment for muscle infiltrating transitional cell bladder cancer. *Arch Esp Urol* 1990;43 Suppl 2:219-22.
52. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, Johnston OL. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977;37(8 Pt 2):2895-7.
53. Hoffstetter S, Hubert J, Guillemin F, Peiffert D, Marchal C, Luporsi E, et al. [Interstitial brachytherapy in infiltrating cancer of the bladder. The Nancy experience]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:54s-61s.
54. de Crevoisier R, Ammor A, Court B, Wibault P, Chirat E, Fizazi K, et al. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: results of a 28-year single institution experience. *Radiother Oncol* 2004;72(2):147-57.
55. Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):678-86.
56. Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, Mannix CM, Heney NM, Prout GR, Jr. Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 1985;134(4):679-83.
57. McBain CA, Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: Treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(1):42-8.
58. Housset M. Vers un réel progrès dans les cancers de la vessie avec la radiochimiothérapie concomitante? *La lettre du cancérologue* 1996;1:3-4.
59. De la Taille A ZM. Complications urologiques de la radiothérapie. *Encyclopédie médico-chirurgicale. encyclopédie médico-chirurgicale ed: encyclopédie médico-chirurgicale.*
60. Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, Colak F, Ozyavuz R, Cimsitoglu E, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):734-45.
61. Turner SL, Swindell R, Bowl N, Marrs J, Brookes B, Read G, et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):355-60.
62. Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MC, Koedooder K, Gonzalez Gonzalez D. Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;68(1):75-80.
63. Birkenhake S, Martus P, Kuhn R, Schrott KM, Sauer R. Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platin derivatives following transurethral resection of the bladder.

- Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 1998;174(3):121-7.
64. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990;65(4):908-12.
  65. Schmitt T, Armand C, Mille D, Favrel-Tchakamian V, Gilloz A. [Concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy for non-operable carcinoma of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:82s-84s.
  66. Dunst J, Rodel C, Zietman A, Schrott KM, Sauer R, Shipley WU. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Semin Surg Oncol* 2001;20(1):24-32.
  67. Cole DJ, Durrant KR, Roberts JT, Dawes PJ, Yosef H, Hopewell JW. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br J Radiol* 1992;65(777):792-8.
  68. Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004;72(2):139-45.
  69. Wijnmaalen A, Helle PA, Koper PC, Jansen PP, Hanssens PE, Boeken Kruger CG, et al. Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection, followed by external beam radiation and interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):1043-52.
  70. van der Werf-Messing B, Menon RS, Hop WC. Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NxMo) treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(4):481-5.
  71. Pos F, Moonen L. Brachytherapy in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(1):49-54.
  72. van der Werf-Messing B, Hop WC. Carcinoma of the urinary bladder (category T1NxM0) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(3):299-303.
  73. Shipley WZ, A. Bladder cancer: the combination of chemotherapy and irradiation in the treatment of patients with muscle-invading tumors. In: 42nd annual meeting of the american society for therapeutic radiology and radiation oncology; 2000; 2000.
  74. Culine S. [Chemotherapy for urothelial infiltrating tumors]. *Cancer Radiother* 1998;2(5):515-20.
  75. Amiel J, Quintens H, Thyss A, Caldani C, Schneider M, Toubol J. [Initial treatment of infiltrating tumors of the bladder. Combined transurethral resection and systemic chemotherapy]. *Presse Med* 1988;17(41):2191-3.
  76. Kish JA, Wolf MK, Schellhammer PF, Hussain MH, Einstein AB, Crawford ED. Continuous-infusion 5-fluorouracil and cisplatin for advanced/recurrent transitional cell cancer of the bladder: a Southwest Oncology Group trial. *Am J Clin Oncol* 1997;20(4):327-30.
  77. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988;139(3):461-9.
  78. Loehrer PJ, Sr., 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* 1992;10(7):1066-73.
  79. 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* 1990;8(6):1050-5.
  80. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract

- previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208-12.
81. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999;150(1):11-5.
  82. Culine S. [Gemcitabine and urogenital tumors]. *Bull Cancer* 2002;89 Spec No:S102-6.
  83. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921-7.
  84. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, Antimi M, Selvaggi FP, De Lena M. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164(1):53-6.
  85. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
  86. de Wit R, Kruit WH, Stoter G, de Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78(10):1342-5.
  87. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A, Kandyliis C, Lainakis G, Rigatos G. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005;92(4):645-50.
  88. Sengelov L, Kamby C, Lund B, Engelholm SA. Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3392-7.
  89. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22(2):220-8.
  90. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3018-24.
  91. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 4:25-6.
  92. Yabusaki N, Komatsu H, Tanabe N, Tago K, Ueno A. [Benefits and adverse effects of post-operative radiation therapy after radical cystectomy for patients with advanced bladder cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1995;86(10):1552-6.
  93. Leong CH, Yu H, Ong GB. A comparison between pre- and post-operative pelvic irradiation using curative dosage and radical surgery alone for the treatment of advanced cancer of the urinary bladder. *Bull Soc Int Chir* 1975;34(6):507-11.
  94. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):964-73.
  95. Cam K, Yildirim A, Ozveri H, Turkeri L, Akdas A. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2002;33(1):49-52.
  96. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903-6.

97. 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* 2003;349(9):859-66.
98. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
99. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64; discussion 464-7.
100. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155(2):495-9; discussion 499-500.
101. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2 Pt 1):302-6; discussion 306-7.
102. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11(7):851-6.
103. 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* 1993;11(11):2150-7.
104. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, Mooren D, Cruz O, Schnitzer RJ, et al. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res* 1958;18(3):305-17.
105. Stein JJ, Kaufman JJ. The treatment of carcinoma of the bladder with special reference to the use of preoperative radiation therapy combined with 5-fluorouracil. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;102(3):519-29.
106. Byfield JE, Frankel SS, Sharp TR, Hornbeck CL, Callipari FB. Phase I and pharmacologic study of 72-hour infused 5-fluorouracil and hyperfractionated cyclical radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(4):791-800.
107. Nias AH. Radiation and platinum drug interaction. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1985;48(3):297-314.
108. Herr HW, Yagoda A, Batata M, Sogani PC, Whitmore WF, Jr. Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Cancer* 1983;52(12):2205-8.
109. Jakse G, Frommhold H, zur Nedden D. Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1985;55(8):1659-64.
110. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-7.
111. 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* 1998;16(11):3576-83.
112. 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* 1996;14(1):119-26.
113. 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* 2004;101(11):2540-8.
114. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):173-8.
115. Sauer R, Schrott KM, Dunst J, Thiel HJ, Hermanek P, Bornhof C. Preliminary results of treatment of invasive bladder carcinoma with radiotherapy and cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(4):871-5.
116. Arias F, Dominguez MA, Martinez 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* 2000;47(2):373-8.
117. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):261-6.
118. Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C, Davin JL, Vincent P, Reboul F. Combined radiation therapy and cisplatin for locally advanced carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1993;72(7):2213-8.
119. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debre B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology* 2004;63(1):73-7.
120. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(3):687-91.
121. 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* 1993;25(5):783-90.
122. Shipley WU, Prout GR, Jr., Einstein AB, Coombs LJ, Wajzman Z, Soloway MS, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *Jama* 1987;258(7):931-5.
123. Eapen L, Stewart D, Grimard L, Crook J, Futter N, Aref I, et al. [Treatment of cancer of the bladder in elderly patients with an intra-arterial chemotherapy and radiotherapy combination: 10-year experience]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:73s-76s.
124. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, Zehr EM, Heney NM, Althausen AF, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998;160(5):1673-7.
125. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172(1):85-9.
126. Whitmore WF. Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Br J Urol* 1980;52(1):1-9.
127. Quilty PM, Kerr GR, Duncan W. Prognostic indices for bladder cancer: an analysis of patients with transitional cell carcinoma of the bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986;7(4):311-21.
128. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145(1):45-50.
129. Rotman M, Macchia R, Silverstein M, Aziz H, Choi K, Rosenthal J, et al. Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Cancer* 1987;59(4):710-4.

130. Fung CY, Shipley WU, Young RH, Griffin PP, Convery KM, Kaufman DS, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1533-42.
131. Shipley WU, Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 1985;55(9 Suppl):2278-84.
132. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):525-30.
133. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21(3):163-70.
134. 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. *Oncologist* 2000;5(6):471-6.
135. 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* 2003;57(3):665-72.
136. Heney NM, Proppe K, Prout GR, Jr., Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 1983;130(5):895-7.
137. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Valduga F, Bolner A, Luciani L, et al. Phase I study of gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1310-6.
138. Sangar VK, McBain CA, Lyons J, Ramani VA, Logue JP, Wylie JP, et al. Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):420-5.
139. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(11):3394-8.
140. Antoine EC, Khayat D. [The role of new drugs in the treatment of locally advanced urothelial tumors of the bladder]. *Cancer Radiother* 1998;2 Suppl 1:97s-102s.
141. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1185-91.
142. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2264-70.
143. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol* 1996;156(5):1606-8.
144. Nichols RC, Jr., Sweetser MG, Mahmood SK, Malamud FC, Dunn NP, Adams JP, et al. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a well-tolerated combination. *Int J Cancer* 2000;90(5):281-6.
145. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004;64(3):479-84.



146. Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC, Cook T, Tung K. Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10(8):943-7.
147. Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep* 2005;13(2):283-7.
148. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876-81.
149. Garcia del Muro X, Marcuello E, Guma J, Paz-Ares L, Climent MA, Carles J, et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002;86(3):326-30.
150. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A, Kandylis C, Lainakis G, Rigatos G. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005.
151. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2527-33.
152. Dunst J, Weigel C, Heynemann H, Becker A. Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 3:7-10.
153. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, Haldeopoulos D, Mazonakis M, Damilakis J, et al. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma. A preliminary report of tolerance and local control. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4771-80.
154. Sternberg CN. The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol* 1995;6(2):113-26.
155. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M. [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]. *Cancer Radiother* 1997;1(6):622-68.
156. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
157. von der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 2:13-6.
158. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 4:32-4.
159. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2115-9.
160. Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, Castellsague X, Figueras A, Munoz J, et al. p53 and p21 Expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004;100(9):1859-67.
161. Rodel C, Grabenbauer GG, Rodel F, Birkenhake S, Kuhn R, Martus P, et al. Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1213-21.



## TOXICITE AIGUE (Classification valable de J1 à J90)

## • VESSIE, RECTUM, HÉMATO : Classification RTOG des effets aigus

organe	0	GR1	GR2	GR3	GR4
vessie	pas de changement	fréquence des mictions diurne ou nocturne double de celle d'avant le traitement; Dysurie, impériosité ne nécessitant pas de traitement	fréquence des mictions diurne ou nocturne moindre que toutes les heures; Dysurie, impériosité, spasme vésical nécessitant un traitement	mictions nocturnes ou diurnes horaire ou plus fréquente; Dysurie, douleur pévienne, spasme vésical nécessitant un traitement; hématurie sans émission de caillot	Hématurie nécessitant des transfusions. Rétention aiguë d'urine non due à un caillot ulcération ou nécrose
rectum	pas de changement	augmentation de la fréquence des selles ou changement de la qualité ne demandant pas de traitement; inconfort rectal ne nécessitant pas de traitement antalgique	Diarrhée demandant un traitement; émission de mucus; douleur rectale ou abdominale nécessitant un traitement analgésique	diarrhée nécessitant un support parentéral; Emissions muqueuses ou sanglantes abondantes; Distensions abdominales	occlusion aiguë ou subaiguë; fistule, perforation saignement intestinale nécessitant des transfusions; douleurs abdominales ou ténésmes nécessitant une désobstruction.
GB X1000	3.0-<4.0	2.0-<3.0	1.0-<2.0	<1.0	
PlaqX1000	>100	75-<100	50-<75	25-<50	<25, saignement spontané
Neutro x1000	=>1.9 -	1.5-<1.9	1.0-<1.5	0.5-<1.0	<0.5 sepsis -
Hb G/l	>11	11-9.5	<9.5-7.5	<7.5-5.0	-
Ht %	=>32	28-<32	<28	transfusion	

Toute toxicité entraînant le décès du patient est classée 5

## • AUTRES TOXICITES AIGUES (Critères OMS)

TYPE DE TOXICITE	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<b>Hépatique</b>					
Bilirubine	≥ 1,25 x Na	1,26-2,5 x Na	2,6-5 x Na	5,1-10 x Na	> 10 x Na
Transaminases	≥ 1,25 x Na	1,26-2,5 x Na	2,6-5 x Na	5,1-10 x Na	> 10 x Na
Phosphatases alcalines	> 1,25 x Na	1,26-2,5 x Na	2,6-5 x Na	5,1-10 x Na	> 10 x Na
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleurs, ulcères	Erythème, ulcères, alimentation solide possible	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Dysphagie*	Sans changement	Simple gêne	Déglutition douloureuse, alimentation mixée	Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées/Vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant anti-émétique	Vomissements incoercibles
<b>Rénale</b>					
Urémie	≤ 1,25 x Na	1,26-2,5 x Na	2,6-5 x Na	5-10 x Na	> 10 x Na
Créatininémie	≤ 1,25 x Na	1,26-2,5 x Na	2,6-5 x Na	5-10 x Na	> 10 x Na
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie
Pulmonaire	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre suivant l'administration du produit	Absence	<38°C	38°-40°C	>40°C	Fièvre avec hypotension
Réaction Allergique	Sans Changement	Oedème	Bronchospasme n'appelant pas	Bronchospasme appelant la réanimation	Choc anaphylactique réanimation
Cutanée	Sans changement	Erythème	Desquamation, vésicules, prurit	Suintement, desquamation,	Dermatite exfoliatr. Nécrose ulcération exèrse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée	Alopécie complète par plaques mais réversible	Alopécie par plaques irréversible
Infection	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
<b>Cardiaque</b>					
Rythme	Sans changement	Tachycardie sinusale	ESV unifocale, > 110 au repos	ESF multifocale arythmie auriculaire	Tachycardie ventriculaire
Fonction	Sans changement	Signes cardiaques asymptomatiques	Dysfonction Σ transitoire, ne nécessitant pas de thérapie	Dysfonction symptomatique réagissant au traitement	Dysfonction symptomatique ne répondant pas au traitement
Péricardite	Sans changement	Epanchement asymptomatique	Symptomatique, ne nécessitant pas de ponction	Tamponnade, ponction nécessaire	Tamponnade, évacuation chirurgicale nécessaire
<b>Neurotoxicité</b>					
Etat de conscience	Vigile	Assoupiements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence ≥ 50% des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Constipation (b)	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme Vmssmts
Douleur (c)	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable

Na : Limite de la valeur normale

b : A l'exclusion des ralentissements de transit secondaires à l'emploi de narcotiques

c : Seules sont considérées les douleurs en rapport avec le traitement et non les douleurs liées à la maladie

**TOXICITE TARDIVE****Score SOMA****Vessie/ Urèthre**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Score
<b>Subjectif</b>					
-Dysurie	Occasionnelle	Intermittente	Persistante	Réfractaire	.....
-Fréquence	intervalles 3-4h	Intervalles 2-3h	Intervalles 1-2h	Horaire	.....
-Hématurie	Occasionnelle	Intermittente	Persistante	Réfractaire	.....
-Incontinence	< 1 épisode hebdomadaire	<Épisode quotidien	≤2 garnitures/j	Réfractaire	.....
-Jet		Jet diminué	Obstruction intermittente	Obstruction complète	.....
<b>Objectif</b>					
-Hématurie	Microscopique	Intermittente, macroscopique	Persistante et macroscopique	Réfractaire	.....
-Cystoscopie	Atrophie en plaque ou téglangiectasie sans saignement	Atrophie confluyente ou téglangiectasie avec saignement important	Ulcération atteignant le muscle	Perforation, fistule	.....
-Volume vésical max	300-400cc	200-300 cc	100-200 cc	<100 cc	.....
-Volume résiduel	25 cc	>25-100 cc	>100 cc		.....
<b>Traitement</b>					
-Dysurie	Occasionnel	Régulier	Régulier avec des narcotiques	Intervention chirurgicale	.....
-Fréquence	Alcalinisation	Antispasmodique occasionnel	Régulier avec des narcotiques	Cystectomie	.....
-Hématurie	Complément par Fer	Transfusion occasionnelle ou cautérisation	Transfusions fréquentes ou coagulation	Intervention chirurgicale	.....
-Incontinence	Utilisation occasionnelle de garnitures	Utilisation intermittente de garnitures	Utilisation régulière de garnitures ou autocathétérisation	Cathéter en permanence	.....
-Jet		Moins d'un sondage par jour	Dilatation, plus d'un autocathétérisation par jour	Cathéter en permanence, Intervention chirurgicale	.....
<b>Analytique</b>					
-Cystoscopie	Evaluation de la muqueuse				O/N d.
-Volume	Evaluation de la capacité vésicale en millilitres				O/N d.
-Opacification	Evaluation de la présence d'ulcère, de la capacité et de la contractibilité				O/N d.
-Ultrasons	Evaluation de l'épaisseur des parois, de sinus et de la formation de fistule				O/N d.
-Electromyographie	Evaluation de l'activité sphinctérienne par la mesure de la pression intraluminaire, de contraction et les courbes volumétriques				O/N d.

Etablir un score de 1 à 4 pour chaque item. Le total des 14 scores représente le score global SOMA/Vessie qu de 0 à 56 ( 0 si pas de toxicité).

**Score SOMA****Rectum**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Score
<b>Subjectif</b>					
-Tenesme	Besoin urgent occasionnel	Besoin urgent intermittent	Besoin urgent persistant	Réfractaire	.....
-Perte muqueuse	Occasionnel	Intermittent	Persistant	Réfractaire	.....
-Contrôle sphinctérien	Occasionnel	Intermittent	Persistant	Réfractaire	.....
-Fréquence des selles	2-4 par jour	5 à 8 par jour	> 8 par jour	Diarrhée non contrôlée	.....
-Douleur	Occasionnelle et minime	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Réfractaire et douloureuse	.....
<b>Objectif</b>					
-Saignement	Occulte	Occasionnel >2/sem.	Persistant/journalier	Hémorragie importante	.....
-Ulcération	Superf. ≤1cm <sup>2</sup> >2/3 diamètre normal avec dilatation	Superf. >1cm <sup>2</sup> 1/3-2/3 diamètre normal avec dilatation	Ulcère profond	Perforation, fistule	.....
-Sténose			<1/3 diamètre normal	Obstruction complète	.....
<b>Traitement</b>					
-Tenesme et fréquence des selles	Occasionnel, ≤2 prises d'antidiarrh./sem	Régulier >2 prises d'antidiarrh./sem	Multiple, >2 prises d'antidiarrh./jour	Intervention chirurgicale/colo stomie	.....
-Douleur	Occasionnel	Régulier	Régulier morphinique	Intervention chirurgicale/colo stomie	.....
-Saignement	Mucilage, prise de fer	Transfusion occasionnelle	Transfusion fréquente	Intervention chirurgicale/colo stomie	.....
-Ulcération	Modification du régime, Mucilages	Stéroïdes occasionnels	Stéroïde par mousse	Intervention chirurgicale/colo stomie	.....
-Sténose	Régime	Dilatation occasionnelle	Dilatation régulière	Intervention chirurgicale/colo stomie	.....
-Contrôle sphinctérien	Utilisation occasionnelle de garnitures	Utilisation intermittente de garnitures	Utilisation permanente de garnitures		
<b>Analytique</b>					
-Lavement baryté	Evaluation de la lumière et du péristaltisme				O/N Date
-Rectoscopie	Evaluation de la lumière et de la muqueuse				O/N Date
-Scanner	Evaluation de l'épaisseur du mur, des sinus et de la formation de fistule				O/N Date
-IRM	Evaluation de l'épaisseur du mur, des sinus et de la formation de fistule				O/N Date
-Manométrie anale	Evaluation de la fonction sphinctérienne anale				O/N Date
-Echographie	Evaluation de l'épaisseur du mur, des sinus et de la formation de fistule				O/N Date

Etablir un score de 1 à 4 pour chaque item. Le total des 14 scores représente le score global SOMA / Rectum qui varie de 0 à 56 (0 si pas de toxicité).

GETUG / FNCLCC 97015

**Score SOMA****Grêle et côlon**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
<b>Subjectif</b>					
-Fréquence des selles	2-4 par jour	5-8 par jour	>8 par jour	Diarrhée refractaire	.....
-Consistance des selles	Volumineuse	Molle	Muqueuse, noire, liquide		
-Douleur	Occasionnelle et minime	Intermittente et tolérable	Persistente et intense	Réfractaire	.....
-Constipation	3-4 selles/ Sem	2 selles/ Sem	1 selles/ Sem	Pas de selle en 10 jours	.....
<b>Objectif</b>					
-Melena	Occulte/occasionnel	Intermittent/ Hb normale	Persistant, 10-20% chute HB	Sang visible, >20% de chute de Hb	..... .....
-Perte de poids depuis le traitement	≥5-10%	>10-20%	>20-30%	>30%	.....
-Sténose	>2/3 diamètre avec dilatation	1/3-2/3 Diamètre avec dilatation	<1/3 diamètre normal	Sténose complète	.....
-Ulcération	Superficielle<1 cm <sup>2</sup>	Superficielle>1 cm <sup>2</sup>	Ulcère profond	Fistule preforation	.....
<b>Traitement</b>					
- fréquence des selles	Occasionnel, ≤2 prises d'antidiarrh./sem	Régulier>2 prises d'antidiarrh./sem	Multiple,>2 prises d'antidiarrh./j	Intervention chirurgicale/colostomie permanente	.....
-Douleur	Occasionnel	Régulier	Régulier morphinique	Chirurgie	.....
-Saignement	Prise de fer	Transfusion occasionnelle	Transfusions fréquentes	Intervention chirurgicale/colostomie	.....
-Ulcération			Intervention médicale	Intervention chirurgicale/colostomie	.....
-Sténose	Régime occasionnel	Régime nécessaire	Intervention médicale	Intervention Chirurgicale/colostomie	.....
<b>Analytique</b>					
-Scanner -IRM	Evaluation de l'épaisseur du mur, des sinus et de la formation de fistule				O/N Date
-Etude de l'absorption	Evaluation de l'épaisseur du mur, des sinus et de la formation de fistule				O/N Date
-Etudes Radiologiques barytées	Evaluation de l'absorption de protéines et des graisses et de la balance métabolique				O/N Date
	Evaluation du péristaltisme et de la lumière.				

Etablir un score de 1 à 4 pour chaque item. Le total des 14 scores représente le score global SOMA / Intestin qui varie de 0 à 56 (0 si pas de toxicité).

## QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE QLQ-C30 EORTC complété par des items spécifiques

Pour nous aider dans le suivi après le traitement que vous avez reçu, nous vous remercions de remplir le questionnaire suivant des évaluer les symptômes que vous ressentez et leur retentissement sur votre qualité de vie. Répondez vous-même à toutes les questions entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Nom     

Centre .....

La date d'aujourd'hui

	Pas du tout	Un Peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire une petit tour dehors	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée :</b>				
6. Etes-vous limité(e) d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous limité dans vos activités de loisir ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10 - Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée :</b>				
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4



- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| 21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Vous êtes-vous fait du souci ?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?  | 1 | 2 | 3 | 4 |

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état physique au cours de la semaine passée ?
- |              |   |   |   |   |   |          |
|--------------|---|---|---|---|---|----------|
| 1            | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |          |
| Très mauvais |   |   |   |   |   | Excellen |
30. Comme évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?
- |              |   |   |   |   |   |          |
|--------------|---|---|---|---|---|----------|
| 1            | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |          |
| Très mauvais |   |   |   |   |   | Excellen |

**Questionnaire sur la Qualité de la fonction vésicale:**

31. Durant la journée, vous avez besoin d'uriner:
- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 1 = toutes les 3 heures ou moins souvent | 2 = Toutes les 2 heures      |
| 3 = Toutes les heures                    | 4 = plusieurs fois par heure |
32. Durant la nuît, vous avez besoin d'uriner:
- |                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| 1 = une fois ou jamais | 2 = 2 à 3 fois                |
| 3 = 4 à 5 fois         | 4 = toutes les heures ou plus |
33. Lorsque vous urinez, vous ressentez des douleurs ou des brûlures
- |                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| 1 = Jamais                    | 2 = Rarement      |
| 3 = Souvent mais pas toujours | 4 = A chaque fois |
34. Il vous arrive d'avoir des fuites d'urines
- |  |              |
|--|--------------|
| 1 = Jamais   | 2 = Rarement |
| 3 = Dans certaines circonstances (effort, attente trop longue) |              |
| 4 = Tous les jours   |              |
35. Etes-vous obligé de porter une protection contre les fuites:
- |                      |  |
|----------------------|--|
| 1 = Jamais           | 2 = En certaines circonstances seulement |
| 3 = Toutes les nuits | 4 = Jour et nuit                         |

**Autres symptômes**

36. Vous avez des envies d'aller à la selle:
- |                              |                         |
|------------------------------|-------------------------|
| 1 = une à deux fois par jour | 2 = 3 à 4 fois par jour |
| 3 = plus de 4 fois par jour  |                         |
37. Vous avez du sang dans les selles :
- |                                     |                    |
|-------------------------------------|--------------------|
| 1 = Jamais                          | 2 = Rarement       |
| 3 = Souvent mais pas à chaque selle | 4 = A chaque selle |
38. Votre activité sexuelle est :
- |                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1 = comme avant votre maladie  | 2 = diminuée mais satisfaisante      |
| 3 = diminuée et plus difficile | 4 = plus du tout d'activité sexuelle |



VU

NANCY, le **6 juin 2005**

Le Président de Thèse

Professeur **Th. CONROY**

NANCY, le **29 juillet 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **26 août 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**



---

## RESUME

Les carcinomes urothéliaux de vessie voient leur taux d'incidence s'accroître chaque année de 1%, avec un taux de mortalité stable. Les carcinomes urothéliaux infiltrants ont un potentiel métastatique élevé d'où l'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces afin d'optimiser les chances de rémission complète.

Le standard thérapeutique reste la cystectomie totale mais depuis un demi-siècle se développe la radiochimiothérapie concomitante offrant des taux de contrôle local et de survie que l'on peut qualifier d'équivalents à la chirurgie bien qu'aucune étude randomisée prospective n'ait comparé les deux modalités thérapeutiques. La radiochimiothérapie peut permettre d'envisager une préservation d'organe. Nous réalisons dans un premier temps une mise au point des connaissances actuelles.

Puis nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective menée au centre anti-cancéreux de Lorraine sur 44 patients atteints d'un carcinome infiltrant de vessie et traités par radiochimiothérapie concomitante entre 1997 et 2003, afin d'évaluer nos résultats par rapport à la littérature en terme de contrôle local, de survie globale, de survie avec préservation de vessie et afin d'évaluer l'intérêt d'une cystectomie de rattrapage.

.....

Transitional cell carcinoma of the bladder has an incidence rate which increase of 1% each year, with a stable mortality rate. Infiltrating bladder cancer leads often to metastatic disease. Early diagnosis and treatment are necessary to improve the chances of complete remission.

Gold standard remains radical cystectomy but for fifty years concomitant radiochemotherapy became an option with estimated equivalent results than surgery although no prospective randomized study has compared the two modalities. The advantage of radiochemotherapy results in possibility of bladder preservation. First, we take stock of current knowledges.

Then we develop the results of a retrospective study done in Alexis Vautrin center, concerning 44 patients treated by radiochemotherapy between 1997 and 2003, for infiltrated bladder cancer. The aim of the study is to compare our results with literature in term of local control, overall survival, survival with bladder preservation, and to evaluate the impact of salvage cystectomy on the survival.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Infiltrating transitional cell carcinomas: organ preservation. Place of concomitant radiochemotherapy? Up to date of current knowledges and retrospective study about 44 patients treated between 1997 and 2003 in the Lorraine cancer institution.

---

THESE de MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2005

---

MOTS CLEFS: carcinome urothélial infiltrant de vessie, radiochimiothérapie concomitante, préservation de vessie.

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex