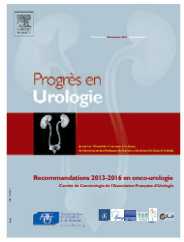
Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S105-S125

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie

CCAFU Recommendations 2013: Bladder carcinoma

C. Pfister*, M. Roupret, Y. Neuzillet, S. Larré, G. Pignot, H. Quintens, N. Houedé, E. Compérat, P. Colin, C. Roy, J.-L. Davin[a], L. Guy[a], J. Irani[a], T. Lebret[a], P. Coloby[a], M. Soulié et les membres du CCAFU

[a] *Membres expert du sous-comité vessie*

MOTS CLÉS
Carcinome urothélial ;
Cytologie urinaire ;
Tumeurs de la vessie ;
Instillations endovesicales ;
BCG ;
Mitomycine C ;
Cystectomie ;
Survie

Résumé

Introduction.- L'objectif était une mise à jour des recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) et infiltrant le muscle vésical (TVIM).

Méthodes.- Revue systématique (*Medline*) de la littérature de 2010 à 2013 sur les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance des TVNIM et TVIM, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

Résultats.- Le diagnostic des TVNIM (Ta, T1, CIS) repose sur la cystoscopie et une résection tumorale complète et profonde. L'utilisation de la fluorescence vésicale et l'indication d'un second *look* (4 à 6 semaines) contribuent à améliorer le diagnostic initial. Le risque de récidive et/ou de progression tumorale est évalué en utilisant le score EORTC. La stratification des patients en faible, intermédiaire et haut risque, permet de proposer le traitement adjuvant : instillations endovésicales de chimiothérapie (postopératoire immédiate, schéma d'attaque) ou de BCG (schéma d'attaque et d'entretien), voire l'indication d'une cystectomie, pour les patients résistant au BCG. Le bilan d'extension d'une TVIM repose sur l'examen TDM abdomino-pelvien et thoracique, l'IRM et le PET-FDG sont encore optionnels. La cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu est le traitement de référence des TVIM non métastatiques. Une entéro-cystoplastie est proposée chez l'homme et la femme en l'absence de contre-indications et lorsque la recoupe urétrale est négative à l'examen extemporané, sinon l'urétérostomie cutanée transiléale est le mode de dérivation urinaire recommandé. L'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante est reconnu pour les TVIM de stades cliniques avancés T3-T4 et/ou N1-3. Pour les TVIM métastatiques, une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (GC ou MVAC) est recommandée, si l'état général (PS >1) et la fonction rénale (clairance créat > 60 ml/min) l'autorisent (50 % seulement des cas). En deuxième ligne de traitement, seule l'indication de la vinfluvine est aujourd'hui validée.

Conclusion.- Ces nouvelles recommandations doivent contribuer à améliorer non seulement la prise en charge des patients, mais aussi le diagnostic et la décision thérapeutique des TVNIM et TVIM.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : christian.pfister@chu-rouen.fr (C. Pfister).

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Urothelial carcinoma;
Cytology;
Bladder tumours;
Instillations;
BCG;
Mitomycine C;
Cystectomy;
Survival

Summary
Introduction.- The objective was to update the guidelines of the French Urological Association Cancer Committee for non invasive (NMIBC) and invasive bladder cancer (MIBC).
Methods.- A Medline search was performed between 2010 and 2013, as regards diagnosis, options of treatment and follow-up of bladder cancer, to evaluate different references with levels of evidence.
Results.- Diagnosis of NMIBC (Ta, T1, CIS) depends on cystoscopy and complete deep resection of the tumour. The use of fluorescence and a second-look indication are essential to improve initial diagnosis. Risks of both recurrence and progression can be estimated using the EORTC score. A stratification of patients into low, intermediate and high groups is pivotal for recommending adjuvant treatment: instillation of chemotherapy (immediate post-operative, standard schedule) or intravesical BCG (standard schedule and maintenance). Cystectomy is recommended in BCG-refractory patients. Extension evaluation of MIBC is based on pelvic-abdominal and thoracic CT-scan, MRI and FDG-PET remain optional. Cystectomy associated with extensive lymph nodes resection is considered the gold standard for non metastatic MIBC. An orthotopic bladder substitution should be proposed to both male and female patients lacking any contraindications and in cases of negative frozen urethral samples, otherwise trans-ileal ureterostomy is recommended as urinary diversion. The interest of neoadjuvant chemotherapy is well known for advanced MIBC as T3-T4 and/or N1-3. As regards metastatic MIBC, first-line chemotherapy using platin is recommended (GC or MVAC), when status (PS < 1) and renal function (creatinine clearance > 60 ml/min) permits (only in 50 % of cases). In second line treatment, only chemotherapy using vinfluvine has been validated to date.
Conclusion.- These new guidelines will hopefully contribute not only to improve patient management, but also diagnosis and treatment for NMIBC and MIBC.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie

T Tumeur primitive

Le suffixe « m » doit être ajouté à la catégorie T appropriée pour indiquer l'existence des tumeurs multiples. Le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome *in situ* associé.

- Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant
- Tis Carcinome *in situ* : *flat tumor*
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
- T2 Tumeur envahissant la musculeuse
  - pT2a Tumeur envahissant la musculeuse superficielle (moitié interne)
  - *pT2b* Tumeur envahissant la musculeuse profonde (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
  - pT3a Atteinte microscopique
  - *pT3b* Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
  - T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus
  - *T4b* Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

M Métastases à distance

- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

Introduction – Épidémiologie

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et, dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans [1,2]. En France, cette pathologie avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012, dont 80 % chez l'homme, occupe la 5e place en incidence et le 7e rang des décès tous cancers confondus (InVs 2012) et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate. Le carcinome vésical est responsable de 3 % des décès par cancer. Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an. La prévention des tumeurs de la vessie repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

Il est aujourd'hui recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor [3].

Tableau 1. Classification des tumeurs de vessie.

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	TVNIM[1]
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion	
pT[1]	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle	
≥ pT[2]	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	TVIM[2]

[1] TVNIM : Tumeur de vessie sans infiltration du muscle.
[2] TVIM : Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.

Lors du diagnostic initial, 75 à 85 % des tumeurs sont des TVNIM : 60 à 70 % des patients récidiveront la première année et 10 à 20 % progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques. Les TVIM représentent 15 à 25 % des tumeurs au diagnostic, elles sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60 % des cas et sont métastatiques d'emblée dans 7 %.

IMPORTANT
L'appellation « tumeur superficielle » est remplacée par « tumeur n'infiltrant pas le muscle vésical » (TVNIM).
L'appellation « tumeur invasive » est remplacée par « tumeur infiltrant le muscle vésical » (TVIM).

Diagnostic et bilan d'extension des tumeurs vésicales

Symptômes et signes cliniques

L'hématurie macroscopique, souvent terminale, est le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 20 % des cas [1] (**Niveau de preuve 4**). Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM.

Dans une population à risque de cancer de la vessie du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, il est recommandé de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical (Grade B)**.** Le protocole de surveillance médicale proposé est résumé dans l'algorithme suivant :

Stratégie de surveillance médicale pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie.

Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque **très élevé** (RR ou OR ou SMR > 5)* ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés X		Groupe de travailleurs à risque **élevé** (2 < RR ou OR ou SMR ≤ 5)*	Groupe de travailleurs à risque **modéré** (1 < RR ou OR ou SMR ≤ 2)*
Durée d'exposition	≥ 1 an	< 1 an	≥ 1 an	< 1 an
Surveillance	Recommandée (dans tous les cas)	Proposée (au cas par cas)		Non recommandée (en l'état des performances des tests disponibles)
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans			
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire			

Examens paracliniques à visée diagnostique

Cytologie urinaire

La cytologie demeure avec la cystoscopie un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade. La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade (avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS [2]), mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade (**Niveau de preuve 2**). Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire [3]. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices.

Aucun marqueur urinaire n'est actuellement recommandé pour une utilisation en pratique clinique (**Niveau de preuve 2**) [4,5].

Échographie vésicale

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm (**Niveau de preuve 3**). Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute.

Endoscopie diagnostique

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie sous anesthésie locale. Il est conseillé de réaliser auparavant un ECBU. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [4]. Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique demeure optionnelle. La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale (**Niveau de preuve 3**).

Examen tomodensitométrique (TDM)

L'examen TDM combiné à la cytologie urinaire est une alternative à la cystoscopie conventionnelle lors d'une hématurie massive, de contre-indication ou de difficulté d'interprétation de l'endoscopie [6].

Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Le diagnostic de la tumeur de la vessie dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un ECBU afin d'éliminer une infection urinaire. La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

La résection doit être si possible **complète et profonde** (présence de faisceaux du détrusor) (**Niveau de preuve 2**). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récidive précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [7]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de carcinome *in situ* associé est très faible (< 2 %) (**Niveau de preuve 2**). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un carcinome *in situ*.

Indications de la fluorescence (acide hexamino-lévulinate)

L'utilisation de la fluorescence vésicale par Hexvix© lors de la RTUV améliore significativement la détection des lésions tumorales (Ta, T1), et plus particulièrement du carcinome *in situ* [8,9], ainsi que la qualité de la résection avec un impact sur la survie sans récidive tumorale (**Niveau de preuve 2**) [9-11]. Des faux positifs peuvent être observés en cas d'inflammation, de RTUV récente et dans les 3 mois suivant un traitement par BCG. La fluorescence vésicale est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, d'antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS) [11,12].

Examens paracliniques du bilan d'extension

Examen tomodensitométrique (TDM)

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm) puisqu'il existe un risque de sous-stadification. Un uro-TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [13].

En cas de TVIM, l'examen TDM thoraco-abdomino-pelvien constitue la référence pour le bilan d'extension. Il doit être réalisé idéalement sans, puis avec injection de produit de contraste iodé, si la fonction rénale le permet et en l'absence de contre-indication. Cet examen a pour but :

- d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et de rechercher une lésion associée éventuelle du haut appareil : un temps excrétoire tardif est donc recommandé ;
- d'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et l'infiltration de la graisse péri-vésicale, avec un risque de surestimation de l'extension après RTUV du fait de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale (**Niveau de preuve 3**) [14]. L'examen TDM ne détecte qu'un envahissement massif de la prostate ou des vésicules séminales ;
- de rechercher des adénopathies locorégionales : valeur prédictive positive de l'ordre de 65 % (**Niveau de preuve 3**) [15]. Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est fondé uniquement sur la taille (8 mm de plus petit axe) ;
- d'éliminer des métastases à distance.

L'examen TDM cérébral à la recherche de localisations secondaires n'est indiqué qu'en cas de manifestations cliniques neurologiques.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que dans les indications suivantes :
- en cas de suspicion d'extension aux organes de voisinage (fiabilité diagnostique de 94 %) ;
- en cas de suspicion d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse ;
- en cas de contre-indication à la TDM avec injection de produit de contraste iodée.

L'IRM standard ne semble pas être supérieure au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie [15]. L'IRM de diffusion semble avoir un rôle prometteur dans l'évaluation ganglionnaire et comme prédiction de la sensibilité des TVIM à la radio-chimiothérapie [16].

Tomodensitométrie par émissions de positons (TEP ^{18}FDG-CT)

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant de recommander le TEP-FDG dans le bilan des tumeurs urothéliales. Cependant, cet examen semble avoir une bonne sensibilité et spécificité dans l'appréciation de la tumeur initiale et de l'atteinte ganglionnaire [17,18].

Scintigraphie osseuse

Elle n'est indiquée qu'en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par TDM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les 2 critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le *grading* des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2004 [19]. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 1973 :

OMS 1973	OMS 2004
Carcinome G1 →	Tumeur de faible potentiel de malignité
	Carcinome de bas grade
Carcinome G2 →	Carcinome de bas grade
	Carcinome de haut grade
Carcinome G3 →	Carcinome de haut grade

Les TVNIM sont divisées en bas et haut grades dans la nouvelle classification.

En pratique, la classification OMS 2004 (**Niveau de preuve 3**) :
- paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ;
- décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [20].

L'évaluation du stade tumoral (TNM) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Elle ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux peut être présent au sein de la musculeuse et du chorion ;
- La présence d'embols vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue [21].

EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TVNIM SONT : (Recommandation de grade B)
– Cytologie urinaire.
– Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
– Évaluation du haut appareil par Uro-TDM.
– **L'utilisation de la fluorescence lors de la RTUV** est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie ; antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou Cis).

EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE BILAN D'EXTENSION D'UNE TVIM SONT : (Recommandation de grade B)
– Cytologie urinaire.
– Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
– Bilan d'extension avec TDM thoraco-abdomino-pelvienne (sans et avec injection de produit de contraste iodé et temps excrétoires).

Traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM)

En utilisant les 6 principaux paramètres clinico-pathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récidive tumorale, présence de CIS concomitant et nombre de tumeurs ou multifocalité), il est

possible de calculer la probabilité de récidive tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [1]. www.eortc.be/tools/bladdercalculator

Ainsi, il est classique de différencier en fonction à la fois le risque de récidive et de progression :

Risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (*low malignancy potential*) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récidivante,T1 bas grade (grade 1-2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS

Cependant, la validation externe de ces tableaux a montré qu'ils surestiment le risque de récidive tumorale et de progression musculaire car les patients considérés n'avaient pas eu de seconde résection, d'instillation endovésicale périopératoire de chimiothérapie, ni de traitement d'entretien par BCG (**Niveau de preuve 2**) [2].

Différents traitements

Traitement initial : résection transurétrale de la vessie (RTUV)

La RTUV, aussi complète que possible, constitue le premier temps du traitement. Dans la mesure du possible, les tumeurs doivent être réséquées en un seul bloc emportant en profondeur la paroi vésicale sous-jacente jusqu'au muscle vésical. Lorsque cela n'est techniquement pas possible, la portion exophytique de la tumeur et la paroi vésicale sous-jacente doivent être réséquées et analysées séparément (**Niveau de preuve 4**) [3].

Une seconde RTUV systématique dans un délai de 4 à 6 semaines est recommandée en cas :

– de tumeur de stade T1 et/ou de grade élevé ;

– de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;

- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récidives et de retarder la progression de la tumeur (**Niveau de preuve 2**) [4].

Traitement adjuvant : instillations endovésicales

En complément de la RTUV, un traitement par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récidive et de progression, soit par chimiothérapie (mitomycine C – MMC), soit par immunothérapie (Bacille Calmette Guérin – BCG).

Instillation postopératoire précoce de MMC

Après la RTUV, une instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre-indications (hématurie et perforation vésicale) (**Niveau de preuve 2**) [5]. Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice-risque pour le patient.

L'IPOP doit être réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV (**Niveau de preuve 2**). Elle diminuerait ainsi le risque de récidive tumorale de 12 à 39 % [5].

Mitomycine C (chimiothérapie)

L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation. Il est recommandé de prévoir (**Niveau de preuve 2**) [5,6] :

- une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium.

Le traitement classique est de 6 à 8 instillations de 40 mg (instillation hebdomadaire), suivies ou non d'instillations mensuelles (traitement d'entretien). Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles, car la mitomycine C peut être facilement inactivée. Après l'instillation, pour chaque miction survenant dans les 6 heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200 ml d'eau de Javel prête à l'emploi [5,6].

Gemcitabine (chimiothérapie)

La posologie validée est de 2 g de gemcitabine diluée dans 50 à 100 ml de sérum physiologique et instillée pendant 2 heures dans la vessie (hors AMM). Une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la gemcitabine (**Niveau de preuve 2**) [7].

BCG (immunothérapie)

Le BCG ne sera débuté que 4 à 6 semaines après la dernière résection et en l'absence de toute hématurie macroscopique et infection urinaire (ECBU ≤ 48 h). Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires (suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique), complété par 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt (schéma classique 6 + 3). Enfin, un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 ans selon la tolérance au traitement (**Niveau de preuve 2**) [8].

Indications des traitements endovésicaux

En fonction de l'histologie de la RTUV, la prise en charge thérapeutique est discutée selon le risque estimé de récidive/progression tumorale (Fig. 1).

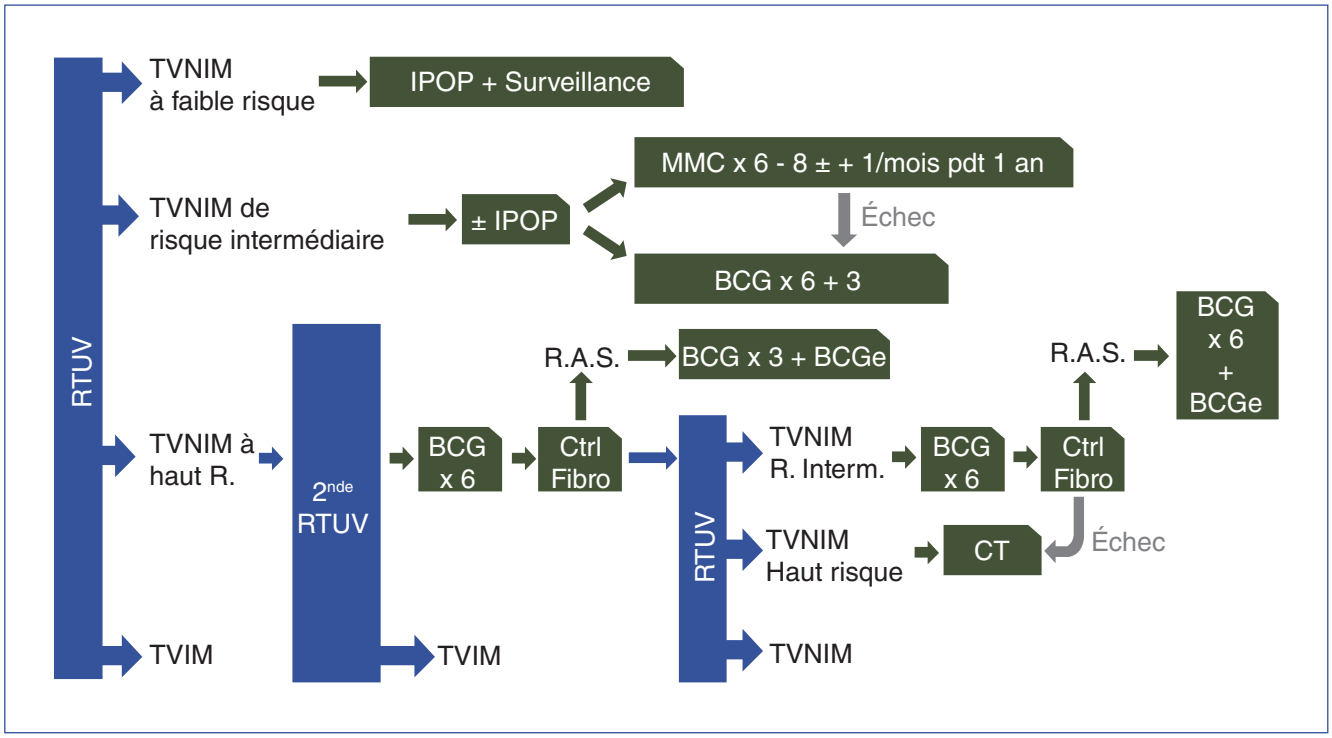


Figure 1. Algorithme thérapeutique des TVNIM.
TVNIM : tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : tumeur de la vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCG : instillation endovésicale de BCG ; BCGe : traitement d'entretien par BCG-thérapie ; Ctrl Fibro : cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique ; CT : cystectomie totale ; Haut R. : haut risque ; R. Interm. : risque intermédiaire ; R.A.S. : rien à signaler ; REV : résection endoscopique de vessie.

TVNIM à faible risque

Une IPOP réduit le risque de récidive, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente donc une option thérapeutique. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récidive tumorale (**Niveau de preuve 1**) [5].

TVNIM de risque intermédiaire

L'instillation postopératoire précoce de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples (**Niveau de preuve 2**) [5].

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations [8]. Une méta-analyse de 22 études prospectives randomisées, évaluant le rôle de la chimiothérapie intravésicale dans la prise en charge des TVNIM de risque intermédiaire, n'a démontré aucun bénéfice sur la réduction du taux de progression en comparaison avec une RTUV seule (**Niveau de preuve 1**) [9].

Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire. Une méta-analyse de 9 études prospectives randomisées comparant le BCG à la MMC a permis de conclure que le seul BCG avec traitement d'entretien retardait la progression vers une maladie envahissant le muscle, tout en diminuant la fréquence des récidives tumorales vésicales (**Niveau de preuve 1**) [10].

Les données de l'essai EORTC 30911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récidive tumorale, de survies globale et spécifique (**Niveau de preuve 1**) [11]. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance clinique.

Une méta-analyse de 6 études prospectives randomisées comparant la gemcitabine à la MMC ou au BCG a conclu à une efficacité supérieure et à un profil de toxicité inférieur de la gemcitabine par rapport à la MMC, à une équivalence d'efficacité par rapport au BCG dans les tumeurs de risque intermédiaire (**Niveau de preuve 1**) [12].

Au total, les TVNIM de risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs de la vessie, le choix d'un traitement adjuvant à la RTUV par chimiothérapie ou par BCG est déterminé par l'évaluation individuelle du risque de progression mis en balance avec le risque de toxicité supérieur de la BCG-thérapie.

TVNIM à haut risque

Indication d'une seconde résection avant la BCG-thérapie

Les TVNIM à haut risque répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV (**Niveau de preuve 2**) [4]. Par ailleurs, toute immunothérapie par le BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS.

Immunothérapie d'induction par BCG

Quatre à 6 semaines après résection endoscopique complète, le traitement adjuvant de référence consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines (schéma classique 6 + 3). L'objectif est de prévenir ou de retarder la récidive tumorale et l'infiltration du muscle vésical tout en permettant le contrôle d'un éventuel CIS associé (**Niveau de preuve 1**) [2]. Rarement, une cystectomie totale première peut être indiquée.

Traitement d'entretien par BCG

L'objectif de ce traitement chez les patients à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale. Une méta-analyse de l'EORTC regroupant 24 essais, incluant un total de 4 863 patients, a démontré que le traitement d'entretien par BCG est associé à une réduction de 37 % du risque de progression en comparaison aux groupes contrôles (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intravésicale, RTUV et BCG d'induction seule) (**Niveau de preuve 1**) [13].

Le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Le protocole proposé par Lamm (6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien sur 3 ans n'est pas toujours réalisable, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien (soit un traitement d'entretien pendant 1 an) et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées (**Niveau de preuve 1**) [13].

Pour les patients présentant un carcinome *in situ* vésical, la réponse à la BCG-thérapie doit absolument être évaluée 3 mois après le traitement d'induction (cytologie urinaire, biopsies vésicales randomisées ou sous fluorescence) (**Niveau de preuve 4**). En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traitement par 6 nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors nécessaire [14].

De même, une sous-population de TVNIM à très haut risque peut être clairement identifiée. En considérant l'ensemble des critères de mauvais pronostic, chez des patients jeunes, il est possible de sélectionner de rares candidats à la cystectomie précoce (**Niveau de preuve 3**) [14].

Risque	Traitement adjuvant à la RTUV
Faible **(EORTC < 7)**	Surveillance simple.
Intermédiaire **(7 < EORTC < 13)**	Instillations hebdomadaires de mitomycine C (MMC) sur 6-8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine.
Élevé **(EORTC > 14)**	Seconde RTUV puis instillations endovésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix. Après la RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic chez des patients jeunes.

Résultats

Modalités de suivi

Suivi lié aux instillations vésicales

Mitomycine C : les effets indésirables principalement rapportés sont des effets locaux à type de cystite chimique, ainsi que des allergies cutanées.

BCG : compte tenu des risques imputables au traitement, un bilan spécifique à l'initiation du traitement est recommandé et chaque nouvelle instillation est précédée d'un examen clinique, d'une évaluation de la tolérance des instillations précédentes et d'un ECBU (< 36 h) [6].

Les principaux effets indésirables principalement rapportés sont [15] :

- locaux : cystite (pollakiurie, dysurie, hématurie, fuites urinaires) ;
- régionaux : douleurs pelviennes, constipation, prostatite, épididymite, orchite, abcès rénal ;
- généraux : fièvre >38,5 °C, syndrome grippal, douleurs musculaires, asthénie, arthralgie, signes allergiques et rash cutané.

La prise en charge spécifique de ces effets secondaires est détaillée en annexe (Tableau I).

Suivi carcinologique

En raison du risque de récidive tumorale et de progression de la maladie vésicale, la fréquence des cystoscopies est à moduler en fonction du groupe de risque pour une surveillance adaptée. L'objectif du suivi est d'éviter un retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de récidives tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire menaçant la vie du patient [1,2]. Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique très important tant pour la récidive tumorale que pour le risque de progression musculaire (**Niveau de preuve 3**) [14].

Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale [14] (**Recommandation de grade C**).

Risque	Examen de suivi
Faible (EORTC < 7)	Cystoscopie : au 3e et 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).
Intermédiaire (7 < EORTC < 13)	Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie Uro-TDM : tous les 2 ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.
Élevé (EORTC > 14)	Cystoscopie : au 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie. Cytologie urinaire : 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie. Uro-TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

Échec des instillations endovésicales

Échec après chimiothérapie intravésicale

Les patients présentant des récidives non infiltrantes (TVNIM) après la chimiothérapie intravésicale peuvent bénéficier dans un second temps des instillations endovésicales de BCG (**Niveau de preuve 3**) [16,17].

Échec après BCG-thérapie : définitions

Les échecs du traitement par instillations de BCG recouvrent des situations cliniques différentes qui sont les suivantes :

Progression tumorale : lorsqu'une TVIM est détectée lors du suivi systématique.

Tumeur réfractaire :

- Lorsqu'une TVNIM de haut grade persiste lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à un taux de progression tumorale de 60 à 80 %. (**Niveau de preuve 3**) [18,19]. La présence de CIS associé est un facteur de pronostic indépendant : le taux de progression a été de 10 % à 1 an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé [1].
- Lorsque du CIS isolé est présent lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois ou de la seconde cystoscopie au 6e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à une réponse complète dans 50 % des cas (**Niveau de preuve 3**) [18,19].
- Lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi chez un patient recevant un traitement d'entretien par BCG.

Résistance au BCG : lorsqu'une récidive de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG (**Niveau de preuve 3**) [18].

Ces situations d'échec sont à distinguer des cas d'intolérance aux instillations de BCG, définies par l'interruption prématurée du traitement, à cause d'effets secondaires importants. Dans la situation d'intolérance au BCG, il est proposé :

La réduction des doses : un traitement à tiers du dose de BCG a montré la même efficacité à prévenir la récidive tumorale et le risque de progression avec moins de toxicité. Une diminution de 40 % des effets secondaires de classes 1 à 2 était observée, ainsi qu'une diminution significative des reports d'instillations et des arrêts de traitement dus à la toxicité du BCG (**Niveau de preuve 2**) [20]. Ces données semblent remises en cause par la récente étude de l'EORTC-GU qui ne retrouvait pas de différence de toxicité entre 1/3 et pleine dose et suggérait un traitement d'entretien de 1 an pour les TVNIM de risque intermédiaire et de ne réserver le traitement d'entretien de 3 ans qu'aux patients présentant une TVNIM à haut risque avec une diminution significative du risque de récidive tumorale (**Niveau de preuve 2**) [21].

Un traitement pharmacologique associé : la prescription d'ofloxacine, 6 heures après instillation de BCG, permet de diminuer de manière significative les effets indésirables graves (**Niveau de preuve 2**) [15].

Prise en charge des échecs du BCG

Cystectomie totale

Dans la prise en charge des TVNIM, en cas de tumeur résistante ou de tumeur réfractaire au BCG, sous forme de récidive de haut grade ou de CIS dans l'année, le traitement de référence reste la cystectomie totale. Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important (**Niveau de preuve 2**) [22,23].

En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie totale immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récidives multifocales de lésions de haut grade.

Deuxième traitement par BCG

Un temps total de traitement et de suivi d'au moins 6 mois est nécessaire pour identifier l'échec précoce du traitement par BCG. Les patients qui récidivent sur le même (ou moindre) stade tumoral et grade cellulaire à 3 mois ne doivent pas être considérés comme des échecs puisqu'un deuxième traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35 % des cas (patients résistant au BCG) (**Niveau de preuve 2**) [24]. Dans cette étude, les patients n'avaient pas de seconde résection. L'apparition d'une lésion plus péjorative en stade tumoral et/ou grade cellulaire ou la présence de CIS au décours du traitement doivent être considérées comme un échec et faire discuter la réalisation rapide d'une cystectomie.

Combinaison BCG et interféron

Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intravésicale une place pour l'interféron alpha 2b. Dans un essai multicentrique de phase II, comparant le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alpha 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alpha, 45 % des

patients en échec de BCG et 59 % des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récidive tumorale avec un suivi médian de 24 mois (**Niveau de preuve 3**) [25].

Gemcitabine endovésicale

Dans la situation d'une récidive de TVNIM après un traitement par BCG, l'efficacité de la gemcitabine semble supérieure à celle de la MMC avec une fréquence de récidive observée de 29 % *vs* 38 % avec un recul de 36 mois [26], et également supérieure à celle d'une seconde cure de BCG avec une fréquence de récidive observée de 52,5 % *vs* 87,5 % à 15,2 mois [27] (**Niveau de preuve 3**).

Gestion des effets indésirables du BCG	
Effet indésirable	**Prise en charge spécifique**
Cystite	Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation : Traitement symptomatique de la pollakiurie par : – phloroglucinol 80 mg x 6/j, – ou oxybutinine 5 mg x 3/j, – ou phénazopyridine 100 mg x 3/j, – ou bromure de propanthéline 15 mg x 4/j – ou anti-inflammatoire non stéroïdien. Persistance au-delà de 48 heures : Vérification de l'absence d'infection urinaire. Traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien. Réduction des prochaines doses de BCG proposée. Persistance au-delà de 7 jours : Corticothérapie intraveineuse à 0,5-1 mg/kg/j associée à l'oflocaxine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration. Arrêt définitif de la BCG-thérapie. Prévention : 200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.
Hématurie macroscopique	En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine : Vérification de l'absence d'infection urinaire. Augmentation de la diurèse. Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie. Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récidive tumorale.
Prostatite granulomateuse	En présence de symptôme infectieux : Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois. Associé à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.
Orchi-épididymite	Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation : Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine. Persistance au-delà de 48 heures : Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général. Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique). Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et ethambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j, intraveineuse puis *per os*. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Arthralgie et/ou rash cutané	En première intention : Traitement anti-inflammatoire (AINS) et antihistaminique. Suspension de la BCG-thérapie. Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique : Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.

Traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

Cystectomie totale

Aspect carcinologique

Indication

La cystectomie est le traitement curatif de référence des TVIM non métastatiques, des tumeurs non urothéliales et des échecs des traitements conservateurs. Elle peut aussi être proposée pour les TVNIM à haut risque de progression et dans un but palliatif pour les échecs de traitements moins invasifs des complications locales des tumeurs métastatiques.

Évaluation préopératoire

Le traitement est associé à une morbidité importante et le choix du traitement est basé sur les comorbidités, l'âge physiologique et le choix du patient correctement informé des avantages et inconvénients de chaque possibilité [1]. L'évaluation des comorbidités peut être réalisée à l'aide du score de Charlson (Annexe 1) qui est corrélé aux taux de mortalité périopératoire et globale. Il est complété par l'évaluation de l'activité du patient à l'aide du score ECOG-PS qui est corrélé à la survie globale postopératoire et par le score ASA [2] (Annexe 2). Une évaluation onco-psycho-socio-gériatrique est recommandée pour les patients âgés de plus de 80 ans afin d'évaluer au mieux les risques pour les patients [3] chez qui la cystectomie est associée à une augmentation de la morbidité postopératoire (Annexe 3). Toutefois, lorsqu'elle est possible, la cystectomie améliore la survie spécifique et globale dans cette population [1].

Délai avant réalisation

La cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic. Au-delà, il existe une augmentation significative du stade de la tumeur sur la pièce opératoire, les patients ayant une tumeur localisée à la vessie passent de 81 à 52 % [4].

Technique

Chez l'homme, la cystectomie totale inclut l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales. La préservation des vésicules séminales et/ou d'une partie de la prostate améliore la fonction érectile postopératoire, mais elle est associée à un risque plus élevé de récidive locale et doit être évitée (**Niveau de preuve 3**). En cas d'envahissement de l'urètre prostatique, une urétrectomie complémentaire doit être réalisée. La récidive urétrale après cystectomie survient dans 8 % des cas, le plus souvent dans les 5 ans. La survie moyenne après récidive est de 28 mois après le diagnostic. Il est donc recommandé de surveiller l'urètre. Le mode optimal de surveillance n'est pas défini. Il repose sur la cytologie et la fibroscopie réalisées de façon régulière. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteur de risque : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS (**Niveau de preuve 4**) [5].

Chez la femme, la cystectomie inclut l'exérèse des organes de voisinage (utérus et ovaires) réalisant une pelvectomie antérieure. Toutefois, en raison du faible risque de lésion génitale associée, un geste limité à la vessie peut être proposé chez une femme jeune (**Niveau de preuve 4**) [6].

Une conservation urétrale avec néovessie peut être proposée, chez l'homme comme chez la femme, si la recoupe urétrale lors de l'examen extemporané est négative [7].

La cystectomie réalisée par voie cœlioscopique classique ou robot assistée est une option pour des chirurgiens expérimentés. Les données à distance sont aujourd'hui insuffisantes pour pouvoir conclure sur une équivalence de ces voies laparoscopiques avec la voie ouverte [8].

Le curage ganglionnaire doit être systématique lors de la cystectomie en l'absence de difficultés techniques (radiothérapie, pontage vasculaire). Il doit inclure les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères. Ce curage étendu permet l'ablation de 90 % des métastases ganglionnaires potentielles. Il garantit une stadification plus précise, avec un gain de survie spécifique suggéré par différentes études, celui-ci augmentant avec le nombre de ganglions retirés. L'impact d'un curage étendu après chimiothérapie néoadjuvante est inconnu. Le curage étendu augmente la durée opératoire de 1 heure mais n'est pas associé à un taux de complications supérieur (**Niveau de preuve 3**) [9].

En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané des recoupes urétérales et urétrales doit être réalisé avant la réalisation de la dérivation urinaire (**Niveau de preuve 4**).

Type de dérivation urinaire

Préparation

La préparation intestinale préopératoire par lavement n'est pas nécessaire, un régime sans résidu peut être proposé 3 jours avant l'intervention. La mise en place d'un programme *fast track* permet de raccourcir le délai avant reprise du transit et réduit le temps d'hospitalisation. Il est basé sur une mobilisation précoce, l'optimisation du traitement antalgique en privilégiant les drogues non morphiniques, la stimulation gastro-intestinale avec l'utilisation du métoclopramide dès J1 et la reprise progressive d'une alimentation avant la reprise du transit (**Niveau de preuve 3**) [10,11].

Montages chirurgicaux

D'un point de vue anatomique, la dérivation des urines peut être faite :

- à la paroi abdominale directement (urétérostomie cutanée bilatérale) ou au travers d'un segment digestif réalisant un réservoir non continent (urétérostomie cutanée transiléale de Bricker) ou continent (poche d'Indiana ou poche de Kock) ;
- à l'urètre avec réalisation d'une entérocystoplastie orthotopique, voire au rectum ou au sigmoide (urétéro-iléo-rectostomie).

Le choix du mode de dérivation urinaire doit être pris en accord avec le patient correctement informé. Une néovessie iléale à basse pression ou colique est idéale permettant le rétablissement de la continuité urinaire avec la préservation de l'image corporelle.

Les contre-indications d'une dérivation urinaire continente sont : un envahissement de l'urètre, une altération des fonctions cognitives et des troubles psychiatriques (patient incapable de s'autosonder), une pathologie inflammatoire de l'intestin ou des antécédents d'irradiation pelvienne à fortes doses, la présence d'une insuffisance rénale avancée du fait du risque de majoration d'une acidose et une espérance de vie limitée du patient.

L'urétérostomie cutanée transiléale type Bricker est alors le mode de dérivation urinaire recommandé. La dérivation par urétérostomie cutanée bilatérale diminue la qualité de vie et doit être évitée. Elle sera réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation. Les dérivations sigmoïdiennes sont abandonnées mais peuvent rester une option dans les pays ou l'accès aux poches de stomie est limité (**Niveau de preuve 4**).

Alternatives à la cystectomie

Lorsqu'une chirurgie radicale est contre-indiquée ou refusée par le patient, des possibilités thérapeutiques conservatives existent comme la résection de la tumeur de la vessie seule, la cystectomie partielle, la chimiothérapie, la radiothérapie ou la combinaison de certains de ces traitements.

Les étapes d'un éventuel traitement multimodal conservateur associent : 1) sélection stricte des patients ; 2) résection exhaustive transurétrale de la tumeur de la vessie associée à une radiothérapie et une chimiothérapie ; 3) contrôle histologique de la réponse avec possibilité de cystectomie de rattrapage ; 4) suivi strict avec évaluation endoscopique associé à une histologie par des biopsies vésicales et une cystectomie si récidive d'une tumeur infiltrant le muscle vésical.

RTUV + radio-chimiothérapie concomitante

Les meilleurs résultats oncologiques sont obtenus lorsque des critères précis sont appliqués : tumeur de moins de 3 cm, absence de CIS, lésion T2 maximum (absence d'hydronéphrose) et résection complète et profonde de la tumeur (**Niveau de preuve 3**). C'est alors une alternative optionnelle possible à la cystectomie. Les taux de réponse complète sont de 60 à 85 %, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 % et la survie avec vessie en place de 40 %. Aucune étude randomisée n'a comparé cette approche à la cystectomie qui reste le traitement de référence [12].

Cystectomie partielle

Cette alternative thérapeutique concerne potentiellement 5 % des patients ayant une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. La survie globale à 5 ans est identique aux patients ayant une cystectomie radicale lorsque des critères précis sont appliqués [13] : lésion unifocale et primitive sur une portion mobile de la vessie à plus de 2 cm du col et du trigone, de stade T3a maximum, absence de CIS et de taille ≤ 4 cm. La cystectomie partielle est aussi une option en cas de tumeur de vessie intradiverticulaire. Au total, 51 % des patients auront une récidive vésicale à 5 ans (**Niveau de preuve 4**) [14].

Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie) (**Niveau de preuve 4**).

Radiothérapie externe

Cette option peut être discutée dans les mêmes conditions que l'association radio-chimiothérapie concomitante. Elle n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative (**Niveau de preuve 4)**.

Une association avec la curiethérapie est également possible lorsque la cystectomie n'est pas possible ou refusée. Une localisation trigonale ou proche des méats urétéraux, une taille > 5 cm ou un stade > T2 sont des contre-indications. Après une résection exhaustive de la tumeur, une radiothérapie externe (28 grays en 12 fractions) associée à une curiethérapie (Iridium 192) est réalisée. La survie spécifique à 5 et 10 ans est similaire à un groupe de patients identiques traités par cystectomie [15].

RTUV seule

Cette option ne doit être envisagée que pour des patients âgés, dont l'espérance de vie est courte (ASA ≥ 3). La RTUV seule ne peut être envisagée que pour une tumeur unique ≤ pT2 d'une taille ≤ 3 cm sans CIS à distance (**Niveau de preuve 4**).

Chimiothérapie seule

La chimiothérapie seule après RTUV permet d'obtenir une réponse complète vésicale (pT0) dans 12 à 50 % après MVAC et 12 à 22 % après CG. Chez des patients très sélectionnés, l'association RTUV et chimiothérapie peut permettre une survie prolongée avec vessie en place [16]. Cette approche n'est pas recommandée en pratique (**Niveau de preuve 4**).

TRAITEMENT D'UNE TVIM
CYSTECTOMIE TOTALE À CIEL OUVERT ASSOCIÉE À UN CURAGE ILIO-OBTURATEUR

– La voie laparoscopique est encore en cours d'évaluation.
– Le curage étendu est recommandé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques (**Recommandation de grade B**).

– Chez l'homme, la cystectomie emporte prostate et vésicules séminales.
– Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus.
– L'entéro-cystoplastie est proposée chez l'homme et chez la femme, en l'absence d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en l'absence d'envahissement du col vésical chez la femme, en l'absence d'impossibilité anatomique et lorsque la recoupe urétrale est négative (lors de l'examen extemporané) **(Recommandation de grade C)**.

– L'urétrectomie doit être réalisée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme **(Recommandation de grade C)**.

Annexes

Annexe 1

Score de Charlson variant de 0 à 30 selon l'importance des morbidités compétitives.

Quatre grades de comorbidité croissante ont été établis selon le niveau du score :

- faible comorbidité ≤ 3
- comorbidité modérée = 4-5
- comorbidité élevée = 6-7
- comorbidité très élevée ≥ 8.

Nombre de points attribués aux morbidités compétitives prises en compte dans le calcul du score de Charlson :

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardique Insuffisance cardiaque Insuffisance vasculaire périphérique Maladie cérébrovasculaire Démences Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Maladie ulcéreuse Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégie Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Annexe 2

Classification de l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*).

Score	État de santé du patient
ASA1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
ASA2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.
ASA3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante.
ASA4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque, etc.).
ASA5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures, sans intervention chirurgicale.
ASA6	Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes.

Classification ECOG-PS

Grade	Activité du patient
0	Activité normale.
1	Patient restreint dans son activité physique mais restant ambulatoire.
2	Patient alité moins de 50 % du temps.
3	Patient complètement alité.

Questions	État	Points
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère	0
	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3 kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids 1-3 kg	2
	Pas de perte de poids	3
Motricité	Du lit au fauteuil	0
	Autonome à l'intérieur	1
	Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problème psychologique	3
Indice de masse corporelle (IMC = poids/(taille)^2 en kg/m^2	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	≥ 23	3
Prise de plus de 3 médicaments	Oui	0
	Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	0,5
	Aussi bonne	1
	Meilleure	2
Âge	> 85 ans	0
	80-85 ans	1
	< 80 ans	2

Annexe 3

Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie.

Ce questionnaire est validé par l'INCa et la généralisation de son utilisation est inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013.

En cas de score ≤ 14, la réalisation d'une évaluation gériatrique est nécessaire.

Place de la chimiothérapie dans les tumeurs de la vessie à haut risque de progression métastatique

La cystectomie totale avec curage ganglionnaire extensif est le traitement de référence pour les tumeurs infiltrantes de la vessie. Cependant, un grand nombre de ces patients a une maladie micrométastatique au diagnostic et va rechuter, avec une espérance de vie à 5 ans de 60 % tout stade confondu.

Chimiothérapie néoadjuvante

Objectifs

La chimiothérapie néoadjuvante est un traitement médical systémique réalisé avant le traitement locorégional, décidé de principe pour une tumeur considérée comme extirpable. Ses objectifs sont multiples [1] :

- éradiquer les micrométastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ;
- réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical ;
- prolonger la survie du patient.

Rationnel et données actuelles

Dans la littérature, 2 études randomisées de grande envergure ont montré l'impact d'une chimiothérapie néo-adjuvante (CTN) sur la survie (**Niveau de preuve 1**).

Le *Medical Research Council and European Organization for Research and Treatment of Cancer* a mené une étude avec 976 patients de 106 institutions dans 20 pays, présentant des stades T2 grade 3, T3, T4a, N0-NX et M0. Dans la dernière publication du JCO 2011 [2], les données ont été actualisées, avec un suivi médian de 8 ans. Les résultats retrouvent une diminution du risque de décès de 16 %, du risque de métastases de 23 % et du risque de rechute locale de 13 % pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine. La réduction du risque de décès a été retrouvée quel que soit le traitement locorégional retenu ensuite : cystectomie ou radiothérapie. Ces résultats à long terme confirment l'impact de la chimiothérapie néo-adjuvante, avec un gain en survie à 3 ans et à 10 ans de 6 % (passant de 50 à 56 % et de 30 à 36 %, respectivement). La toxicité induite reste modérée (1 % de décès toxique), à condition que la fonction rénale soit normale (Cl créatinine > 60 ml/min), ce qui n'est pas le cas dans 40 % des cas.

Une étude intergroupe américaine (SWOG) a comparé l'effet de 3 cycles de MVAC en néoadjuvant préalable à une cystectomie *versus* une cystectomie seule. L'inclusion de 317 patients dans 126 centres a été lente et réalisée sur 11 ans. La CTN a été associée à un taux de réponse complète (pT0) plus important. La médiane de survie était de 77 mois avec la CTN comparativement à 46 mois chez les patients ayant eu une cystectomie seule. Après l'analyse statistique selon un test bilatéral, les résultats ont révélé une tendance vers une augmentation de la survie avec la CTN, mais sans montrer d'amélioration significative de la survie globale [3].

La méta-analyse publiée par le groupe collaboratif *Advanced Bladder Cancer* (ABC) a porté sur 3 005 patients randomisés dans 11 essais comportant une CTN [4]. Il n'a pas été retrouvé de bénéfice chez les patients ayant reçu du cisplatine en monochimiothérapie. Par contre, chez les patients traités par du cisplatine en association, un bénéfice absolu de 5 % a été observé améliorant la survie de 45 à 50 % à 5 ans (tumeurs T2 et T3). La question du protocole de chimiothérapie optimale se pose, MVAC ou MVAC intensifié donnant plus de réponse objective en situation avancée que le CMV, GC, ainsi que du nombre de cycles : 3 ou 4, en gardant à l'esprit que les patients doivent rester dans un état général suffisant pour bénéficier ensuite du traitement local optimal : cystectomie et curage ganglionnaire extensif et que le traitement local ne doit pas être différé de plus de 3 mois en cas de non-réponse à la chimiothérapie.

Ces données sont relativement anciennes et hétérogènes, notamment sur la stadification des patients. Elles confirment l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine dans la prise en charge des tumeurs infiltrantes (TVIM) quel que soit le stade tumoral initial (Recommandation de grade A). L'intérêt est reconnu pour les TVIM de stades cliniques avancés T3-T4 et/ou N1-3. Le bénéfice réel de la CTN pour les TVIM localisées (T2 N0 M0) sur les données de l'imagerie moderne reste débattu [5].

Cette chimiothérapie néoadjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas (**Recommandation de grade A**).

Chimiothérapie adjuvante

Objectifs

Le traitement par chimiothérapie adjuvante réalisé après la cystectomie est susceptible de :

- compléter une chirurgie qui n'a pas été microscopiquement complète ;
- prolonger la survie du patient.

Rationnel et données actuelles

Les études cliniques adjuvantes ont présenté des problèmes méthodologiques majeurs, limitées par un recrutement insuffisant et/ou des bras expérimentaux utilisant une chimiothérapie inadéquate, ne permettant pas d'avoir un niveau de preuve scientifique adéquate à son utilisation en standard de traitement. Peu d'études randomisées ont évalué une chimiothérapie adjuvante (CTA) et toutes ont été limitées à de petites cohortes, incluant 50 à 110 patients. Étant donné l'interprétation difficile de ces études, une relecture systématique a été entreprise [6]. Ainsi, une première méta-analyse d'ABC utilisant les données de survie de 6 études randomisées exploitables, soit 491 patients. Bien que les résultats suggèrent une amélioration de la survie de 9 % à 3 ans, les analyses ont été clairement « impactées » par une puissance insuffisante des courbes de survie [6]. Cette méta-analyse a fait l'objet d'une récente mise à jour en incluant les données de 2 nouveaux essais randomisés : un essai italien fermé également pour défaut d'inclusion, les 102 patients traités par 4 cycles de GC ne permettant de trouver une différence significative en survie par rapport au 92 patients suivis (SG à 5 ans, 48,5 %) [7] ; un essai espagnol présenté à l'ASCO en 2010 et non encore publié incluant 142 patients au total, dont la moitié traitée par paclitaxel/gemcitabine/cisplatine, retrouvant une différence significative sur la SG pour le bras traité. La nouvelle méta-analyse incluant désormais 8 essais randomisés et 827 patients a retrouvé un risque relatif de décès diminué de 14 % pour un bénéfice absolu de 4,9 % [8].

La chimiothérapie adjuvante n'a pas encore fait la preuve de son efficacité dans les tumeurs infiltrantes de la vessie **(Niveau de preuve 2).** Elle peut être indiquée en cas de tumeur à haut risque de récidive sur les données de

l'analyse anatomopathologique et notamment stades pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+ , marges chirurgicales positives (Recommandation de grade B). Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas (Recommandation de grade A).

En conclusion, la chimiothérapie néoadjuvante a montré un gain en survie de 5 % dans les TVIM et une plus grande proportion de réponse complète pT0 après cystectomie. Ce bénéfice n'est pas retrouvé pour la chimiothérapie adjuvante. Le bénéfice existerait dès le stade T2, mais dans des études anciennes (**Niveau de preuve 1**). Ce traitement demeure peu utilisé en pratique (12 % seulement des patients).

Recommandations de la chimiothérapie dans les tumeurs de vessie à haut risque métastatique

Prise en charge du cancer de la vessie métastatique

Au stade localement évolué ou métastatique, le meilleur traitement reste en premier lieu la chimiothérapie à base de cisplatine (CDDP) avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie [1,2]. Le bilan d'extension des métastases repose essentiellement sur des arguments radiologiques : scanner, scintigraphie osseuse, voire TEP [3,4].

Facteurs pronostiques

Les 2 principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales, avec une espérance de vie de 18,2 mois si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent à 4,4 mois pour les patients les plus défavorables [5,6]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de cisplatine joue également un rôle important pour la survie globale, dépendant de l'âge et de la fonction rénale, classant le patient en *fit* ou *unfit* pour cette chimiothérapie.

Standard de traitement en première ligne pour les patients éligibles

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques était depuis plus de 20 ans le M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) avec un taux de réponse de 76 % et une médiane de survie supérieure à 1 an [7,8]. Le protocole gemcitabine-CDDP (G-C) sur un cycle de 4 semaines a été comparé au protocole M-VAC sans G-CSF [9]. Cet essai a été initialement construit pour prouver une supériorité d'un minimum de 4 mois en survie globale, mais les résultats sont revenus équivalents : médiane de survie globale 13,8 et 14,8 mois pour le G-C et le M-VAC, respectivement. La toxicité était plus importante dans le bras M-VAC, avec un taux de neutropénie de grade 3-4 de 82 % *vs* 71 %, d'aplasie fébrile de 14 % *vs* 2 % et de sepsis sur neutropénie de 22 % *vs* 1 % ; les mucites de grade 3-4 de 22 % *vs* 1 % ; les décès toxiques de 3 % *vs* 1 %, respectivement pour les bras M-VAC et G-C [10]. Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le G-C a supplanté le M-VAC dans cette indication. Le protocole G-C a également été testé sur un cycle de 3 semaines [10], dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21. Le taux de réponse et la survie globale étant identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma 3 semaines.

Le M-VAC haute dose (HD) a été comparé au M-VAC standard en situation métastatique [11] permettant de doubler la dose de cisplatine et de doxorubicine, mais sans gain en termes de survie médiane (15,5 *vs* 14,1 mois) malgré une légère amélioration du taux de réponse objective (62 % *vs* 50 %).

La place des associations à 3 agents n'a pas encore été définie. Le premier essai de phase III randomisé comparant un triplet (gemcitabine-cisplatine-paclitaxel) au G-C en première ligne a inclus 627 patients. Il était construit pour montrer une supériorité de 4 mois en survie globale : la différence était significative pour le taux de RO (57 % *vs* 46 %) mais pas pour la survie (15,7 mois *vs* 12,8 mois ; $p = 0,10$) ; toutefois une analyse en sous-groupe a mis en évidence un bénéfice significatif en survie pour les patients atteints d'une tumeur de vessie, par rapport aux tumeurs des voies excrétrices ($p = 0,03$) [12].

Situation	**Patients**	**Grade**	
		A	**B**
Néoadjuvant	PS ≤ 1 et Clairance créat. ≥ 60 ml/min	MVAC ou HD-MVAC	GC
	PS > 1 ou Clairance créat. < 60 ml/min	Pas de CTN	
Adjuvant	PS ≤ 1 et Clairance créat. ≥ 60 ml/min		MVAC ou GC
	PS > 1 ou Clairance créat. < 60 ml/min	Pas de CTA	

Mais, seulement 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine, soit du fait d'une clairance de la créatine < 60 ml/min, soit d'une altération de l'état général (PS > 1).

Standard de traitement en première ligne pour les patients non éligibles

Sur l'état général

Une des options possibles pour les patients non éligibles pour une polychimiothérapie et notamment à base de sels de platine est une monochimiothérapie par gemcitabine avec une efficacité démontrée dans 3 phases II en monothérapie (22 à 28 % de RO), avec 9 % de RC [13], peu toxique (pas de toxicité de grade 3-4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois. Néanmoins les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

Sur la fonction rénale

Environ un tiers des patients ne peuvent pas accéder au CDDP en raison d'une altération de la fonction rénale : l'alternative est le Carboplatine. La publication d'un essai randomisé de phase II a confirmé néanmoins que le carboplatine est inférieur au cisplatine, dans une combinaison avec de la gemcitabine [14] : les taux de RO étaient de 49,1, 40 %, les médianes de survie globale de 12,8 et 9,8 mois, respectivement pour les bras G-C et G-carboplatine. Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012 [15], comparant une association méthotrexate, carboplatine et vinblastine (M-CAVI) au carboplatine-gemcitabine (G-Carbo), avec un taux de réponse objective de 30 % *vs* 41 % respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21 et 9 % respectivement. La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 *vs* 9,3 mois pour le bras G-Carbo. Aucun de ces schémas n'a été retenu pour les patients avec un PS 2 et il n'a pas été démontré que le G-Carbo faisait mieux que le G seul.

Deuxième ligne de traitement

De nombreuses monochimiothérapies, thérapies ciblées ou associations ont fait l'objet de phase II, avec des taux de RO variant de 7 à 28 % (docétaxel, paclitaxel, ifosfamide, oxaliplatine-5FU, gemcitabine, permetrexed, topotecan, lapatinib, gefitinib, bortezomib et sunitinib) [16]. La vinflunine (en association aux soins de support) a fait l'objet d'un essai de phase III [17], comparé aux soins de support seuls : la différence en survie globale était significative ($p = 0,04$), après ajustement selon les facteurs pronostiques connus et non en intention de traitement, avec une survie globale de 6,9 mois *vs* 4,3 mois. En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie de grade 3-4, 50 %, constipation de grade 3-4, 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. C'est actuellement la seule molécule ayant une AMM dans cette indication.

Place de la chirurgie de rattrapage

Les patients avec un faible volume tumoral, en rechute localisée et sans facteur de mauvais pronostic, peuvent avoir une réponse de qualité à la chimiothérapie. Certaines études rétrospectives ont montré qu'un traitement chirurgical de rattrapage, à l'issue de la chimiothérapie et chez des patients bons répondeurs, pouvait amener à une rémission prolongée [18-21].

En conclusion, les tumeurs urothéliales sont chimiosensibles : 50 % de réponse objective, mais non chimiocurables : 100 % de rechute après la 1re ligne, sans amélioration de la survie globale depuis plus de 10 ans. Les patients éligibles pour une première ligne de chimiothérapie à base de CDDP reçoivent le protocole G-C en première intention ou M-VAC (**Niveau de preuve 1**). Le CBDCA et les associations sans platine ne sont pas recommandés pour les patients pouvant recevoir du CDDP (**Niveau de preuve 2**). Si l'état général ou la fonction rénale ne l'autorisent pas (patients *unfit*), l'option la plus utilisée est une polychimiothérapie à base de gemcitabine-carboplatine (**Niveau de preuve 2**). Il n'y a pas d'indication à un traitement systémique pour des patients ayant un PS ≥ 2 (**Niveau de preuve 2**).

Enfin, pour les patients plus âgés ou avec de fortes comorbidités, une des options est une monochimiothérapie à base de gemcitabine seule **(Niveau de preuve 2)**. En deuxième ligne, la vinflunine peut être proposée pour les patients gardant un bon état général ($p < 2$) **(Niveau de preuve 1)**. Il n'y a pas d'indication, hors essais cliniques, à un traitement par thérapeutique ciblée. Étant donné le pronostic de ces patients qui reste sombre et le peu de ressources thérapeutiques, il convient de favoriser au maximum les inclusions dans les essais thérapeutiques.

Recommandations de la chimiothérapie dans le cancer de la vessie métastatique

Lignes	Patients	
	Fit	*Unfit*
Première	M-VAC/M-VAC-HD/G-C grade A	G ou G-Carbo si PS ≤ 1 grade B
Deuxième	Vinflunine grade A	Soins de support grade A

Liens d'intérêts

C. Pfister : Essais cliniques (AstraZeneca, Sanofi Aventis, Novartis, Astellas, Ipsen, Pfizer, Takeda, Bayer) ; Conseil (Sanofi Aventis, Ipsen, Ferring, Sanofi Pasteur) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Ferring, Novartis, Janssen).

M. Rouprêt : Essais cliniques (GSK) ; Conseil (LILLY, GSK, Ipsen, Sanofi Pasteur) ; Conférences : intervenant (GSK).

Y. Neuzillet : Rapports d'expertise (Ipsen, Bouchara-Recordati, Janssen, Sanofi Pasteur) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Sanofi Pasteur) ; Conférences : auditeur (Bouchara-Recordati, Janssen).

S. Larré : Conseil (Sanofi Pasteur).

G. Pignot : Rapports d'expertise (Ipsen, Bouchara) ; Conseil (Sanofi, Novartis) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Pierre Fabre) ; Conférences : auditeur (Ferring, Takeda).

H. Quintens : Essais cliniques (Ipsen, Sanofi Pasteur) ; Rapports d'expertise (Ipsen, Sanofi Pasteur) ; Conseil (Ipsen) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Sanofi Pasteur) ; Conférences : auditeur (Ipsen).

N. Houédé : Essais cliniques (Sanofi Aventis, BMS, Pierre Fabre, Astellas, Ipsen) ; Conseil (Astellas, Janssen, Takeda) ; Conférences : intervenant (Janssen, Takeda, Ipsen).

E. Compérat : Conseil (EAU).

P. Colin : Essais cliniques (Steba Biotech) ; Conférences : intervenant (Zambon, Ferring,) ; Conférences : auditeur (Zambon, Astellas, Bouchara-Ricordati, Ipsen, Pierre Fabre).

C. Roy et L. Guy ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

J.-L. Davin : Conseil (Ipsen, Sanofi Pasteur).

T. Lebret : Conseils (Ipsen, Astellas, Novartis, Roche, Bayer, Janssen, Amgen).

J. Irani : Essais cliniques (Ferring, Takeda) ; Rapports d'expertise (IPSEN) ; Conseil (Sanofi Pasteur, Myriad Genetic) ; Conférences : intervenant (Janssen) ; Conférences : auditeur (Sanofi).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

M. Soulié : Essais cliniques (AFU-GETUG – PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

Références

Introduction – Épidémiologie

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. Cancer J Clin 2009;59:225-49.

[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.

[3] Irani J, Bernardini S, Davin JL, Guy L, Mazerolles C, Pfister C, et al. Les tumeurs superficielles de vessie n'existent plus. Prog Urol 2008;18:204-5.

Diagnostic et bilan d'extension des tumeurs vésicales

[1] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. Prog Urol 2010;20:S255-74.

[2] Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. Urology 2005;66:35-63.

[3] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? Ann R Coll Surg Engl 2008;90:153-5.

[4] Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess 2010;14:1-331.

[5] Van Rhijn BWG, Van der Poel HG, Van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. Eur Urol Suppl 2009;8:536-41.

[6] Kuehhas FE, Weibl P, Tosev G, Schatzl G, Heinz-Peer G. Multidetector computed tomography virtual cystoscopy: an effective diagnostic tool in patients with hematuria. Urology 2012;79:270-6.

[7] Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol 2010;57:843-9.

[8] Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171:135-8.

[9] Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol 2010;57:595-606.

[10] Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, et al. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. Urology 2007;69:675-9.

[11] Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedl C, et al. Hexamino levulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. Eur Urol 2010;57:607-14.

[12] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. Eur Urol 2013; Apr 8. doi:pii: S0302-2838(13)00353-9. 10.1016/j.eururo.2013.03.059. [Epub ahead of print]

[13] Millan-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. J Urol 2000;164:1183-7.

[14] Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. Radiology 2008;249:195-202.

[15] 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;172:85-9.

[16] Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;61:326-40.

[17] Nayak B, Dogra PN, Naswa N, Kumar R. Diuretic 18F-FDG PET/CT imaging for detection and locoregional staging of urinary bladder cancer: prospective evaluation of a novel technique. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:386-93.

[18] Hitier-Berthault M, Ansquer C, Branchereau J, Renaudin K, Bodere F, Bouchot O, et al. (18) F-fluorodesoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for pre-operative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. A prospective study. Int J Urol 2013;20:788-96.

[19] Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.

[20] May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic Accuracy of Individual Uropathologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. Eur Urol 2010;57:850-8.

[21] Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. BJU Int 2009;103:475-93.

Traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle

[1] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-77.
[2] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol 2011;60:423-30.
[3] Brausi M, Witjes JA, Lamm DL, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. J Urol 2011;186:2158-67.
[4] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second trans-urethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate and disease-specific survival : a prospective randomised clinical trial. Eur Urol 2010;58:185-90.
[5] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:597-604.
[6] Rouprêt M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mitomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). Prog Urol 2012;22:920-31.
[7] Gontero P, Cattel L, Paone TC, Milla P, Berta G, Fiorito C, et al. Pharmacokinetic study to optimize the intravesical administration of gemcitabine. BJU Int 2010;106:1652-6.
[8] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol 2008;53:709-19.
[9] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res 2001;21:765-9.
[10] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-56.
[11] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC GU Group study 30911 comparing epirubicin,bacillus Calmette-Guerin (BCG), and BCG plus isoniazid in patients with intermediate and high risk stage Ta T1 papillary carcinoma of the bladder. Eur Urol 2010;57:766-73.
[12] Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD009294.
[13] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized trials. J Urol 2002;168:1964-70.
[14] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010: tumeurs urothéliales. Prog Urol 2010;20:S255-74.
[15] Neuzillet Y, Rouprêt M, Wallerand H, Pignot G, Larré S, Irani J, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables sévères survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Prog Urol 2012;22:989-98.
[16] Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;62:290-302.
[17] Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immuno therapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: meta analytic reevaluation. Am J Clin Oncol 2003;26:402-7.
[18] Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. J Urol 2003;169:1706-8.
[19] Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 2005;66:90-107.
[20] Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solona E, Sebastian JL, Pertusa C et al. Long term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical BCG with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU Int 2002;89:671-80.
[21] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van de Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers Group randomized study of maintenance BCG in intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one third dose versus full dose and 1 versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013;63:462-72.
[22] Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol 2011;60:493-500.
[23] Lebret T, Neuzillet Y. Indication and timing of cystectomy in high-risk bladder cancer. Curr Opin Urol 2012;22:427-31.
[24] Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. J Urol 2003;169:1706-8.
[25] Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell M.A. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol 2006;24:344-8.
[26] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol 2010;28:543-8.
[27] Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer 2010;116:1893-900.

Traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle

[1] 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;169:105-9.
[2] Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2012;62:662-70.

[3] Balducci L. Evidence-based management of cancer in the elderly. Cancer Control 2000;7:368-76.
[4] Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JR. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003;170:1085-7.
[5] Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;62:290-302.
[6] Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, Ghoneim MA. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? J Urol 2004;172:885-7.
[7] Todenhöfer T, Stentzl A, Schwentner C. Optimal use and outcomes of orthotopic neobladder reconstruction in men and women. Curr Opin Urol 2013;23:479-86.
[8] Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. Curr Opin Urol 2009;19:522-6.
[9] Larré S, Quintens H, Houede N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. Benefit of bladder and upper urinary tract urothelial tumors lymph node dissection: review from the Bladder Cancer Committee of the French National Association of Urology. Prog Urol 2012;22:380-7.
[10] Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J, Schultz H, Wallen EM. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg 2010;210:93-9.
[11] Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. Urology 2007;70:1053-6.
[12] 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;20:3061-71.
[13] Fahmy N, Aprilian A, Tanguay S, Mahmud SM, Al-Otaibi M, Jeyaganth S, et al. Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. World J Urol 2010;28:419-23.
[14] Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol 2006;175:2058-62.
[15] Van Der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, Van Rey FS, Idema JG, Heijbroek RP, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: A case control, multicentre, East-Netherlands study. Radiother Oncol 2009.
[16] Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnatzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer 2003;97:1644-52.

Place de la chimiothérapie dans les tumeurs de la vessie à haut risque de progression métastatique

[1] Bouchot O, Zerbib M. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in radical treatment. Prog Urol 2002;12:987-97.
[2] International Collaboration of Trialists: Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-7.
[3] 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;349:859-66.
[4] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neo-adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-5.
[5] Niegisch G, Lorch A, Dröller MJ, Lavery HJ, Stensland KD, Albers P. Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive bladder cancer: which patients benefit? Eur Urol 2013:355-7.
[6] Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48:189-99.
[7] Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695-700.
[8] Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E et al. Randomised phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatine (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study. J Clin Oncol 2010;28:7s *(Abstract 4518).*

Prise en charge du cancer de la vessie métastatique

[1] Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA. Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. Ann Oncol 2006;17:553-61.
[2] Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602-8.
[3] Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:4314-20.
[4] Jadvar H, Quan V, Henderson RW, Conti PS. [F-18]-Fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in diagnostic imaging evaluation of locally recurrent and metastatic bladder transitional cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2008;13:42-7.
[5] Jessen C, Agerbaek M, Von Der Maase H. Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy. Acta Oncol 2009;48:411-7.
[6] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999;17:3173-81.
[7] 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;139:461-9.
[8] Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium, Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989;64:2448-58.

[9] Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602-8.
[10] Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3 – or 4-week schedule? Acta Oncol 2008;47:110-9.
[11] Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, Van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-46.
[12] Bellmunt J, Von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012;30:1107-13.
[13] Von Der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. Expert Rev Anticancer Ther 2003;3:11-9.
[14] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52:134-41.
[15] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30:191-9.
[16] Lin CC, Hsu CH, Pu YS, Vogelzang NJ. Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma. BJU Int 2008;101:795-803.
[17] Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, Von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol. 2013 Feb 17.
[18] Lehmann J, Suttmann H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Complete resection of urothelial cancer metastases with curative intent. Urologe A 2009;48:143-50.
[19] Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol 2003;169:2113-7.
[20] Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol 2004;171:145-8.
[21] Bekku K, Saika T, Kobayashi Y, Kioshimoto R, Kanbara T, Nasu Y, et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? Int J Clin Oncol 2013;18:110-5.