

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation du devenir oncologique des patients présentant une  
tumeur vésicale infiltrant le muscle (TVIM) traités par radio-  
chimiothérapie concomitante à visée curative : série multicentrique  
rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2022 à 18h  
au Pôle Formation

**par Caroline BRASSART**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Aurélien CARNOT**

**Monsieur le Docteur Gautier MARCQ**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

---



# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Sigles

<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CIS</b>	Carcinoma In Situ
<b>CNA</b>	Chimiothérapie Néoadjuvante
<b>COL</b>	Centre Oscar Lambret
<b>COPD</b>	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria For Adverse Events</i>
<b>CTV</b>	<i>Clinical Target Volume</i>
<b>DWI</b>	<i>Diffusion Weighted Images</i>
<b>EBRT</b>	<i>External Beam Radiotherapy</i>
<b>GTV</b>	<i>Gross Tumour Volume</i>
<b>GVH</b>	<i>Graft Vs. Host</i>
<b>HNPCC</b>	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
<b>MIBC</b>	<i>Muscle – Invasive Bladder Cancer</i>
<b>MISP</b>	<i>Medical Information System Program</i>
<b>NAC:</b>	<i>Neo Adjuvant Chemotherapy</i>
<b>NMIBC</b>	<i>Non-Invasive Muscle Bladder Cancer</i>
<b>OAR</b>	Organes A Risque
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PTV</b>	<i>Planning Target Volume</i>
<b>RC</b>	<i>Radical Cystectomy</i>
RTUV	Résection Trans Urétrale de Vessie
<b>TMT</b>	<i>Trimodal Therapy</i>
TTM	Traitement Tri Modal
<b>TURBT</b>	<i>Trans Uretral Resection of Bladder Tumour</i>



# Sommaire

Avertissement.....	3
Remerciements .....	5
<i>Sigles</i> .....	11
Sommaire .....	13
Préambule .....	17
Introduction.....	19
I. Epidémiologie du cancer vessie .....	19
A. Incidence et pronostic.....	19
1. Dans le monde .....	19
2. En Europe .....	19
3. En France.....	20
4. Particularité régionales.....	21
A. Facteurs de risque.....	22
1. Facteurs de risques modifiables/externes .....	22
2. Facteurs de risque non modifiables/ intrinsèques .....	28
B. Anatomopathologie et classifications.....	29
1. Classification Anatomopathologique .....	29
2. Sous types histologiques.....	31
3. Grade .....	31
4. Emboles lympho-vasculaires.....	32
5. Autres marqueurs pronostiques .....	33
C. Classification moléculaire .....	33
II. Prise en charge des tumeurs vésicales infiltrant le muscle .....	34
A. Bilan diagnostique .....	34
1. Signes Fonctionnels .....	34
2. Signes Cliniques .....	34
3. Explorations paracliniques .....	35
4. Bilan pré-thérapeutique .....	38
B. Stratégies de prise en charge.....	40
1. Prise en charges des TVIM localisées (T2-T3 N0 M0).....	41
2. Prise en charge des TVIM localement avancées (T2 – T4 N+ M0).....	42
C. Moyens thérapeutiques .....	42

1.	Chirurgie : Cystectomie totale .....	42
2.	Chimiothérapie néoadjuvante.....	44
3.	Le Traitement Tri Modal .....	47
III.	Le Traitement Tri Modal : traitement conservateur à visée curative .....	48
A.	Recommandations et situations cliniques.....	48
B.	Historique et résultats oncologiques : données de la littérature .....	49
C.	Traitement Tri Modal en pratique.....	52
1.	RTUV .....	52
2.	Radiothérapie.....	53
3.	Chimiothérapie .....	65
4.	Surveillance.....	70
IV.	Objectif de l'étude .....	71
	Abstract .....	73
I.	Background .....	73
II.	Materials and method .....	74
III.	Results.....	74
IV.	Conclusion .....	75
	Article en Anglais.....	77
I.	Introduction.....	77
II.	Material and methods .....	79
A.	Study Design .....	79
B.	Data Collection .....	80
1.	Demographic data .....	80
2.	Tumor and initial diagnosis characteristics .....	81
3.	Treatment characteristics .....	81
4.	Toxicities .....	82
5.	Recurrence and death dates .....	82
C.	Data and Statistical Analysis .....	82
1.	Univariate analyses .....	83
2.	Multivariate analysis .....	83
3.	Regulatory framework .....	84
III.	Results.....	84
A.	Flowchart.....	84
B.	Demographics characteristics .....	84
C.	Comorbidities and exposures .....	89



D.	Tumor characteristics .....	89
E.	Treatment .....	90
1.	Transurethral removal of bladder tumor .....	90
2.	Radiotherapy .....	90
3.	Chemotherapy.....	91
F.	Indication of TMT.....	92
G.	Oncological outcomes .....	92
1.	Overall survival.....	92
2.	Secondary end points.....	93
IV.	Discussion .....	101
A.	Key results and discussion .....	101
B.	Discussion of the method .....	103
C.	Perspectives.....	104
V.	Conclusion.....	106
	Discussion .....	107
	Conclusion.....	116
	Liste des tables.....	117
	Liste des figures .....	119
	Références .....	121
	Annexe 1 .....	139
	Particularités Epidémiologiques Régionales.....	139
A.	Les Hauts-de-France (HdF).....	139
1.	Incidence.....	139
2.	Mortalité .....	140
B.	Normandie .....	140
1.	Incidence.....	140
2.	Mortalité .....	141
	Annexe 2 .....	143
	Annexe 3 .....	145
	Annexe 4 .....	147
	Notions de radiobiologie .....	147
A.	Fractionnement, étalement, radiobiologie.....	147
1.	Définitions .....	147
2.	Généralités de radiobiologie.....	148
	Annexe 5 .....	151

Facteurs de risque iatrogènes .....	151
A. Radiothérapie .....	151
B. Dérivés des moutardes azotées .....	151
C. Thiazolidinediones.....	153

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C



# Introduction

## I. Epidémiologie du cancer vessie

### A. Incidence et pronostic

#### 1. Dans le monde

Le cancer de la vessie représente le 10<sup>e</sup> cancer au niveau mondial avec 573 000 nouveaux cas en 2020 soit 3% des cancers nouvellement diagnostiqués.

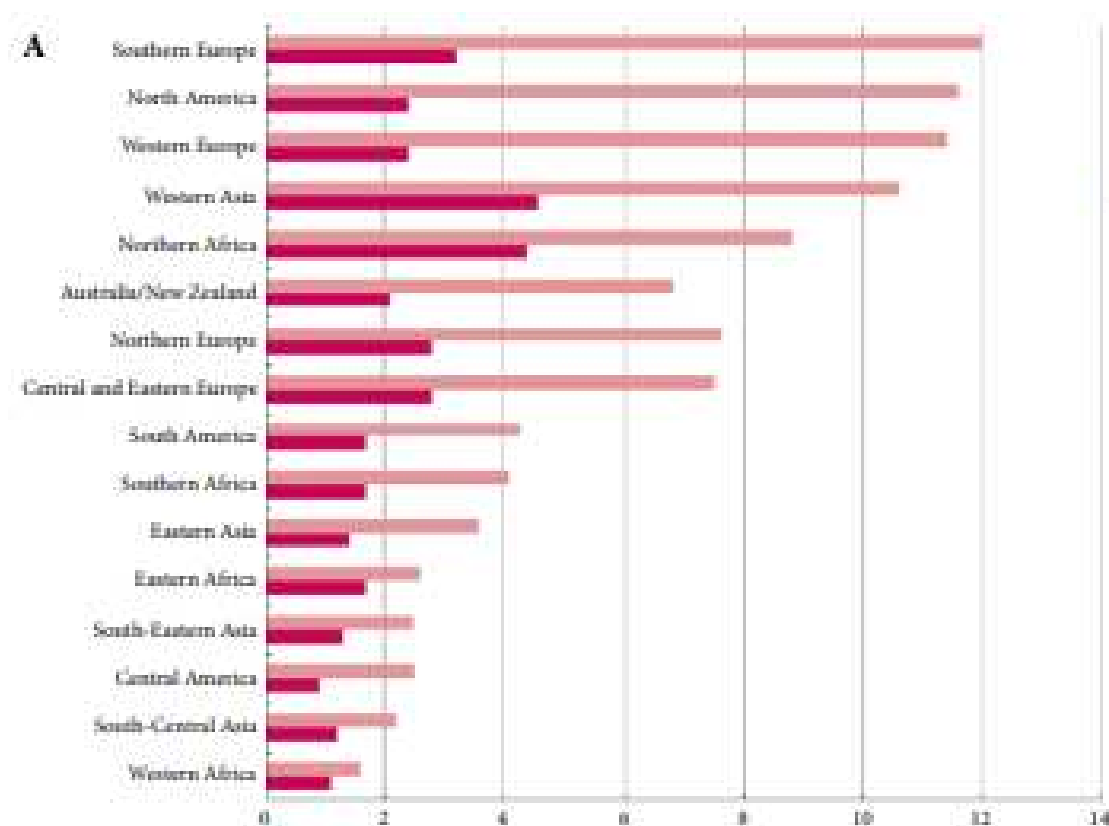
Il est également la 11<sup>e</sup> cause de décès par cancer solide avec 212 500 décès en 2020 soit 2,4% des décès par cancer, tout âge et sexe confondus [1].

Une nette prédominance masculine fait du cancer de la vessie, le 6<sup>e</sup> cancer solide chez homme, en termes d'incidence et mortalité mondiale.

Par rapport aux pays en voie de développement, les pays développés ont une incidence et une mortalité standardisé sur l'âge, respectivement 3 fois et 2 fois plus importante [2].

#### 2. En Europe

L'Europe du sud et occidentale ainsi que l'Amérique du Nord sont les régions avec les taux d'incidence standardisés sur l'âge les plus importants dans le monde, allant de 10 à 12 /100 000 individus/an. La mortalité y est également plus élevée, avec 2 à 3,6 décès / 100 000 individus/an [2] [Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#)



**Figure 1: Incidence et mortalité standardisés sur l'âge / 100 000 habitants dans le monde , par région, pour le cancer de la vessie. Données 2012. [2]**

### **3. En France**

#### **a) Incidence et mortalité**

En France, le cancer de la vessie est le 4<sup>e</sup> cancer en incidence avec 13 074 nouveaux cas en 2018. Il s'agit du 2<sup>e</sup> cancer urologique après le cancer prostatique.

Il représente le 7<sup>e</sup> cancer en terme de mortalité avec 5 335 décès en 2018, soit environ 3% des décès par cancer.

Il existe également une nette prédominance masculine avec un ratio de 6 hommes pour 1 femme touchés par un cancer vésical. L'âge médian au diagnostic est de 75ans (55-90ans) [3].

#### ***b) Evolution et pronostic***

L'incidence croissante marquée depuis les années 1990 dans les deux sexes, s'explique par la croissance démographique et le vieillissement de la population.

Chez l'homme, le taux d'incidence est en diminution depuis 1990, avec une perte de 0,7% par an. Au contraire, chez la femme, ce même taux d'incidence tend à croître depuis 2005, avec une augmentation du taux d'incidence de 0,4% par an, cette augmentation semble se stabiliser ces dernières années.

De même, le nombre de décès par cancer de la vessie croit parallèlement à la démographie nationale et au vieillissement, mais le taux de mortalité diminue régulièrement depuis 1990 avec perte régulière de 1,4% par an [4].

Le pronostic du cancer de la vessie est estimé à 50% de survie globale à 5 ans en moyenne, tous stades et sexe confondus (55% chez l'homme, 49% chez la femme) [3,5].

#### **4. Particularité régionales**

##### ***a) Les Hauts-de-France (HdF)***

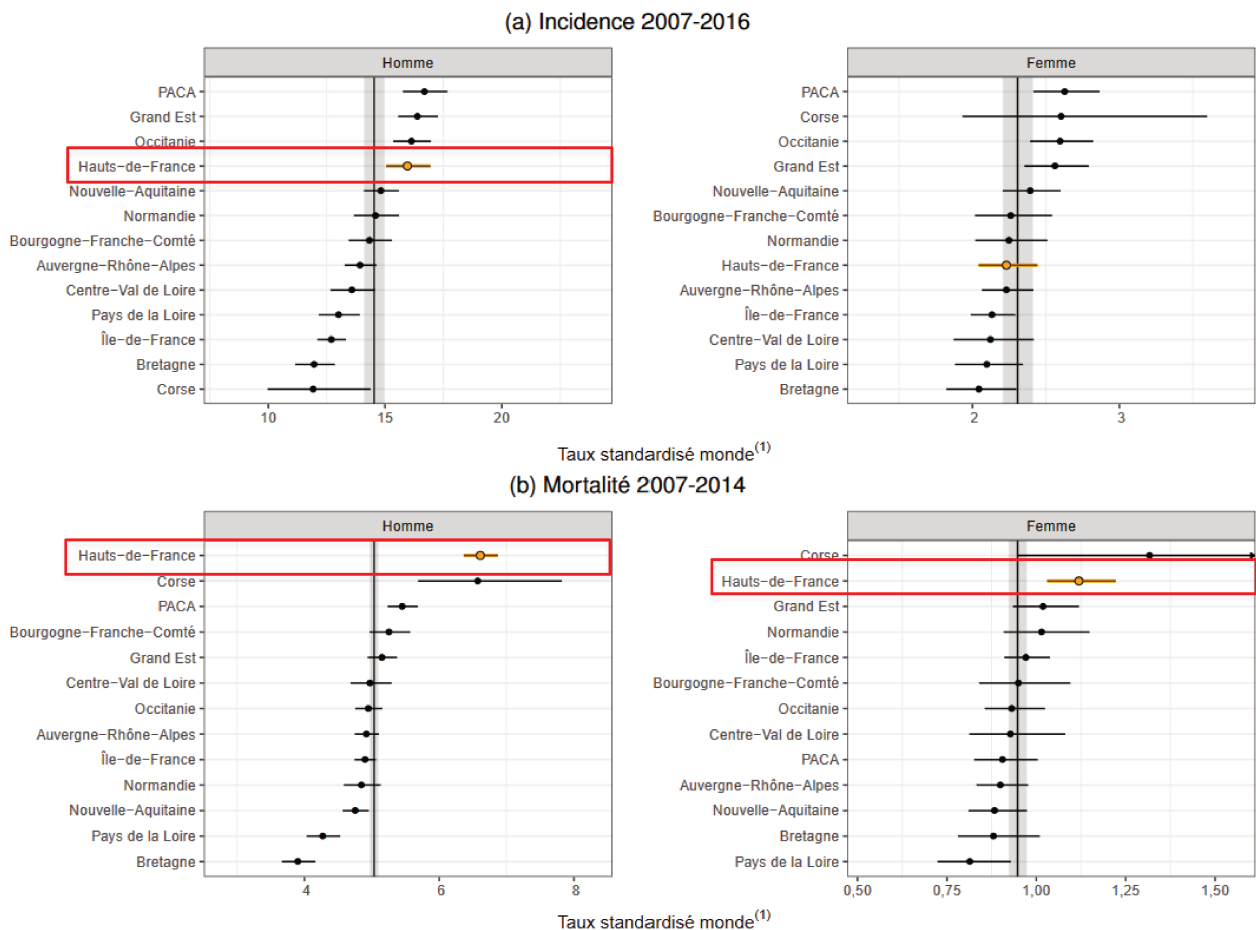
Le cancer de la vessie dans la région des Hauts de France est marqué par une sur incidence par rapport à la moyenne nationale, présente dans tous les départements et concerne les deux sexes,

Pour la mortalité liée au cancer de vessie, la région est marqué par un surplus de de 29% chez les hommes et de 11% chez les femmes par rapport à la moyenne nationale.

([Figure 2](#) et [Figure 3](#))

Ainsi, la région se retrouve au premier rang de mortalité par cancer de vessie en France chez l'homme et deuxième chez la femme, sur la période 2007-2014.

L'épidémiologie par département est détaillé dans [Annexe 1](#)



**Figure 2: Cancer de vessie. Taux standardisés d'incidence et de mortalité accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95 %, par sexe et région de France métropolitaine (selon Santé publique France, 2019)**

## A. Facteurs de risque

### 1. Facteurs de risques modifiables/externes

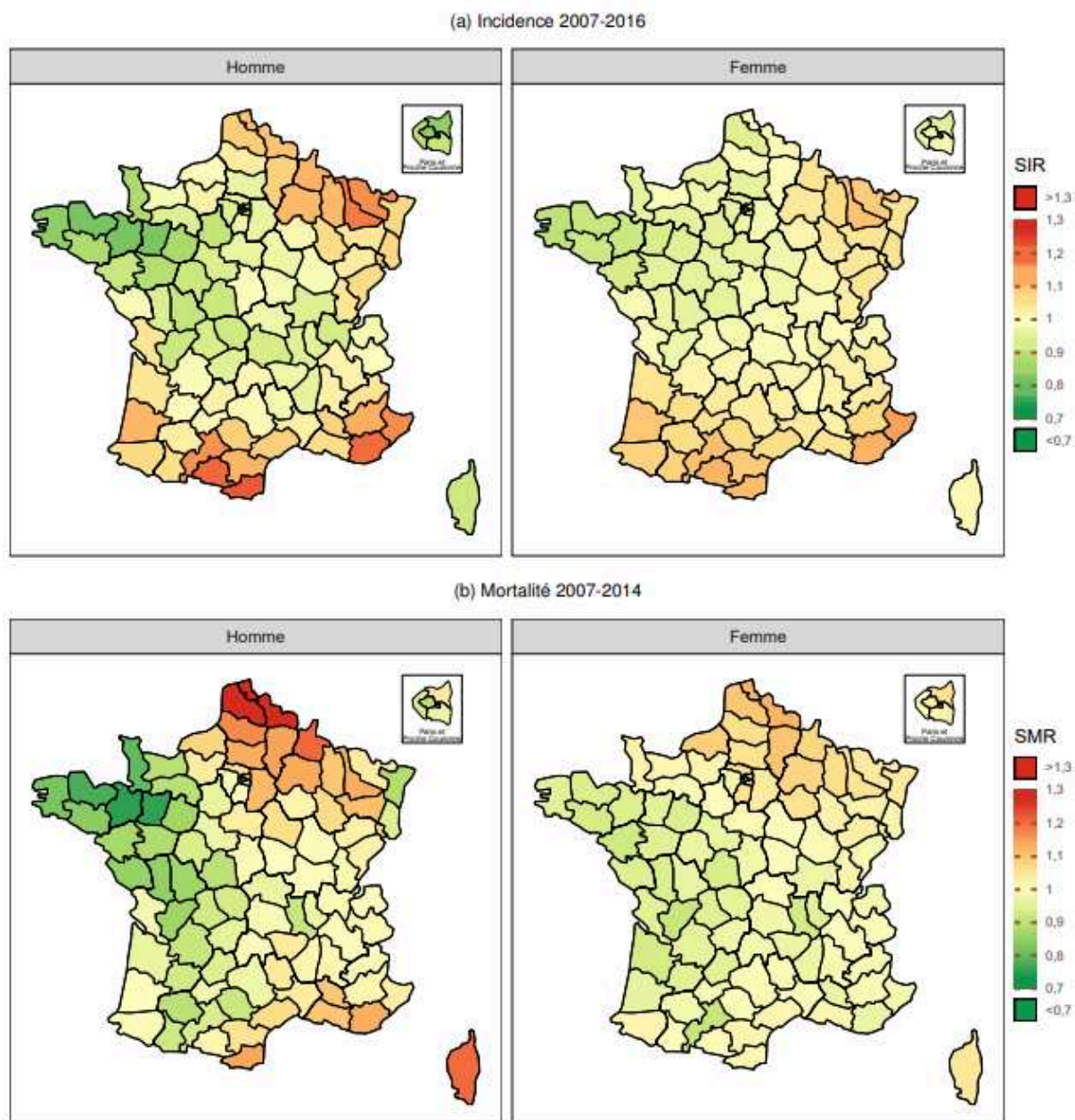
#### a) *Tabagisme*

##### (1) Généralités

Le tabagisme est la première cause de mortalité évitable dans le monde. Lui sont imputables 8 millions de décès par an dans le monde, dont 75 000 décès en France.

En France, le tabagisme concernait au moins 25 % des adultes âgés de 18 à 75 ans de façon quotidienne et 30 % de façon régulière en 2020, avec une prédominance masculine. A noter que le tabagisme masculin est en diminution progressive depuis les années 1970, contrairement au tabagisme féminin, en augmentation [6].





**Figure 3 : Cancer de Vessie : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine (selon Santé publique France, 2019)**

Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, pour lequel de multiples mesures nationales de lutte contre le tabagisme ont vu leur mise en place depuis les 20 dernières années.

**b) Risque de cancer de vessie**

Le tabagisme est un facteur de risque établi pour de multiples localisations cancéreuses, dont les cancers urothéliaux, notamment de localisation vésicale [7,8].

La part attribuable des cancers de vessie au tabagisme serait de 50% environ, tous sexes confondus [9].

Le risque de cancer de vessie semble plus important et précoce lorsque la consommation de tabac débute avant l'âge de 20 ans, et croît avec la durée et l'intensité de la consommation, avec tout de même un effet plateau du risque à partir de 50 paquets années et 15 cigarettes par jour [7].

Les dernières données établies par une méta-analyse en 2015 s'intéressant spécifiquement aux risques liés au tabagisme dans les cancers de vessie et du rein, estimaient un risque relatif (RR) global à 2,58 [2,37 ; 2,80] chez les fumeurs. Celui-ci est plus important chez les fumeurs actifs (RR 3,47 [3,07 ; 3,91]) et persiste après l'arrêt du tabagisme (RR des anciens fumeurs : 2.04 [1.85 ; 2.25] par rapport aux patients n'ayant jamais fumé) [10].

Le sevrage tabagique permet tout de même, d'obtenir une réduction du risque, et ce dès les premières années de sevrage, pouvant aller jusqu'à une diminution de 60% de risque après 25ans d'arrêt [7].

Le tabagisme est associé également au risque de décès spécifique par cancer de vessie avec un RR : 1,47 [1,24 ; 1,75], plus important pour les fumeurs actifs (RR 1,53 [1,12 ; 2,09]) que pour les patients sevrés (RR 1,44 [95% CI 0,99 ; 2,11]). Il est d'autant plus important si le tabagisme est débuté précocement, notamment à l'adolescence [11].

#### (1) Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la carcinogenèse du tabac est liée à la composition chimique complexe de la fumée, et notamment à la présence de plusieurs centaines d'espèces chimiques dont le risque carcinogène est connu ou suspecté

(hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines aromatiques, N-Nitrosamines, formaldéhyde, benzène, radicaux libres oxygénés, etc. [12,13]).

Ces composants sont responsables des lésions au sein de l'ADN des cellules saines, par le biais de création de cassures simple et double brin de l'hélice d'ADN, formation d'adduits, etc.

L'excrétion rénale de ces composants chimiques, permet une exposition de l'urothélium à ces composés chimiques, ce qui explique l'effet carcinogène sur l'appareil urinaire,

Cette toxicité au sein de l'urothélium peut être accrue en raison de polymorphismes génétiques des systèmes de réparation de l'ADN ou des systèmes métaboliques antioxydants nécessaires à la neutralisation de carcinogènes, ce qui majore le risque de cancer urothélial [14,15].

### ***c) Expositions professionnelles***

L'exposition professionnelle à des substances carcinogènes est associée à un risque accru de cancer de vessie [16]. En effet, la cause professionnelle serait le deuxième facteur de risque de cancer de vessie après le tabac [17].

Les métiers associés à ce sur risque sont ceux qui exposent à des substances variées comme :

- Amines aromatiques (solvants, peintures, textile, etc.) [18],
- Hydrocarbures aromatiques
- Produits de combustion de gaz ou de pétrole (métallurgie, BTP, etc.).

Une large gamme de métiers est donc concernée.

Le risque de cancer vésicale attribuable aux expositions professionnelles est évalué à 5-7%, surtout constaté chez les hommes [18,19]. Il est d'autant plus important que l'exposition est longue [20]. L'obtention de données concernant le risque de cancer vésical d'origine professionnelle est difficile est cela s'explique par la difficulté à déterminer le niveau d'exposition dans le milieu du travail. La nature du poste occupé (personnel administratif et ouvrier au sein d'une même entreprise avec exposition avérée), ainsi que la durée et l'intensité de l'exposition, peuvent être très variables et difficilement quantifiables.

De plus, la carcinogénèse implique un temps de latence entre l'exposition et la manifestation clinique. Dans la plupart des séries, la durée moyenne de latence entre l'exposition et le diagnostic dépasse 30 ans [20]. Ainsi, le lien avec une exposition professionnelle peut ne pas être identifié.

En France, le taux de cancers qui ont pour cause une origine professionnelle est sous-estimé. Il était évalué à environ 8,5% par Santé publique France, ce qui représenterait aujourd'hui 30 000 nouveaux cas de cancer d'origine professionnelle [21].

Pour le cancer de la vessie d'origine professionnelle, les estimations sont plus importantes, de l'ordre de 10% à 14%, ce qui concernerait entre 1 300 et 2 000 patients par an.

Le système de santé français permet une reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de vessie par le biais des tableaux des maladies professionnelles, et notamment le tableau 15 ter (amines aromatiques) et le 16 bis (houilles, suies de combustion de charbon) du régime général de la sécurité sociale(voir [Annexe 3](#))

Ils définissent les critères de reconnaissance en maladie professionnelle et ouvrent des droits à une indemnisation.

**d) Facteurs métaboliques**

Plusieurs facteurs s'intégrant dans le syndrome métabolique sont associés à un risque accru de cancer de vessie.

L'obésité : facteur de risque reconnu pour de multiples localisations néoplasiques. Le mécanisme biologique est complexe, lié à l'état pro-inflammatoire cytokinique favorisé par le tissu adipeux ainsi qu'une altération du métabolisme des hormones stéroïdiennes et une insulino-résistance [22].

Cela induit une production accrue d'insuline et surtout de IGF1, facteur de croissance impliqué dans de multiples voies de signalisation de prolifération cellulaire, apoptose et angiogénèse [23].

L'obésité est un facteur de risque du cancer de vessie d'après les données d'une méta-analyse incluant 15 cohortes et analysant les données de 38 000 patients. Le risque relatif était de 1,10 [1,06 ; 1,14]. Chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>, était associée à une augmentation linéaire de 4,2% du risque du cancer de vessie [24].

Par ailleurs, les éléments faisant partie du syndrome métabolique, qui sont des facteurs de risque cardiovasculaires, sont aussi des facteurs de risque de cancer de vessie. Un risque accru de cancer de vessie était associé avec la dyslipidémie et l'hypertension artérielle, bien que significatif uniquement chez les hommes [25].

**e) Bilharziose chronique**

L'infection parasitaire par schistosomiase haematobium, est la 2<sup>e</sup> l'infection parasitaire la plus fréquente dans le monde après le paludisme. Endémique en Afrique et en Asie. Dans sa forme chronique urinaire, survenant à la suite d'infections répétées, une inflammation vésicale chronique, conduit à une atteinte de l'urothélium. Des lésions papillomateuses peuvent survenir et être responsables de carcinomes épidermoïdes [17,26].

Les autres facteurs de risque modifiables sont iatrogènes. Ils sont détaillés dans l'[Annexe 5](#)

## **2. Facteurs de risque non modifiables/ intrinsèques**

### ***a) Sexe***

Bien que l'incidence des tumeurs vésicales soit inférieure pour les femmes, leur taux de mortalité est plus importants par rapport à celui des hommes [27].

Les causes de ce différentiel sexuel d'incidence sont en partie des facteurs sociologique, notamment les différences d'accès aux soins, d'activité professionnelle liés aux métiers genrés et de tabagisme différents dans les deux sexes [22].

Plusieurs études rétrospectives, s'intéressant aux facteurs pouvant expliquer le pronostic péjoratif féminin, ne retrouvaient pas de différence concernant le déroulement ou la qualité du traitement curatif proposé dans les deux sexes [28]. Cependant, des histologies non-urothéliales, des tumeurs infiltrant le muscle ou une stadification tumorale plus sévère au diagnostic, étaient plus souvent retrouvées dans la population féminine [28–31].

Le retard du diagnostic chez les femmes notamment par attribution de l'hématurie à des causes gynécologiques ou infectieuses (cystite), plus fréquentes pourraient expliquer une plus grande sévérité au diagnostic [32].

### ***b) Susceptibilité génétique***

Le risque d' être atteint d'un cancer vésical est plus important chez des patients ayant des cas de cancer de vessie dans l'histoire familiale [33].

Il peut être lié à l'environnement familial partagé ainsi qu'à la susceptibilité familiale lié à une variabilité génique. En effet, des variants génétiques des systèmes cellulaires antioxydants ou des systèmes de réparation de l'ADN ont été identifiés.

Par exemple, des variants géniques conférant une activité moindre à la N-acétyl-transférase 2 (NAT2), enzyme clé dans le transport et la neutralisation de toxiques, semble favoriser le rôle carcinogène de substances exogènes, notamment en cas de tabagisme ou d'exposition professionnelle. Ce polymorphisme est associé à un sur-risque de cancer de vessie, par augmentation de l'exposition de l'urothélium aux toxiques carcinogènes [34].

Il en va de même des syndromes de susceptibilité génétique. Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) lié à des mutations constitutionnelles des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN de transmission autosomique dominante, il confère un phénotype d'instabilité microsatellitaire. Les patients porteurs, voient leur risque de développer un cancer digestif, gynécologique et urinaire de façon importante, le cancer de vessie associé particulièrement aux mutations de MSH2 [35–37].

## **B. Anatomopathologie et classifications**

### **1. Classification Anatomopathologique**

Le pronostic et la prise en charge thérapeutique d'une tumeur vésicale dépendent de son extension tumorale locale, locorégionale et à distance.

La stadification tumorale dans le cancer de la vessie est définie, actuellement, par la 8<sup>e</sup> édition de la classification TNM publiée en 2017 [38] ([Table 1](#))

La classification locale s'intéresse à la profondeur de l'atteinte cancéreuse dans la paroi vésicale, et notamment du muscle.

Cela permet de différencier les Tumeurs Vésicales Non Infiltrant le Muscle (TVNIM), et les Tumeurs Vésicales Infiltrants le Muscle (TVIM) à partir du stade T2. Cette

dénomination est déterminante pour évaluer l'évolution, le pronostic et guider la prise en charge thérapeutique.

Stade T	Description	Type
Ta	Tumeur papillaire non invasive (lamina propria indemne)	Tumeurs vésicales non infiltrant le muscle TVNIM
Tis	Carcinome In Situ (lésions planes de haut grade)	
T1	Tumeur infiltrant la lamina propria	
T2	Tumeur envahissant la musculature : T2a : atteinte microscopique de la musculature superficielle T2b : atteinte macroscopique de la musculature profonde	Tumeurs vésicales infiltrant le muscle TVIM
T3	Tumeur envahissant le tissu péri vésical : T3a : atteinte microscopique T3b : atteinte macroscopique	
T4	Tumeur envahissant une des structures suivantes : T4a : Prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, T4b : Paroi abdominale ou pelvienne	
Stade N		
Nx		
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1	Atteinte d'un seul ganglion pelvien	
N2	Atteinte de plusieurs ganglions pelviens	
N3	Atteinte des ganglions iliaques primitifs	
Stade M		
M0	Pas de métastases à distance	
M1	Présence de métastases à distance	

**Table 1: Classification TNM cancer de vessie , 8e édition, 2017.[48]**

Au diagnostic, seul 25% des tumeurs vésicales infiltrent le muscle et 75% sont non infiltrantes. Parmi ces dernières, jusqu'à 30% récidivent sous forme invasive [39].

Dans ce travail, nous nous intéresserons exclusivement aux TVIM.



## **2. Sous types histologiques**

La classification histopathologiques des cancers de la vessie est basé sur la classification OMS, actuellement selon la version de 2016.[40] .Celle -ci permet de différencier les sous-types histologiques selon des critères morphologiques et immunohistochimiques.

Le variant histologique majoritaire, représentant plus de 90% des diagnostics de cancer de vessie, est le type urothélial pur. Cependant, d'autres caractères de différenciation cellulaire peuvent y être décrits permettant de différencier des sous-groupes de carcinome urothélial

La présence et le pourcentage de ces variants morphologiques doit être mentionné dans le compte rendu histologique. La présence de certains de ces variants est associé à un plus mauvais pronostic [41] notamment les sous types urothélial micropapillaire, plasmocytoïde, et sarcomatoïde. Ainsi leur identification permet d'adapter en conséquence la démarche thérapeutique.

Les autres types histologiques, plus rares sont cités dans la [Table 2](#).

## **3. Grade**

Le grade histopronostique, basé sur les anomalies cytonucléaires, la différenciation cellulaire, le nombre de mitoses, etc., permet de qualifier le degré de malignité et d'activité tumorale.

Dans le cancer de la vessie, la classification TNM OMS 2016, propose l'utilisation de la classification de grade l'ISUP (International Society of Urological Pathology), qui classe les lésions en tumeurs de faible potentiel de malignité, lésion de bas et haut grade. Initialement, dans la classification OMS de 1973, étaient décrits trois grades pour les carcinome urothéliaux : Grade 1, Grade 2 et Grade 3. Lors de la mise en jour de la classification OMS en 2004, les tumeurs ont été regroupées en lésions de haut

grade et bas grade. Cependant, l'hétérogénéité au sein des 2 groupe aussi bien moléculaire que dans l'évolution cliniques, ont mené à réadapter la classification en réintégrant les critères de 1973 [42].

**Table 2: Variants histologiques dans le cancer de la vessie**

Carcinome urothélial

- A différenciation squameuse
- A différenciation glandulaire
- A différenciation trophoblastique
- Micropapillaire
- En nid
- Microcystique
- Sarcomatoïde

Carcinome plasmocytoïde ou à cellules géantes ou en bague à chaton

Carcinome Lymphoépithélioma-like

Carcinome à petites cellules

Carcinome neuroendocrine

Ainsi en 2016, la mise à jour a permis de détailler trois grades tumoraux : à faible potentiel de malignité, carcinome de bas grade ou de haut grade. ([Figure 4](#))

#### **4. Emboles lympho-vasculaires**

Par ailleurs, la présence d'emboles lympho-vasculaires est un facteur de mauvais pronostic et doit être mentionné dans le compte rendu histopathologique. En effet, leur présence est associée à une survie sans récurrence et survie sans progression moindres. Par ailleurs, lorsque la RTUV retrouve des emboles lympho-vasculaires notamment pour des tumeurs localisés T1-T2, leur présence est associée à une aggravation du stade pTNM après cystectomie radicale [43].

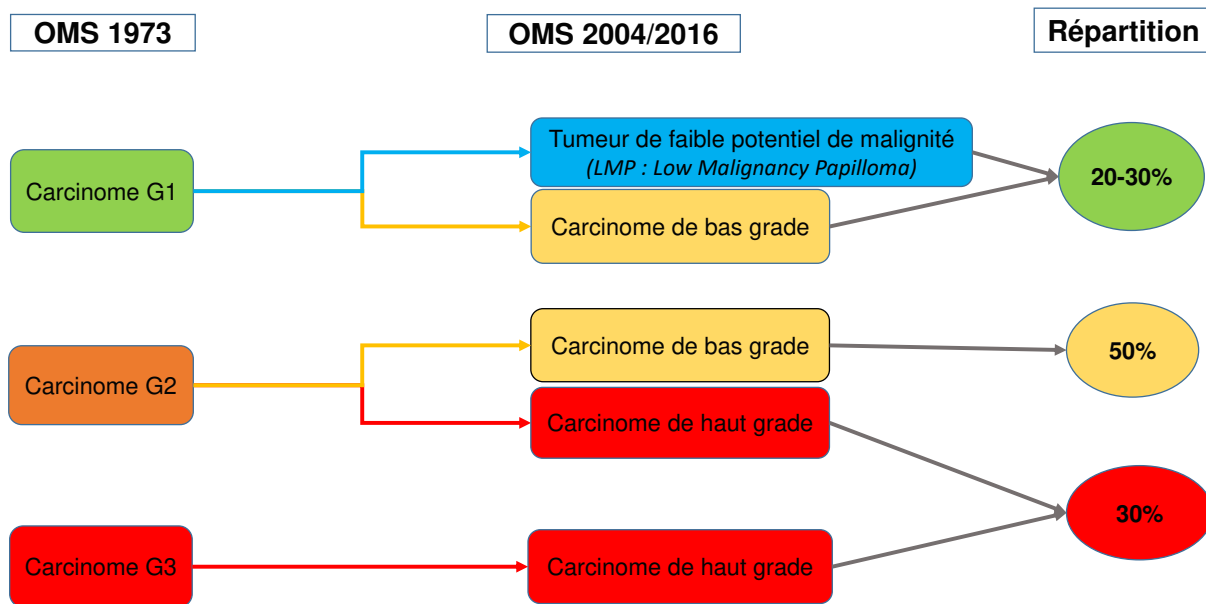


Figure 4: Adaptation des grades tumoraux selon les Classification OMS de 1973, 2004 et 2016

## 5. Autres marqueurs pronostiques

La présence de carcinome in situ extensif ou bien une atteinte de localisations urétrale, sont de mauvais pronostic également.

### C. Classification moléculaire

A l'instar des cancers du sein, du poumon et de nombreuses autres localisations tumorales, la recherche d'anomalies moléculaires dans le cancer de la vessie est également en développement. La recherche d'altérations génétiques ou de profils d'expression génique spécifiques permettent d'identifier des sous-groupes moléculaires d'évolution et de pronostic différents, ainsi qu'une voie pour de nouvelles cibles thérapeutiques.

Depuis 2014, des classifications moléculaires des cancers de vessie ont été proposées, permettant de différencier des groupes de tumeurs plutôt d'expression basale ou squameuse ou plutôt luminales, selon leur profil d'expression moléculaire.

Une classification moléculaire consensuelle a été publiée en 2019, différenciant finalement six sous-groupes moléculaires: luminal papillaire (24%), luminal non

spécifique (8%), luminal instable (15%), riche en stroma (15%), basal/squameux (35%) et neuroendocrine-like (3%) [44].

Cependant, il s'agit surtout d'une différenciation faite purement sur le plan biologique, sans pouvoir rapporter ces sous-groupes à une évolution clinique particulière. Ainsi l'application de la classification moléculaire n'est pas encore utilisée en routine clinique, en dehors de la recherche clinique [45].

## **II. Prise en charge des tumeurs vésicales infiltrant le muscle**

### **A. Bilan diagnostique**

#### **1. Signes Fonctionnels**

L'hématurie macroscopique isolée est le symptôme révélateur le plus fréquemment rapporté. Pour des tumeurs volumineuses ou localement avancés, d'autres symptômes fonctionnels peuvent apparaître notamment une dysurie, des urgences, une pollakiurie ou bien des douleurs pelviennes.

#### **2. Signes Cliniques**

L'examen physique doit être général et complet, à la recherche des signes en faveur de localisations secondaires, d'une maladie évoluée ou de complications liées à l'évolution tumorale. La palpation abdominale et les touchers pelviens y sont associés à la recherche d'une évolution pelvienne avancée : palpation d'une masse tumorale, évaluation de sa mobilité par rapport au plancher pelvien et l'extension aux organes de voisinage, voire périnée blindé.

### **3. Explorations paracliniques**

#### **a) *Cytologie urinaire***

Réalisé sur un échantillon d'urines fraîches ou bien sur le liquide récupéré après un lavage vésical en cas d'hématurie obstructive, il permet une analyse cytologique des cellules urothéliales desquamées le long des voies urinaires, et permet de détecter les cellules tumorales notamment de haut grade.

La cytologie urinaire n'est pas spécifique du cancer de la vessie et peut se révéler positive pour toute lésion de haut grade située n'importe où au sein des voies urinaires. Par ailleurs sa négativité n'élimine pas le diagnostic tumoral et les explorations doivent être poursuivies.

La classification de Paris publiée en 2015, permet une interprétation standardisée des résultats, est détaillée dans l'[Annexe 2](#).

#### **b) *Imagerie***

##### **(1) Echographie des voies urinaires**

L'échographie est un examen souvent proposé devant une symptomatologie évocatrice de cancer de la vessie en raison de son accessibilité et innocuité.

La détection est facile pour les tumeurs volumineuses, mais plus limitée pour celles de faible taille. Il s'agit d'un examen dont la qualité dépend de l'opérateur, de la réplétion vésicale, de la morphologie et de l'échogénicité du patient. En cas d'échographie normale, le bilan paraclinique est complété par uroscanner et/ou une fibroscopie souple.

##### **(2) Uro Scanner (uro TDM)**

Il s'agit de l'examen tomodensitométrique de référence pour l'exploration de l'arbre urinaire. Il permet la détection de lésions développées sur l'arbre urinaire notamment

vésicales. Il permet également d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire, notamment en cas de tumeurs multiples ou de localisations à risque de retentissement, comme les lésions du trigone.

Il participe à la stadification locale, loco-régionale et à distance ; notamment par l'analyse de l'envahissement de la graisse péri vésicale, des organes de voisinage, des formations ganglionnaires pelviennes et rétropéritonéales mais aussi l'atteinte métastatique abdominale (hépatique, péritonéale, osseuse, etc..).

En cas de TVIM, il est souvent couplé à un scanner thoracique pour compléter le bilan d'extension, notamment par la recherche de lésions métastatiques thoraciques.

### (3) IRM vésicale multiparamétrique

Elle est proposée comme alternative en cas de contre-indication à l'uroscanner. Les séquences d'intérêt pour la recherche de lésions tumorales reposent essentiellement sur les séquences fonctionnelles de diffusion (DWI : diffusion *weighted images*).

Par ailleurs, sa performance diagnostique pour l'envahissement local rend possible l'analyse de l'atteinte musculaire de la vessie, afin de différencier les tumeurs superficielles des tumeurs infiltrantes.

L'interprétation des IRM vésicales a fait l'objet en 2018 de recommandations nommées VI-RADS afin de standardiser les comptes-rendus d'imagerie, à l'instar des IRM prostatiques. Les performances diagnostiques de l'IRM, meilleures que celle du scanner, notamment la détection de l'atteinte musculaire, sont un argument pour proposer cet examen dans le bilan d'extension. Mais les problématiques d'accès aux machines d'imagerie par résonance magnétique empêchent sa réalisation systématique en pratique clinique, et n'est proposée qu'en cas de contre-indication aux autres explorations et/ou si elle ne retarde pas la prise en charge.

**c) Scintigraphie osseuse et imagerie cérébrale**

Leur réalisation n'est pas systématique et n'est recommandée qu'en cas de signes cliniques pouvant faire évoquer des lésions osseuses et/ou cérébrales secondaires.

**d) Bilan endoscopique**

(1) Fibroscopie vésicale

Il s'agit de la cystoscopie souple réalisée à visée diagnostique, généralement faite en ambulatoire sous anesthésie locale. Elle donne accès à une visibilité de toute la cavité vésicale ; en cas de lésion ou d'anomalie muqueuse, elle permet de documenter l'aspect macroscopique, la localisation, le nombre de lésions tumorales, en vue d'une résection endoscopique de vessie (RTUV).

En cas de détection d'une lésion visible en imagerie, la fibroscopie souple n'est pas indispensable et est généralement remplacée directement par l'endoscopie rigide permettant un diagnostic histologique définitif après analyse de copeaux de résection.

(2) RTUV

La fibroscopie rigide est réalisée sous anesthésie générale, après avoir éliminé au préalable une infection urinaire par examen cyto bactériologique des urines négatif. L'électrocoagulation monopolaire est la technique de référence.

Elle est diagnostique car elle permet de relever le nombre de lésions, leur taille, leur aspect sessile ou pédiculé, leur localisation dans la vessie et leur rapport avec l'urètre prostatique et les orifices urétéraux.

Elle peut être également thérapeutique car permet la résection des lésions vésicales. Celle-ci doit être large et macroscopiquement complète, en bloc et suffisamment profonde pour permettre l'analyse histologique de l'atteinte musculaire [45].

#### **4. Bilan pré-thérapeutique**

Le bilan pré thérapeutique vise à évaluer l'état de santé global des patients.

Les patients atteints de cancer de vessie, sont en majorité de sujets âgés. Pour rappel l'âge médian au diagnostic est de 75 ans (55-90ans).

La mortalité par cancer de vessie est plus élevée à partir de 70ans [3] tout comme la mortalité peri-opératoire après cystectomie radicale, et encore plus pour les patients âgé de plus de 80 ans [46,47].

La présence de comorbidités, fréquente dans cette population âgée, est également associée à un taux de complications et de mortalité plus élevé, après chirurgie radicale [48,49].

Pour autant, l'âge chronologique ne doit pas être le seul critère de décision pour envisager un traitement curatif. Il doit prendre en compte les comorbidités mais aussi l'état physique, mental, fonctionnel et social du patient. Il s'agit donc de rechercher la présence d'une fragilité au sens gériatrique.

En effet, la fragilité, est un état de vulnérabilité face au stress, qui mène à une diminution de la réserve physiologique d'adaptation face au stress.

Un patient âgé sur deux atteint de cancer serait concerné. Ainsi, lors d'un traitement oncologique représentant une source de stress, les patients atteints d'une fragilité voient leurs capacités d'adaptation et de résilience diminuées. Cet état de vulnérabilité conduit à des effets négatifs sur la santé, notamment plus d'intolérance et de complications thérapeutiques et un risque de décès augmenté.

La recherche d'un état de fragilité est une étape importante qui permet de guider la prise en charge et d'améliorer le pronostic de ces patients [49,50].



Proposer une évaluation onco gériatrique dédiée à tous les patients âgés atteints de cancer est difficilement réalisable en pratique clinique. Les outils de dépistage utilisables en pratique clinique sont :

- Fragilité : le score G8 [51]
- Niveau d'activité : il peut être évalué par le score OMS, ou l'indice de Karnofsky ou encore le Performance Status de l' ECOG [52]
- Comorbidités : Index de Comorbidité de Charlson il représente un facteur pronostic associé à la mortalité des patients atteints d'un cancer vésical [52].
- Troubles cognitif : plusieurs tests de dépistage de trouble cognitifs existent : le MOCA (Montreal Cognitive Assessment), Le Mini mental State Examination Test (MMSE test) souvent associé au BREF (Batterie Rapide d'Efficiences Frontales) ou le test Mini Cog.
- L'autonomie : échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living),
- Les troubles de l'humeur : Echelle GDS (Geriatric Depression Scale [53].

L'utilisation de ces outils de dépistage, simples et rapides, permet de guider les patients fragiles vers une évaluation onco-gériatrique, qui permet d'encadrer au mieux la prise en charge en l'adaptant à l'état du patient [54,55].

L'état nutritionnel et la fonction rénale sont des facteurs qui conditionnent la faisabilité d'un projet thérapeutique à visée curative.

L'hypoalbuminémie, la perte de poids involontaire et la sarcopénie sont fréquemment retrouvées, du fait de l'hypercatabolisme induit par la pathologie cancéreuse et

aggravées par les traitements [56,57]. Ils sont le reflet un état de dénutrition protéino-énergétique.

L'état de dénutrition est associé à une moins bonne tolérance des traitements, plus de complications et moins bonne survie par cancer.

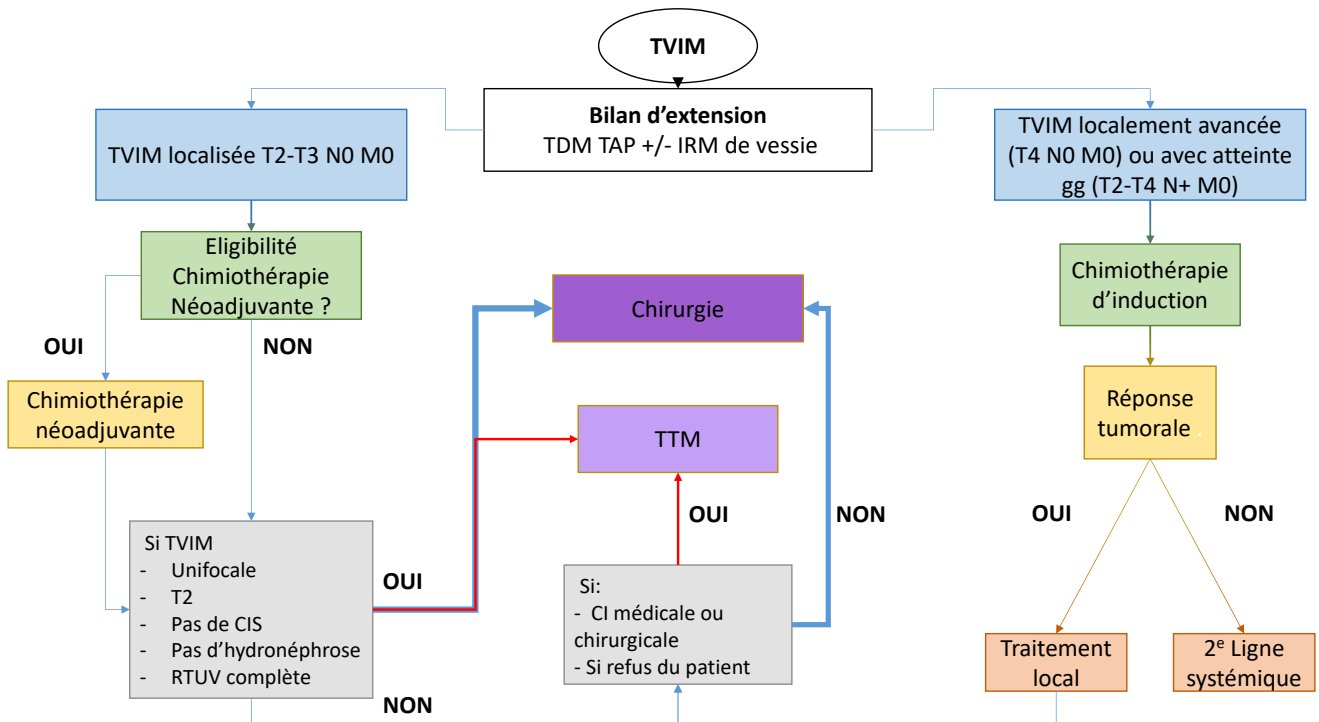
Ainsi il est important de rechercher ces éléments lors du bilan pré thérapeutique et veiller à une prise en charge nutritionnelle optimisé avant, pendant et après les traitements.

L'estimation de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguin et l'estimation du débit de filtration glomérulaire, conditionnent le choix de la chimiothérapie.

## **B. Stratégies de prise en charge**

Le bilan diagnostique et pré-thérapeutique est essentiel pour guider la stratégie thérapeutique. La prise en charge détaillée dans ce travail concerne les carcinomes urothéliaux.

La différenciation des TVNIM et TVIM est importante car ce sont deux entités cliniques différentes. Le groupe de TVIM est un groupe hétérogène de tumeurs. On distingue les TVIM localisés et les localement avancés. Cette distinction est essentielle, car même en l'absence de diffusion métastatique, elles se différencient par leur évolution naturelle et leurs pronostics. Ceci conduit à une réflexion et un déroulement de la prise en charge différent, même si les moyens thérapeutiques proposés sont globalement les mêmes.



**Figure 5: Stratégie de prise en charge des TVIM non métastatique**

### **1. Prise en charges des TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)**

La prise en charge de référence des TVIM localisées comprend une cystectomie radicale, un curage pelvien et une dérivation urinaire. Elle est précédée ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante si l'âge, l'état général, la fonction rénale et les comorbidités du patient le permettent.

Après cystectomie, le diagnostic anatomopathologique définitif est établi ainsi que la stadification pTNM. En cas d'atteinte pT4 et/ou atteinte ganglionnaire confirmée pN+, un traitement complémentaire doit être discuté par chimiothérapie adjuvante ou bien dans le cadre d'un essai clinique, une radiothérapie ou immunothérapie adjuvante.

Une alternative possible, qui peut être proposé comme équivalent pour des patients sélectionnés, est le Traitement Tri Modal qui combine RTUV puis Radio Chimiothérapie Concomitante.

## **2. Prise en charge des TVIM localement avancées (T2 – T4 N+ M0).**

Le pronostic de ces patient est plus réservé, notamment lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire clinique, avec une survie global à 5 ans de 35% [58].

Le nombre de ganglions atteints (> N1) est associé à un risque de décès par cancer de vessie accru [59].

La prise en charge de référence, pour les patients atteints d'une TVIM localement avancée, débute également par une chimiothérapie, la réflexion de prise en charge est différente.

En effet, il s'agit d'une chimiothérapie dite d'induction dont le schéma est conditionné par l'état général du patient, sa fonction rénale et ses comorbidités. Ainsi, une chimiothérapie palliative peut être proposé chez ces patients si les schémas de chimiothérapie néoadjuvante son inenvisageables [45].

En fonction de la réponse obtenue, il peut être proposé :

- Une chimiothérapie palliative ou si possible un essai clinique pour les patient ne répondant pas favorablement après chimiothérapie d'induction.
- Un traitement local en cas de bonne réponse objective : cystectomie radicale et curage ou bien une radio chimiothérapie concomitante si la chirurgie est contre indiquée.

## **C. Moyens thérapeutiques**

### **1. Chirurgie : Cystectomie totale**

#### **a) *Données techniques :***

Sur le plan chirurgical, s'agit d'une cystoprostatectomie totale pour l'homme (vessie, prostate et vésicules séminales), et une pelvectomie antérieure pour les femmes (vessie, utérus, paroi antérieure du vagin). Elle est associée à un curage ganglionnaire

pelvien large des aires obturatrices, iliaques externes et internes et iliaques primitives distales, jusqu'au croisement urétéral pelvien.

L'abord peut être fait par voie ouverte ou par celioscopie mini-invasive, simple ou robotisée.

Les techniques de dérivation urinaires les plus souvent proposées sont l'urétérostomie cutané trans-iléale de type Bricker ou l'entérocystoplastie. Cette dernière est réalisable uniquement pour des patients sélectionnés (moins de 75ans, compliance et autonomie du patient), n'ayant pas de contre-indications (envahissement de l'urètre ou du col vésical, trouble cognitives ou psychiatrique, pathologie intestinale inflammatoire, insuffisance rénale ou hépatique sévère, antécédent de radiothérapie abdomino pelvienne, espérance de vie limitée).

#### ***b) Indications et délais de réalisation***

Elle est indiquée dans le traitement curatif des TVIM non métastatiques, précédée si possible d'une chimiothérapie néo adjuvante (CNA) ou après bonne réponse lorsqu'il s'agit d'une chimiothérapie d'induction pour une tumeur localement avancée.

Elle peut également être proposée comme traitement de rattrapage en cas de récurrence ou progression après traitement conservateur.

Elle doit idéalement être réalisé dans les 8 à 12 semaines maximum après le diagnostic ou la dernière cure de chimiothérapie en cas de CNA [45]

#### ***c) Résultats oncologiques***

La cystectomie radicale est historiquement le traitement curatif de référence pour les TVIM localisées proposé dans les pays occidentaux. La survie globale à 5 ans est estimée à environ 50% selon les séries (22%- 68%) [60–69].

Elle varie largement selon qu'il s'agisse d'une TVIM localisé ou localement avancée et de la présence ou non d'une atteinte ganglionnaire.

Pour une TVIM localisée sans atteinte ganglionnaire la survie globale (SG ) atteint 78% à 5ans ; pour une TVIM localement avancée avec atteinte ganglionnaire, la survie globale diminue à 45% en l'absence d'atteinte locale extra vésicale, puis elle chute à 25% à 5ans en cas de tumeurs avec atteinte locale extra vésical [60].

#### ***d) Complications et qualité de vie***

La cystectomie radicale est une intervention chirurgicale lourde, pouvant induire des une forte morbidité péri-opératoire et à long terme, grevant la qualité de vies de patients. Les complications aiguës sont évaluées à 22% et la mortalité à quasiment 3% dans les 3 mois post opératoires, même lorsque la prise en charge est faite en centre expert [70,71].

Par ailleurs la qualité de vie des patients évolue défavorablement en post opératoire, même tardivement, notamment par la survenue de symptômes urinaires et sexuels. Pour les patients traités par dérivation urinaire type Bricker ou urétérostomies cutanées, la gestion et les soins liés au matériel n'est pas négligeable [72,73].

## **2. Chimiothérapie néoadjuvante**

#### ***a) Rationnel***

Les récurrences locorégionales et métastatiques après chirurgie restent relativement fréquentes. La survie sans récurrence est d'environ 87% à 5 ans pour des tumeurs localisées, et entre 50 et 62% à 5 ans pour des tumeurs localement avancés.

Un élément permettant d'expliquer ces récurrences est l'atteinte ganglionnaire radio occulte. En effet, dans des séries de cohorte de patients opérés considérés N0 avant la chirurgie, une atteinte micro métastatiques ganglionnaire était retrouvé au curage pour un quart des patients.(18,3%-24%) [60,65,66,74].

Par ailleurs, le taux de réponse complète rapporté après chimiothérapie néoadjuvante, notamment à base de cisplatine, varie de 30 à 66% selon les essais [69,75–77].

Ainsi, précéder la chirurgie d'une chimiothérapie cytotoxique vise à :

- Traiter une maladie micro métastatique afin de limiter les récurrences ultérieures,
- Obtenir une réponse pathologique de la tumeur primitive, permettant de faciliter un geste oncologique complet.

L'objectif final étant de permettre une amélioration de la survie de ces patients.

#### ***b) Données de la littérature***

Dans cet objectif d'amélioration du pronostic des patients opérés, des traitements néoadjuvants et adjuvants ont été utilisés, dont la chimiothérapie.

Multiplés protocoles ont été utilisés depuis les années 70-80, d'abord par des mono chimiothérapies, puis par des doublets et triplets de chimiothérapies.

En 2005, les résultats d'une méta analyse incluant 11 essais randomisés retrouvait un gain absolu de 5% en survie globale à 5 ans pour les patients ayant reçu une CNA à base de cisplatine associé à au moins une autre molécule [78], devenant ainsi un traitement de référence. Ces données ont été mise à jour, avec les données de 4 nouveaux essais randomisés. Le bénéfice en survie global a été confirmé pour tous les stades à partir du T2, avec un gain absolu en survie globale de 8%, à 5 ans [79].

Les principaux protocoles utilisés actuellement sont :

- MVAC : méthotrexate- vinblastine- adriamycine /épirubicine- cisplatine, 3 à 4 cycles toutes les 3 semaines [69],
- dose dense MVAC : 6 cycles toutes les 2 semaines, sous couvert de G-CSF [76,80]

- GC Gemcitabine - Cisplatine, 4 cycles, toutes les 3 semaines. [81,82],
- CMV : Cisplatine – Metothrexate - Vinblastine, 3 cycles toutes les 3 semaines [83].

Parmi les différents protocoles, le protocole ddMVAC semble donner de meilleures réponses pathologiques et survie sans progression par rapport au protocole GC [76].

### **c) Indication**

La chimiothérapie néo adjuvante est donc proposée pour les patients présentant une TVIM localisé si un traitement chirurgical est envisagé et à condition que le patient puisse la recevoir. Sa faisabilité est conditionnée par les capacités du patient à recevoir du cisplatine à dose importante (70 mg/m<sup>2</sup>) :

- état général conservé (score OMS 0 ou 1)
- l'absence de contre-indications cardiaque ou auditive
- fonction rénale conservée avec une clairance de créatinine > 60 ml/min (discuté au cas par cas entre 50 et 60 ml/min).

Dans le cadre du TTM, plusieurs essais ont évalué l'apport d'une CNA avant TTM, sans bénéfice en survie décelé [84–86]. Les résultats d'un essai randomisé mené par le RTOG (8903), étudiant le CMV (Cisplatine-Methotrexate-Vinblastine) néoadjuvant avant TTM, n'a pas permis de mettre en évidence de gain significatif en SG ou Survie sans métastases pour le groupe CNA [87]. A noter que l'essai a fermé prématurément, en raison de toxicités hématologiques sévères : 30% des patients n'ont pas terminé le traitement néoadjuvant comme initialement prévu.

Les résultats d'une récente méta analyse, confirment l'absence de gain en survie avec la CNA, bien que la faible puissance des études menées et les écart aux protocoles pourrait expliquer leur négativité [88].



Des données plus récentes, sont plutôt favorables à la réalisation d'une CNA, avec des résultats encourageant en termes de tolérance et de survie sans récurrence. L'amélioration des soins de support associés aux polychimiothérapies se développant pour de multiples localisation, pourraient éventuellement permettre de mettre en évidence un bénéfice de la CNA avant TTM.

Dans les recommandations actuelles, la CNA n'est formellement conseillée, mais elle peut être proposée au cas par cas pour de patients gardant un état général conservé avec une bonne fonction rénale.

### **3. Le Traitement Tri Modal**

Le Traitement Tri Modal (TTM) constitue le traitement conservateur d'organe proposé comme alternative de prise en charge pour les TVIM localisés. Il est multimodal et fait appel à la coordination de différents spécialistes Il s'agit donc d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Il associe :

- Une résection de vessie transurétral complète ou à défaut maximale.
- Une radiothérapie externe pelvienne à dose curative.
- Une chimiothérapie potentialisatrice.

L'association des trois traitements vise à obtenir une conservation d'organe tout en veillant à avoir un résultat oncologique satisfaisant, notamment de contrôle tumoral local mais aussi à distance, en traitant grâce à la chimiothérapie, les éventuels micro métastases responsables de des récurrences métastatiques.

Les modalités de réalisation de chaque étape ainsi que les résultats oncologiques retrouvés dans la littérature seront détaillés dans un chapitre dédié.

### **III. Le Traitement Tri Modal : traitement conservateur à visée curative**

#### **A. Recommandations et situations cliniques**

Les recommandations françaises et européennes proposent le TTM comme alternative à la chirurgie pour des patients informés et compliants, dont les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques permettent de proposer le TTM comme alternatives curative [17,45,89].

Les patients doivent répondre à des critères spécifiques : TVIM unifocale, stade T2, sans CIS associé, sans hydronéphrose, RTUV complète, en l'absence d'altération de la fonction vésicale. Si bien ce dernier critère n'est pas défini concrètement par les recommandations des sociétés savantes, une définition proposée comporte [90] :

- Capacité vésicale de plus de 200 mL
- Pas d'incontinence significative (pas plus de 1 change par jour)
- Pas de symptômes irritatifs importants (urgenteries, pollakiurie diurne, nycturie avec moins de 2 levers nocturnes)
- Pas de symptômes obstructifs significatifs (score IPSS < 8 ) [91].

En pratique, ce traitement conservateur est également proposé en alternative chirurgicale pour des tumeurs localisés ou localement avancés, lorsqu'il existe une contre-indication chirurgicale ou bien en cas de refus du patient.

Le TTM peut donc être proposé dans plusieurs situations cliniques d'évolution et pronostic différents.[17,45,89].

Ces situations sont résumés dans la [Table 3](#)

## B. Historique et résultats oncologiques : données de la littérature

Lorsque la chirurgie n'est pas possible par contre-indication ou refus du patient, la radiothérapie, la RTUV et la chimiothérapie, seules ou en association, ont été étudiées comme alternatives thérapeutiques conservatrices d'organes, mais les résultats oncologiques ont généralement été inférieurs à la chirurgie [17].

Or, les données issues de registres nationaux suédois et hollandais de patients traités à la fin des années 1990, ont permis de signaler que la chirurgie et la radiothérapie étaient les traitements à visée curative le plus souvent proposés en pratique clinique.

*Table 3: Indications thérapeutiques du Traitement Tri Modal*

TVIM localisés T2-T3 N0 M0		TVIM localement avancés T3-T4 N+M0
<p><b>Patient opérable</b> <b>ET</b> <b>Répondant aux critères d'éligibilité pour le TTM</b></p>	<p>Patient non opérable ET/OU comorbidités sévères ET/OU refus de chirurgie</p>	<p>Patient opérable ou non opérable (sujet âgés, comorbidités, etc.. ) ET/OU refus de chirurgie</p>
<p><b>Tumeur unifocale</b> <b>Stade T2 uniquement</b> <b>Pas de CIS associé</b> <b>Pas d'hydronéphrose</b> <b>RTUV complète techniquement réalisable</b> <b>Patient compliant et informé</b> <b>Pas d'altération de la fonction vésicale</b></p>	<p>Au moins 1 critères non respecté</p>	<p>Selon la réponse à la chimiothérapie d'induction</p>
<p><b>Indication idéale</b></p>	<p>Indications fréquentes</p>	

Leur proportion d'utilisation était variable, de 40% à 80% pour la chirurgie et de 20% à 45% pour la radiothérapie, même si l'irradiation exclusive était proposé le plus souvent à des patients de plus de 75ans, avec des comorbidités et/ou avec un stade TNM élevé [68,92]

Les données issues de la base de données de l'assurance santé américaine Medicare (données SEER ), ont permis d'analyser 3 262 patients atteint d'une TVIM âgés de 66 ans ou plus. Parmi ces patients, seuls 21% avaient été traités par cystectomie. Les patients les plus concernés par des traitement alternatifs à la chirurgie, étaient ceux âgés de >80ans ou présentant des comorbidités. Ainsi, les auteurs ont estimé que seul 50% des patients ont reçu un traitement à visée curative. [93].

Les comorbidités, souvent multiples pour les patients âgés peuvent être source de complications lors d'une intervention lourde comme la cystectomie radicale. Le taux de complications post opératoire pouvant aller jusque 20%, et la mortalité variant de 2% à 14% selon les séries, est plus fréquente chez les patients âgés, surtout après 80 ans [46,47,94].De plus, les suites opératoires et la gestion de la dérivation urinaire peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie des patients.

Ainsi, les alternatives à la chirurgie et notamment des traitements conservateurs par radiochimiothérapie avec ambition curative, ont été développées par analogie aux résultats encourageant des radiochimiothérapies concomitantes dans le cancer du col de l'utérus [95], du rectum [96], canal anal [97], et des cancers ORL [98]

Plusieurs essais randomisés, comparant RT seule Vs RT potentialisé, ont permis de mettre en évidence le bénéfice de la RTCT concomitante.

L'essai Bladder Cancer 2001 (BC2001) [99], comparait l'apport d'une CT par 5FU et Mitomycine à la RT. La survie sans récurrence locorégionale se révélait supérieure à celle

du groupe RT seule. Il existait aussi une tendance à un gain en survie globale mais statistiquement non significative.. La toxicité était un peu plus importante en cas de RTCT, pendant le traitement ; cependant, il n'y avait pas de différence sur la toxicité tardive.

De même l'essai, BCON (Bladder Carbogene Nicotamide), essai de phase III, s'est intéressé à l'ajout en concomitance à la RT d'agents réduisant l'hypoxémie tumorale : le carbogene et le nicotamide [100].

La survie globale à 3 ans était significativement meilleure dans le groupe RT+CN, sans majoration de la toxicité. La mise à jour des résultats en 2021, près 10 ans de suivi, montre toujours des meilleurs résultats en survie globale mais non statistiquement significatifs dans le groupe RT-CN, sauf en analyse en sous-groupes, où le bénéfice était net pour les patients présentant une tumeurs nécrotique [101].

La supériorité de la radiochimiothérapie ne se posait plus par rapport à la radiothérapie seule, sa place par rapport à la cystectomie radicale dans la prise en charge thérapeutique des TVIM soulève des interrogations.

A ce jour, il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant le TTM à la cystectomie radicale; en effet le seul essai de phase III qui a tenté d'étudier ces deux traitement, a été fermé pour défaut d'inclusion [102].

De multiples séries prospectives et rétrospectives de phase II/III se sont intéressés aux résultats oncologiques du TTM retrouvant des survie globale à 5ans de 36% à 74% et la SS de 50% à 80% à 5 ans [84,87,99,103–110].

Des résultats similaires ont été rapportés par plusieurs méta-analyses, avec notamment des résultats de SG comparables à la chirurgie pour les patients bien sélectionnés, présentant des critères de tumeurs à faible risque.[88,111–113]

Ainsi, les recommandations actuelles proposent le Traitement Trimodal comme l'alternative de choix en cas de patient non opérable, et même comme alternative raisonnablement équivalente à la chirurgie, pour les patients bien sélectionnés[17,45,114,115].

### **C. Traitement Tri Modal en pratique**

Dans ce chapitre, nous allons détailler les modalités de réalisation de chaque étape du Traitement Tri Modal

#### **1. RTUV**

Le premier volet du TMT est la RTUV qui doit être :

- Profonde : doit atteindre le muscle vésical, jusqu'à la limite du stroma péri vésical
- En bloc si techniquement possible, sinon résection standard
- -Maximale : macroscopiquement complète avec des marges d'urothélium sain autour de la lésion. Pour les tumeurs inopérables, la résection doit être aussi complète que possible.

En effet, la qualité de la résection tumorale est un élément pronostic dans l'évolution oncologique des patients traité par TTM, et associé à une meilleur survie sans récurrence intra-vésicale [116].

Elle doit être suivie de la radio chimiothérapie dans les 4 à 8 semaines maximum, ce qui correspond au délais de traitement dans la plupart des études prospectives.

Par ailleurs, si le délai de la première RTUV dépasse 6 semaines, peut être proposé une deuxième cystoscopie avec RTUV, suivi d'une radio chimiothérapie dans les 4

semaines suivantes. Cette stratégie semble apporter un bénéfice en survie globale et survie sans récurrence à 5ans [117].

## **2. Radiothérapie**

### **a) *Planification du traitement***

#### **(1) Généralités**

Un scanner de planification du traitement par radiothérapie, est réalisé en décubitus dorsal, en utilisant ou non une méthode d'immobilisation (par moules thermoformés par exemple), pour obtenir une position confortable et reproductible lors des séances. Une injection de produit de contraste peut être nécessaire, en cas d'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes, pour le repérage des axes vasculaires pelviens.

Afin d'assurer une reproductibilité du repositionnement, une délimitation spatiale de la projection du traitement est faite par un marquage extérieur au moyen de points de repérage sur le système d'immobilisation et/ou avec des points de tatouage sur la peau du patient. Ceci permet de déterminer les coordonnées de projection de l'iso centre du traitement sur le patient et d'y assurer le bon repositionnement à chaque séance.

Le champs d'acquisition est généralement standardisée, allant de L2-L3 jusque 2cm sous les petits trochanters. L'acquisition hélicoïdale avec des coupes fines de moins de 5 mm est recommandée.

#### **(2) Variabilité du volume vésical**

L'état de réplétion de la vessie et des organes de voisinage, notamment le rectum, sont des facteurs de variabilité indispensables à prendre en compte pour l'irradiation.

La variabilité de volume et de position vésicale et rectale est importante lors de l'acquisition du scanner de centrage mais aussi tout au long du traitement.

Les parois vésicales antérieures et supérieures sont celles qui présentent la plus grande variabilité de position et de mouvement entre les séances [118] [119]

Le remplissage vésical étant constant dans le temps, la variabilité peut également survenir pendant le traitement Cette variabilité a été décrite par l'étude de CBCT fait avant et après traitement. [120].

### (3) Variabilité inter-fraction

En effet, les parois vésicales antérieures et supérieures sont celles qui présentent la plus grande variabilité de position et de mouvement entre les séances [118]. Ceci peut compromettre la couverture des volumes cibles tout au long du traitement. Un grand volume vésical et un large diamètre rectal initial, sont prédictifs d'une forte variabilité entre les séances, du volume et de la position des cibles tumorales [119].

### (4) Variabilité intra fraction

Par ailleurs, le remplissage vésical étant constant dans le temps, la variabilité peut également survenir pendant le traitement Cette variabilité a été décrite par l'étude de CBCT fait avant et après traitement. L'essentiel des variations étaient liées à des mouvements de translation antérieure et supérieure, liés à l'expansion de la paroi antérieur et du dôme lors du remplissage vésical [120].

### (5) Impact dosimétrique sur les organes à risque

La définition du plan de traitement et des volumes cibles est conditionnée par les contraintes de doses aux organes à risque. Or, les variations de mouvement et de remplissage vésical, modifient fortement les doses reçues sur ces derniers.

La comparaison de plans de traitement planifiés « à vessie vide » ( $V_{\text{vessie}} < 80\text{ml}$ ), par rapport à ceux « à vessie pleine ou semi pleine » (soit  $V_{\text{vessie}} > 150\text{ mL}$ ), permettent de



constater une amélioration de la distribution des doses aux organes à risque avec un meilleur respect des contraintes dosimétriques [121].

Cependant, pour un traitement fait avec un volume de vessie défini (semi pleine ou vide), les variations de remplissage et de volume entre les séances ne sont pas statistiquement significatives. Ainsi, le choix du mode de traitement peut être fait selon les contraintes dosimétriques [122].

(6) Recommandations :

Afin de limiter les incertitudes liées à ces variations pour les différents organes pelviens, une préparation pelvienne est recommandée avant le scanner de centrage et tout au long du traitement. Des hygiéno-diététiques et une préparation digestive est faite à l'aide de laxatifs, dans le but d'obtenir un volume vésical convenable et un diamètre rectal réduit (< 4cm) [123].

En ce qui concerne le choix du remplissage vésical, celui-ci dépendra du schéma d'irradiation [90,123]:

- Pour un traitement de vessie entière sans boost, la planification « vessie vide » est recommandée, afin de réduire le volume digestif irradié et améliorer la reproductibilité de positionnement vésical
- Pour un traitement vessie entière avec boost, et donc à 2 niveaux de dose vésical, un plan de traitement « vessie semi pleine ou confortablement pleine » est recommandée, afin de limiter les fortes doses sur les organes à risque.

(7) Radiobiologie et cancer de vessie

Des rappels de radiobiologie ont été détaillés dans l' Annexe 4.

Le rapport  $\alpha/\beta$  est généralement déterminée in vitro, mais il est possible d'estimer sa valeur in vivo, à partir de données cliniques d'irradiation. Pour la vessie, l'estimations

du rapport  $\alpha/\beta$  est  $> 10$  [13 ; 24]. Ceci impliquerait donc que la sensibilité au fractionnement au niveau vésicale est faible [124,125].

En ce qui concerne l'étalement, l'augmentation du temps total de traitement est associé à une diminution de taux de contrôle local et à un temps de repopulation tumoral rapide [126]. Ainsi, diminuer le temps de traitement total semble être pertinent pour le choix du mode d'irradiation dans le cancer de la vessie.

La réponse biologique dans le cancer de la vessie dépend de la dose totale délivrée. En effet la relation dose- réponse existe pour e cancer de la vessie: l'augmentation de la dose totale de 10Gy est associée à une augmentation de la survie sans récidence locale à 3 ans [125].

#### ***b) Schémas d'irradiation***

Les schémas utilisant un normo fractionnement sont historiquement les plus répandus, avec des doses par fraction de 1,8 Gy à 2 Gy. Actuellement, les prescriptions doivent respecter les recommandations du rapport ICRU 50, 62 et 83 pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et en modulation d'intensité.

Deux schémas principaux de déroulement du traitement normo fractionné sont possibles.

##### **(1) Le Split course [107]**

C'est le schéma qui prévoit, après la RTUV maximale, une première phase d'irradiation dite d'induction. Elle est faite en association à une chimiothérapie radio sensibilisante.

À la dose de 40 Gy en fractions de 2Gy sur les volumes prévisionnels cibles (PTV) : la vessie et le pelvis.

Puis, évaluation intervallaire par cystoscopie avec des biopsies de contrôle est prévue afin de s'assurer de la bonne réponse tumorale.

En l'absence de réponse complète (biopsies négatives) ou de progression, la cystectomie de rattrapage est réalisée.

En cas de réponse satisfaisante, une deuxième phase d'irradiation dite de consolidation est poursuivie secondairement, jusqu'à une dose de 60 à 65 Gy sur le volume vésical.

L'étalement de ce schéma est élevé : le temps de traitement total étant long, supérieur à 9 semaines, l'effet de repopulation tumorale survient et peut avoir une influence sur les résultats oncologiques.

## (2) Le schéma continu

C'est le plus fréquemment utilisé en France. La radio-chimiothérapie concomitante est entamée après la RTUV maximale, à la dose de 60 à 65Gy sur le volumes vésical et 40 à 45Gy sur le volume pelvien si réalisé. [99].

Lorsqu'une stratégie d'escalade de dose est utilisée, les doses recommandées en normo fractionnement sont les suivantes :

- Volume pelvis : 40 Gy
- Volume vessie : 52 Gy
- Volume boost : 64-65 gy

Une fois l'irradiation terminée, le contrôle cystoscopie est réalisée 1 à 3 mois après la fin de la RTCT, pour s'assurer de la réponse complète. En cas de persistance d'une lésion tumorale ou de biopsie positive, la cystoscopie de sauvetage est proposée.

Ces deux schémas n'ont jamais fait l'objet d'un essai randomisé pour comparer frontalement leur bénéfice. Cependant, le taux de réponse complète anatomopathologique se révélait meilleur pour l'irradiation continue, aussi bien en

analyse univariée que multivariée d'après une méta-analyse publiée en 2015. Ces résultats sont concordants avec les taux de cystectomie de rattrapage plus importants dans le groupe split course (25% vs 19%) [111].

(3) Autres schémas

Des schémas d'irradiation différents ont été proposés, avec des variations sur la dose totale, le fractionnement et d'étalement du traitement.

Au Royaume-Uni, le traitement de référence est un schéma modérément hypo fractionné, qui délivre 55 Gy en fractions de 2,75 Gy pour un total de 20 séances. En effet les résultats d'une méta-analyse basé sur des données individuelles de patients randomisés dans les essais de phase III BC2001 (RT+ MVAC) et BCON (RT +carbogene/nicotamide), montrent une non infériorité du schéma hypo fractionné, sur la survie globale, mais une supériorité en survie sans récurrence loco régionale, sans différence sur le profil de toxicités [127].

**c) Technique d'irradiation**

(1) IMRT vs 3D

En France, la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité n'est pas officiellement recommandée par la Haute autorité de santé, contrairement aux cancers du col de l'utérus ou du canal anal qui ont eu un avis favorable [125,126].

Si bien la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle a été utilisée pour une grande partie des études portant sur l'intérêt du TTM, la radiothérapie en modulation d'intensité a été comparée au traitement en 3D dans plusieurs études rétrospectives.

Ces études rapportent une meilleure protection des organes à risque avec l'IMRT, qui se traduit également par une diminution des toxicités tardives [130–133].

Un essai de phase II, s'est intéressé à la faisabilité dosimétrique et à la sécurité du TTM réalisé en modulation d'intensité sur des patients traités entre 2009 et 2012.

Le respect des contraintes dosimétriques a été possible pour 97% des patients. Concernant les toxicités aiguës gastro-intestinale de grade 3, elles étaient de l'ordre de 5,4% et de 21% pour les génito-urinaires. A 1an, les toxicités tardives de grade 3 n'étaient plus présentes que dans 5% des patients [134].

Par ailleurs, l'IMRT est bien adaptée aux schémas hypo fractionnés ou lorsque une surimpression de doses (boost) est envisagé en permettant [128,132]

- De limiter les toxicités malgré les doses par fraction plus importantes
- De délivrer le boost de façon concomitante
- De diminuer la durée totale du traitement (l'étalement réduit)

## (2) IGRT (Imaged Guided Radiation Therapy)

La radiothérapie guidée par l'image repose sur le contrôle du bon repositionnement du patient et surtout du volume cible à chaque séance, par rapport au plan de traitement fait sur la base du scanner de centrage.

Les techniques utilisés pour le contrôle d'images sont :

- Images 2D : réalisation avant la séance de 2 clichés radiologiques kilovoltés orthogonaux, permettant de vérifier sur 2 plans de l'espace, le bon recalage du patient sur des repères osseux.
- Images 3D : acquisition d'un CBCT (Cone Beam Computed Tomography), qui peut être kilovolté ou megavolté selon les appareils. Il permet un recalage volumétrique, basés sur des repères osseux mais surtout sur les tissus mous et notamment le volume cible et les organes à risque.

Pour le cancer de la vessie, c'est la réalisation des CBCT qui est majoritairement réalisée. L'objectif de ce contrôle régulier est de s'assurer de la bonne couverture des volumes cibles par les champs d'irradiation, et de l'absence d'OAR sur le champ des volumes cibles, notamment lorsque un boost est intégré dans le plan de traitement.[133].

Ainsi, l'irradiation des organes à risque étant limitée, cela prévient de l'apparition de toxicités [136].

**d) Définition des Volumes Cibles**

(1) GTV

Dans la situation idéale de résection complète, il n'y a pas de GTV à définir. Cependant, sa délimitation peut être nécessaire en cas de résidu tumoral visible. Sa définition doit être guidée par les examens de planification, la cystoscopie, les imageries précédentes la RTUV et éventuellement les données d'une IRM pelvienne. Ceci permet de définir le GTV pré et post RTUV.

Cette situation est le plus souvent rencontrée lorsqu'il s'agit d'un traitement d'une tumeur localement avancée, non opérable.

(2) CTV vessie

S'agissant d'une maladie de l'ensemble de l'urothélium vésical, le traitement est réalisé sur la vessie dans son intégralité, en incluant toute éventuelle extension extra vésicale visible.

L'intérêt d'une irradiation partielle de la vessie a été exploré par un essai randomisé. Celui-ci comparait à une irradiation partielle avec escalade de dose sur le lit tumoral à 57,5 Gy en 20 fractions de 2,87 Gy ou 55 Gy en 16 fractions de 3,45 Gy par rapport à une irradiation de vessie entière à 52,5 Gy en 20 fractions de 2,6 Gy

Il n'y avait pas de bénéfice ni sur contrôle local ni sur la survie globale avec l'irradiation partielle. Tout de même, il n'y a pas eu de majoration des toxicités, équivalentes à celles du traitement vessie entière [137].

L'irradiation partielle n'est actuellement pas recommandée, hors essai clinique [90].

### (3) CTV Boost

L'analyse des données de l'essai BC2001 ont permis d'analyser l'apport d'une escalade de dose sur un volume tumoral réduit par rapport à un schéma conventionnel.

Le schéma prévoyait 2 niveaux de doses : la totalité de la dose prescrite reçue par le volume boost (lit tumoral ou résidu tumoral) et 80% de la dose pour le volume vessie.

Il n'y avait pas de différences significatives sur les toxicités tardives, ou sur le contrôle local à 2 ans ; la non infériorité n'a pas pu être établie [138].

Ainsi, la définition d'un CTV boost n'est pas standard. Il est possible de le définir lorsqu'il existe un résidu tumoral (GTV). Le passage de GTV à CTV boost se fait sans ajout de marges supplémentaires.[90] La définition d'un CTV boost est recommandée uniquement si [90]:

- Pas de lésions multifocales
- Pas de CIS associé
- Résidu tumoral ou lit tumoral est facilement identifiable
- Pas de localisation sur le dôme vésical et/ou paroi antérieure
- Ratio CTV boost/CTV vessie soit < 25% pour épargner les fortes doses aux autres régions vésicales.

Lorsqu'il s'agit du lit tumoral, la définition de celui-ci n'est pas aisée et peut nécessiter la pose de fiduciels au sein du lit opératoire ou la démarcation de la zone tumorale par l'injection d'un produit de contraste pendant la cystectomie [139,140]. Ces techniques ne sont pas référentielles et ne sont proposés que dans le cadre de recherche clinique.

#### (4) Adaptation des CTV selon le sexe

Pour les hommes, le CTV doit inclure également la prostate en cas de CIS, de carcinome multifocal ou d'atteinte du trigone et/ou de l'urètre associés. En effet, il existe un risque d'atteinte prostatique microscopique atteignant jusqu'à 43% des patients présentant ces critères [141].

Pour les femmes, l'atteinte du col vésical ou de l'atteinte de la paroi vaginale antérieure macroscopiquement visible, nécessite l'inclusion de l'urètre proximal jusqu'au plancher pelvien dans le CTV vésical.

#### (5) CTV : Marges de sécurité

L'ajout d'une marge circonférentielle autour du CTV vessie n'est pas recommandée.

Cependant, en cas de CTV Boost, il peut être proposé d'inclure une marges au CTV vessie mais uniquement autour de la paroi vésical atteinte :

- Marge de 10mm en cas de résidu tumoral ou d'extension extra vésicale visible
- Marge de 6mm en cas de lit d'exérèse tumorale (nécessitant la pose préalable d'un fiduciel).

#### (6) CTV aires ganglionnaires

L'inclusion des aires ganglionnaires dans le volume de traitement est controversée, notamment pour les patients avec une tumeur localisée sans atteinte ganglionnaire cliniquement décelable.



Or, parmi les patients présentant une TVIM localisée considérée N0 au diagnostic et traités par chirurgie, une atteinte ganglionnaire microscopique était retrouvée dans 25% des cas environ [139,140]. A noter que la présence d'emboles lympho-vasculaires était associée de façon significative à la récurrence ganglionnaire.

Par ailleurs, le traitement chirurgical comprend un curage obturateur et iliaque bilatéral. Par analogie, le traitement des aires ganglionnaires dans le traitement conservateur peut s'envisager, d'autant plus que le risque d'atteinte ganglionnaire augmente avec un stade T élevé.

La plupart des essais, s'intéressant au traitement par radiothérapie du cancer vésical, ont inclus les aires ganglionnaires dans les volumes cible. Leur délimitation était variable, allant d'un volume pelvien réduit, se limitant aux aires obturatrices et iliaques internes +/- externes ou un volume pelvien plus classique incluant aires obturatrices, iliaques internes, externes et communes.

Dans des essais randomisés contrôlés, les aires ganglionnaires n'étaient pas incluses dans les volumes cible. En effet dans l'essai BC2001 [99], de phase III, le PTV incluait la vessie vide avec une marge de 1,5cm ou de 2 cm en cas de résidu tumoral. Le taux de récurrence ganglionnaire restait tout de même assez faible, aussi bien dans le groupe radio-chimiothérapie (4,9%) que le groupe radiothérapie seule (6,7%)

En effet, avec des marges de 2cm autour de la vessie, une partie des aires ganglionnaires pelviennes était incluse dans le volume cible, ce qui permet en partie d'expliquer le faible taux de récurrence ganglionnaire pelvienne.

De même, un essai de phase III monocentrique s'est intéressé aux résultats liés à l'ajout d'une irradiation pelvienne par rapport à la radiothérapie de la vessie seule avec une

marge de 2cm. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans [103].

Ainsi, l'inclusion des aires ganglionnaires pelviennes n'est pas recommandée de façon systématique pour les patients N0, mais peut être proposée selon les données histologiques (emboles lymphovasculaires, Stade T), tout en prenant en compte l'anatomie et les comorbidités du patients pour évaluer la balance bénéfice risque [17].

Pour les patients avec une atteinte ganglionnaire au diagnostic, les adénopathies peuvent être incluses dans les volumes cibles avec une surimpression de dose sur les ganglions visibles. La dose doit être élevée, si possible 60-65 Gy comme pour le boost vésical. Cependant elle doit être adaptée autant que l'anatomie et les contraintes dosimétriques aux organes à risque le permettent [20,118].

#### (7) PTV vessie

Le PTV (Planned Target Volume), représente le volume cible prévisionnel. Il correspond au Volume Cible Clinique (CTV) auquel on ajoute des marges supplémentaires, ces dernières permettent de pallier aux incertitudes inter et intra fraction, liées au repositionnement et aux variations anatomiques. L'objectif est ainsi d'obtenir une couverture maximale du CTV tout au long du traitement.

La définition de marges dépend de la mobilité des organes inclus dans le CTV et de la technique de repositionnement utilisée pour les séances.

En ce qui concerne la vessie, des marges anisotropiques sont recommandées du fait de l'amplitude de déplacement des parois antérieure et supérieure.

L'apport de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), recommandé pour la radiothérapie vésicale, a permis de perfectionner et de diminuer les marges de PTV afin de limiter les volumes irradiés.

Les marges de PTV dépendent de la technique de contrôle du repositionnement :

- Contrôle kV (2D) : Les marges proposées pour passer du CTV au PTV varient de 1,5 à 2 cm autour de la vessie, et de 2 à 2,5cm pour les parois antérieure et supérieure [90].
- Contrôle 3D : avec l'acquisition d'un CBCT, les marges peuvent être diminuées à 1,5-2 cm pour les parois antérieure et supérieure et 1-1,5 cm pour le reste de la vessie.

#### (8) PTV Boost

En cas de PTV boost, le contrôle quotidien de repositionnement 3D par acquisition de CBCT est recommandé [123]. Les marges pour le PTV Boost dépendent de sa localisation dans la vessie. Une localisation sur les parois supérieure et antérieure, nécessite des marges plus larges de l'ordre de 1,5-2 cm, alors qu'elles ne sont que de 1-1,5cm pour les autres zones vésicales. Dans tous les cas, le PTV boost doit être inclus dans le PTV vessie.

#### (9) Organes à risque (OAR)

Des recommandations pour la délimitation des organes à risque ont été émises par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [144].

Les OAR recommandés sont : Rectum, Anus, Sigmoides, Colon, Sac péritoneal, Uterus, Annexe droite et gauche, Prostate, Vésicules Séminalles, Bulbe pénien, Fémur Droit et Gauche [144].

### **3. Chimiothérapie**

Le rationnel pour l'utilisation de la chimiothérapie concomitante est double :

- Effet radio sensibilisant au niveau local par administration concomitante à la radiothérapie

- Traitement systémiques des éventuelles micro métastases, ganglionnaires notamment.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie mono ou pluri moléculaires ont été étudiés dans le cadre du TTM.

Historiquement la molécule la plus utilisée et étudiée reste le cisplatine. Cependant, cette chimiothérapie ne peut être proposée à tous les patients. La proportion de patient inéligibles peut atteindre jusque 40% des patients [145], notamment après 70 ans en raison de la dysfonction rénale, mais aussi l'âge et/ou les comorbidités associées.

D'autres molécules ont été testées, afin de disposer d'une alternative pour les patients inéligibles au cisplatine. Cependant, à ce jour aucun essai randomisé de phase III n'a comparé la CT avec Cisplatine Vs CT sans Cisplatine.

**a) Chimiothérapie à base de sel de platine**

(1) Cisplatine

L'éligibilité des patients au cisplatine a fait l'objet de recommandations [146]. Les patients dit « fit » pour le cisplatine doivent répondre à tous les critères :

- PS/ ECOG  $\leq$  1
- Clairance créatinine  $>$  60 ml/min
- Perte auditive  $\leq$  grade 1
- Neuropathie  $\leq$  grade 1
- Pas de dysfonction cardiaque significative (NYHA III ou plus).

La chimiothérapie par cisplatine, en monothérapie ou en association, a été largement étudiée par son rôle radio sensibilisant établi.

## (2) Cisplatine seul

- cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3, hebdomadaire [141,145,146]
- cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours, 2 cycles [87]
- cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours 2 cycles [85,148,149]
- cisplatine Intra artériel en bolus (100 mg, 200 mg , 300 mg) [150].

Aucune modalité d'administration n'a montré de bénéfice sur le taux de réponse objective, hormis la chimiothérapie intra artérielle, qui semble donner plus de toxicités.

La modalité d'administration associée à de l'hyperthermie induite pendant l'administration, a été associée à des résultats très encourageant (réponse dans 96% des cas) mais avec une toxicité restant importante, avec 30% à 40% des grade 3 ou 4.

## (3) Doublet de platine

- 5FU : 400 mg/m<sup>2</sup>- Cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup> 3 jours , tous les 15 jours, 2 cycles [152 ;153]
- 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> - Cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup>, pendant 3 jours, hebdomadaire, 3 semaines. [152]
- Cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup> - Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, 3 jours, hebdomadaire, 3 semaines [152]
- Cisplatine (50mg/m<sup>2</sup>) – Méthotrexate (30 mg/m<sup>2</sup>), toutes les 3 semaines en intra-artériel, 3 cycles [153].

## (4) Carboplatine

Le carboplatine est un sel de platine utilisé dans de nombreuses localisations cancéreuses comme alternative au cisplatine pour des patients avec une fonction

rénale altérée, contre-indication cardiovasculaire, ou bien, après la survenue d'une complication cisplatine induite.

Dans le cancer de vessie localement avancé (chimiothérapie d'induction) ou métastatique, le carboplatine proposé aux patients non éligibles au cisplatine, est associé à des résultats inférieurs en termes de réponse tumorale, de survie sans récurrence et survie globale [156,157]

Tout de même, quelques séries se sont intéressés à l'efficacité du carboplatine associé à la radiothérapie. Les protocoles proposés étaient :

- Carboplatine paclitaxel (AUC 5, 6 ou 7 , 150 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines 3 cycles (dont 2 concomitant à la RT) [156]
- Carboplatine 65 mg/m<sup>2</sup> J1-J5 puis J29-J33 [157].

Le TTM avec carboplatine n'a pas été comparé au cisplatine, ni même à la radiothérapie seule. Cependant, le carboplatine étant mieux toléré, il peut être envisagé comme alternative pour les patients inéligibles à une chimiothérapie par cisplatine et si aucune autre alternative est possible.[17].

Tout de même, il faut prendre en compte les moins bons résultats de réponse et de survie globale

**b) CT sans sel de platine**

- Mitomycine (12mg/m<sup>2</sup>) à J1 de la RT - 5FU (500 mg/m<sup>2</sup>) de J1 à J5 puis de J16 à J20 de la RT :

Ce schéma a fait l'objet d'un essai de phase III comparant RT avec et sans chimiothérapie concomitante. L'ajout de cette association de molécules permettait d'avoir un bénéfice en survie sans récurrence locale à 2 ans, avec un taux de 67% vs

54% dans le groupe RT seule (HR 0,68%, p=0,03). La survie globale à 5ans était de 48% vs 35% (HR 0,82, p=0,16) mais non significative.

A noter une toxicité plus marquée statistiquement significative avec des toxicité de grade 3 à 4 dans 36% vs 27.5%, ,mais uniquement pendant le traitement, le profil de toxicité tardive s'inversant pendant le suivi (8,3% vs 15,7%) [99].

- Gemcitabine 100 mg/m<sup>2</sup>, hebdomadaire, 4 semaines [160,161]
- Gemcitabine faible dose :

L'essai RTOG 0712, de Phase II randomisé s'est intéressé à comparer une RTCT split course associé à du cisplatine/5FU avec radiothérapie accéléré (bifractionnée) vs RTCT unifractionnée avec gemcitabine (27 mg/m<sup>2</sup>), administré 2 fois par semaine à 48h d'intervalle pendant 4 semaines +/- 3 semaines si phase de RT de consolidation [159].

L'objectif principal était d'évaluer la survie sans métastases à 3 ans, qui était supérieure pour le groupe gemcitabine 84% vs 78%, mais non statistiquement significative p=0,73). Une évaluation de la survie sans métastases et vessie intacte a également été faite, et les résultats semblaient plus favorables dans le groupe gemcitabine (avec 72% vs 67%,), mais sans différence significative (p=0,62) avec des profils de toxicité semblables.

Le taux de cystectomie radicale de rattrapage après la phase d'induction était de 33%.

### **c) *Autres agents radio sensibilisants***

D'autres agents radiosensibilisants comme le carbogène et le nictotamide ont également été testés.

L'hypoxie tumorale est connue pour être un facteur de mauvais pronostic et de non réponse à la radiothérapie [160].

Le carbogène, mélange de 98% d'oxygène et 2% de dioxyde de carbone, est un gaz administré par système de respiration fermé au moyen d'un masque facial 5 min avant et pendant la séance de radiothérapie. Le nicotinamide, (ou vitamine PP) est un précurseur indispensable pour les réactions d'oxydoréduction physiologiques et permet de limiter la vasoconstriction vasculaire. Le dioxyde de carbone favorise la vasodilatation.

L'objectif est de lutter contre la radiorésistance liée à l'hypoxie tumorale, en améliorant l'oxygénation tumorale et donc les réactions liées à l'action des radicaux libres oxygénés.

L'administration de ces deux traitements de façon concomitante à la RT par rapport à la RT seule, est associée à un bénéfice en survie globale (59% vs 46%,  $p=0,04$ ) et en survie sans récurrence (54 vs 43%,  $p=0,03$ ) à 3 ans., avec des taux de toxicités semblables.

#### **4. Surveillance**

Après avoir complété le TTM, une surveillance rapprochée est effectuée pour s'assurer de la réponse satisfaisante. Celle-ci comprends.

- Un examen clinique globale à la recherche de signes évocateurs d'évolution secondaire
- Cytologie urinaire : à la recherche de cellules suspectes
- Cystoscopie, avec éventuellement des biopsies du lit opératoire ou tout autre anomalie muqueuse



- Scanner thoraco-abdomino pelvien à la recherche d'une récurrence locorégionale ou à distance.

Le rythme de surveillance proposé est de 3 mois pendant 2 ans puis 6 mois pendant 3ans [45].

La surveillance cystoscopique est recommandée de façon prolongée en raison de récurrences locales tardives après 10ans du traitement par TTM [161].

#### **IV. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité du traitement tri modal à visée curative, parmi les patients atteints d'une TVIM localisée, traités dans les centres de référence régionaux du nord de la France, région caractérisée par une forte sur-incidence et surmortalité du cancer de vessie.

Le critère de jugement principal se portera sur l'estimation de la survie globale pour l'ensemble des patients, puis spécifiquement pour les patients répondant aux critères d'éligibilité du TTM selon les recommandations.

Les objectifs secondaires sont la description de la population, des caractéristiques des tumeurs, l'estimation de la survie sans récurrence et la survie spécifique, l'évaluation du taux de cystectomies de rattrapage, identifier des éventuels facteurs pronostics et évaluer la tolérance du traitement.



# Abstract

Evaluation of the oncological outcomes of patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) treated with concomitant curative radio chemotherapy : a French retrospective multicenter series

## I. Background

Bladder cancer is the 10<sup>th</sup> most common cancer worldwide, and the 4<sup>th</sup> in France, with a poor prognosis: the 5 year survival is around 50%. The northern French region has higher incidence and mortality range than the national average. The standard of care for Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC), which represents 25% of all bladder cancers, is radical cystectomy. However, a conservative treatment can be proposed to selected patients. The Tri Modal Therapy (TMT) is based on : maximal Transurethral Resection Of The Bladder Tumor (TURBT), radiotherapy and concomitant chemotherapy. Historically, TMT was proposed for surgery unfit patients. However, retrospective and prospective studies data as well as few meta-analysis, have reported similar oncological outcomes for TMT compared to surgery in case of low recurrence risk bladder cancer. Therefore, TMT can be proposed as an organ sparing alternative treatment to surgery for well selected patients.

This study aims to report the oncological outcomes of patients treated with TMT for MIBC, for all patients included and for patients presenting the criteria for TMT according to the French, European and International recommendations.

## **II. Materials and method**

This multicenter retrospective study evaluated patients who received conservative treatment for localized MIBC. The treatment was carried out in one of the four academic radiotherapy departments in northern France (Lille, Caen, Rouen, Amiens), between January 2008 and December 2021. Only patients who received maximal TURBT, curative radiotherapy and concomitant chemotherapy were included.

Patients meeting the criteria of TMT according to European and French recommendations were identified (unifocal tumor, pT2 stage, absence of carcinoma in situ (CIS) and hydronephrosis, functional bladder, and macroscopically maximal endoscopic resection).

## **III. Results**

Data from 73 patients treated in one of the 4 different centers was reviewed: 84% of patients were treated on a pelvic volume (bladder and pelvic lymph node), 57% of treatments were carried out by 3D radiotherapy, the bladder mean dose was 61.3 Gy and 45.7 Gy on rest of the pelvis. Concomitant chemotherapy was platinum based in 87% of cases (45% cisplatin). The estimated 5 years overall survival (OS) was 37.5% [95% CI 25.5;49.5] and the median OS was of 27.0 months [95% CI 20.3; 58.3]. Five years cancer-specific survival (CSS) was 60% [95% CI 48.3;72.0]. Five years-Recurrence Free Survival (RFS) was 17,9% [95% CI 9.3; 28.8).

Among patients theoretically eligible for TMT, the OS rate was not significantly different at 2 years 63.1 [95% CI 37.6; 80.5] vs 54.6% [95% CI 39.5; 67.5], and 5 years (25.4% [95% CI 8.0;47.2] vs 42.4% [95% CI 27.8;56.3]. 5 years RFS was not statistically different between TMT eligible and non-eligible patients.

Toxicities were mild to moderate in most of cases, with a few cases of urinary and digestive grade 3 toxicity (2 cases (2.8%) of mictional burn, 4 cases (5.6%) of urination frequency increase, 3 cases of grade 3 diarrheas (4.2%) and 1 case of grade 4 neutropenia and one grade 4 renal failure). Univariate analysis did not reveal any significant prognosis factor associated to RFS or OS.

#### **IV. Conclusion**

Oncological outcomes of these multicenter retrospective series illustrate the feasibility of this treatment, but highlights the little number of patients who are offered to be treated by TMT and the poor prognosis of patients to whom TMT is proposed for MIBC.



# Article en Anglais

## I. Introduction

Bladder cancer is the 10<sup>th</sup> most common cancer worldwide and represents a global health problem[1]. It represents the 4<sup>th</sup> most common cancer, with 13,000 new cases in 2018 and 5,335 deaths in France. Median age at diagnosis is 75years, with a clear male predominance (sex ratio up to 6).[162]

Among bladder cancer, 25 to 30% are Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) at diagnosis, which requires invasive and multimodal treatment.

The standard treatment of MIBC is Radical Cystectomy (RC) with pelvic lymphadenectomy, allowing an OS around 50% at five years [22%; 66%], and an important risk of pelvic and metastatic recurrence [68,69,163]. Cisplatin-based Neoadjuvant chemotherapy is now validated in clinical practice before surgery, allowing an absolute gain in overall survival of 8% [79]. However, it can only be offered to selected patients able to receive it [164].

The surgical management of MIBC is a major operation, associated with a high risk of severe postoperative complications during the first months after surgery (22% of post operative complications at 3 months), including post operative mortality (2.6% of deaths at 3 months), even when performed in expert centers [70,71]. Quality of life seems to be affected essentially by late post-operative urinary and sexual side effects. Management of urinary diversion such as urostomy, can affect quality of life as well [72,73].

Thus, multiple organ sparing strategies have been studied for localized MIBC, in order to improve patients quality of life, limit serious postoperative complications while ensuring an acceptable oncological outcomes.

Multiple mono or bi-therapy strategies have been studied such as TURBT alone [165], radical radiotherapy [166] or chemotherapy[167]; but oncological survival rates seem to be poorer than radical cystectomy.

Therefore, the combination of these treatments led to the organ conservative strategy recommended by international guidelines: the Tri Modal Therapy (TMT). This treatment combines a maximal TURBT followed by concurrent radiotherapy and radio sensitizing agent (chemotherapy or other agent) followed by close endoscopic and scanographic surveillance, in order to obtain maximum oncological control.

No randomized controlled trial has ever been achieved in order to compare TMT vs Radical cystectomy; the SPARE trial, a randomized controlled trial, failed to recruit patient for randomization.

However, multiple phase II/III trials[100,107,110,168], retrospective series with propensity score matched analyses[105,108,149] and meta-analyses [88,111–113] tend to show not only superiority of TMT over RT alone but similar survival rates for the TMT and radical cystectomy, 5 years OS ranging from 30% to 74% for selected patients.

Prognosis factors associated with better oncological outcome after TMT were: Stage T2, maximal TURBT, absence of carcinoma in situ (CIS) and absence of hydronephrosis, negative nodal status, complete response after TMT, comorbidities [88,107,116].

TMT is a validated option, as an alternative to surgery, for selected patients with MIBC [17,45,89].



However, TMT is also used as an alternative for surgery when patient comorbidities or technical difficulties does not allow to consider surgical management. TMT is then associated with lower oncological outcomes than those obtained with surgery [169]. Still, TMT can be offered as therapeutic alternative.

This study aimed to assess the oncological outcomes of patients receiving an organ sparing strategy for MIBC.

## **II. Material and methods**

### **A. Study Design**

In order to conduct this multicenter retrospective cohort, four academic radiotherapy departments in northern France agreed to participate to our study.

Inclusion criteria were: male or female, aged >18 years, confirmed anatomopathological exam for urothelial carcinoma with confirmed invasion of bladder muscle, treated by concurrent radiotherapy and chemotherapy with curative intent, between January 2008 and December 2021.

Exclusion criteria were: palliative radiotherapy, absence of concurrent chemotherapy, presence of metastasis, neoadjuvant radio-chemotherapy, opposition of clinical data use for research.

Patients having TMT eligibility criteria as defined by international guidelines, were identified.

Primary endpoint of interest is global population overall survival (OS), and then assessed for theoretically eligible for a TMT group (TMT OS).

For secondary endpoints, we assessed cancer specific survival (CSS), recurrence free survival (RFS), and overall survival after local exclusive recurrence. Cumulated local recurrence incidence was assessed as well.

Demographics and bladder tumor characteristics, diagnosis assessment, therapeutic management, acute and late toxicities and salvage cystectomy rate were described. Moreover, this study aimed to assess possible risk factors including age, tobacco and occupational exposures if possible.

## **B. Data Collection**

Data were retrospectively collected from each patient's computerized or paper medical records. Each center provided a list of bladder cancer diagnosed patients treated by radiation therapy. Data was extracted from the medical information system program (MISP) of each center and a CONSORE program list of patients. One center (Oscar Lambret Center) used as well the search engine SHERLOCK using key words "bladder cancer" and "radiochemotherapy".

### **1. Demographic data**

Sex, age, Performans Status, weight, height, BMI, cardiovascular comorbidities (ischemic cardiopathy or other ischemic event, arterial hypertension, dyslipidemia, overweight or obesity), other severe comorbidities (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic respiratory failure, chronic kidney dysfunction, cirrhosis, diabetes) or oncological clinical history (history of non-invasive muscle bladder cancer (NIMBC, other) was collected.

Smoking consumption status, cessation or active smoking, professional exposure or professional illness data was collected as well.

## **2. Tumor and initial diagnosis characteristics**

The following histological features were collected: histological variants, focality (uni or multifocal), grade, presence of extended CIS, presence of lymphovascular embols, TNM classification and initial nodal status. As well, presence of hydronephrosis at diagnosis and type (unilateral or bilateral), blood creatinine level and glomerular filtration rate for kidney function estimation were notified.

## **3. Treatment characteristics**

### ***a) TURBT***

For each patient, data concerning endoscopic resection before radiochemotherapy was notified, as well as completeness or maximalist gesture reported by the operator who performed the intervention.

### ***b) Radiotherapy***

External Beam radiotherapy (EBRT) with curative intention was defined by a minimum of 20 RT fractions in case of hypofractionated treatment or more in case of normofractionated protocol. Moreover, total dose to bladder should be > 50Gy to consider as curative treatment. A lower number of fractions or dose was considered as a palliative treatment.

For each patient, we reported the target volume delineation (bladder only or bladder and pelvis volume), radiation schedule and dose delivery (total dose, fractionation and duration, radiotherapy technique, pause if needed and total duration).

### ***c) Concurrent Chemotherapy***

All patients received concurrent chemotherapy during radiation therapy. We reported the chemotherapy protocol used for each patient, depending on the center and the physician's choice, the number of cycles and doses.

**d) Neoadjuvant Chemotherapy**

If available, modality of the neoadjuvant chemotherapy was described as well: administered drug, doses and number of cycles.

**4. Toxicities**

Treatment related toxicities, particularly, urinary (mictional burning, dysuria, increased urination frequency, hematuria, urinary leakage, pelvic pain), digestive (diarrhea, rectal bleeding, rectal pain, constipation, nausea and vomiting, hemorrhoids crisis) and general toxicities (oral mucositis and ulceration, asthenia, anemia, neutropenia, thrombopenia, acute kidney dysfunction, dermatitis radiation) were assessed using the 4.0 version NCI-CTCAE terminology (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

**5. Recurrence and death dates**

First recurrence date and death date was collected.

**C. Data and Statistical Analysis**

Among all patients, those who had the guidelines criteria for TMT described by the EAU or AFU guidelines [17,45], were classified for TMT eligible, in order to study the oncological outcomes on this specific population. Were considered eligible for TMT all patients who had: unifocal urothelial tumor, maximum pT2 classified tumor, absence of CIS, absence of hydronephrosis, complete TURBT and N0 status at baseline.

In order to avoid estimation bias, follow up was considered stopped at 5 years, given the fact that most patient have usually five years oncological follow up in the radiotherapy centers.

All recurrences and deaths occurring after the 5 years follow up, were non taken into account for the statistical analysis. Patients with longer follow up than 5 years were

censored. Statistical analyses were performed using stata software version 15.1 (StataCorp. 2017).

## **1. Univariate analyses**

Results of univariate analyses for demographic and clinical characteristics were expressed as median, first and third quartile (Q1,Q3) for quantitative variable or mean with standard deviation (SD) for those with symmetrical pattern distribution. Otherwise, categorical variables were expressed as number and percentages.

Overall survival (OS), recurrence free survival (RFS) for overall population and then for patients TMT eligible patients, cancer specific survival (CSS) were assessed by the Kaplan Meier method.

Death or first recurrence (local, or metastatic) occurring after last radiotherapy session and 5 years follow up were considered for survival estimation.

Cumulated incidence of recurrence were estimated with the Klabfleish and Prentice method. Prognosis factors associated with disease free survival were analyzed by the Cox model. Hazard ratio were reported with a confidence interval of 95% and p value < 0.05 for statistically significant differences.

## **2. Multivariate analysis**

Prognosis factors for recurrence free survival were carried out using univariate and multivariate Cox model. The results would be expressed in terms of hazard ratios (HR) with a 95% confidence intervals.

For multivariate analysis, only variables with a  $p < 0,2$  on the univariate analysis would be included. The validity conditions for the final Cox model used for multivariate analysis were verified (log linearity for continuous variables and proportional risks).

### 3. Regulatory framework

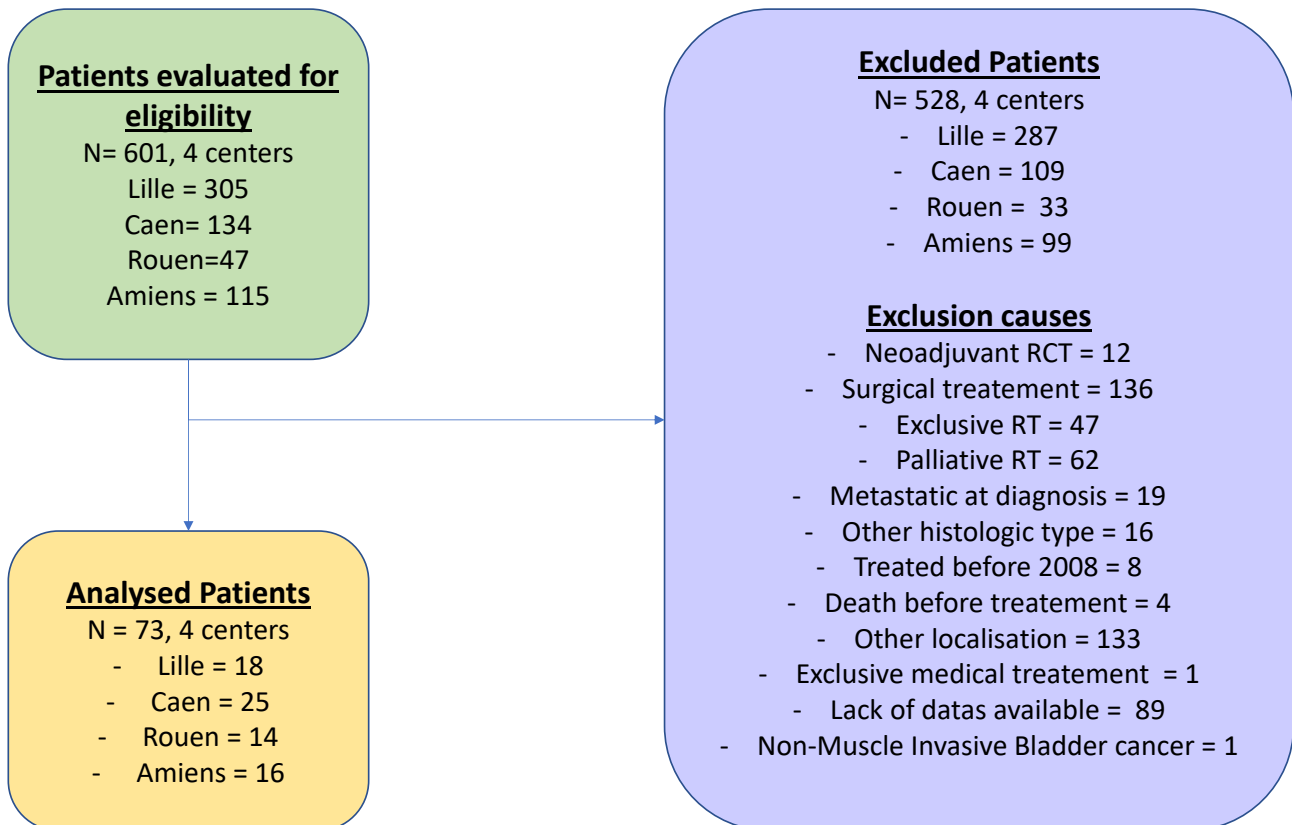
We verified that all patients from the 4 centers did not object use of their clinical data for research purposes. The non-objection to the use of the data was validated for all patients included for the analysis.

## III. Results

### A. Flowchart

Details of patients selection for analysis are detailed in [Figure 6](#)

*Figure 6: Flowchart*



### B. Demographics characteristics

A total of 601 patients were evaluated for eligibility, and 73 were included for the study. Median age was 75 years (range, 49-91), and 51 (69.9%) patients were 70 years or older. Most patients had a preserved general condition. The WHO score at diagnosis

was WHO 0 for 19 (26%) patients, WHO 1 for 43 patients (58.9%); 11 patients (15%) had WHO 2 score.

The patients characteristics are details in [Table 4](#).

**Table 4: Patient Characteristics**

Characteristics	TMT Eligible Patients						Total		
	Non Eligible			Eligible			N=73		
	N=53			N=20					
	Number (%)	Median [Min;Max]	Mean (DS)	Number (%)	Median [Min;Max]	Mean (DS)	Number (%)	Median [Min;Max]	Mean (DS)
<b>Age at Diagnosis</b>		73 (49 ; 91)	73.2 (9.5)		77.5 (60 ; 88)	# (8.2)		75 (49 ; 91)	73.9 (9.2)
<b>Age Range</b>	< 70 yrs	17 (32.1%)		5 (25.0%)			22 (30.1%)		
	≥70 yrs	36 (67.9%)		15 (75.0%)			51 (69.9%)		
<b>Sex</b>	Male	45 (84.9%)		20 (100.0%)			65 (89.0%)		
	Female	8 (15.1%)		0			8 (11.0%)		
<b>WHO score</b>	0	15 (28.3%)		4 (20.0%)			19 (26.0%)		
	1	30 (56.6%)		13 (65.0%)			43 (58.9%)		
	2	8 (15.1%)		3 (15.0%)			11 (15.1%)		
<b>BMI(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Thinness	3 (5.9%)		0			3 (4.2%)		
	Normal	15 (29.4%)		6 (30.0%)			21 (29.6%)		
	Overweight (≥25)	18 (35.3%)		9 (45.0%)			27 (38.0%)		
	Moderate Obesity(≥30)	10 (19.6%)		2 (10.0%)			12 (16.9%)		

	Severe Obesity( $\geq 35$ )	4 (7.8%)	2 (10.0%)	6 (8.5%)
	Morbid Or Massive Obesity( $\geq 40$ )	1 (2.0%)	1 (5.0%)	2 (2.8%)
	Missing data	2		2
<b>Smoking</b>	No	9 (18.4%)	1 (5.6%)	10 (14.9%)
	Yes	40 (81.6%)	17 (94.4%)	57 (85.1%)
	Missing data	4	2	6
<b>Smoking cessation</b>	No	11	8	19
	Yes	28	8	36
	Missing data	1	1	2
<b>Reported occupational exposure</b>	No	43 (81.1%)	19 (95.0%)	62 (84.9%)
	Yes	10 (18.9%)	1 (5.0%)	11 (15.1%)
<b>Recognised occupational disease</b>	No	35 (100%)	10 (100%)	45 (100%)
	Missing data	18	10	28
<b>Cardiaque deseases</b>	No	9 (17%)	5 (25.0%)	14 (19.2%)
	Yes	44 (83.0%)	15 (75.0%)	59 (80.8%)
<b>Ischemic Cardiopathy</b>	No	38 (71.7%)	15 (75.0%)	53 (72.6%)
	Yes	15 (28.3%)	5 (25.0%)	20 (27.4%)
<b>High Blood Pressure</b>	No	22 (41.5%)	9 (45%)	31 (42.5%)
	Yes	31 (58.5%)	11 (55.0%)	42 (57.5%)
<b>Dyslipidemia</b>	No	32 (60.4%)	12 (60.0%)	44 (60.3%)
	Yes	21 (39.6%)	8 (40.0%)	29 (39.7%)
<b>Other Atheromatous</b>	No	40 (75.5%)	15 (75.0%)	55 (75.3%)



<b>Ischemic disease</b>	Yes	13 (24.5%)	5 (25.0%)	18 (24.7%)
	No	32 (60.4%)	8 (40.0%)	40 (54.8%)
<b>Relevant comorbidities</b>	Yes	21 (39.6%)	12 (60.0%)	33 (45.2%)
<b>COPD</b>	No	45 (84.9%)	14 (70%)	59 (80,8%)
	Yes	8 (15,1%)	6 (30%)	14 (19,2%)
<b>Chronic Respiratory Failure</b>	No	48 (90,6%)	20 (100%)	68 (93,2%)
	Yes	5 (9,4%)	0 (0%)	5 (6,8%)
<b>Cirrhosis or Liver Fibrosis</b>	No	52 (98,1%)	18 (90%)	70 (95,9%)
	Yes	1 (1,9%)	2 (10%)	3 (4,1%)
<b>Diabetes</b>	No	42 (79,2%)	14 (70%)	56 (76,7%)
	Yes	11 (20,8%)	6 (30%)	17 (23,3%)
<b>Chronic renal failure</b>	No	43 (81,1%)	16 (80%)	59 (80,8%)
	Yes	10 (18,9%)	3 (15%)	13 (17,8%)
<b>Neoplastic antecedent</b>	No	26 (49,1%)	13 (65%)	39 (53,4%)
	Yes	27 (50,9%)	7 (35%)	34 (46,6%)
<b>Anterior NIMBC</b>	No	44 (83%)	17 (85%)	61 (83,6%)
	Yes	9 (17%)	3 (15%)	12 (16,4%)
<b>Other malign localisation other than bladder</b>	No	33 (62,3%)	17 (85%)	50 (68,5%)
	Yes	20 (37,7%)	3 (15%)	23 (31,5%)
<b>Histologic type</b>	Urothelial	53 (100.0 %)	20 (100.0 %)	73 (100.0 %)
<b>Histologic variant</b>	Epidermoïd	2	0	2
	Glandular	2	0	2

	Micro Papillary	4	0	4
	Papillary	5	4	9
	Plamocytoid	0	1	1
	Squamous	2	0	2
<b>Focality</b>	Multifocal	24 (51.1%)	0	24 (35.8%)
	Unifocal	23 (48.9%)	20 (100.0%)	43 (64.2%)
	Missing data	6		6
<b>Carcinoma In Situ (CIS)</b>	Absent	29 (65.9%)	20 (100.0%)	49 (76.6%)
	Present	15 (34.1%)	0	15 (23.4%)
	Missing data	9		9
<b>Extensive</b>	No	6		6
	Yes	5		5
<b>TNM Classification</b>	T2	41 (77.4%)	20 (100.0%)	61 (83.6%)
	T3	4 (7.5%)	0	4 (5.5%)
	T4	8 (15.1%)	0	8 (11.0%)
	T2	41 (77.4%)	20 (100.0%)	61 (83.6%)
<b>Classe TNM</b>	T3-T4	12 (22.6%)	0	12 (16.4%)
<b>Initial nodal status</b>	N-	44 (83.0%)	20 (100.0%)	64 (87.7%)
	N+	9 (17.0%)	0	9 (12.3%)
<b>Hydronephrosi s</b>	No	35 (66.0%)	20 (100.0%)	55 (75.3%)
	Yes	18 (34.0%)	0	18 (24.7%)
<b>Hydronephrosi s</b>	Bilateral	6	0	6

<b>Type</b>	Unilateral	12	0	12
<b>Histopronostic Grade</b>	Grade 2	5 (9.4%)	1 (5.0%)	6 (8.2%)
	Grade 3	48 (90.6%)	19 (95.0%)	67 (91.8%)
<b>Lymphovascular Emboles</b>	Absent	32 (80.0%)	17 (89.5%)	49 (83.1%)
	Present	8 (20.0%)	2 (10.5%)	10 (16.9%)
	Missing data	13	1	14

### C. Comorbidities and exposures

Sixty-five patients (89%) were male, 57 (78%) had a history of smoking, 19 (26%) were current smokers. Only 11 patients (15%) had clinical record of professional exposure with possible bladder risk, and none had recognition of bladder cancer as an occupational disease.

Thirty-nine patients (54%) were overweight or moderate obese (Body Mass Index  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>), 59 patients (80.8%) had cardiovascular comorbidities, 52 (71%) of patients had other severe diseases

At least 34 patients (46.6%) had a history of cancer before the diagnosis, of whom 12 (35.3%) already have had Non Muscle Invasive Bladder Cancer.

### D. Tumor characteristics

Urothelial tumors were exclusively included in this study. Tumors were unifocal for 43 patients (64.2%) and 67 (91.8%) were grade 3. The association with CIS was recorded for 15 patients (23%) but appeared to be extensive for only 5 (6%) of them

As for TNM classification, 61 (83%) tumors were T2, 4 (5.5%) were classified T3 and T4 in 8 cases (11%). At diagnosis, 64 (87.7%) patients were considered N0, and 18 (24.7%) patients had hydronephrosis.

## E. Treatment

### 1. Transurethral removal of bladder tumor

TURBT was done for every patient before concurrent chemoradiotherapy, but it was considered maximal for only 51 patients (76.1%).

### 2. Radiotherapy

Irradiated volume included bladder and pelvic lymph node for 62 patients (84.9%); tridimensional radiotherapy technique was used for 42 (57.5%) patients. Hypofractionnated protocol was delivered for 3 patients (4.1%).

Mean dose to the bladder was 61.2 Gy (SD 3.5) and 45.7 Gy (SD 1.9) at the rest of the pelvis volume. Median number of fractions was 33 [20; 37]. Pause during the treatment was necessary for 17 patients (23%), with a median duration of 6 days [2-28]. Radiotherapy TURBT characteristics are resumed in [Table 5](#)

**Table 5: TURBT and radiotherapy characteristics**

		Theoretical Eligible patient for TMT					
		No (N=53)		Yes (N=20)		Total (N=73)	
<b>Maximal TURBT</b>	No	16	34.0%	0	0.0%	16	23.9%
	Yes	31	66.0%	20	100.0%	51	76.1%
	<i>Missing Data</i>	6				6	
<b>Volumes</b>	Vessie	10	18.9%	1	5.0%	11	15.1%
	Vessie + Pelvis	43	81.1%	19	95.0%	62	84.9%
<b>RT Technique</b>	3D	28	52.8%	14	70.0%	42	57.5%
	IRMT	25	47.2%	6	30.0%	31	42.5%
<b>Fractionnation</b>	Normo-fractionnée	50	94.3%	20	100.0%	70	95.9%
	Hypo fractionnée	3	5.7%	0	0.0%	3	4.1%
		N=53		N=20		N=73	

<b>Total Dose</b>	Median - (Range)	61,2	(50,4 ; 72,6)	63	(59,4 ; 64)	61,2	(50,4 ; 72,6)
	Mean - SD	61,1	4	61,8	1,6	61,3	3,5
<b>Dose Range</b>	< 55 Gy	4	7.5%	0	0.0%	4	5.5%
	≥ 55 Gy	49	92.5%	20	100.0%	69	94.5%
		N=53		N=20		N=73	
<b>Bladder Dose</b>	Median - (Range)	61,2	(50,4 ; 66,6)	63	(59,4 ; 64)	61,2	(50,4 ; 66,6)
	Mean - SD	60,7	4	61,8	1,6	61	3,5
		N=43		N=18		N=61	
<b>Pelvis Dose</b>	Median - (Range)	45	(41,4 ; 50,4)	45	(44 ; 50,4)	45	(41,4 ; 50,4)
	Mean - SD	45,6	2	45,8	1,8	45,7	1,9
		N=53		N=20		N=73	
<b>Number of fractions</b>	Median - (Range)	33	(20 ; 37)	34	(30 ; 35)	33	(20 ; 37)
	Mean - SD	32,2	3,7	33,1	2,1	32,5	3,3
<b>RT Pause needed</b>	non	40	75.5%	16	80.0%	56	76.7%
	yes	13	24.5%	4	20.0%	17	23.3%
		N=13		N=4		N=17	
<b>Pause Duration (Days)</b>	Median - (Range)	6	(2 ; 15)	7,5	(2 ; 28)	6	(2 ; 28)
	Mean - SD	7,5	4,6	11,3	11,6	8,4	6,6

### 3. Chemotherapy

#### a) *Neoadjuvant CT*

Neoadjuvant chemotherapy was administered to 7 (9.6%) patients. Cisplatin (or carboplatin) and gemcitabine protocols were used for 5 patients (9.6%); 2 (3.8%) patients had an MVAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, cisplatin) protocol. Anti PD-L1 immunotherapy (Avelumab) was used for 1 patient (1.4%).

**b) Concurrent CT**

Concurrent radio sensitizing chemotherapy was used for all 73 included patients. A single agent chemotherapy was delivered to 46 (63%) patients: cisplatin for 19 (26%), carboplatin for 26 (35%) and 5FU for 1 (1,4%) patient. Double agent chemotherapy was used for 27 (37%) patients: cisplatine-5FU for 13 patients (17%), Carboplatin – 5-FU for 6 patients (8,2%) and 5FU-mitomycin for 8 patients (11%). Cisplatin-based chemotherapy was used for 32 (43%) patients.

**F. Indication of TMT**

For each patient, medical indication of TMT was collected from medical records. TMT was proposed as alternative for surgical management due to medical contra-indications for 33 (45%) patients and 5 (7%) for surgical contraindications , patient's refusal for surgery in 29 (39,7%) cases, and locally advanced tumor for 8 (11%) patients. There were no reported treatments indicated for meeting the selection criteria for TTM according to the recommendations. ([Figure 7](#))

**G. Oncological outcomes**

**1. Overall survival**

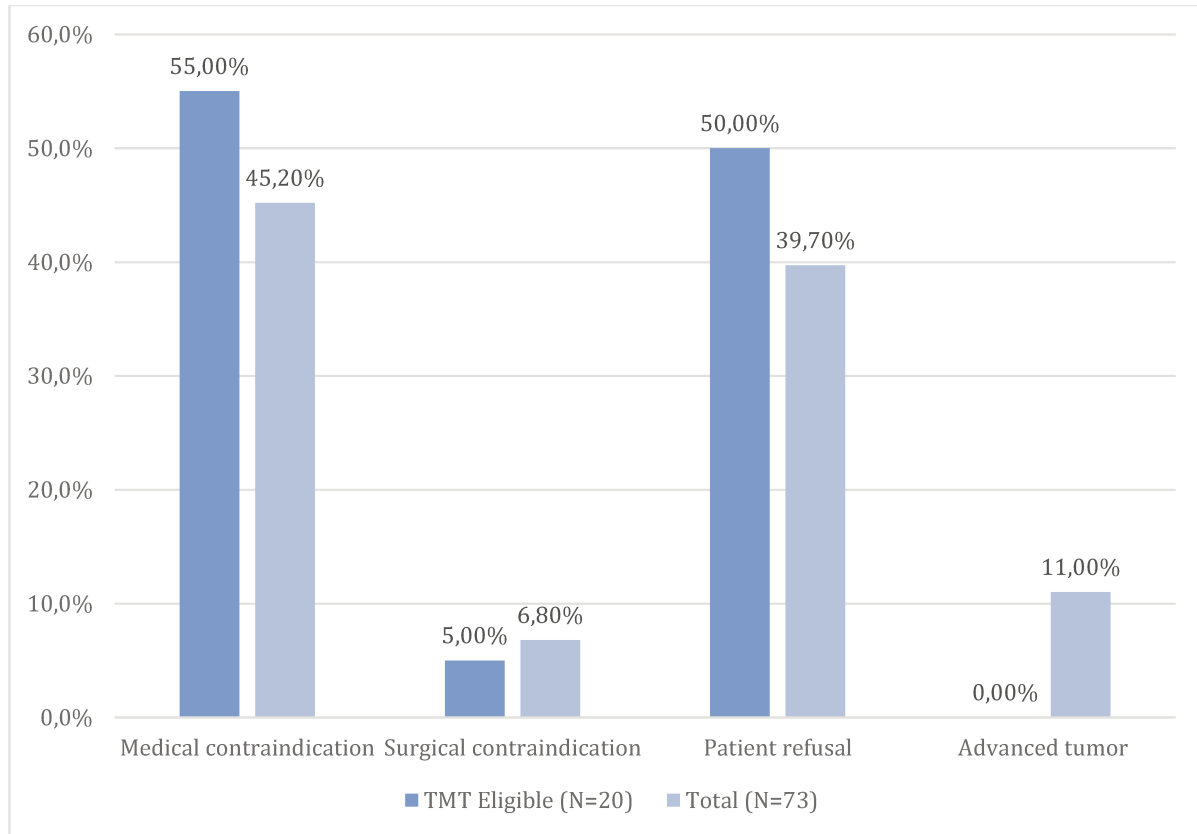
At 5 years follow-up, 40 patients had died (54.8%) of which 20 (27.4%) were considered bladder cancer related.

Median OS was 27 months [95% CI 20.3; 58.3], and 6-months, 2 and 5 years OS rates were respectively: 90.4% [95% CI 80.8; 95.3%], 56.7% [95% CI 43.8; 67.7%] and 37.5% [95% CI 25.5; 49.5%]. [Figure 8](#)

For the 20 (27%) theoretical TMT eligible patients, 13 (65%) patients had died and 4 (25%) were considered cancer related deaths. Median TMT OS was 27 months [95% CI 14.5; 38.4] and 6-months, 2 and 5 years TMT OS rates were respectively:

95.0% [95% CI 69.5; 99.3%], 63.1% [95% CI 37.6-; 80.5%] and 25.4% [95% CI 8.0; 47.2%] [Figure 2](#) .

**Figure 7: Collected indication of TMT in medical records**



However, no statistically significant difference between TMT eligible and TMT non eligible patients OS was found : Hazard Ratio was 1.33 [95% CI 0,692.59, p=0.4].

## 2. Secondary end points

### a) *Cancer specific survival*

Six months CSS was 93.1% [95% CI : 85.7; 97.5]; 2 and 5 years CSS were 68.7% [95% CI 57.4; 79.4] and 60% [95% CI 48.3; 72.0] respectively.

### b) *Recurrence free survival.*

On global population, median RFS was 12.7 months [95% CI 9.0; 24.4], and RFS rate at 6-months, 2 and 5 years were respectively 73.8% [95% CI : 62.0; 82.5], 40.2% [95% CI: 28.6; 51.5] and 5.1% [95% CI: 9.3; 28.8].

Median RFS for TMT eligible patients was 12.9 months [95% CI 7.2; 28.4] and TMT RFS rate at 6-months, 2 and 5 years were respectively 85.0% [95% CI 60.4; 94.9], 42.7% [95% CI 20.5; 63.2] and 18.3% [95% CI 4.6; 39.0]. ([Figure 9](#))

No statistically significant difference was shown between both population: HR= 0.92 [95% CI 0.51; 1.67], p=0.79.

**c) Cumulative incidence of local recurrence**

A total of 48 (65.7%) patients had a recurrence: 13 (17.8%) were metastatic recurrence, 14 (19%) a mixed recurrence (local, locoregional and/or metastatic). Twenty one (28.7%) were exclusive local recurrence. As for total bladder recurrences 33 were reported, but the remaining 12 were mixed ( local and or locoregional and/or metastatic. Therefore, cumulated local recurrence incidence was 5.5% [95% CI 1.8;12.5] at 6 months, 20.1% [95% CI 11.6; 30.1] and 31.8% [95% CI 20.6; 43.4] at 2 and 5 years respectively. Cumulative incidence of local recurrence is illustrated in figure 4. Local control rates at 6 months, 2 and 5 years were respectively 94.5% [87.5; 98.2%], 79.9% [69.9; 88.4%], and 68.2 % [56.6; 79,4%].([Figure 10](#))

**d) Overall Survival after local recurrence**

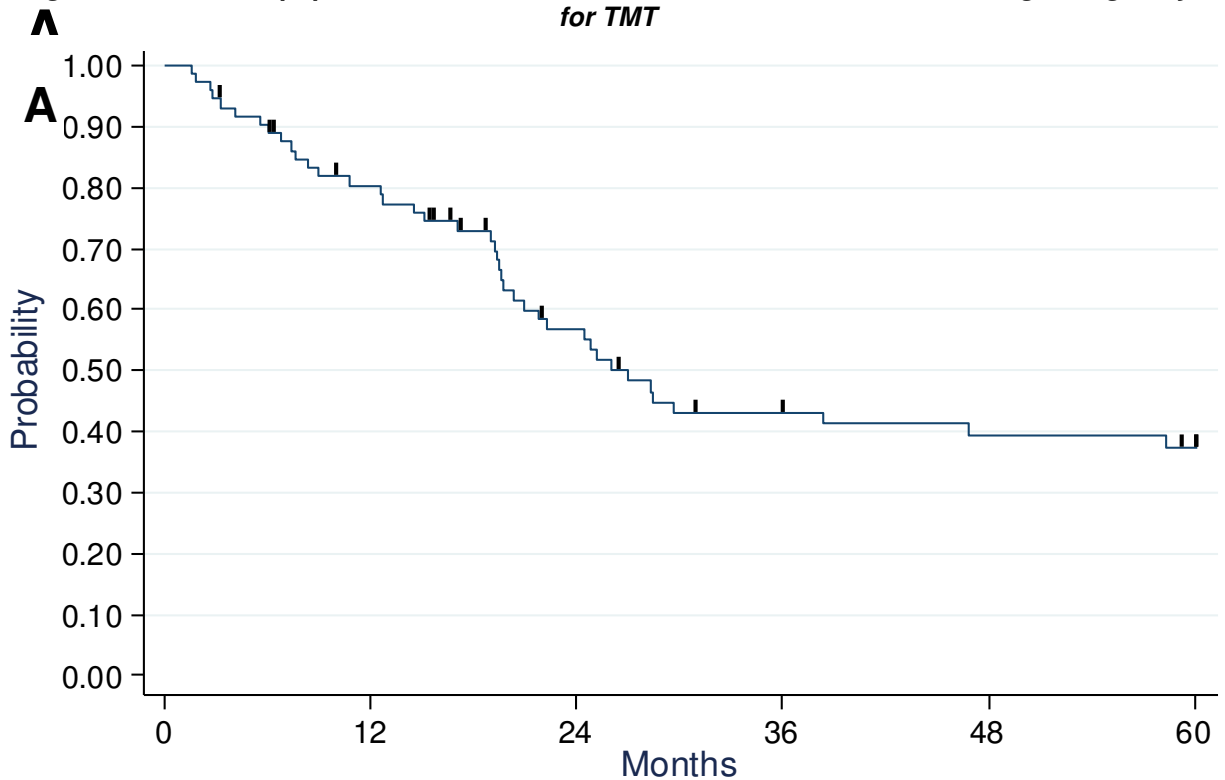
Among patients with local recurrence, median OS was 46.4 months [95% CI 10.7; 49.0] and 6-months, 2 and 5 years OS rate were respectively 85.0% [95% CI 60.4; 94.9%], 51.2% [95% CI 26.7; 71.2%] and 21.9% [95% CI : 5.7; 44.9%] ([Figure 11](#)).

Of the 20 patients who had exclusive local recurrence, salvage cystectomy was realized for 4 (6%) of them and 13 (17%) were locally treated with TURBT.

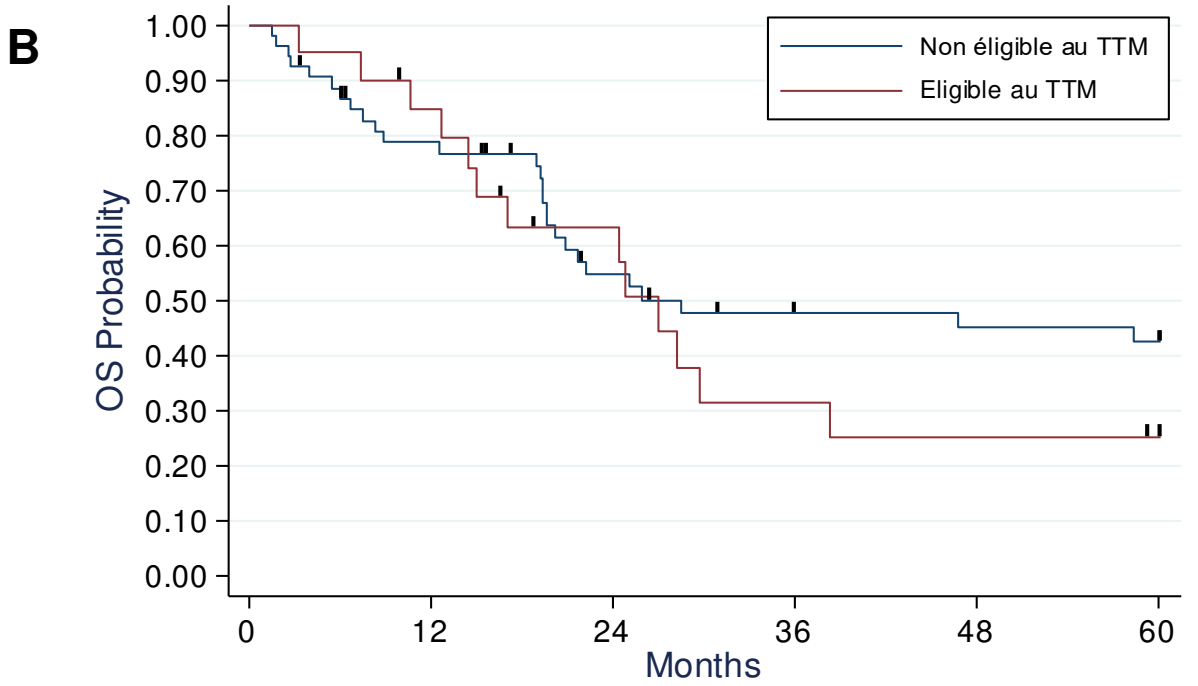
Salvage cystectomy rate for whole population was 9.5% and concerned 7 patients: 4 (6%) patients with local exclusive recurrence, 3 (4.1%) with local and locoregional recurrence.



**Figure 8: A : Whole population Overall Survival ; B: Overall Survival according to eligibility for TMT**

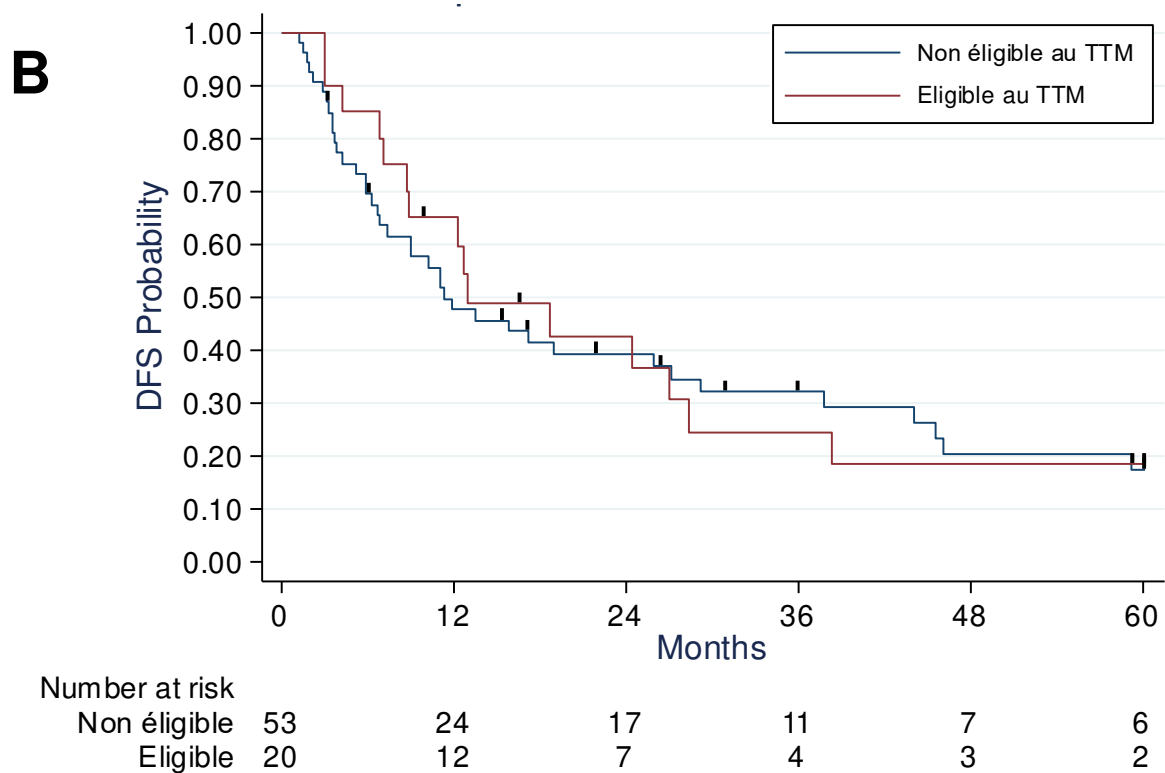
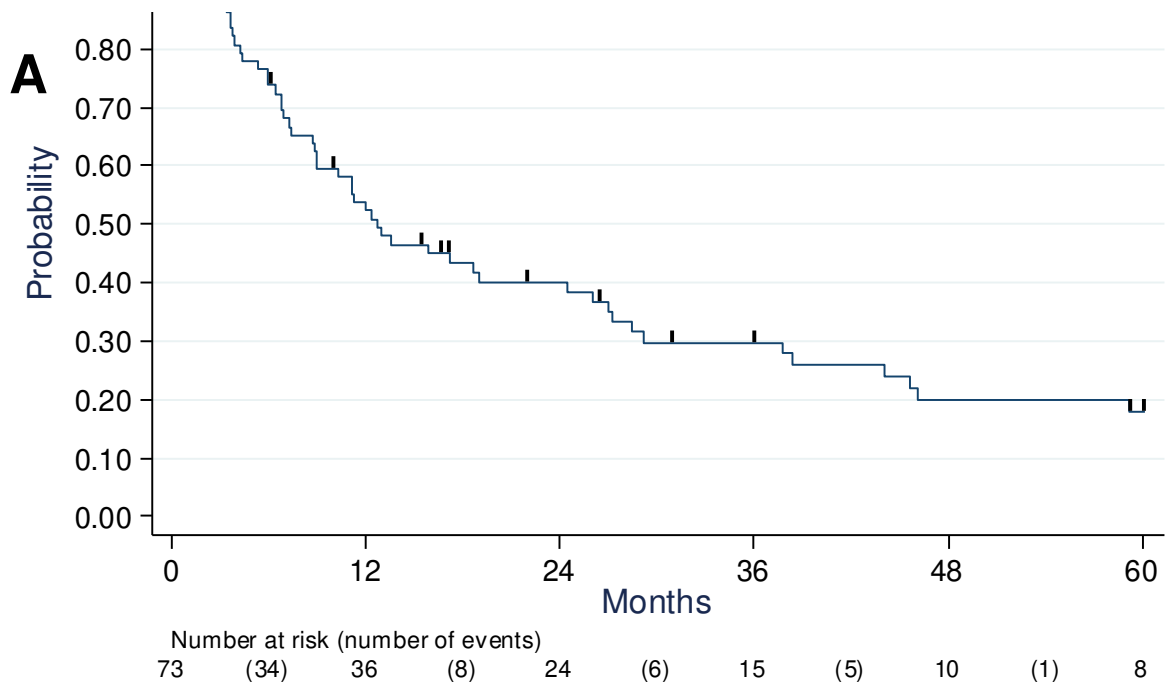


Number at risk (number of events)  
 73 (14) 55 (15) 34 (8) 23 (2) 21 (1) 18

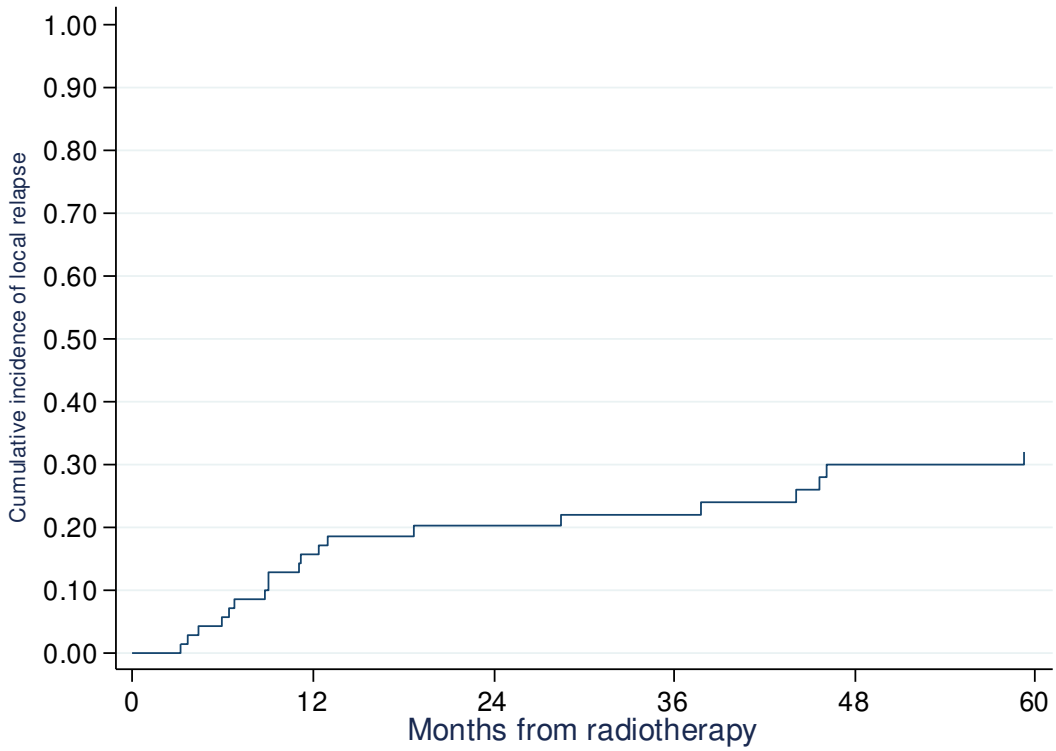


Number at risk	0	12	24	36	48	60
Non éligible	53	39	24	18	17	15
Éligible	20	16	10	5	4	3

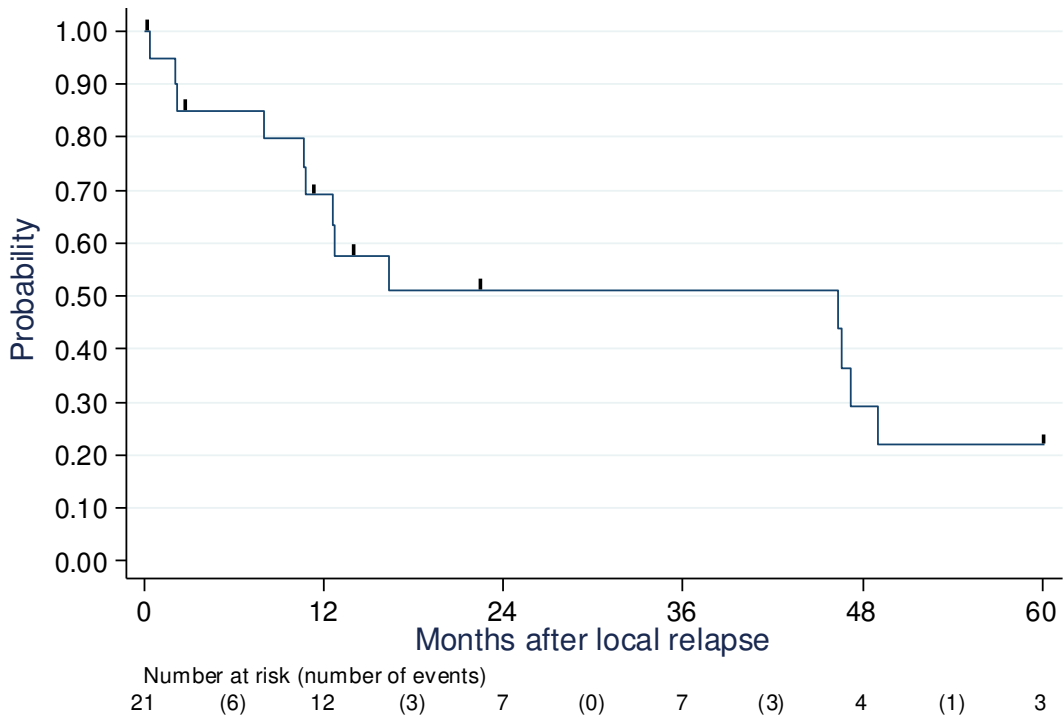
**Figure 9: A. Whole population Recurrence Free Survival; B. Theoretical eligible patients for TMT Recurrence Free Survival**



**Figure 10: Cumulative incidence of local recurrence**



**Figure 11: Overall Survival after local recurrence**



**e) Prognostic factors**

For most analyzed factors after univariate analysis, P values were >0.2, except for platinum based CT status. Therefore, multivariate analysis was not performed.

RFS was not statistically associated with higher or lower risk with age, sex, smoking history, TNM, presence of CIS, nodal status at baseline, presence of hydronephrosis, RT target volume, hypofractionated RT, RT total dose > 55Gy or platin-based chemotherapy. ([Table 6](#))

**Table 6: Univariate analysis for prognostics factors**

Characteristics		Univariate analysis (N=73)		
		Events	HR (IC 95%)	p-value
<b>Age range</b>	< 70 years	17/22	1 (ref)	0.48
	>=70 years	37/51	0.81 (0.45 – 1.45)	
<b>Sex</b>	Male	48/65	1 (ref)	0.50
	Female	6/8	1.34 (0.57 – 3.13)	
<b>Smoking history</b>	No	6/10	1 (ref)	0.59
	Yes	44/57	1.34 (0.57 – 3.15)	
<b>TNM Stage</b>	T2	44/61	1 (ref)	0.59
	T3-T4	10/12	1.21 (0.61 – 2.41)	
<b>CIS</b>	Absent	36/49	1 (ref)	0.50
	Present	10/15	0.79 (0.39 – 1.59)	
<b>Initial Nodal status</b>	N-	48/64	1 (ref)	0.56
	N+	6/9	0.78 (0.33 – 1.81)	
<b>Hydronephrosis</b>	No	41/55	1 (ref)	0.95
	Yes	13/18	1.02 (0.55 – 1.91)	
<b>Irradiated Volume</b>	Bladder	7/11	1 (ref)	0.0.61
	Bladder + Pelvis	47/62	1.23 (0.56 – 2.73)	
<b>RT fractionation</b>	Normo-fractionated	52/70	1 (ref)	0.32

	Hypo fractionated	2/3	2.08 (0.50 – 8.64)	
<b>Dose range</b>	< 55 Gy	3/4	1 (ref)	0.50
	≥ 55 Gy	51/69	1.49 (0.46 – 4.81)	
<b>Concomittant CT</b>	Non platinum - based	4/9	1 (ref)	0.07
	Platinum Based	50/64	2.60 (0.94 – 7.23)	

### **f) Safety**

Acute toxicities were reported for 68 patients (94.4%). Urinary symptoms were mostly mild to moderate. Grade 3 acute urinary toxicities were rare : 2 (2.8%) cases of urination burn, 4 (5.6%) cases of pollakiuria and 1 (1.4%) case of urinary leakage. Local dermatitis was reported for 2 patients (2.8%).

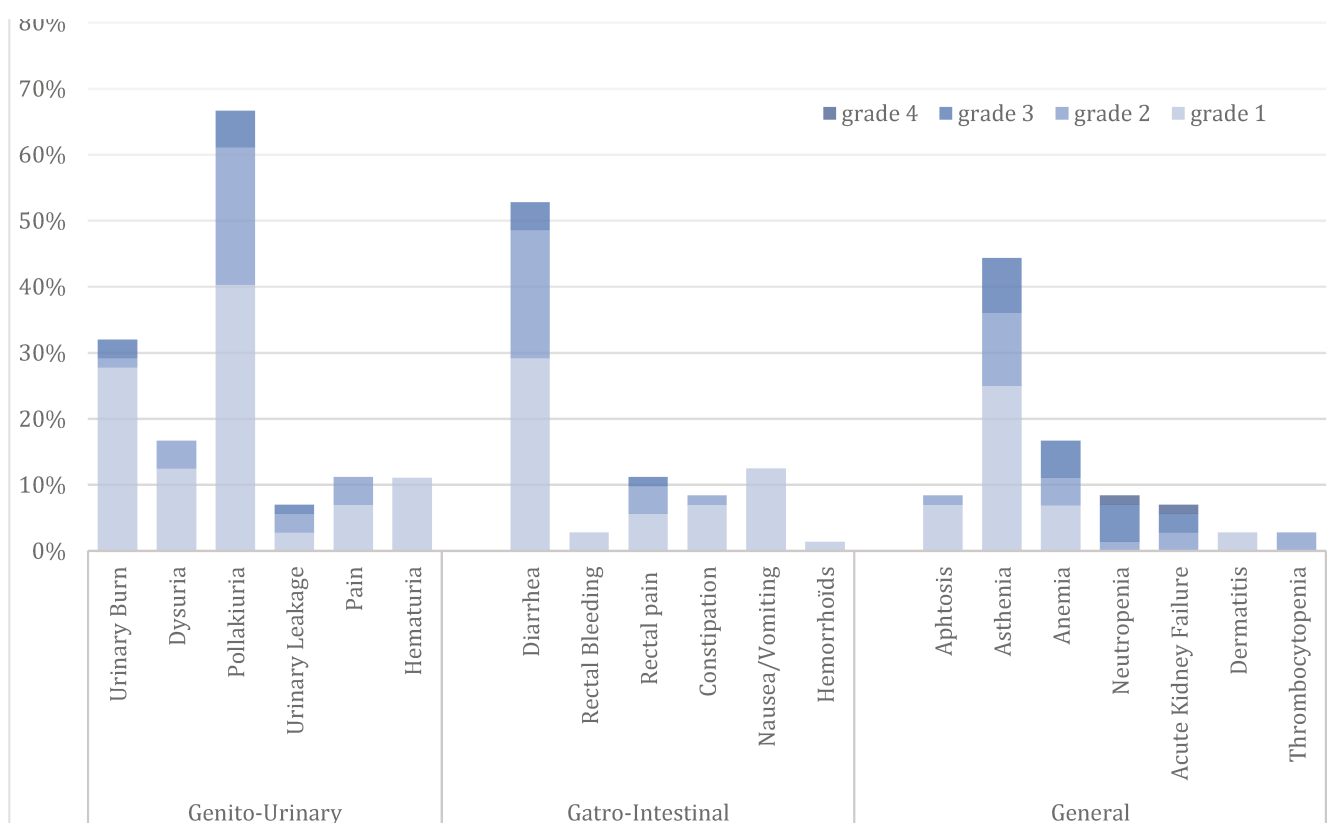
Most frequent digestive toxicity was diarrhea for 38 patients (52.8%) of which 21 (29,2%) were grade 1, 14 (19,4%) grade 2 and 3 (4.2%) were grade 3. Only 2 patients (2,8%) reported grade 1 rectal bleeding. No grade 4 acute urinary or digestive toxicities were reported.

Reported general acute toxicities, related to concurrent chemotherapy administration were: asthenia for 32 patients (44%), anemia for 10 (13.9%), neutropenia for 6 (8.3%) of which 1 case (1.4%) was grade 4, acute renal failure for 5 patients (5.9%) of which 1 case (1.4%) was grade 4. Four patients (5.4%) died of treatment complications.

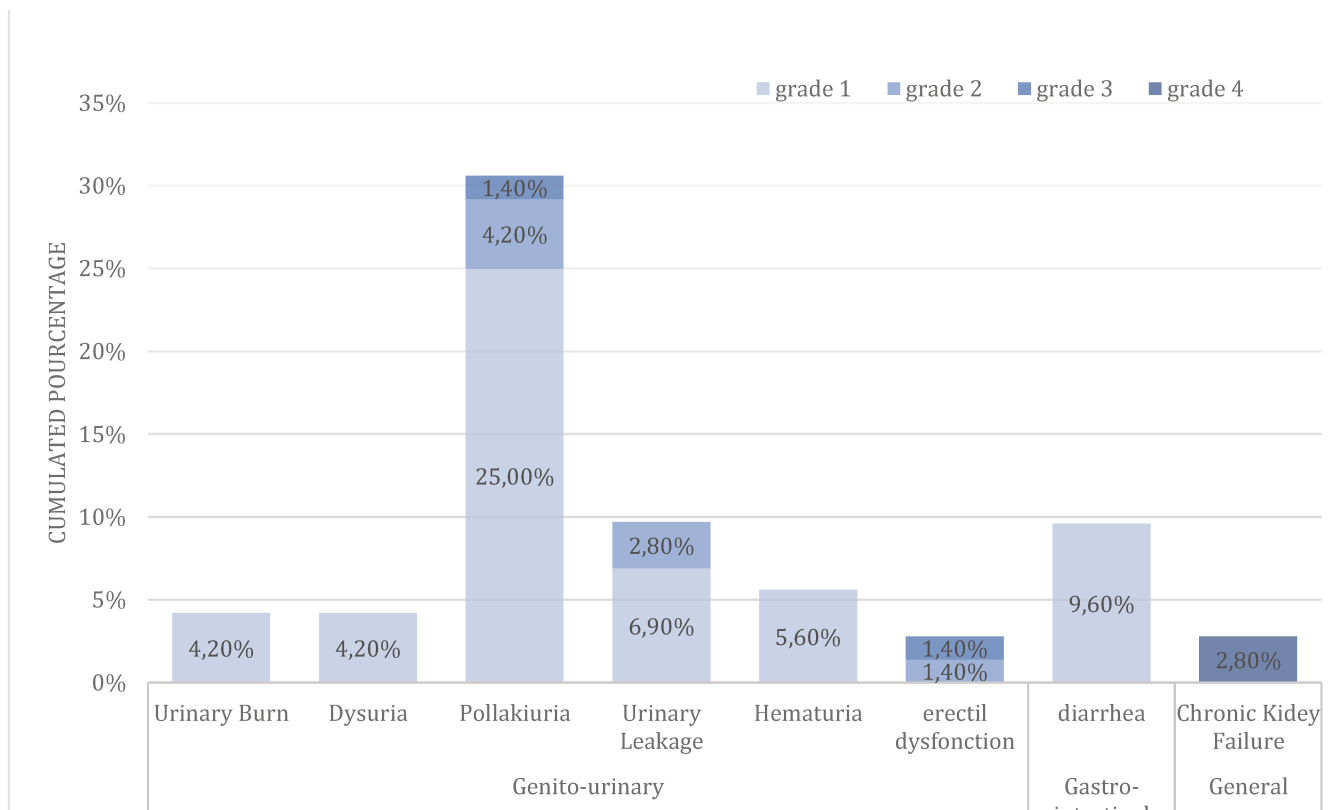
[\(Figure 13\)](#)

Late toxicities were reported for only 30 patients (42.3%) , and were mostly moderate urinary toxicities: pollakiuria for 22 patients (30.6%) and only 1 grade 3 case. Urinary leakage occurred for 7 patients (9.7%) and no grade 3; persistent urination burn occurred for 3 patients (4.2%) all grade 1. Chronic diarrhea was reported for 7 patients (9.6%), all grade 1. [\(Figure 12\)](#)

**Figure 13: Acute toxicities**



**Figure 12: Late toxicities**



## IV. Discussion

### A. Key results and discussion

The objective of this study was to assess the oncological outcomes of patients treated with a TMT strategy for MIBC.

Five years OS of 37.5%, for overall population remains consistent with data from the literature. Indeed, 5-year OS in the phase III BC2001 trial by James et al. was 48% for the TMT group; Phase III BCON trial reported a 5 years OS of 59% for RT+CON group[100,168]. In addition, the cohorts and meta-analysis results found an OS ranging from 36% to 74%[113].

Theoretical eligible patients for TMT 5 years OS of 42.4% is similar to those reported in various meta-analyses, ranging from 48% to 60% 5 years OS.[113,116]

Recent results from a large multicenter retrospective studies, reported at the ASCO GU 2022, found for patients meeting the criteria for low-risk tumors, 5 y-MFS of 82 vs 78% for TMT and RC treated patients respectively,  $P=0.07$ . Moreover, 5y-OS was 78 vs 66,  $p<0.001$ , and adjusted CSS was 85% vs 78%,  $p=0.02$ , for TMT and RC treated patients.[109]

In our study, 5 years -cumulated incidence of local recurrence was 31.8%, which is consistent with rates found in literature, around 30-35%, even if distinction between invasive *versus* non-invasive recurrence could not be assessed by missing information.

Only 9% (  $n=7$ ) patients underwent salvage cystectomy (SC), which is lower than SC rates reported in several studies, usually going from 10% to 30% and even 42% for patients without initial maximal TURBT. However, recurrence management by TURBT

was offered to 13 patients (17%). In fact, most local recurrence are non-muscle invasive, and conservative TURBT can be proposed.

Otherwise, median age of 73, and the 70% proportion of patients older than 70 years are consistent with literature data. Patients who are offered TMT are older than patients undergoing surgical management, reported age is around 60-65 years [113].

A significant proportion of patients had associated severe comorbidities up to 70%, which may have affected survival results by worsening patients prognosis and limiting optimal treatment possibilities.

The low rate for NAC in our population (10%) is consistent with guidelines. NAC is not formally recommended before TMT, some studies suggest increased toxicity rates. Thus, only patient with preserved physical condition and without impaired renal function or severe comorbidities are eligible for NAC.

Concomitant carboplatin was used during RT for 45% (n=32) patients. However, available data for locally advanced or metastatic cancers treated with carboplatin, show lower objective response and tumor control rates than cisplatin[93]. Mainly use of carboplatin remains a limiting element for our study. Indeed, alternatives to cisplatin have shown effectiveness in TMT, such as 5FU-Mitomycine combination or Gemcitabine. Their preferential use compared to carboplatin would possibly have improved the oncological results.

Radiotherapy regimens were mainly normofractionated, and delivered by conformational tridimensional technique. Hypofractionated was rarely offered. Yet, encouraging outcomes from the Choudhury and al meta-analysis, analyzing data from hypofractionated schedule carried out during the phase III trials BC2001 and BCON.



Superiority for local control rates and non-inferiority for OS, were assessed for hypofractionated group, independently of the radio-sensitizing molecule used.

Acute and late toxicities rates were similar or relatively lower than literature ones. In a pooled analysis of several studies conducted by the RTOG, 1.9% and 5.7% late grade 3 gastrointestinal and urinary toxicities were estimated [107]. In the phase III BC 2001 trial, grade  $\geq 3$  acute toxicities were reported in 36% in the TMT group and in 27.5% in the RT alone group ( $p=0.07$ ). For late toxicities, only 8.3% were persistent in the TMT group vs 15.7% in the RT alone group, of which 4.6% and 5.2% for respective groups, were pelvic toxicities.

However, the retrospective nature of our study may lead to an underestimation of toxicities due to missing data. No data concerning the quality of life (QoL) could be collected.

In the literature, QoL impairment is related with persistent late toxicities, even if patients seem to be less impacted after TMT than after radical surgery, whereas no statistical difference was found [84,173].

## **B. Discussion of the method**

Although oncological outcomes are consistent with previous scientific data, some methodological caveats should be discussed.

The retrospective nature of our study is one of the main limitations due to risk of selection bias and influence of unidentified confounding factors. Advanced tumors and fragile patients with several comorbidities, might be over represented, and effect negatively the oncological results.

The limited number of included patients may be responsible for non-statistical significance, specially concerning prognosis factors. However, it illustrates the low

proportion of patients who are offered an organ-sparing treatment. This is even more marked for patients presenting guidelines low-risk tumors criteria, and which could reasonably be treated by surgery or TMT.

In fact, the majority of patients treated by TMT, were unfit for surgery due to medical or surgical contraindications, or more rarely, by patient's refusal. Surgery unfit patients treated with TMT, seem to have lower OS rates[170]

For statistical analysis, all occurred events were censored after 5 years follow up, possibly leading to an under-estimation of oncological results. Some patients benefit a long follow-up, greater than 10 year. However most patients have a clinical follow-up, up to 5 years after treatment. Therefore, after 5 years follow-up , the number of lost follow-up patients and missing data are significant. In order to limit estimation bias, follow up was stopped at 5 years, and events were censored..

Finally, clinical practices and therapeutic strategies continuously evolve over time. Since treatments depends on clinician choices, significant differences in administered doses, treated volumes and used chemotherapy protocols are encountered, which can induce a classification bias.

### **C. Perspectives**

Although oncological outcomes after TMT seem to be similar to surgery ones, a direct comparison is not possible since no Phase III randomized controlled trial data exist until today.

The SPARE trial, an English, prospective, multicenter, randomized controlled trial, attempted to compare TMT and radical cystectomy. Design aimed to demonstrate the non-inferiority of TMT compared to RC. Unfortunately, the early closure took place due to inclusion difficulties : only 25 were enrolled after 2 and a half years). The small

number of inclusions did not provide enough statistical power. Therefore non-inferiority of TTM could not be established [110].

Thus, as no grade A proof data is available, perspective in order to improve organ sparing strategies must continue to be explored.

Surgical management associated with TMT, allowing semi-conservative treatment, has been explored. After completed TMT, partial cystectomy with lymph node dissection was performed only if no residual tumor was found after cystoscopy reassessment. Reported 5-year OS was 93% and CSS 91%. Furthermore, the results obtained for elderly patients were encouraging as well, with a 5-year CSS of 98% and RFS of 95%, with no excess toxicity in the group of subjects > 75 years [177].

TMT combined to immunotherapy is a very promising perspective. Immune System Check Point inhibitors are now validated for first and second line treatment of metastatic bladder cancer.

Combined immunotherapy and radiotherapy physiobiological rationale is based on the immunogenic effect of radiotherapy: By massive release of tumor antigens following cell death, as well as the occurrence of a pro-inflammatory reaction. Immune reaction triggered as a result of the antigen-immune cell interaction is favored by immunotherapy allowing restored antitumoral immunity. An abscopal effect may then occur following combined immunotherapy and radiation therapy. The PACIFIC trial outcomes for locally advanced lung cancer, treated with adjuvant Durvalumab after radiochemotherapy, show a PFS and OS improvement [179].

Multiple phase I/II trials, combining TMT and immunotherapy either by neoadjuvant, adjuvant or concomitant strategies are being assessed. Currently, exist 2 randomized

recruiting trials in order to assess immunotherapy concomitant with radiochemotherapy on oncological benefit (NCT04241185, NCT03775265 ).

## **V. Conclusion**

The multimodal treatment concept for bladder preservation is a safe and effective therapy . Allowing, similar OS and RFS rates than surgery, with acceptable toxicity. It offers a promising alternative to surgical therapies. Close collaboration between medical oncologists, radiation oncologists and urologists are necessary to improve the therapeutic strategies for the benefit of patients.

# Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer les résultats oncologiques obtenus pour les patients traités par TTM dans le cadre d'une TVIM, dans 4 centres du nord de la France, région touchée par une sur incidence et surmortalité par cancer de vessie.

La survie globale à 5 ans, estimée à 37,5% dans la population globale reste cohérente avec les données de la littérature. En effet, la survie globale à 5 ans dans l'essai de phase III BC2001 de James et al était de 48% pour le groupe TMT, et de 59% dans l'essai BCON [99,100]. Par ailleurs, les cohortes et résultats de méta-analyse, retrouvaient une survie globale allant de 36% à 74% [88,111–113,116].

La survie spécifique à 5 ans évaluée à 60%, est également comparable à celle rapportée dans ces mêmes études allant de 50% à 84% [108,110,113,116].

Les patients relevant des critères d'indication au TTM énoncés dans les recommandations, ont des meilleurs résultats oncologiques que les autres patients lorsqu'ils se voient proposer le TTM. Dans notre série, la survie globale à 5 ans pour les patients éligibles au TTM était estimée à 42,4% mais sans différence significative sur le plan statistique.

Récemment, une large série rétrospective multicentrique présentée à l'ASCO GU de 2022, analysait les données de 703 patients traités par cystectomie ou TTM. Les patients inclus respectaient les critères de TVIM de faible risque de récurrence (tumeur de faible taille (< 7 cm), non palpable, classée T2 (+/-T3), avec statut ganglionnaire N<sub>0</sub>, unifocal uniquement, pas de CIS ni d'hydronéphrose associés). L'analyse était faite au moyen d'un score de propension après appariement. L'objectif principal était la survie sans métastases évaluée à 5ans à 82% pour le groupe TTM et 78% pour le

groupe chirurgie , mais sans différence statistiquement significative. La SG à 5 ans était pour les groupes TTM et cystectomie de 78% vs 66% ( $p < 0,001$ ) respectivement. La SS ajustée à 5ans était de 85% pour le groupe TTM vs 78% ( $p = 0,02$ )

L'importance de la sélection des patients sur la base de ces critères a été renforcée par plusieurs métaanalyses. Les patients traités par TTM respectant ces critères avaient de meilleurs résultats : 48 à 60% de SG à 5 ans [110,113,116].

Cependant, des résultats semblables ont été rapportés antérieurement, pour des patients présentant ces mêmes critères, mais traités par cystectomie radicale. La SG à 5 ans était de 64,8% et une SS à 83,5% [171].

Le taux de cystectomie de sauvetage évaluée à 9%, est relativement plus faible mais comparable aux taux décrits dans la littérature : de 10 à 30% ([99,113,116]) et pouvant aller jusque 42% en cas de RTUV initiale non maximale [107].

Cependant, la plupart des récurrences documentés après TTM sont non invasives et généralement accessibles à un traitement conservateur par RTUV[99].

Dans notre série, cette donnée est également en cohérence avec la littérature, avec finalement 13 patients (17%) ayant été traités par résection endoscopique.

La population analysée ne présentait pas de disparités sur les critères démographiques. L'âge médian de 73 ans, est proche de celui des études portant sur le TTM qui est de 70 ans. Cependant, la présence d'une proportion importante de patients présentant des comorbidités sévères associées à hauteur de 70%, est un facteur ayant pu affecter les résultats de survie en aggravant le pronostic des patients.

Les comorbidités importantes sont un frein à la réalisation d'un traitement optimal et peuvent engendrer une mauvaise tolérance de ce dernier.

La chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de la vessie n'est pas recommandée formellement avant un TTM en raison de données faisant évoquer un excès de toxicités, chez ces patients souvent plus fragiles et âgés que ceux traités par cystectomie. Ainsi, celle-ci n'est envisagée que pour des patients en bonne forme physique, sans altération de la fonction rénale, sans comorbidités. Cela semble se confirmer par le faible taux d'utilisation de chimiothérapie néoadjuvante dans notre population.

Concernant les protocoles de chimiothérapie concomitante, le carboplatine a été proposé à de nombreux patients. Or, dans les données disponibles portant sur les cancers localement avancés ou métastatiques, le carboplatine semble être associé à un taux de réponse objective et de contrôle tumoral inférieurs à ceux du cisplatine.

Pourtant 32 patients ont reçu du carboplatine à la place du cisplatine, soit dans 45% des cas. Ceci est concordant avec les données de la littérature évoquant l'impossibilité de proposer un traitement curatif optimal pour 50% des patients [93]. Mais l'utilisation de carboplatine majoritaire reste un élément limitant pour notre étude.

En effet, des alternatives au cisplatine ont montré leur efficacité dans le TTM, notamment l'association 5FU-Mitomycine ou la Gemcitabine. Leur utilisation préférentielle par rapport au carboplatine, aurait possiblement permis d'améliorer les résultats oncologiques obtenus.

Les schémas, techniques et doses de radiothérapie utilisés pendant la période d'inclusion, étaient conformes aux pratiques recommandés au moment de leur réalisation. Il s'agissait, majoritairement de traitements normofractionnés, avec des

doses élevées réalisées sur un volume pelvien comprenant l'irradiation des aires ganglionnaire.

Les schémas en split course sont rarement proposés en France, en lien avec les difficultés organisationnelles pour la RTUV intervallaire. Le split course a été largement utilisé dans de nombreuses études de phase II avec des résultats encourageants, mais il est maintenant reconnu que le temps de traitement total, allongé dans ce schéma, semble être un élément important pour l'efficacité anti tumoral du TTM.

Les résultats très favorables de la méta analyse portant sur le schéma hypo fractionné réalisé lors des essais de phase III BC2001 et BCON, ont permis de démontrer la supériorité de l'hypo fractionnement modéré en termes de contrôle local et une non infériorité sur la SG, indépendamment de la molécule radio-sensibilisatrice utilisée.

[125].

De façon surprenante, le profil de toxicité n'a pas été perturbé par la modification du fractionnement, contrairement à ce qui aurait pu être prévu. Les estimations de l' $\alpha/\beta$  de la vessie sont généralement supérieures à 10, ce qui est en faveur d'une faible sensibilité au fractionnement. Les  $\alpha/\beta$  élevés sont trouvés fréquemment pour les tissus à renouvellement relativement lent. L'utilisation de l'hypo fractionnement dans ce cas, fait craindre une toxicité tardive accrue.

Ainsi, les résultats favorables avec un schéma hypo fractionné, suggèrent d'une part une meilleure sensibilité au fractionnement et donc un  $\alpha/\beta$  plus faible ; d'autre part l'étalement étant également raccourci (20 séances vs 32 séances), laisse penser que la repopulation tumorale vésicale est relativement plus rapide qu'envisagée initialement, de quelques jours à quelques semaines.



Ceci a été confirmé par les résultats d'une étude s'intéressant à l'apport d'une 2e RTUV avant TTM. Des résidus tumoraux étaient retrouvés pour environ 70% des patients, confirmant une repopulation tumorale rapide en quelques semaines. [117].

Ainsi, en limitant le temps total de traitement, avec des schémas continus normo- ou ou au mieux hypo-fractionnés, la repopulation tumorale peut également être limitée.

Les taux de toxicités aiguës et tardives étaient globalement comparables voire inférieurs à ceux rapportés dans la littérature. Dans une analyse poolée de plusieurs études menées par le RTOG, les toxicités tardives de grade 3 gastro intestinales étaient chiffrées à 1,9% et 5,7% pour les toxicités urinaires tardives [172].

Dans l'essai BC 2001 de phase III, les toxicités aiguës de grade  $\geq 3$  étaient rapportées dans 36% dans le groupe TTM et dans 27.5% dans le groupe RT seule ( $p=0,07$ ).

Pour les toxicités tardives, elles étaient évaluées à 8.3% dans le groupe TTM vs 15,7% dans le groupe RT seule, dont 4,6% et 5,2% de toxicités pelviennes respectivement dans le groupe TTM et RT.

La nature rétrospective de notre étude, peut mener à une sous-estimation des toxicités en raison des données manquantes, celles-ci n'étant pas toujours rapportées dans les dossiers médicaux. A noter que les toxicités sexuelles n'étaient presque jamais rapportées. De même, aucune donnée concernant la qualité de vie des patients traités par TTM, n'a pu être recueillie.

Dans la littérature, ce sont les toxicités tardives qui semblent être responsable de l'altération durable de la qualité de vie des patients traités par radio chimiothérapie. Cependant, les patients semblent être moins impactés après un TTM qu'après une

chirurgie radicale, même si la différence n'est pas statistiquement significative [72,173].

Bien que les résultats de notre étude soient cohérents avec les données de la littérature scientifique et encourageants pour le TTM, l'interprétation de ces résultats doit rester prudente. Ils ne permettent pas de faire la comparaison directe des deux traitements, en l'absence d'essai de phase III. Or, il n'existe pas à ce jour d'essai randomisé contrôlé aboutit, permettant de définir la place du TTM par rapport à la chirurgie avec un niveau de preuve satisfaisant.

Notre étude présente des limites qu'il convient de signaler.

Le caractère rétrospectif de notre étude est une des limitations en raison du risque de biais de sélection et d'influence de facteurs confondants non identifiés. Une sur-représentation de patients présentant des tumeurs plus évoluées et de patients plus fragiles en raison des comorbidités est possible.

Le faible nombre de patients inclus dans l'étude peut représenter également une limite à l'interprétation des résultats et notamment à la robustesse des analyses statistiques.

Cependant, ce petit effectif illustre bien le faible nombre de patients qui se voient proposer un traitement conservateur d'organe. Ceci est d'autant plus marqué pour les patients présentant tous les critères de tumeurs à faible risque qui pourraient relever du TTM en alternative à la chirurgie.

La majorité des patients qui sont traités par TTM, le sont de par les contre-indications médicales ou chirurgicales, ou plus rarement, par le refus du patient. Or l'indication du TTM faite en raison d'une contre-indication à la chirurgie est associée à une survie globale inférieure.[170].

La durée de suivi bloquée à 5 ans pour notre analyse statistique, pourrait engendrer une sous estimation des résultats oncologiques, certains patients bénéficiant parfois d'un suivi long, supérieur à 10 ans. Cependant, en raison du nombre de patients perdus de vue et de données manquantes au bout de 5 ans après le traitement, cette limite a été fixée afin de limiter les biais d'estimation.

Par ailleurs, les pratiques et stratégies thérapeutiques, évoluent rapidement dans le temps. Les prises en charges n'étant pas standardisées et soumises au choix du clinicien, d'importantes différences en terme de doses, de volumes, de protocoles de chimiothérapie sont rencontrées, ce qui peut induire un biais de classification.

Quoi qu'il en soit, le TTM reste un outil thérapeutique de choix dans les TVIM localisées, pour les patients opérables avec les critères de tumeur à faible risque, mais aussi pour les patients non opérables.

Les données précédemment abordées, confirment la faisabilité, la sécurité et la bonne efficacité sur l'évolution oncologique suite au TTM, raison pour laquelle il fait partie des traitements à proposer dans les guidelines Internationales, Européennes et Françaises, bien qu'il reste insuffisamment proposé en pratique clinique.

Tout comme la prise en charge chirurgicale, le pronostic des patients atteints de TVIM reste sévère. Ainsi, la réflexion pour optimiser la stratégie conservatrice doit se poursuivre. Quelques perspectives sont actuellement en cours d'exploration.

L'introduction d'un volet chirurgical au TTM a été exploré, par la réalisation d'une cystectomie partielle, permettant de faire un traitement semi conservateur [175].

La stratégie quadrimodale consistait à réaliser une RTUV maximale, suivi d'une radiothérapie externe à 40 Gy et chimiothérapie concomitante par cisplatine. Puis,

après réévaluation par cystoscopie, en l'absence de résidu tumoral ou tout au plus un résidu non invasif, une chirurgie partielle de vessie associée à un curage ganglionnaire était réalisée. En cas de résidu tumorale invasif, c'est la cystectomie de sauvetage qui était proposée. A noter que seules les TVIM uniques non situées sur le trigone ou le col vésical étaient retenues.

Un total de 109 patients a été inclus. La SG à 5 ans rapportée était de 93% et la SS de 91%. Par ailleurs, les résultats obtenus au sein d'une population de sujets plus âgés, de plus de 75 ans étaient comparables, avec à 5 ans une SS de 98% et SSR de 95% , sans excès de toxicités dans le groupe de sujets > 75 ans [176].

D'autre part, l'intégration de l'immunothérapie dans la stratégie conservatrice, est également une voie en cours d'exploration. En effet, l'expression de PDL1 par les cellules cancéreuses vésicales, limitant les réactions immunitaires antitumorales, est un facteur associé à un risque de progression et de diminution de la survie globale[177]

Les inhibiteurs de check-point immunitaires, anti PD1 et anti PDL1, ont montré leur intérêt dans le cancer de la vessie métastatique en première et deuxième ligne de traitement. Ils font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pour les cancers de vessie avancés.

L'association de l'immunothérapie à la radiothérapie repose sur un rationnel physiopathologique, l'effet abscopal. En effet, l'effet immunogène de la radiothérapie s'expliquerait par destruction des cellules tumorales libérant de antigènes tumoraux, ainsi que l'induction d'une réaction pro-inflammatoire. La rencontre des antigènes et cellules immunitaires serait ainsi favorisée permettant le rétablissement de l'immunité antitumorale.

Les résultats obtenus dans l'essai PACIFIC pour le cancer du poumon localement avancé, traité par Durvalumab adjuvant après radio chimiothérapie, montrent une amélioration de la SSP et SG des patients.[178]

Ainsi, de multiples études sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement des TVIM localisées, par des stratégies néoadjuvante, adjuvante ou concomitante au TTM.

Actuellement 2 essais randomisés sont en cours de recrutement pour évaluer l'intérêt de l'immunothérapie concomitante à la radiochimiothérapie (Table 7)

molécule	étude	population	protocole	objectif principal	objectifs secondaires	effectif
pembrolizumab	NCT04241185	T2-T4 N0 M0	RTCT Vs. RTCT + Pembro	SSE-VI	SG SSM toxicités	363
atezolizumab	NCT03775265	T2-T4a N0 M0 urothélial	RTCT Vs RTCT + Atezo	SSE-VI	SG RH Durée de RC SSP SS QdV	475

**Table 7 : Essais phase III en cours pour inhibiteurs de check poineck point immunitaire pendant le TMT**

SSE-VI : Survie Sans Evènement et Vessie Intacte, SG : Survie Globale, SSM : Survie Sans Metastases, RH Réponse Histologique, Durée de RC : durée de réponse complète, SSP Survie Sans Progression, SS : Survie Spécifique, QdV : Qualité de Vie

# Conclusion

Bien que la place du traitement tri modal par rapport au traitement standard chirurgical reste controversée, la bonne tolérance et l'efficacité du traitement permettent raisonnablement de recommander le TTM comme alternative thérapeutique. Cependant, il reste insuffisamment proposé, notamment aux patients répondant aux critères de tumeur à faible risque, Or, dans la stratégie de prise en charge, le TTM doit être considéré comme complémentaire à la chirurgie et non pas comme un traitement de substitution. La perspective d'amélioration du TTM est celle de l'introduction de l'immunothérapie, afin améliorer la prise en charge des patients atteints de TVIM.

# Liste des tables

Table 1: Classification TNM cancer de vessie , 8e édition, 2017.[48].....	30
Table 2: Variants histologiques dans le cancer de la vessie.....	32
Table 3: Indications thérapeutiques du Traitement Tri Modal .....	49
Table 4: Patient Characteristics.....	85
Table 5: TURBT and radiotherapy characteristics .....	90
Table 6: Univariate analysis for prognostics factors .....	98
Table 7 : Essais phase III en cours pour inhibiteurs de check poineck point immunitaire pendant le TMT.....	115
Table 8: Classification de Paris pour l'interprétation des cytologies urinaires, 2015 [56] .....	143
Table 9 :Tableau 15 ter des maladies professionnelles [27].....	145





# Liste des figures

Figure 1: Incidence et mortalité standardisés sur l'âge / 100 000 habitants dans le monde , par région, pour le cancer de la vessie. Données 2012. [2].....	20
Figure 2: Cancer de vessie. Taux standardisés d'incidence et de mortalité accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95 %, par sexe et région de France métropolitaine (selon Santé publique France, 2019) .....	22
Figure 3 : Cancer de Vessie : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine (selon Santé publique France, 2019).....	23
Figure 4: Adaptation des grades tumoraux selon les Classification OMS de 1973, 2004 et 2016.....	33
Figure 5: Stratégie de prise en charge des TVIM non métastatique.....	41
Figure 6: Flowchart.....	84
Figure 7: Collected indication of TMT in medical records .....	93
Figure 8: A : Whole population Overall Survival ; B: Overall Survival according to eligibility for TMT .....	95
Figure 9: A. Whole population Recurrence Free Survival; B. Theoretical eligible patients for TMT Recurrence Free Survival .....	96
Figure 10: Cumulative incidence of local recurrence .....	97
Figure 11: Overall Survival after local recurrence .....	97
Figure 12: Late toxicities.....	100
Figure 13: Acute toxicities.....	100
Figure 14 : représentation graphique de la survie cellulaire selon le modèle linéaire quadratique[119].....	148



# Références

- [1] Cancer today 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed February 8, 2022).
- [2] Greiman AK, Rosoff JS, Prasad SM. Association of Human Development Index with global bladder, kidney, prostate and testis cancer incidence and mortality. *BJU Int* 2017;120:799–807. <https://doi.org/10.1111/bju.13875>.
- [3] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. 2019.
- [4] Laëtitia Daubisse-Marliac, Pascale Grosclaude, Sandrine Plouvier, Gaëlle Coureau, Simona Bara, Camille Lecoffre, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vessie. [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vessie> (accessed February 21, 2022).
- [5] Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Hauts-de-France / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. 2019.
- [6] Pasquereau A. CONSOMMATION DE TABAC PARMIS LES ADULTES EN 2020 : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / TOBACCO USE AMONG ADULTS IN 2020: RESULTS FROM THE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE HEALTH BAROMETER N.D.:8.
- [7] Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86:289–94. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000415\)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000415)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m).
- [8] Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155–64. <https://doi.org/10.1002/ijc.23033>.
- [9] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737–45. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142>.
- [10] Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016;70:458–66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>.
- [11] Al Hussein Al Awamih B, Shoag JE, Ravikumar V, Posada L, Taylor BL, van der Mijl JC, et al. Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. *J Urol* 2019;202:1248–54. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000433>.
- [12] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, editor. Tabac: comprendre la dépendance pour agir. Paris: Les Éd. Inserm; 2004.

- [13] Products C for T. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List. FDA 2020.
- [14] Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan J-M, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res* 2009;69:6857–64. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1091>.
- [15] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
- [16] Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1282–90. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3209>.
- [17] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comp erat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 2021;79:82–104. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055>.
- [18] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>.
- [19] Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown TP, Cherrie JW, Holmes P, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102:1428–37. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605637>.
- [20] Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010;67:351–8. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.050195>.
- [21] Ellen Imbernon. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables   des facteurs professionnels en France 2003.
- [22] Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121–35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.
- [23] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012;12:159–69. <https://doi.org/10.1038/nrc3215>.
- [24] Sun J-W, Zhao L-G, Yang Y, Ma X, Wang Y-Y, Xiang Y-B. Obesity and Risk of Bladder Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of 15 Cohort Studies. *PLoS ONE* 2015;10:e0119313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119313>.
- [25] Teleka S, H aggstr om C, Nagel G, Bj orge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer* 2018;143:3071–82. <https://doi.org/10.1002/ijc.31597>.
- [26] Zaghloul MS. Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2012;24:151–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2012.08.002>.

- [27] Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47:951–8. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-0980-6>.
- [28] Krimphove MJ, Szymaniak J, Marchese M, Tully KH, D’Andrea D, Mossanen M, et al. Sex-specific Differences in the Quality of Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer Do Not Explain the Overall Survival Discrepancy. *Eur Urol Focus* 2021;7:124–31. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.001>.
- [29] Waldhoer T, Berger I, Haidinger G, Zielonke N, Madersbacher S. Sex Differences of  $\geq$  pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol Int* 2015;94:383–9. <https://doi.org/10.1159/000368418>.
- [30] Patafio FM, Robert Siemens D, Wei X, Booth CM. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 2015;9:269–74. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2927>.
- [31] Andreassen BK, Grimsrud TK, Haug ES. Bladder cancer survival: Women better off in the long run. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2018;95:52–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.001>.
- [32] Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 2014;120:555–61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28416>.
- [33] Martin C, Leiser CL, O’Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:527–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx237>.
- [34] Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res* 2005;581:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.11.012>.
- [35] van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464–70. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.076992>.
- [36] Souaid T, Hindy J-R, Diab E, Kourie HR. Are there monogenic hereditary forms of bladder cancer or only genetic susceptibilities? *Pharmacogenomics* 2021;22:619–28. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0165>.
- [37] Lindner AK, Schachtner G, Tulchiner G, Thurnher M, Untergasser G, Obrist P, et al. Lynch Syndrome: Its Impact on Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021;22:E531. <https://doi.org/10.3390/ijms22020531>.
- [38] TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley. WileyCom n.d. <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579> (accessed March 15, 2021).
- [39] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux 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 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>.
- [40] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.
- [41] Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2019;2:625–42. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.003>.
- [42] van der Kwast T, Liedberg F, Black PC, Kamat A, van Rhijn BWG, Algaba F, et al. International Society of Urological Pathology Expert Opinion on Grading of Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus* 2022;8:438–46. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.017>.
- [43] Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Hassler M, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int* 2019;123:11–21. <https://doi.org/10.1111/bju.14417>.
- [44] Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020;77:420–33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>.
- [45] Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol* 2020;30:S78–135. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(20\)30751-X](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(20)30751-X).
- [46] Bream MJ, Maurice MJ, Altschuler J, Zhu H, Abouassaly R. Increased Use of Cystectomy in Patients 75 and Older: A Contemporary Analysis of Survival and Perioperative Outcomes From the National Cancer Database. *Urology* 2017;100:72–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.054>.
- [47] Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A, Sun M, Tian Z, Shariat SF, et al. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2014;40:1738–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.004>.
- [48] 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. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000039705.36504.12>.
- [49] Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009;56:443–54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.05.008>.
- [50] Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation

- oncology. CA Cancer J Clin 2017;67:362–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21406>.
- [51] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS ONE 2014;9:e115060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>.
- [52] Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int 2010;106:1324–9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09417.x>.
- [53] Goldzweig G, Baider L, Rottenberg Y, Andritsch E, Jacobs JM. Is age a risk factor for depression among the oldest old with cancer? J Geriatr Oncol 2018;9:476–81. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.03.011>.
- [54] Overcash J, Ford N, Kress E, Ubbing C, Williams N. Comprehensive Geriatric Assessment as a Versatile Tool to Enhance the Care of the Older Person Diagnosed with Cancer. Geriatr Basel Switz 2019;4:E39. <https://doi.org/10.3390/geriatrics4020039>.
- [55] Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, Carnes M, Hamdy RC, Hsieh F, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med 2002;346:905–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa010285>.
- [56] Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. BJU Int 2014;113:918–23. <https://doi.org/10.1111/bju.12405>.
- [57] Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018;9:505–13. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12279>.
- [58] Al-Alao O, Mueller-Leonhard C, Kim SP, Amin A, Tucci C, Kott O, et al. Clinically node-positive (cN+) urothelial carcinoma of the bladder treated with chemotherapy and radical cystectomy: Clinical outcomes and development of a postoperative risk stratification model. Urol Oncol 2020;38:76.e19-76.e28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.09.003>.
- [59] Tarin TV, Power NE, Ehdai B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. Eur Urol 2012;61:1025–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.049>.
- [60] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2001;19:666–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- [61] Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol 2006;24:296–304. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0061-7>.

- [62] Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111–6.
- [63] Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161:1494–7.
- [64] Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393–9.
- [65] Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008;180:121–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.024>.
- [66] Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol* 2007;178:1218–23; discussion 1223-1224. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.160>.
- [67] Słojewski M. [Results of radical cystectomy for management of invasive bladder cancer with special reference to prognostic factors and quality of life depending on the type of urinary diversion]. *Ann Acad Med Stetin* 2000;46:217–29.
- [68] Leliveld AM, Doornweerd BHJ, Bastiaannet E, Schaapveld M, de Jong IJ. Treatment and outcome in muscle invasive bladder cancer: a population-based survey. *World J Urol* 2010;28:439–44. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0546-2>.
- [69] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>.
- [70] Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:376–401. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.007>.
- [71] Knorr JM, Ericson KJ, Zhang JH, Murthy P, Nowacki AS, Munoz-Lopez C, et al. Comparison of Major Complications at 30 and 90 Days Following Radical Cystectomy. *Urology* 2021;148:192–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.08.038>.
- [72] Rammant E, Van Wilder L, Van Hemelrijck M, Pauwels NS, Decaestecker K, Van Praet C, et al. Health-related quality of life overview after different curative treatment options in muscle-invasive bladder cancer: an umbrella review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2020;29:2887–910. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02544-z>.
- [73] Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-



- reported Outcomes. Eur Urol 2021;79:621–32.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.01.032>.
- [74] Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414–22; discussion 2422.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>.
- [75] Gronostaj K, Czech AK, Fronczek J, Wiatr T, Przydacz M, Dudek P, et al. Changes in neoadjuvant chemotherapy utilization in muscle invasive bladder cancer treatment: a tertiary center retrospective study. *Cent Eur J Urol* 2020;73:13–8. <https://doi.org/10.5173/cej.2020.0062>.
- [76] Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol* 2021;79:214–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
- [77] Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139:470–4.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42495-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42495-5).
- [78] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202–5; discussion 205-206.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006>.
- [79] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 2016;21:708–15.  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440>.
- [80] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2006;42:50–4.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.032>.
- [81] 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:4602–8.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>.
- [82] Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015;121:2586–93.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.29387>.

- [83] 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, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2171–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.3139>.
- [84] Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term Results of Two Prospective Bladder-sparing Trimodality Approaches for Invasive Bladder Cancer: Neoadjuvant Chemotherapy and Concurrent Radio-chemotherapy. *Urology* 2012;80:1056–62. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.045>.
- [85] Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.119>.
- [86] Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16:1298–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1298>.
- [87] Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.11.3576>.
- [88] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2018;36:43–53. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.002>.
- [89] Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii40–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223>.
- [90] Khalifa J, Supiot S, Pignot G, Hennequin C, Blanchard P, Pasquier D, et al. Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2021;161:95–114. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.011>.
- [91] Barry MJ, Fowler FJ, O’Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1549–57; discussion 1564. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36966-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36966-5).

- [92] Jahnsen S, Damm O, Hellsten S, Holmäng S, Liedberg F, Ljungberg B, et al. A population-based study of patterns of care for muscle-invasive bladder cancer in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:271–6. <https://doi.org/10.1080/00365590902909778>.
- [93] Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:802–11. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq121>.
- [94] Haden TD, Prunty MC, Jones AB, Deroche CB, Murray KS, Pokala N. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus* 2018;4:895–9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.005>.
- [95] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:5802–12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368>.
- [96] Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer* 2017;141:1052–65. <https://doi.org/10.1002/ijc.30805>.
- [97] Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914–21. <https://doi.org/10.1001/jama.299.16.1914>.
- [98] Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>.
- [99] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>.
- [100] Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:4912–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4950>.
- [101] Song YP, Mistry H, Irlam J, Valentine H, Yang L, Lane B, et al. Long-Term Outcomes of Radical Radiation Therapy with Hypoxia Modification with Biomarker Discovery for Stratification: 10-Year Update of the BCON (Bladder Carbogen Nicotinamide) Phase 3 Randomized Trial (ISRCTN45938399). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1407–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.001>.
- [102] Huddart RA, Birtle A, Maynard L, Beresford M, Blazeby J, Donovan J, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int* 2017;120:639–50. <https://doi.org/10.1111/bju.13900>.

- [103] Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem A. Whole-Pelvis or Bladder-Only Chemoradiation for Lymph Node–Negative Invasive Bladder Cancer: Single-Institution Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e457–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.051>.
- [104] Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.11.2150>.
- [105] Ritch CR, Balise R, Prakash NS, Alonzo D, Almengo K, Alameddine M, et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2018;121:745–51. <https://doi.org/10.1111/bju.14109>.
- [106] Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:733–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5721>.
- [107] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>.
- [108] Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:2299–305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327>.
- [109] Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Multi-institutional matched comparison of radical cystectomy to trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:433–433. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6\\_suppl.433](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.433).
- [110] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548>.
- [111] Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:387–96. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.04.006>.
- [112] Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;10.
- [113] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120–37. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>.

- [114] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2020;18:329–54. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0011>.
- [115] Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198:552–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086>.
- [116] Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol* 2017;71:952–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020>.
- [117] Suer E, Hamidi N, Gokce MI, Gulpinar O, Turkolmez K, Beduk Y, et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol* 2016;34:847–51. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1710-5>.
- [118] Pan Q, Thariat J, Bogalhas F, Lagrange J-L. Évaluation des mouvements des différentes portions anatomiques de la vessie, implications pour la radiothérapie guidée par l'image pour les cancers de vessie. *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:167–78. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.10.015>.
- [119] Pos FJ, Koedooder K, Hulshof MCCM, Tienhoven G van, González DG. Influence of bladder and rectal volume on spatial variability of a bladder tumor during radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:835–41. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04158-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04158-5).
- [120] Lalondrelle S, Huddart R, Warren-Oseni K, Hansen VN, McNair H, Thomas K, et al. Adaptive-Predictive Organ Localization Using Cone-Beam Computed Tomography for Improved Accuracy in External Beam Radiotherapy for Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:705–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.003>.
- [121] Majewski W, Wesolowska I, Urbanczyk H, Hawrylewicz L, Schwierczok B, Mischczyk L. Dose Distribution in Bladder and Surrounding Normal Tissues in Relation to Bladder Volume in Conformal Radiotherapy for Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1371–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.005>.
- [122] Dees-Ribbers HM, Betgen A, Pos FJ, Witteveen T, Remeijer P, Herk M van. Inter- and intra-fractional bladder motion during radiotherapy for bladder cancer: A comparison of full and empty bladders. *Radiother Oncol* 2014;113:254–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.019>.
- [123] Fabiano E, Riou O, Pointreau Y, Périchon N, Durdux C. Role of radiotherapy in the management of bladder cancer: Recommendations of the French society for radiation oncology. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2022;26:315–22. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.006>.
- [124] van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic

- model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 2018;13:96. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>.
- [125] Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1168–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.023>.
- [126] Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21:163–70. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90033-D](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90033-D).
- [127] Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22:246–55. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30607-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30607-0).
- [128] Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1364144/fr/radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-d-intensite-dans-le-cancer-du-canal-anal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1364144/fr/radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-d-intensite-dans-le-cancer-du-canal-anal) (accessed October 5, 2022).
- [129] Avis n°2015.0012/AC/SEAP du 28 janvier 2015 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col utérin. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2019547/fr/avis-n2015-0012/ac/seap-du-28-janvier-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-d-intensite-dans-le-cancer-du-col-uterin](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2019547/fr/avis-n2015-0012/ac/seap-du-28-janvier-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-d-intensite-dans-le-cancer-du-col-uterin) (accessed October 5, 2022).
- [130] Pasciuti K, Kuthpady S, Anderson A, Best B, Waqar S, Chowdhury S. Bladder radiotherapy treatment: A retrospective comparison of 3-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy, and volumetric-modulated arc therapy plans. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim* 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.09.003>.
- [131] Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MCCM. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016;11:45. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0618-6>.
- [132] Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2014;53:1321–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.928418>.
- [133] Sherry AD, Stewart A, Luo G, Kirschner AN. Intensity-modulated radiotherapy is superior to three-dimensional conformal radiotherapy in the trimodality management of muscle-invasive bladder cancer with daily cone beam computed tomography optimization. *J Radiat Oncol* 2019;8:395–403. <https://doi.org/10.1007/s13566-019-00411-0>.
- [134] Tan MP, Harris V, Warren-Oseni K, McDonald F, McNair H, Taylor H, et al. The Intensity-Modulated Pelvic Node and Bladder Radiotherapy (IMPART) Trial: A

- Phase II Single-Centre Prospective Study. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2020;32:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.07.017>.
- [135] Turgeon G-A, Souhami L, Cury FL, Faria SL, Duclos M, Sturgeon J, et al. Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy in Combined Modality Treatment for Bladder Preservation in Elderly Patients With Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:326–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.005>.
- [136] Thariat J, Aluwini S, Pan Q, Caullery M, Marcy P-Y, Housset M, et al. Image-guided radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2012;9:23–9. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.173>.
- [137] Cowan RA, McBain CA, Ryder WDJ, Wylie JP, Logue JP, Turner SL, et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.10.018>.
- [138] Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized Noninferiority Trial of Reduced High-Dose Volume Versus Standard Volume Radiation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the BC2001 Trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:261–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>.
- [139] Nolan CP, Forde EJ. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy. *Acta Oncol* 2016;55:533–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1110250>.
- [140] Pos F, Bex A, Dees-Ribbers HM, Betgen A, Herk M van, Remeijer P. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:364–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.003>.
- [141] Kefer JC, Voelzke BB, Flanigan RC, Wojcik EM, Waters WB, Campbell SC. Risk assessment for occult malignancy in the prostate before radical cystectomy. *Urology* 2005;66:1251–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.006>.
- [142] Goldsmith B, Baumann BC, He J, Tucker K, Bekelman J, Deville C, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:603–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.211>.
- [143] Pietzak EJ, Sterling ME, Smith ZL, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Outcomes of radical cystectomy in potential candidates for bladder preservation therapy. *Urology* 2015;85:869–75. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.001>.
- [144] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, Naqa IE, Al-Lozi R, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.023>.
- [145] Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006;107:506–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>.

- [146] Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2432–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433>.
- [147] Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: Initial report of a Phase I–II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2003;57:665–72. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00718-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00718-1).
- [148] Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efid JT. Selective Bladder Preservation by Combination Treatment of Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1377–82. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311043291903>.
- [149] Kim YJ, Byun S, Ahn H, Kim C-S, Hong B-S, Yoo S, et al. Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. *Oncotarget* 2015;8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16576>.
- [150] Azuma H, Yamamoto K, Inamoto T, Ibuki N, Kotake Y, Sakamoto T, et al. Total Cystectomy Versus Bladder Preservation Therapy for Locally Invasive Bladder Cancer: Effect of Combined Therapy Using Balloon-Occluded Arterial Infusion of Anticancer Agent and Hemodialysis With Concurrent Radiation. *Am J Clin Oncol* 2009;32:592–606. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318199fb42>.
- [151] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The Initial Results in Muscle-Invasive Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the Initial Response. *The Oncologist* 2000;5:471–6. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-471>.
- [152] Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu C-L, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:863–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70255-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70255-9).
- [153] Onozawa M, Miyanaga N, Hinotsu S, Miyazaki J, Oikawa T, Kimura T, et al. Analysis of Intravesical Recurrence After Bladder-preserving Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:825–30. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys105>.
- [154] Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012;23:406–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr156>.
- [155] Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International



- Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol* 2018;29:361–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx692>.
- [156] Nichols Jr. RC, Sweetser MG, Mahmood SK, Malamud FC, Dunn NP, Adams JP, et al. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A well-tolerated combination. *Int J Cancer* 2000;90:281–6. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20001020\)90:5<281::AID-IJC5>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001020)90:5<281::AID-IJC5>3.0.CO;2-U).
- [157] Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of Radiochemotherapy with Platin Derivatives Compared to Radiotherapy Alone in Organ-Sparing Treatment of Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121–7. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00579-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00579-8).
- [158] Caffo O, Thompson C, Santis MD, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I–II trials. *Radiother Oncol* 2016;121:193–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.09.006>.
- [159] Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu C-L, Parker W, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712—A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;37:44–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00537>.
- [160] Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2005;77:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.038>.
- [161] Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, Krause FS, Ott OJ, Dunst J, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1502–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.007>.
- [162] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018> (accessed June 4, 2019).
- [163] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:666–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- [164] Vale CL. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202–6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006>.

- [165] Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:475–80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.008>.
- [166] Booth CM, Siemens DR, Li G, Peng Y, Kong W, Berman DM, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2014;26:506–14. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.05.007>.
- [167] Audenet F, Waingankar N, Ferket BS, Niglio SA, Marqueen KE, Sfakianos JP, et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol* 2018;200:996–1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.001>.
- [168] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>.
- [169] Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, Ristau BT, Geynisman DM, Churilla TM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2017;123:4337–45. <https://doi.org/10.1002/cncr.30900>.
- [170] Hussain MHA, Glass TR, Forman J, Sakr W, Smith DC, Al-sarraf M, et al. COMBINATION CISPLATIN, 5-FLUOROURACIL AND RADIATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE OR MEDICALLY UNFIT BLADDER CANCER CASES: A SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP STUDY. *J Urol* 2001;165:56–61. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00014>.
- [171] Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, Pretzsch SM, Porten S, Daneshmand S, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014;191:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.061>.
- [172] Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, et al. Late Pelvic Toxicity After Bladder-Sparing Therapy in Patients With Invasive Bladder Cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009;27:4055–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5776>.
- [173] Mason SJ, Downing A, Wright P, Hounscome L, Bottomley SE, Corner J, et al. Health-related quality of life after treatment for bladder cancer in England. *Br J Cancer* 2018;118:1518–28. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0084-z>.
- [174] AlGizawy SM, Essa HH, Abdel-Wanis ME, Raheem AMA. Trimodality bladder-sparing approach versus radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Radiother Pract* 2014;13:428–37. <https://doi.org/10.1017/S1460396914000107>.
- [175] Kijima T, Tanaka H, Koga F, Masuda H, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int* 2019;124:242–50. <https://doi.org/10.1111/bju.14736>.

- [176] Tanaka H, Fukushima H, Kijima T, Nakamura Y, Yajima S, Uehara S, et al. Feasibility and outcomes of selective tetramodal bladder-preservation therapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2020;27:236–43. <https://doi.org/10.1111/iju.14179>.
- [177] Wen Y, Chen Y, Duan X, Zhu W, Cai C, Deng T, et al. The clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2019;19:407–16. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00572-9>.
- [178] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
- [179] Édouard Chatignoux, Laurent Remontet, Marc Colonna, Pascale Grosclaude, Elsa Decool, Zoé Uhry. Estimations régionales et départementales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, 2007-2016 n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016> (accessed February 21, 2022).
- [180] Bénédicte Lapôtre-Ledoux, Sandrine Plouvier, Mélanie Cariou, Alice Billot-Grasset, Édouard Chatignoux, SPF. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Hauts-de-France n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-regionales-et-departementales-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancers-en-france-2007-2016-hauts-de-france> (accessed February 21, 2022).
- [181] Simona Bara, Guy Launoy, Véronique Bouvier, Anne-Valérie Guizard, Mélanie Cariou, Alice Billot-Grasset, et al. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Normandie n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-regionales-et-departementales-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancers-en-france-2007-2016-normandie> (accessed February 21, 2022).
- [182] Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:953–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.034>.
- [183] Mazonakis M, Lyraraki E, Tolia M, Damilakis J. Risk for second bladder and rectal malignancies from cervical cancer irradiation. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:103–9. <https://doi.org/10.1002/acm2.13274>.
- [184] Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2013;31:1628–34. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.006>.
- [185] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1995;87:524–31. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.7.524>.
- [186] Chou WH, McGregor B, Schmidt A, Carvalho FLF, Hirsch MS, Chang SL, et al. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for

- survivorship care: A systematic review. *Urol Oncol* 2021;39:678–85. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.017>.
- [187] Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* 2017;100:16–9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.030>.
- [188] Adil M, Khan RA, Ghosh P, Venkata SK, Kandhare AD, Sharma M. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Glob Health* 2018;6:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.08.002>.

# Annexe 1

## Particularités Epidémiologiques Régionales

### A. Les Hauts-de-France (HdF)

#### 1. Incidence

Les données de Santé Publique France en 2019, portant sur la période de 2007 à 2016, estiment un taux d'incidence standardisé national pour le cancer de la vessie à 14,53 cas/100 000 personnes-années pour les hommes et 2,31 cas/100 000 personnes-années cas chez les femmes [179].

Dans le département du Nord, le taux standardisé d'incidence est de 15,96 cas/100 000 personnes-années pour les hommes et de 2,23 cas/100 000 personnes-années pour les femmes [180] [Figure 2](#).

Le rapport standardisé des incidences régionales (SIR) a permis de mettre en évidence une sur-incidence significative de 8% du cancer de la vessie chez les hommes par rapport à la moyenne nationale. (SIR : 1,08[1,03 ;1,14]), mais pas dans la population féminine. (SIR : 0,99[0,92 ;1,05])

Cette sur incidence chez les hommes est plus maquée dans le département du Nord, avec un excès de 12% par rapport à la moyenne nationale (SIR : 1,12 [1,03 ;1,21]), mais également dans l'Aisne (SIR : 1,10 [1,00 ;1,20]) et dans le Pas de calais (SIR : 1,10 [1,00 ;1,21]) avec une sur incidence de 10%.

Dans le département de la Somme, la sur-incidence est moins importante, de 4% (SIR 1,04 [0,94 ;1,15]), tandis que dans l'Oise, il n'a pas été retrouvé de sur-incidence particulière (SIR 1,10 [1,00 ;1,21]).

Chez les femmes, il n'a pas été constaté de sur-incidence dans les départements de la région.

## **2. Mortalité**

Le taux de mortalité standardisé national est estimé à 5,03 décès/ 100 000 personnes-années chez les hommes et 0,95 décès/100 000 personnes-années chez la femme. Dans les Haut-de-France, celle-ci est estimée à 6,61 décès/100 000 personnes-années pour les hommes, 1,12 décès/ 100 000 personnes-années pour les femmes.

Ainsi, une surmortalité de 29% chez les hommes et de 11% chez les femmes est constatée par rapport à la moyenne nationale [Figure 2](#).

Elle est plus élevée dans les départements du Pas-de Calais et du Nord chiffrée à 38% et 33% respectivement pour les hommes et 11% et 14% respectivement chez les femmes, mais est également retrouvée dans tous les autres départements des Haut-de-France

[Figure 3](#).

Ainsi, la région se retrouve au premier rang de mortalité par cancer de vessie en France chez l'homme et deuxième chez la femme, sur la période 2007-2014.

## **B. Normandie**

Dans la région de Normandie, il n'a pas été mis en évidence de sur incidence ni de surmortalité par rapport à la moyenne nationale dans les 2 sexes [181].

### **1. Incidence**

En effet les taux d'incidences standardisés régionaux (14,6 chez l'homme et 2,2 chez la femme, pour 100000 personnes-années) sont similaires à ceux retrouvés au niveau national (15.96 pour les hommes et 2.23 cas/100 000 personnes-années pour les femmes).

## 2. Mortalité

Chez les hommes, le taux de mortalité standardisé régional était de 4.8/100 000 personnes-années chez l'homme, similaire au taux nationale de 5.03/ 100 000 personnes-années. Le rapport standardisé de mortalité ne met pas en évidence de sur ni de sous mortalité (SMR : 0,96[0,92 ;1,00])

Au sein des départements., une discrète sous mortalité chez les hommes est constatée dans les départements de la Manche de 23% (SMR 0,77[0,69 ;0,86]), et de 12% dans l'Orne (SMR 0,88[0,79 ;0,98]) et dans le Calvados (SMR 0,88[0,80 ;0,97] ; tandis que dans l'Eure et la Seine-Maritime il n'y a pas de différence avec la mortalité nationale. Pour les femmes, le taux standardisé de mortalité régional est estimé à 1,01[0,91 ;1,15] , similaire au taux standardisé national de 0,95 [0,92 ;0,97], et dans le rapport standardisé de mortalité ne met pas en évidence de surmortalité par rapport à la moyenne nationale féminine. De même, aucune sur ou sous mortalité n'a été retrouvée au sein des départements.





## Annexe 2

*Table 8: Classification de Paris pour l'interprétation des cytologies urinaires, 2015 [56]*

Matériel satisfaisant ou non pour évaluation
Cytologie négative (négatif pour carcinome urothélial de haut grade)
Présence de cellules urothéliales atypiques (AUC)
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothéliale de haut grade
Carcinome urothélial de haut grade (HGUC)
Néoplasie urothélial de bas grade (LGUN )
Autres catégories (cellules néoplasiques métastatiques d'autres cancers primitifs)



## Annexe 3

Le système de santé français permet une reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de vessie par le biais des tableaux des maladie professionnelles, et notamment le tableau 15 ter (amines aromatiques) et le 16 bis (houilles, suies de combustion de charbon) du régime général de la sécurité sociale. Ils définissent les critères de reconnaissance en maladie professionnelle et ouvrent des droits à une indemnisation.

Par exemple, les tumeurs urothéliales primitives peuvent être reconnues comme maladie professionnelle sous réserve d'une exposition minimale de 5 ans à des amines aromatiques dans la cadre d'une liste indicative de métiers à risque.

Le délai de prise en charge est de maximum 30 ans entre l'exposition et le premier constat du cancer. ([Table 9](#))

**Table 9 :Tableau 15 ter des maladies professionnelles [27]**

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
Tumeur primitive de l'épithélium urinaire (vessie, voies excrétrices supérieures) confirmée par examen histopathologique ou cytopathologique.	Trente ans (sous réserve d'une durée d'exposition de cinq ans).	Travaux exposant aux amines aromatiques visées, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>- travaux de synthèse de colorants dans l'industrie chimique ;</li> <li>- travaux de préparation et de mise en œuvre des colorants dans la fabrication d'encre et de peintures ;</li> <li>- travaux de préparation et de mise en œuvre des colorants dans l'industrie textile, l'imprimerie, l'industrie du cuir et l'industrie papetière ;</li> <li>- travaux de fabrication d'élastomères techniques en polyuréthanes ou en résines époxy utilisant la 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) et ses sels (MBOCA), notamment comme durcisseur ;</li> <li>- travaux de pesage, de mélangeage et de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc, particulièrement avant 1955.</li> </ul>



# Annexe 4

## Notions de radiobiologie

### A. Fractionnement, étalement, radiobiologie

#### 1. Définitions

##### a) *Fractionnement*

Le fractionnement correspond à la dose administrée par séance pour obtenir une dose totale à la fin du traitement.

Plus le fractionnement augmente, plus la dose par séance est faible : c'est l'hyperfractionnement. D'un point de vue radiobiologique, ceci permet de protéger les tissus à renouvellement lent en limitant les lésions ADN et en permettant leur réparation à condition de séparer chaque fraction de 6h minimum.

L'*hypofractionnement*, donc l'augmentation de la dose par séance, peut être responsable des toxicités à long terme en induisant des dommages ADN mal réparés sur les tissus sains.

Le normo fractionnement ou fractionnement conventionnels correspond à l'administration de doses de 1,8 à 2 Gy par séance.

##### b) *Etalement*

L'étalement, correspond à la durée totale du traitement, ce qui joue sur la régénération et repopulation des tissus à renouvellement rapide.

La diminution de l'étalement est une *accélération* du traitement. Le raccourcissement du temps total d'irradiation induit permet d'éviter le phénomène de repopulation tumorale, les cellules tumorales étant à renouvellement rapide, mais au prix d'une toxicité aigüe accrue sur les tissus à renouvellement rapide sains (muqueuses).

Lorsque l'étalement augmente, on parle de *protraction* du traitement. L'allongement du temps total du traitement permet d'épargner le patient de toxicités aiguës liés aux tissus à renouvellement rapide, au risque d'une repopulation tumorale.

## 2. Généralités de radiobiologie

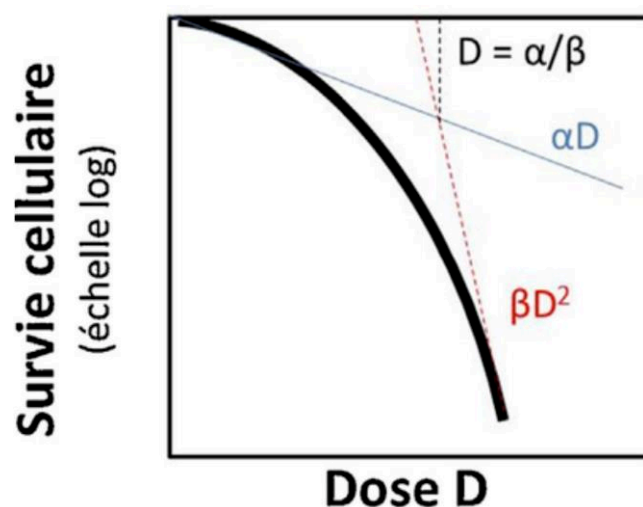
Le principe du fractionnement de la dose totale d'irradiation repose sur la création d'un différentiel de survie entre cellules saines, dont les systèmes de réparation d'ADN sont intacts, et les cellules tumorales, qui ont une capacité de réparation moindre.

La prédiction de la réponse biologique liée à l'irradiation, dépend donc de la dose totale mais aussi du fractionnement et à l'étalement du traitement. Des modèles mathématiques de prédiction de la réponse biologique existent, tels que le modèle linéaire quadratique, le plus utilisé en pratique clinique.

Celui-ci décrit la relation dose-effet en modélisant la survie d'un clone cellulaire sain en fonction de la dose de radiothérapie totale, et se définit par la formule suivante :

$$S = S_0 \times e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

S la survie cellulaire,  $S_0$  la survie sans irradiation, D la dose totale, et  $\alpha$  et  $\beta$  des constantes qui reflètent la sensibilité cellulaire aux rayonnements



**Figure 14 : représentation graphique de la survie cellulaire selon le modèle linéaire quadratique[119]**

Le coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  correspondent aux pentes respectivement des parts linéaire et quadratique des courbes de survie cellulaire, exprimées en échelle semi-logarithmique.

En effet l'effet de  $\alpha$  est plus élevé pour les faibles doses, alors que le poids de  $\beta$  est plus marqué pour les fortes doses.

En radiobiologie, chaque tissu est caractérisé par ces 2 paramètres, et le rapport  $\alpha/\beta$  permet de déterminer la sensibilité cellulaire au fractionnement. Mathématiquement, le rapport  $\alpha/\beta$  correspond à la valeur pour laquelle les effets linéaires de l'irradiation (en générale les cassures simple brin) et les effets quadratiques (en lien avec les cassures double brin) sont égaux.

Ainsi on peut déterminer le rapport  $\alpha/\beta$ , qui sera inversement proportionnel à la sensibilité des rayonnements et aux variations de fractionnement.

Lorsque  $\alpha/\beta$  est élevé et donc  $> 10$  Gy, cela traduit une sensibilité aux effets linéaires des rayonnement, et donc une faible sensibilité aux modifications du fractionnement. Le plus souvent, les tissus sains pour lesquels on voit apparaître, des symptômes aigus pendant la radiothérapie, ont un  $\alpha/\beta$  élevé.

A contrario, lorsque le rapport  $\alpha/\beta$  d'un tissu est faible  $< 10$  Gy, cela traduit une sensibilité accrue aux réactions liées à phase quadratique, et donc une meilleure sensibilité aux variations du fractionnement. Cela concerne les tissus qui sont à l'origine des effets secondaires tardifs.

Le rapport  $\alpha/\beta$  permet de déterminer la dose biologique équivalente, ou BED ((Biological Effective Dose) ce qui correspond à la dose permettant d'obtenir un même effet biologique avec une dose par fraction donnée par rapport à une dose de référence.





# Annexe 5

## Facteurs de risque latrogènes

### A. Radiothérapie

La radiothérapie pelvienne réalisée pour le traitement du cancer prostatique, des cancers cervico-utérin ou recto-anale, est associée à un risque de cancer secondaire radio induit au niveau vésical et rectal. Celui-ci est décrit pour tous les types de radiothérapie, mais le risque semble être moins important pour l'irradiation en modulation d'intensité IMRT et pour la curiethérapie, qui épargnent mieux les tissus sains par rapport à la radiothérapie tridimensionnelle [182,183].

La mortalité spécifique par cancer de vessie rapportée par une cohorte rétrospective, s'intéressant aux patients traités préalablement par cancer prostatique, était augmentée de 30% pour les patients traités par RT curative par rapport à des patients opérés. Il n'y avait pas de différence significative sur la stadification tumorale, ni les atteintes ganglionnaires. Seules l'histologie non urothéliale, la localisation trigonale et la présence de carcinome in situ étaient, de façon significative, plus fréquemment retrouvés après irradiation [184].

### B. Dérivés des moutardes azotées

Le cyclophosphamide est un agent alkylant dérivé des azotes moutardés. Il est utilisé comme chimiothérapie anticancéreuse pour le cancer du sein, de l'ovaire ainsi que d'autre localisation de tumeurs solides mais aussi pour les hémopathies malignes. Il est également utilisé en tant qu'immunosuppresseur dans de nombreuses affections auto-immunes et maladies de système sévères (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, vascularites, granulomatose avec poly angéite dite de

Wegener, etc...) ou en cas de greffe d'organe, pour la prévention du rejet immunitaire et d'une maladie du greffon contre hôte (GVS)

Le risque de toxicité vésicale et de cancer chimio induit vésical, a été décrit dans plusieurs études épidémiologiques de patients traités par cyclophosphamides et ayant développé une néoplasie vésicale secondairement [185].

Ce risque était d'autant plus élevé lorsque survenait une cystite hémorragique pendant l'administration, que la dose cumulative était élevée et que la durée de traitement était longue.

Par ailleurs, les cancers de vessie chimio induits se distinguent par l'âge moyen au diagnostic, plutôt jeune (âge moyen = 55ans), des histologies pouvant être variables (carcinome épidermoïde, léiomyosarcomes, etc.). La latence de survenue est longue, en général supérieure à 20 ans après l'administration du cyclophosphamide [186].

Sur le plan physiopathologique, la carcinogénèse du cyclophosphamide est lié aux produits de dégradation après sa métabolisation hépatique. Les produits de dégradation comme l'acroléine et le phosphoramidate azotés sont responsables de dommages cellulaires.

En effet l'acroléine favorise la production des radicaux libres oxygénés, et la formation d'oxyde nitrique, induisant des dommages directs sur l'hélice ADN, ou indirects par recrutement d'un environnement cytokinique pro inflammatoire, en favorisant la production de TNF alpha.

Le phosphoramidate a une toxicité directe sur l'ADN des cellules, en gardant sa fonction d'alkylant.

Ces molécules, ont une élimination urinaire, ce qui provoque par la suite leur accumulation au niveau de la vessie.

L'utilisation, concomitante à la chimiothérapie, de Mesna comme agent cytoprotecteur, sert comme antidote à l'acroléine, ce qui permet de limiter sa toxicité urinaire lors de l'utilisation de cyclophosphamide ou ifosfamide [187].

### **C. Thiazolidinediones**

Les hypoglycémiants oraux de la famille des thiazolidinediones, comme la Pioglitazone et la Rosiglitazone sont suspectés d'être associées à un risque de cancer de vessie d'origine iatrogène. Suite aux résultats de plusieurs études épidémiologiques, et renforcé par une méta-analyse, ce risque semble plus marqué lorsque que la dose et la durée de prescription du traitement sont élevées [188].

Ainsi, de nombreux pays ont retiré la pioglitazone du marché, dont la France en 2011 ; la FDA (Food and Drug Association), quant à elle, a émis la recommandation d'évitement de la pioglitazone pour les patients diabétiques atteints de cancer vésical.

**AUTEUR : Nom :** BRASSART BARRAGAN

**Prénom :** Caroline

**Date de Soutenance :** 25 octobre 2022

**Titre de la Thèse :** Évaluation du devenir oncologique des patients présentant une tumeur vésicale infiltrant le muscle (TVIM) traités par radio-chimiothérapie concomitante à visée curative : série multicentrique rétrospective

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** Oncologie

**DES + FST ou option :** Oncologie -Radiothérapie

**Mots-clés :** tumeur vésicale infiltrant le muscle, traitement tri modal, radio chimiothérapie, traitement conservateur

### **Résumé**

**Contexte :** Le cancer vésical est le 10<sup>e</sup> cancer dans le monde, et le 4<sup>e</sup> en France, avec un mauvais pronostic : la survie à 5 ans est de 50%. Les régions du nord la France ont une incidence plus élevée que la moyenne nationale. Le traitement de référence du cancer de la vessie infiltrant le muscle est la cystectomie radicale. Le traitement tri modal (TTM) est un traitement alternatif conservateur d'organe, qui peut être proposé à des patients sélectionnés. Il comprend une RTUV maximale, radiothérapie et chimiothérapie concomitante. L'objectif de l'étude est de décrire les résultats oncologiques des patients atteints de TVIM non métastatique traités par TTM.

**Matériel et Méthodes :** Cette étude rétrospective multicentrique a évalué les données de patients traités dans l'un des 4 centres universitaires de radiothérapie du nord de la France (Lille, Caen, Rouen, Amiens), entre janvier 2008 et décembre 2021. Seuls ont été retenus ceux ayant reçu une RTUV maximale puis radio chimiothérapie concomitantes. Les patients répondant aux critères de recommandations pour le TTM, ont été différenciés (unifocale, T2, pas de CIS ni hydronéphrose, RTUV maximale et bonne fonction vésicale).

**Résultats :** 73 patients ont été inclus dans l'étude. La dose moyenne de RT était de 61,3 Gy. Seuls 45% des patients ont eu du cisplatine.

La survie globale à 5 ans était de 37,5% [IC 95% 25,5 ; 49,5], la médiane de survie globale était de 27 mois. La survie spécifique était de 60% [IC 95% 48,3 ; 72,0]. La survie sans progression à 5 ans était de 17,9% [IC 95% 9,3 ; 28,8].

Les patients éligibles au TTM, avait une survie globale à 2ans de 63,1 [IC 95% 37,6 ; 80,5] par rapport au non éligibles à 54,6% [IC 95% 39,5 ; 67,5], mais inversée à 5 ans à 25,4% [IC 95% 8,0 ; 47,2] vs 42,4% [IC 95% 27,8 ; 56,3].

Le taux de cystectomie de rattrapage était de 9,5% (7 patients).

**Conclusion :** Les résultats oncologiques de cette série rétrospective multicentrique illustrent le faible nombre de patients qui se voient proposer le TMT. Ils soulignent également le mauvais pronostic des patients qui se voient proposer ce traitement.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Aurélien CARNOT  
Monsieur le Docteur Gautier MARCQ

**Directeur :** Monsieur le Docteur David PASQUIER