

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 avril 2021

Par Aurélia Alati

Né(e) le 02 juin 1990 à Bezons

Préservation vésicale des tumeurs infiltrantes de vessie du sujet âgé : radiothérapie hypofractionnée biquotidienne (IHF2SQ) avec chimiothérapie concomitante.

Résultats d'une série observationnelle monocentrique

Thèse dirigée par Catherine DURDUX

Examineurs :

Mme. Catherine, Durdux, Professeure, Hôpital Européen Georges Pompidou

M. Pierre, Clavère, Professeur, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

M. Aurélien, Descazeaud, Professeur, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

Mme. Julia, Pestre-Munier, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

Mme. Emmanuelle, Fabiano, Praticien Hospitalier, Hôpital Européen Georges Pompidou



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 avril 2021

Par Aurélia Alati

Né(e) le 02 juin 1990 à Bezons

Préservation vésicale des tumeurs infiltrantes de vessie du sujet âgé : radiothérapie hypofractionnée biquotidienne (IHF2SQ) avec chimiothérapie concomitante.

Résultats d'une série observationnelle monocentrique

Thèse dirigée par Catherine DURDUX

Examineurs :

Mme. Catherine, Durdux, Professeure, Hôpital Européen Georges Pompidou

M. Pierre, Clavère, Professeur, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

M. Aurélien, Descazeaud, Professeur, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

Mme. Julia, Pestre-Munier, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

Mme. Emmanuelle, Fabiano, Praticien Hospitalier, Hôpital Européen Georges Pompidou



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIODTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Je dédie cet ouvrage à mes parents, Isabelle et Léonardo, à ma sœur Alexandra auprès de qui j'ai toujours pu trouver le réconfort et le soutien. Il n'y a pas de mot assez fort pour exprimer ma gratitude et mon affection. Vous m'avez appris l'amour inconditionnel indispensable à la pratique de la médecine, je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

Je dédie ce travail à mes amis et collègues les plus chers, qui ont embelli ces longues années d'études, depuis l'externat à Paris 13 jusqu'à l'internat entre Limoges et Paris :

A ma chère Souhila, tu es toujours présente et aidante depuis l'externat, Marie, Marc, Thien An, Sami et Abderrahmane merci pour ces moments.

A Aurélien, Marine et Maurizio grâce à qui ma première année d'internat à Paris a été formidable.

A mes chères Audrey, Eva, Camille et Amira, sans vous l'internat à Limoges aurait été tellement plus fade, je vous remercie d'être toujours à mes côtés.

A Ondine et Mathilde votre présence a été très précieuse à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

A Guillaume pour ton professionnalisme, ton aide, ton soutien jusqu'à la soutenance et à Ruij car vous avez rendu cette aventure à l'institut Gustave Roussy beaucoup plus belle.

Vous êtes des collègues brillants.

C'est à mon tour Stéphane Mallard de te dédicacer un ouvrage. Je te remercie pour tout ce que tu as pu m'apporter.

A Andrea merci pour ta patience et tes encouragements.

A tous ceux que je n'ai pas pu citer et qui ont été présents à mes côtés. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance envers vous.

Remerciements

Mes plus sincères remerciements.

A la directrice de thèse, Madame le Professeur Catherine Durdux, vous qui m'avez confié ce passionnant travail et guidé avec de précieux conseils. Veuillez considérer ma gratitude pour votre accueil et votre extrême bienveillance. Vous êtes une source d'inspiration et je vous assure de mon profond respect.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Pierre Clavère, vous qui m'avez offert l'opportunité d'exercer cette merveilleuse spécialité. Je vous assure mon profond respect et mes sincères remerciements pour votre encadrement, votre soutien et vos enseignements, c'était un honneur d'exercer à vos côtés.

A Madame le Docteur Emmanuelle Fabiano, vous qui avez encadré ce travail et que j'ai eu le plaisir de côtoyer. Avec tous mes remerciements pour votre écoute, votre douceur et vos enseignements.

A Monsieur le Professeur Descazeaud de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Assurez-vous de mon profond respect.

A Madame le Docteur Julia Pestre de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre bienveillance. Assurez-vous de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Giraud. Travailler à vos côtés a été très enrichissant et un réel honneur. Je vous assure ma reconnaissance et mon profond respect.

Je remercie avec beaucoup d'affection l'ensemble de l'équipe de Radiothérapie et d'oncologie médicale du CHU de Limoges.

Je remercie chaleureusement l'équipe de radiothérapie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Cette expérience a été enrichissante tant sur le plan humain que professionnel.

Je remercie l'équipe de radiothérapie de l'institut Gustave Roussy et le Professeur Eric Deutsch pour son accueil. Assurez-vous de mon profond respect et de ma gratitude.

Je remercie le Professeur Alberto Bossi et le Professeur Cyrus Chargari pour vos enseignements et pour m'avoir impliqué dans les interventions de curiethérapie. Cela a été très enrichissant. Je vous assure de mon profond respect.

Je remercie le Docteur Cécile Le Pechoux, le Docteur Pierre Blanchard et le Docteur Yungan Tao pour vos enseignements. Je vous assure de mon profond respect.

A tous les praticiens que j'ai eu l'honneur de côtoyer depuis mes débuts et qui m'ont inspiré dans ma pratique et plus particulièrement : au Docteur Nadira Saidi, au Docteur Sarah Kreps ainsi que le Docteur Hélène Orliac et le Docteur Gladys Mauriange, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Mesdames et Messieurs vous suscitez toute mon admiration.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	23
I. Les généralités sur les tumeurs vésicales infiltrantes et les spécificités chez le sujet âgé .	24
I.1. L'épidémiologie	24
I.2. Les facteurs de risques des cancers de vessie	26
I.2.1. Le tabac.....	26
I.2.2. L'âge.....	26
I.2.3. Le sexe.....	26
I.2.4. Les facteurs génétiques.....	26
I.2.5. Les polluants de l'eau potable	27
I.2.6. Les expositions professionnelles	27
I.2.7. L'irradiation pelvienne	27
I.2.8. Les causes médicamenteuses	27
I.2.9. Les facteurs nutritionnels	27
I.2.10. Les infections urinaires	28
I.3. La présentation clinique et paraclinique.....	28
I.3.1. La présentation clinique	28
I.3.2. La cytologie urinaire	28
I.3.3. L'échographie de l'appareil urinaire.....	29
I.3.4. La résection trans-urétrale de vessie (RTUV).....	29
I.3.5. La résection trans-urétrale de vessie chez le sujet âgé	30
I.3.6. Le bilan d'extension des TVIM.....	31
I.4. La classification et la stadification histologique des tumeurs de vessie.....	31
I.4.1. Les tumeurs non infiltrantes TVNIM (stades Ta, T1, carcinome in situ).....	33
I.4.2. Les tumeurs urothéliales infiltrantes (stades T2, T3, T4)	33
I.4.3. La classification moléculaire des TVIM 2019	34
I.4.4. La biologie moléculaire du sujet âgé	35
II. Les aspects oncogériatriques	37
II.1. Une population âgée très hétérogène.....	37
II.2. Le dépistage de la fragilité et évaluation gériatrique	38
II.2.1. L'impact de l'évaluation gériatrique dans les cancers de vessie	39
III. La prise en charge thérapeutique des TVIM	40
III.1. La cystectomie totale associée au curage : le standard des TVIM	40
III.1.1. Les TVIM localisées (T2-T3 N0 M0).....	40
III.1.2. Les TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N+ M0).....	40
III.1.3. La chimiothérapie néoadjuvante et les limites chez le sujet âgé	40
III.1.4. Les aspects techniques de la cystectomie.....	41
III.1.5. Le curage ganglionnaire associé à la cystectomie.....	42
III.1.6. La chirurgie conservatrice.....	42
III.1.7. Les différentes modalités de dérivation urinaire.....	43
III.1.8. Les résultats fonctionnels post-cystectomie avec dérivation urinaire continente .	44
III.1.9. La dérivation urinaire chez les sujets âgés	45
III.1.10. La morbi-mortalité de la cystectomie chez le sujet âgé	45
III.2. De la radiothérapie à la préservation de vessie.....	47
III.2.1. La radiobiologie des tumeurs de vessie	48

III.2.2. La radiobiologie du sujet âgé.....	48
III.2.3. L'historique de la préservation dans les tumeurs de vessie	48
III.2.4. Le traitement trimodal et ses modalités.....	49
III.2.4.1. La résection trans-urétrale de vessie.....	49
III.2.4.2. La radiochimiothérapie d'induction jusqu'à (45 Gy)	49
III.2.4.3. La RTUV d'évaluation à mi-traitement et consolidation (65Gy).....	49
III.2.4.4. La surveillance après traitement trimodal.....	49
III.2.4.5. Le protocole de radiochimiothérapie continu.....	50
III.2.5. Les chimiothérapies dans la préservation vésicale.....	51
III.2.5.1. La chimiothérapie concomitante	51
III.2.5.2. La chimiothérapie néoadjuvante et préservation de vessie	53
III.2.6. Les modalités de la radiothérapie dans la préservation vésicale	53
III.2.6.1. Du fractionnement conventionnel vers l'hypofractionnement ?	53
III.2.6.2. L'hypofractionnement chez le sujet âgé	54
III.2.6.3. L'acquisition des données anatomiques : Scannographie de planification dosimétrique.	55
1) La définition des volumes cibles.....	56
2) Une technique d'irradiation qui évolue	58
3) Le positionnement et le contrôle pendant le traitement	59
4) Une optimisation logistique chez les sujets âgés	60
III.2.7. Des résultats oncologiques comparables à la cystectomie radicale	60
III.2.8. La sélection des candidats à la radiochimiothérapie	65
III.2.9. Une tolérance et des résultats fonctionnels favorables	66
III.2.10. Les récurrences	67
III.2.10.1. Les récurrences après cystectomie radicale.....	67
III.2.10.2. Les récurrences après traitement trimodal.....	67
III.2.10.3. Quand proposer une cystectomie de rattrapage après traitement trimodal ?	68
III.3. Les perspectives de la radiochimiothérapie.....	68
III.3.1. L'immunothérapie dans les protocoles de préservation.....	68
III.3.2. Les modulateurs de l'hypoxie.	69
III.3.3. L'hyperthermie (41- 44°C).	69
IV. L'étude rétrospective.....	70
IV.1. L'historique de l'étude	70
IV.2. Matériel et méthode	70
IV.2.1. La sélection des patients	70
IV.2.2. Le protocole thérapeutique.....	71
IV.2.3. Les critères de jugement	74
IV.2.4. L'analyse statistique	74
IV.3. Les résultats	76
IV.3.1.1. Les caractéristiques des patients	76
IV.3.1.2. Les modalités de la radiochimiothérapie	77
IV.3.1.3. L'évaluation à mi-traitement et en fin de traitement.....	78
IV.3.1.4. Les récurrences	79
IV.3.1.5. La survie globale.....	80
IV.3.1.6. La survie spécifique	84
IV.3.1.7. La survie sans récurrence infiltrante	87
IV.3.1.8. La survie sans métastase	89

IV.3.1.9. La survie avec vessie fonctionnelle.....	92
IV.3.1.10. La toxicité.....	95
V. Discussion.....	98
V.1. I. Les résultats de la préservation vésicale chez le sujet âgé.....	98
V.1.1. La réponse histologique à la radio-chimiothérapie d'induction.....	98
V.1.2. La survie Globale (SG).....	99
V.1.3. La survie spécifique et sans récurrence infiltrante.....	100
V.1.4. La survie avec vessie fonctionnelle.....	101
V.1.5. L'évolution métastatique.....	103
V.1.6. La tolérance et la faisabilité du protocole IHF2SQ chez le sujet âgé.....	103
V.1.7. La sélection des patients âgés dans la préservation de vessie.....	105
V.2. Les perspectives d'amélioration de l'ARCC.....	109
V.2.1. Les nouveaux radiosensibilisants chez le sujet âgé.....	109
V.2.2. Une radiothérapie plus précise avec des volumes réduits.....	109
V.2.3. L'avenir des biomarqueurs et des sous-types moléculaires.....	110
Conclusion.....	111
Références bibliographiques.....	112
Serment d'Hippocrate.....	148

Abréviations

5-FU: 5-fluorouracil

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AFU : Association Française d'Urologie

ARC : Association radiochimiothérapie

BOAI: Balloon-occluded arterial infusion

CBCT: Cone beam computed Tomography

CDDP : Cisplatine

CIS : Carcinome in situ

CA : Chimiothérapie adjuvante

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CR : Cystectomie radicale

CT : Cystectomie Totale

CTV : Clinical Target Volume

GTV : Gross Tumor Volume

EAU : Association Européenne d'Urologie

EBRT : Radiothérapie externe

ESTRO: The European Society for Radiotherapy and Oncology

FACT-VCI : Functional Assessment of Cancer Therapy - Vanderbilt Cystectomy Index

FACBC-BIC : Functional Assessment of Bladder Cancer - Bladder Cystectomy

FROG: Francilian Oncogeriatric Group

HR : Hazard ratio

IC : intervalle de confiance

INCa : Institut national du cancer

InVs : Institut de veille sanitaire

IGRT : Radiothérapie guidée par l'imagerie

LENT-SOMA : Late Effects Normal Tissue ; Subjective, Objective, Management, Analytic

MGH: Massachusetts General Hospital

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PTV: Planning Target Volume

QOL: Quality of life

RC : Réponse complète

RCMI : Radiothérapie avec modulation d'intensité

RR : Risque relatif

RTUV = Résection trans-urétrale de vessie

Se: Sensibilité

SIOG: International Society of Geriatric Oncology

Sp : Spécificité

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SG : Survie Globale

SSP : Survie sans progression

SCC: Score de comorbidité de Charlson

TDM : Tomodensitométrie

TMT : Traitement trimodal

TVIM : Tumeur vésicale infiltrant la musculature

TVNIM : Tumeur vésicale non infiltrant la musculature

TMT: Traitement trimodal

VMAT : Arc thérapie volumétrique

Table des illustrations

Figure 1 Le pourcentage des nouveaux cas selon l'âge (Etats-Unis).....	25
Figure 2 Les taux de mortalité par tranche d'âge (Etats-Unis).....	25
Figure 3 Des tumeurs à l'échographie vésicale.....	29
Figure 4 Une résection trans-urétrale de vessie.....	29
Figure 5. Un carcinome urothélial de vessie à la lumière blanche (A), fluorescente (B) et sous hexaminolévévinate (C).....	30
Figure 6 La classification TNM 2017.....	33
Figure 7 Les différents stades d'invasion des tumeurs de vessie.....	34
Figure 8 Les caractéristiques des sous types histo-moléculaires.....	35
Figure 9 Un arbre décisionnel en oncogériatrie.....	39
Figure 10 La cystoprostatectomie chez l'homme.....	41
Figure 11 La pelvectomie antérieure chez la femme.....	42
Figure 12 Le drainage lymphatique du cancer de vessie.....	42
Figure 13 La cystectomie partielle.....	43
Figure 14 Les dérivations urinaires.....	44
Figure 15 Les protocoles de préservation : protocole en "split" et protocole continu.....	50
Figure 16 Un exemple de marquage au Lipiodol.....	56
Figure 17 Les volumes vessie vide, vessie pleine et états de réplétion vésicale.....	57
Figure 18 Le volume vessie avec boost sur le lit tumoral (bleu clair).....	57
Figure 19 Des faisceaux d'irradiation, technique conformationnelle tridimensionnelle.....	58
Figure 20 Un collimateur multilames avec mouvement des lames plombées intra-fraction...	59
Figure 21 La technique d'irradiation en modulation d'intensité (gauche) versus tridimensionnelle (droite).....	59
Figure 22 Les HR de survie globale à 5 ans, stade T2 ou >T2 traités par RC ou TMT.....	62
Figure 23 Le protocole de l'étude.....	73
Figure 24 Le diagramme flux.....	79
Figure 25 La courbe de survie globale dans l'ensemble de la population.....	80
Figure 26 La probabilité de survie en fonction de la variable dénutrition.....	83
Figure 27 La probabilité de survie en fonction de la variable opérable.....	83
Figure 28 La probabilité de survie en fonction de la variable DPC unilatérale (bleu) bilatérale (vert).....	84
Figure 29 La probabilité de survie en fonction de la variable reliquat à mi-traitement.....	84

Figure 30 La courbe de survie spécifique	85
Figure 31 La courbe de survie sans récurrence infiltrante	87
Figure 32 La courbe de survie sans métastase	90
Figure 33 La courbe de survie avec vessie préservée sur la population globale	92
Figure 34 Une proposition d'algorithme décisionnel des TVIM localisées dès 75 ans	108

Table des tableaux

Tableau 1 La morbi-mortalité de la cystectomie chez les sujets âgés	47
Tableau 2 Les protocoles de chimiothérapies validés dans la préservation vésicale	53
Tableau 3 Les séries de radiothérapie hypofractionnée du sujet âgé	54
Tableau 4 Les survies globales (SG) des grandes séries chirurgicales	61
Tableau 5 Les principales séries de préservation vésicale chez le sujet âgé.	63
Tableau 6 Les principales séries de préservation vésicale, tout âge confondu.....	64
Tableau 7 Les caractéristiques des patients de l'étude.....	77
Tableau 8 La répartition de la radiothérapie	78
Tableau 9 La répartition de la chimiothérapie.....	78
Tableau 10 Le résumé des récidives après traitement	80
Tableau 11 Les taux de survie globale	81
Tableau 12 La répartition des causes de décès	81
Tableau 13 L'analyse univariée de la survie globale.....	81
Tableau 14 L'analyse multivariée de la survie globale	82
Tableau 15 Les taux de survie spécifique	85
Tableau 16 L'incidence cumulée de décès par cause	85
Tableau 17 L'analyse univariée de la survie spécifique.....	86
Tableau 18 L'analyse multivariée de la survie spécifique	87
Tableau 19 Les taux de survie sans récidive infiltrante.....	87
Tableau 20 L'analyse univariée de la survie sans maladie infiltrante	88
Tableau 21 L'analyse multivariée de la survie sans maladie infiltrante	89
Tableau 22 Les taux de survie sans métastase	90
Tableau 23 L'analyse univariée de la survie sans métastase	90
Tableau 24 L'analyse multivariée de la survie sans métastase	92
Tableau 25 Les taux de survie avec vessie préservée	93
Tableau 26 L'analyse univariée de la survie vessie préservée.....	93
Tableau 27 L'analyse multivariée de la survie vessie préservée	95
Tableau 28 La toxicité de l'ARCC initiale (67 patients)	95
Tableau 29 La toxicité de l'ARCC de consolidation (67 patients)	96
Tableau 30 La toxicité après 3 mois de l'ARCC	97

Introduction

En France, le cancer de la vessie représente le deuxième cancer urologique après celui de la prostate, occupant le 4^{ème} rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et le 12^{ème} rang chez la femme. La plupart des tumeurs urothéliales apparaissent dès 60 ans (1), avec un âge médian au diagnostic de 72 ans chez les hommes et de 77 ans chez les femmes. Pour les sujets de 85 ans et plus, le taux d'incidence dépasse 200 pour 100 000 chez les hommes et 50 pour 100 000 chez les femmes.

On distingue les tumeurs vésicales anciennement dites « superficielles » limitées à la muqueuse, des tumeurs dites infiltrantes qui franchissent le muscle vésical. Au diagnostic, 70% des tumeurs n'infiltrent pas le muscle (TVNIM), 25 % sont à un stade infiltrant le muscle (TVIM) et 5 % déjà métastatiques (2). Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la proportion des TVIM est plus élevée, aux environs de 40 % (3). Le traitement de référence des tumeurs vésicales infiltrant le muscle est basé sur la chirurgie précédée si possible d'une chimiothérapie néoadjuvante. La cystectomie totale avec cystoprostatectomie chez l'homme et pelvectomie antérieure chez la femme est associée à un curage ilio-obturateur et une dérivation des urines. Les suites opératoires sont lourdes avec un impact sur la qualité de vie des patients. C'est un cancer de la personne âgée, principalement exposée au tabac et présentant par conséquent des comorbidités notamment cardiovasculaires et respiratoires ou des facteurs de fragilités. En définitive, 35 à 50 % des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie du fait de l'âge, de l'état général, des comorbidités ou du refus de la chirurgie. Vingt à 30 % des patients de plus de 70 ans ne se voient pas proposer de chirurgie. Avec l'essor des stratégies de préservation d'organes, la radiochimiothérapie concomitante après résection trans-urétrale de vessie, ou traitement trimodal, est devenue une alternative chez des patients soigneusement sélectionnés. A ce jour seul l'essai SPARE avait randomisé des patients entre cystectomie radicale et préservation vésicale mais il n'a pas pu aboutir. Les patients avaient refusé la répartition entre ces deux traitements très différents. De plus le bras préservation se composait d'une radiothérapie seule après une chimiothérapie néoadjuvante et non d'une radiochimiothérapie concomitante. En définitive, le niveau de preuve de la radiochimiothérapie est basé sur des séries prospectives et rétrospectives montrant des taux de survie et de contrôles locaux similaires à ceux des séries chirurgicales mais avec conservation de la vessie native. La population des sujets âgés est la plus susceptible de bénéficier du traitement trimodal. Or, paradoxalement à la prépondérance de patients âgés, les plus de 75 ans sont sous représentés dans les essais cliniques sur lesquels s'appuient les recommandations. Leur prise en charge thérapeutique est par conséquent mal définie et ces patients sont souvent sous-traités.

Ce travail a pour ambition d'évaluer les résultats carcinologiques, la préservation de vessie et la tolérance de la radiochimiothérapie hypofractionnée chez les sujets âgés d'au moins 75 ans. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur 85 patients ayant été traités entre 1988 et 2017 par radiochimiothérapie concomitante délivrée selon un protocole hypofractionné biquotidien, initiée par l'équipe de l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

I. Les généralités sur les tumeurs vésicales infiltrantes et les spécificités chez le sujet âgé

I.1. L'épidémiologie

Les données épidémiologiques prédisent que l'oncogériatrie sera prédominante avec une population vieillissante et une incidence du cancer qui augmente avec l'âge. Selon l'institut national du Cancer (INCa), en 2017, plus de la moitié des patients ont plus de 65 ans (62,4%). Les personnes âgées de 85 ans et plus, représentent 11,5 % des cancers diagnostiqués.

La prévalence mondiale du cancer de vessie est de 2,7 millions de personnes chaque année, avec environ 108 000 décès par an. Dans les pays industrialisés, 90% des cancers de vessie sont à cellules transitionnelles couramment nommé carcinome urothélial. Dans les pays en voie de développement comme au Moyen-Orient et en Afrique (Soudan, Egypte), la majorité des cancers sont de type épidermoïde, secondaire à une infection urinaire à *Schistosoma Haematobium*. En Chine, le carcinome urothélial vésical occupe le premier rang des cancers urologiques. Aux Etats-Unis, les tumeurs vésicales occupent le 6ème rang avec 81 400 nouveaux cas en 2020.

En France, en 2015, 12 305 nouveaux cas étaient estimés dont 80 % chez l'homme. Chez ces derniers, la mortalité par cancer de vessie est 5 fois plus élevée comparé à chez la femme, ce qui peut être expliqué par le tabagisme et les expositions professionnelles. Les tumeurs vésicales représentent 3 % des décès par cancer, avec une incidence en augmentation d'environ 1 % par an et une croissance qui devient plus importante chez la femme. Il s'agit principalement un cancer de la personne âgée. A l'échelle internationale, la fréquence augmente dès 40 ans, mais le cancer de vessie demeure rare avant 50 ans apparaissant après 60 ans dans la majorité des cas avec un âge médian de 73 ans au diagnostic. En France, l'âge médian au diagnostic est de 74 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme (4). Le pic d'incidence était rapporté à 85 ans en 2008. Avec l'âge, la durée d'exposition aux substances impliquées dans la carcinogénèse vésicale, comme le tabac, augmente. En parallèle, la capacité de réparer le matériel génétique diminue avec l'âge avec une majoration de la dérégulation des mécanismes cellulaires favorisant l'accumulation d'altérations génétiques et la non réparation. Une projection d'incidence calcule 13 338 nouveaux cas par an (10 684 chez les hommes et 2 654 chez les femmes) (5).

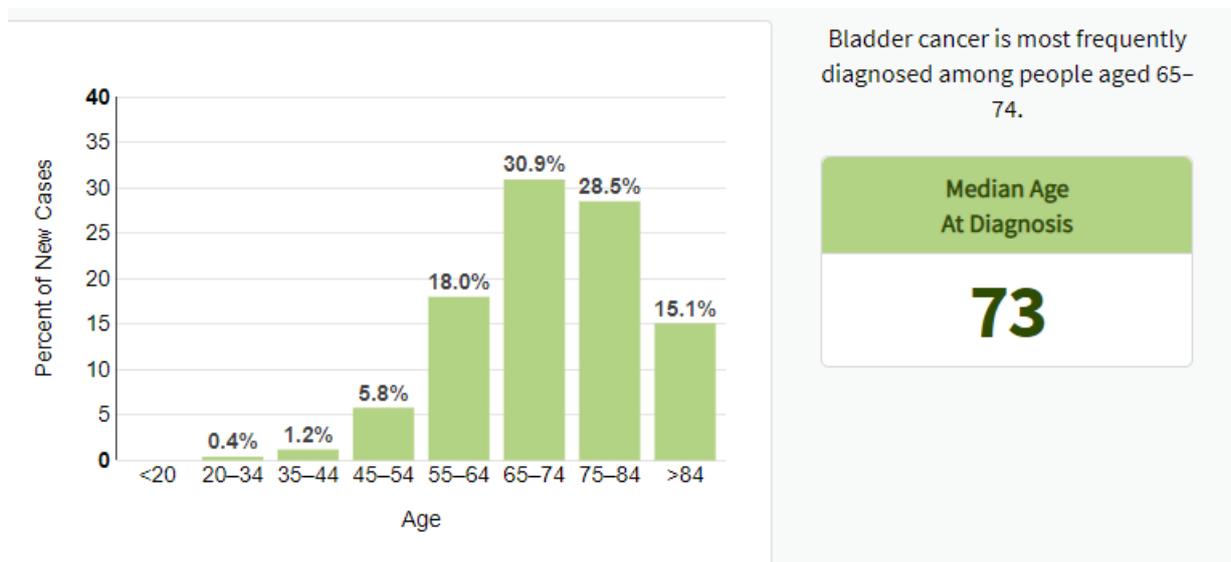


Figure 1 Le pourcentage des nouveaux cas selon l'âge (Etats-Unis)

Source : base de données SEER 2017

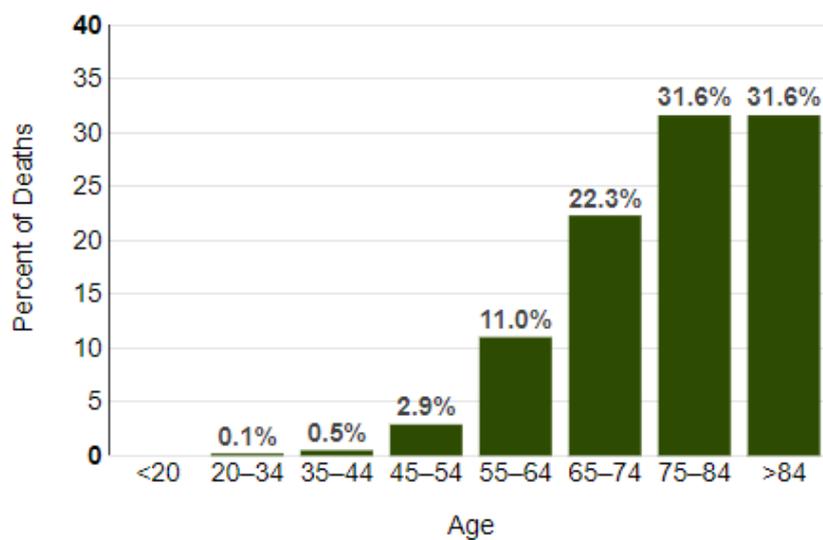


Figure 2 Les taux de mortalité par tranche d'âge (Etats-Unis)

Source : base de données SEER 2018

I.2. Les facteurs de risques des cancers de vessie

I.2.1. Le tabac

Le tabagisme est le principal facteur impliqué dans le développement des tumeurs vésicales, avec une relation dose-effet (6). La durée et la quantité d'exposition au tabac sont corrélées au risque. Quarante-trois substances carcinogènes ont été retrouvées dans le tabac (7) avec principalement les nitrosamines et les amines aromatiques. Une méta-analyse de 83 études étaye la relation entre le tabac et le cancer de vessie (8). Il existe des prédispositions génétiques qui modulent le risque de développer des cancers de vessie chez les fumeurs ; avec des variations individuelles dans les mécanismes d'élimination des substances carcinogènes qui peuvent stagner dans la vessie (9). On distingue les acétyleurs lents qui ont un risque plus élevé de développer une tumeur de vessie. Les N-acétyl-transférases (NAT1 et 2) jouent un rôle dans la détoxification des amines aromatiques (10). La durée d'exposition au tabac, augmentée chez les sujets âgés, induit par conséquent une incidence croissante dans cette population. L'impact de la e-cigarette est aussi important à évaluer, car des carcinogènes similaires sont retrouvés dans les urines des fumeurs réguliers. En 2019 Luca Boeri et al, ont montré que le tabagisme actif est significativement associé à une réponse défavorable à la chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine et serait corrélé à un des taux de récurrences plus élevés après chirurgie (11).

I.2.2. L'âge

Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués entre 50 et 80 ans. Avec l'âge, la durée d'exposition aux carcinogènes augmente. Le vieillissement métabolique associé à des mécanismes favorisant la stase urinaire (prolapsus, hypertrophie de prostate, diminution de la sensation de soif) augmente le temps de contact entre la paroi vésicale et les carcinogènes. Par conséquent, il faut favoriser le sevrage tabagique des patients âgés, veiller à leur hydratation et à une vidange vésicale complète.

I.2.3. Le sexe

Les hommes sont plus touchés que les femmes, mais ces dernières ont un pronostic moins favorable. Une hypothèse serait que les différences de taux en œstrogènes et androgènes pourraient influencer la prévalence et l'évolution des tumeurs vésicales (12). Une anatomie différente avec un retard diagnostique chez les femmes plus sujettes aux infections urinaires ; les comportements face au tabagisme et autres facteurs sont impliqués dans cette disparité en carcinogénèse urothéliale (13).

I.2.4. Les facteurs génétiques

Le syndrome de Lynch (gène MSH2) et une hérédité au premier degré (RR = 2) sont des facteurs de risques. Des études in vitro et in vivo ont identifié des mutations à transmission autosomique dominante : celle du chromosome 9 est majeure dans le développement du carcinome urothélial en moindre mesure des chromosomes 17p et 5p. Cette altération permet la survenue de 2 voies distinctes de mutations génétiques. L'une favorise une hyperplasie de l'urothélium et le développement d'un cancer superficiel. L'autre, caractérisée par une dysplasie cellulaire, est responsable du développement d'une maladie infiltrante (14). D'autres facteurs génétiques sont principalement impliqués. L'activation d'oncogènes comme les récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) parmi lesquels l'EGFR, Her-2-neu, les protéines ErbB3, ErbB4, et ErbB2 et les protéines RAS et p21 ; une inactivation

des gènes suppresseurs de tumeurs comme TP53, FHIT (Fragile Histidine Triad) et une dérégulation des protéines du cycle cellulaire, comme CABLES, Ki67 et la cycline D1(15).

I.2.5. Les polluants de l'eau potable

Les techniques de désinfection de l'eau potable utilisant le chlore, ont été associées à un risque relatif de 1,7 à 3,1 de développer un cancer de la vessie ; de même que l'exposition à l'arsenic et aux nitrates retrouvés dans l'eau potable. Les trihalométhanes (THM) retrouvés dans l'eau potable, y compris des piscines, seraient responsables de 6 561 cas de cancer de la vessie, par an en Europe (4,6%), selon une étude publiée en 2020 dans Environmental Health Perspectives (16).

I.2.6. Les expositions professionnelles

Les tumeurs de vessie attribuées à une exposition professionnelle représentent 5 à 25% des cas (tableaux 15 ter et 16 bis du régime général de la Sécurité sociale). Certains secteurs d'activités professionnelles exposant aux carcinogènes ont été régulés ce qui a réduit progressivement l'incidence : exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (production d'aluminium, de coke, de fer, d'acier mais aussi aux gaz d'échappement diesel), exposition aux amines aromatiques (industrie du caoutchouc, des colorants, notamment textiles et utilisateurs de pesticides) et aux nitrosamines (huiles minérales) , exposition à certains herbicides (acide diméthylarsinique), certaines chimiothérapies (trioxyde d'arsenic chez le personnel paramédical). En dehors du carcinogène lui-même la capacité individuelle à métaboliser ces substances est évoquée comme jouant un rôle dans le développement des tumeurs vésicales. Le délai entre l'exposition professionnelle et la survenue du cancer de la vessie est estimé entre 20 et 40 ans. Un dépistage ainsi qu'une surveillance régulière sont instaurés chez les sujets exposés.

I.2.7. L'irradiation pelvienne

Le risque de développer un cancer de vessie, même s'il est faible, est augmenté chez les femmes ayant été traitées par radiothérapie dans le cadre d'un cancer du col utérin (17) et deux fois plus élevé chez les hommes traités pour un cancer de prostate comparé à la prostatectomie (18). Ce risque est à considérer devant l'apparition de symptômes vésicaux chez ces patients.

I.2.8. Les causes médicamenteuses

Les chimiothérapies contenant du cyclophosphamide sont à risque, surtout lorsque que la dose cumulée dépasse 20 g. La consommation chronique d'antalgique à base de phénacétine a été incriminée ayant stoppé sa commercialisation. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été associée à une réduction du risque de cancer de vessie chez les non-fumeurs (RR 0,57 ; IC95% 0,43–0,76) (19). Une large cohorte a conclu que les antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides) étaient des facteurs protecteurs (20). Par ailleurs une méta-analyse sur 36 études a révélé une corrélation entre le diabète de type 2 et un surrisque de cancer de vessie (RR 1,35 ; IC95% 1,17–1,56) mais les études souffrent de beaucoup d'hétérogénéité (21).

I.2.9. Les facteurs nutritionnels

De nombreuses études ont tenté de repérer les facteurs de risque nutritionnels. Une large étude de cohorte en 2017 et quelques séries n'ont pas retrouvé de lien entre consommation

d'alcool et cancer de vessie. (22) Une méta-analyse récente retrouve une corrélation significative entre l'index glycémique élevé et le risque de cancer de vessie, (23) mais pas avec une consommation de carbohydrates en elle-même. Concernant les vitamines et antioxydants les résultats sont discordants. Concernant les flavonols, lignanes et caroténoïdes, ils sont supposés avoir des propriétés anti-carcinogènes et sont retrouvés dans les urines. Des études sur les animaux apportent des résultats contradictoires (24). Des méta-analyses retrouvent un effet protecteur d'un taux élevé de vitamine D sérique (RR 0,75, IC 95% 0,65–0,87) (25). Il est possible que la consommation de végétaux, de fruits et de légumes ait plutôt un rôle protecteur. Néanmoins d'autres auteurs infirment ces résultats avec d'autres études contradictoires. A ce jour, Il n'existe aucune donnée concluante sur la consommation de viandes, de fruits et légumes, de régimes, avec le risque de cancer de vessie. Aucune donnée solide n'a démontré que le café, le thé, le cola et les Energy drinks seraient des facteurs de risques de cancer de vessie (26–28). Une consommation élevée d'eau pourrait être protectrice en diminuant le temps de contact des carcinogènes avec la vessie, mais rien n'est clairement démontré.

I.2.10. Les infections urinaires

Les infections urinaires chroniques induisent une inflammation responsable d'un surrisque de cancer de vessie (29). Néanmoins, 2 études ont montré le rôle protecteur des infections urinaires traitées par antibiotiques. Le parasite du type de Schistosoma, pathogène de la bilharziose urinaire, est considéré comme le facteur de risque principal de carcinome épidermoïde vésical dans les pays endémiques comme l'Afrique. L'irritation vésicale entraîne la formation de composés nitrosaminés qui altèrent le génome.

D'autres infections virales pourraient avoir un rôle dans la carcinogénèse vésicale (rétrovirus, papillomavirus, etc.) mais aucune donnée n'est probante actuellement. Concernant les papillomavirus humains (HPV) Lopez Beltran sur une série de 76 tumeurs, a retrouvé un taux de 32,8 % avec une prédominance nette des sous types HPV 16 et 18(30). De Gaetani a montré des résultats similaires (31).

I.3. La présentation clinique et paraclinique

I.3.1. La présentation clinique

L'hématurie macroscopique, souvent terminale, est le symptôme le plus fréquent (80%). Des signes irritatifs sont observés dans 4 à 20 % des cas (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire). L'apparition récente et persistante d'un de ces signes, doivent faire évoquer le diagnostic (32). Des douleurs pelviennes et lombaires peuvent témoigner d'une atteinte localement avancée. Chez les sujets âgés, le diagnostic est fréquemment retardé du fait de facteurs causant des hématuries bénignes ou des rétentions chroniques : les infections urinaires (33), l'hypertrophie bénigne de prostate (34), les prolapsus génitaux chez la femme (35). La prise d'antiagrégant ou d'anticoagulant est un facteur de risque d'hématurie bénigne (36). L'American College of Physicians recommande d'éliminer une origine tumorale avant d'imputer le traitement. Il en découle que la fréquence des cancers de la vessie est plus élevée chez les patients recevant un anticoagulant (37,38).

I.3.2. La cytologie urinaire

La cytologie urinaire est recommandée pour la détection et la surveillance des TVNIM. Elle est très sensible pour la détection des cellules tumorales de haut grade (plus de 90 % pour le CIS) mais sa sensibilité est faible pour les bas grades. Une cytologie urinaire positive peut indiquer

la présence d'une tumeur dans les voies urinaires hautes (39) et une cytologie négative n'exclut pas un cancer.

Depuis 2015, Il faut employer les termes de la classification de Paris pour décrire une cytologie urinaire (40). L'utilisation initiale de la cytologie chez un patient hématurique est controversée et n'est pas recommandée par l'American College of Physicians. Les sociétés urologiques française et européenne la propose en option et la cystoscopie doit rester la référence.

Pour éviter un retard diagnostique chez le patient âgé, toute hématurie doit faire pratiquer une cystoscopie et la cytologie urinaire même en cas de suspicion de cause bénigne.

I.3.3. L'échographie de l'appareil urinaire



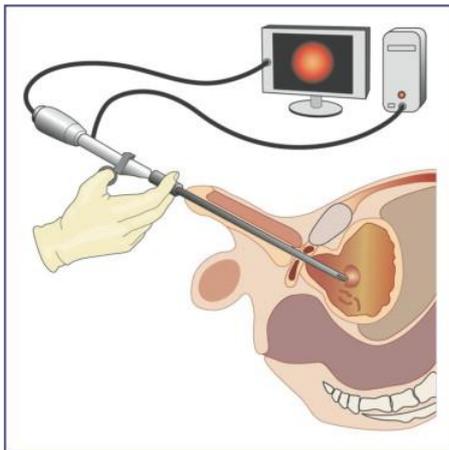
Une échographie normale n'élimine pas le diagnostic, elle dépend de l'opérateur et de l'échogénicité du patient. Le bilan cystoscopique est obligatoire. Une étude portant sur 1007 patients hématuriques a retrouvé une Sensibilité à 63 % et une Spécificité à 99 % pour la détection des tumeurs urothéliales vésicales.

Figure 3 Des tumeurs à l'échographie vésicale

Source : L'Association française d'urologie

I.3.4. La résection trans-urétrale de vessie (RTUV)

Le diagnostic de tumeur vésicale se base sur l'histologie de la lésion réséquée pendant la cystoscopie. Elle est réalisée sous anesthésie locale et l'éviction d'une infection urinaire préalable est recommandée. Elle permet la cartographie des lésions, précise le nombre, la topographie des tumeurs par rapport à l'urètre et aux orifices urétéraux, leur taille et l'aspect pédiculé ou sessile. Il est rapporté que la résection sous-estimait l'envahissement tumoral dans 30 à 50% des cas. La résection doit être complète et profonde, l'absence de muscle sur



les copeaux est associée à un surrisque de maladie résiduelle et de récurrence précoce. La résection doit être monobloc, afin d'éviter la fragmentation tumorale responsable d'une dissémination et d'une dégradation des échantillons. Le but est donc de détacher la tumeur sans la fragmenter, avec des marges saines de 5 à 10mm. Les lésions se prêtant à cette technique sont d'allure superficielle, de maximum 3 cm de diamètre et à distance des méats urétéraux ou du dôme vésical qui est fragile. Une méta-analyse a montré que pour des tumeurs ≤ 3 cm, la résection monobloc améliorait la qualité du prélèvement chirurgical et pourrait améliorer l'exhaustivité de la résection, sans en modifier la morbidité. La réalisation de biopsies de l'urètre prostatique n'est plus recommandée car elle ne conditionne pas le type de dérivation urinaire.

Figure 4 Une résection trans-urétrale de vessie

Source : L'AFU.

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire. La muqueuse saine est biopsiée si la cytologie urinaire est positive sans lésion visible ou en zones suspectes.

L'utilisation de la luminofluorescence vésicale

L'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévulinate a montré un intérêt pour détecter les lésions non infiltrantes lors des premières RTUV et des lésions de carcinome in situ (notamment lorsque la cytologie urinaire est suspecte de haut grade et que la cystoscopie en lumière blanche ne montre pas de lésion papillaire). Les études montrent une réduction significative du risque de récurrence tumorale à 3 mois, 12 mois et au-delà. Elle est donc recommandée lors de la première résection pour la recherche de carcinome in situ.

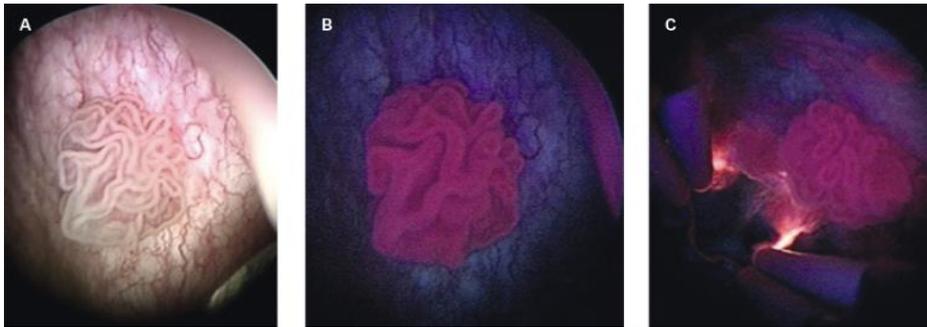


Figure 5. Un carcinome urothélial de vessie à la lumière blanche (A), fluorescente (B) et sous hexaminolévulinate (C).

Source : AFU

I.3.5. La résection trans-urétrale de vessie chez le sujet âgé

Les données sur la RTUV du sujet âgé proviennent des données sur la résection endoscopique de prostate. Elles montrent que l'âge isolé n'a pas été un facteur de risque de morbidité (41). La durée d'hospitalisation des patients de plus de 75 ans est prolongée. Les principales complications de la RTUV sont l'hémorragie, la perforation vésicale et le syndrome de réabsorption du liquide d'irrigation (« TURP syndrom »).

Concernant les complications hémorragiques (prévalence de 2,3 % à 10 %), aucune étude n'a montré que les hémorragies sont plus importantes chez le sujet âgé. Le facteur de risque principal d'hématurie péri-opératoire est la prise d'anti-agrégant plaquettaire, plus significativement l'association clopidogrel et acide acétylsalicylique (42,43). Il n'y a pas de corrélation entre l'âge avancé et le risque d'hématurie péri-opératoire. Il est seulement noté que le recours aux transfusions est plus fréquent chez les sujets âgés. L'anémie est plus fréquente, associée à une moindre tolérance de cette anémie chez le sujet âgé (44).

L'âge élevé est un facteur de risque indépendant (45) de perforation vésicale au cours de la RTUV (prévalence de 3 à 16 %) (45–47). Balbay et al ont montré, chez 36 patients (âge médian de 65,6 ans), que le volume tumoral était un facteur de risque de perforation vésicale (46) ainsi que la localisation postérieure et des antécédents de RTUV (48). Avec l'âge, la paroi vésicale s'amincit surtout à sa face postérieure. Une tumeur sur les faces latérales expose à un surrisque, en raison de la proximité du nerf obturateur chargé de la contraction des muscles abducteurs de la cuisse. Leur contraction va provoquer une compression de la paroi latérale de la vessie contre l'anse du résecteur. L'anesthésie par bloc du nerf obturateur a montré une réduction significative du risque de perforation (49,50) et doit être considéré pour les sujets âgés.

Concernant le TURP syndrome, l'âge isolé n'est pas un facteur de risque (51,52). Sont en cause, les comorbidités susceptibles de perturber l'absorption du liquide d'irrigation : tolérance à la surcharge volémique (insuffisance cardiaque), rénale (régulation de la natrémie) et hépatique (métabolisme de la glycine transformée en ammoniac).

La rétention aiguë d'urine dans les suites d'une RTUV concerne entre 3 % à 13 % des patients (53). Les facteurs de risques associés sont une hypertrophie bénigne de prostate symptomatique préexistante, une tumeur sur le col ou du trigone de la vessie. La prescription préventive d'un d'alpha-bloquant est proposée (54).

On retient en définitive que l'âge avancé doit amener le chirurgien à être vigilant lors de la RTUV et à proposer un bloc anesthésique du nerf obturateur pour réduire le risque de perforation. Il a été montré que le risque de complication est minimisé si le chirurgien est expérimenté en oncologie urologique (55).

I.3.6. Le bilan d'extension des TVIM

- 1) L'uro-scanner avec injection** de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé au scanner thoracique est l'examen de référence du bilan d'extension des TVIM (niveau de preuve 2). Il permet de mettre en évidence une atteinte de la graisse péri-vésicale et des organes adjacents. La qualité de l'examen dépend du délai avec la résection transurétrale : ainsi dans une étude prospective sur 67 patients, la sensibilité et la spécificité varient respectivement de 89 à 92 % et de 95 à 98 % selon que l'intervalle entre la résection et le scanner est inférieur ou supérieur à 7 jours (56). Le statut ganglionnaire repose sur des critères morphologiques et ne permet pas le diagnostic des micro-métastases. La sensibilité et la spécificité pour la détection des adénopathies varient respectivement entre 30 et 53 % et entre 68 et 100 % (57)
- 2) L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne multiparamétrique** est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection. Elle peut permettre, en 1^{ère} intention ou en cas de lésion volumineuse, d'améliorer le bilan de l'extension locale et ganglionnaire. Elle complète le bilan chez la femme en cas de préservation génitale pré-chirurgie (58). Des études ont révélé une corrélation entre le coefficient ADC et le grade cellulaire des lésions (59–61) ou entre le coefficient ADC et la réponse tumorale à la radiochimiothérapie (62,63). Une méta-analyse retrouve une spécificité de 94 % mais une sensibilité de 56 % seulement pour le statut ganglionnaire (64).
- 3) La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral** ne sont recommandés qu'en cas de point d'appel clinique.
- 4) Sur le plan biologique** il faut pratiquer un ionogramme sanguin, une numération sanguine, une créatinine ainsi qu'une réserve alcaline.
- 5) La tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose** n'est pas recommandée pour le bilan d'extension au diagnostic. Elle se discute chez les patients à haut risque métastatique (65). Sa réalisation améliore la détection des adénopathies métastatiques (8% de sensibilité de plus que le scanner) mais ceci reste à démontrer après chimiothérapie néoadjuvante.

I.4. La classification et la stadification histologique des tumeurs de vessie

Sur le plan histologique on distingue plusieurs types de tumeurs malignes de la vessie :

1. Le carcinome urothélial, représente 90 % des cas. Des variants urothéliaux sont de pronostic défavorable (micropapillaire, plasmocytoïde, sarcomatoïde) et il existe des formes mixtes.
2. Le carcinome épidermoïde (malpighien) représente 6 % des cas.
3. L'adénocarcinome représente 2 % des cas.
4. Les carcinomes neuroendocrines et sarcomes sont très rares.

La stadification tumorale (T) repose sur l'infiltration en profondeur qui est évaluée sur les copeaux obtenus par résection trans-urétrale ou sur la pièce de cystectomie. On définit dans un même temps le grade tumoral, qui distingue depuis 2004 les tumeurs de bas grade et de haut grade se substituant à la classification de 1973. En 2016, l'OMS publie une nouvelle version de sa classification (66) qui distingue :

- Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (LMP = Low Malignancy Papilloma) et carcinome de bas grade G1 (20 à 30 %)
- Carcinome de bas grade, grade 2 (50 %)
- Carcinome de haut grade, grade 2 ou 3 (30 %)

Il existe une forte corrélation entre le grade histologique et le stade tumoral qui sont les deux facteurs histo-pronostiques majeurs pour prédire l'évolution tumorale. Les tumeurs qui infiltrent le muscle sont de grade 2 ou 3 dans 80% des cas.

La classification TNM la plus récente correspond à la 8^{ème} édition de l'American journal committee on cancer (AJCC) (67). Les modifications incluent l'envahissement ganglionnaire péri-vésicale, une sous-classification des métastases et l'adjonction de groupes pronostiques pour les stades 3 et 4 (*Figure 6*). La détermination du stade va guider la stratégie thérapeutique. Cependant le stade clinique sous-estime fréquemment l'extension réelle de la tumeur.

T	Primary Tumor	M	Distant Metastasis
TX	Primary tumor cannot be assessed	M0	No distant metastasis
T0	No evidence of primary tumor	M1	Distant metastasis
Ta	Noninvasive papillary carcinoma	M1a	Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs
Tis	Urothelial carcinoma in situ: "flat tumor"	M1b	Non-lymph-node distant metastases
T1	Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)	Histologic Grade (G) For urothelial histologies, a low- and high-grade designation is used to match the current World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) recommended grading system: LG Low-grade HG High-grade For squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, the following grading schema is recommended: GX Grade cannot be assessed G1 Well differentiated G2 Moderately differentiated G3 Poorly differentiated	
T2	Tumor invades muscularis propria	Table 2. AJCC Prognostic Groups	
pT2a	Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)	T	N
pT2b	Tumor invades deep muscularis propria (outer half)	M	M
T3	Tumor invades perivesical tissue	Stage 0a	Stage IIIB
pT3a	Microscopically	Ta	T1-T4a
pT3b	Macroscopically (extravesical mass)	N0	N2,N3
T4	Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall	M0	M0
T4a	Extravesical tumor invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina	Stage I	Stage IVA
T4b	Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall	T1	T4b
N	Regional Lymph Nodes	N0	Any N
NX	Lymph nodes cannot be assessed	Stage II	Any N
N0	No lymph node metastasis	T2a	Any N
N1	Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)	T2b	Any N
N2	Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)	N0	Any N
N3	Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes	Stage IIIA	Any N
		T3a	Any N
		T3b	Any N
		T4a	Any N
		T1-T4a	N1
		N1	M0

Figure 6 La classification TNM 2017

Source : Manuel de stadification du cancer, huitième édition (2017).

I.4.1. Les tumeurs non infiltrantes TVNIM (stades Ta, T1, carcinome in situ)

Retrouvé de manière isolée dans 5% des cas, le carcinome in situ (CIS) est une tumeur plane n'envahissant pas chorion, sans papille. Il s'agit d'une prolifération intra-épithéliale de haut grade. Les lésions de CIS, souvent multifocales, accompagnent une forme invasive dans 30% des cas et dans 10% des formes non infiltrantes (68). C'est un facteur de mauvais pronostic avec risque d'envahissement local. Les stades Tis, Ta et T1 représentent 70 % des formes initiales et n'infiltrent pas le muscle. Les voies principalement impliquées dans l'oncogenèse sont des mutations/activations de FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) et de la voie de signalisation PIK3CA/AKT, associées à des pertes sur le chromosome 9 (9p ou 9q). Les TVNIM évoluent dans environ 70 % des cas vers une récurrence et dans 30 % des cas vers une forme infiltrant le muscle avec un risque métastatique (69). Le risque d'évolution ou de récurrence tumorale après résection trans-urétrale de vessie (RTUV) est calculé en utilisant le score de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (70). La stratification des patients en risque de récurrence faible, intermédiaire et haut guide le choix du traitement adjuvant à la résection (instillation endovésicale de chimiothérapie ou de bacille de Calmette et Guérin (BCG), cystectomie).

I.4.2. Les tumeurs urothéliales infiltrantes (stades T2, T3, T4)

Les tumeurs de vessie infiltrant la musculature (TVIM) regroupent les stades T2 à T4 et font l'objet de cette thèse. Elles sont de haut grade et associées à du CIS dans 25% à 75% des cas selon les séries (71). L'oncogenèse implique surtout des mutations de p53, des amplifications du chromosome 6 (p22) associées à des pertes du gène du rétinoblastome (Rb1). Le pronostic des TVIM est péjoratif avec une survie globale à 5 ans estimée à 55 % tout stade confondu ; le potentiel d'évolution métastatique est majeur.

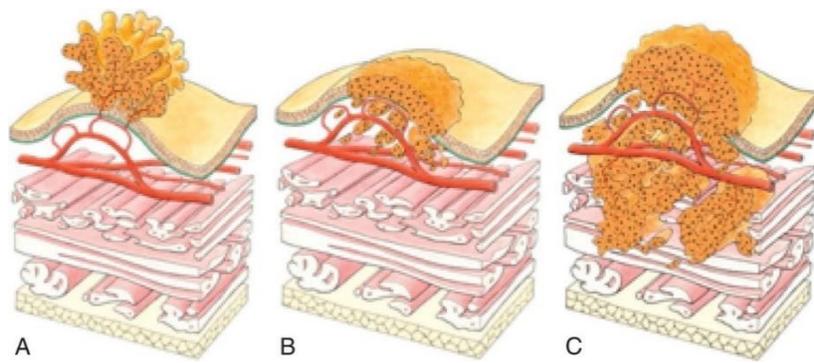


Figure 7 Les différents stades d'invasion des tumeurs de vessie.

A. Tumeur Ta : seul l'urothélium est touché.

B. Tumeur T1 : la tumeur reste superficielle mais envahit le chorion.

C. Tumeur T2 : la tumeur envahit le muscle vésical.

Source : Renaud Chabrier, 2009 (Institut Curie, CNRS, UMR 144).

En reprenant l'évolution naturelle des tumeurs de vessie, après envahissement du muscle vésical, les cellules malignes poursuivent leur infiltration, colonisent le réseau vasculo-lymphatique responsable d'une diffusion locorégionale et métastatique. La vessie est drainée par un réseau lymphatique d'abord pelvien, situé le long des vaisseaux : obturateurs, iliaques externes, pré-sacrés puis iliaques internes et primitives. L'atteinte des autres ganglions lymphatiques est considérée comme métastatique. L'extension se poursuit le long des vaisseaux prévertébraux vers le canal thoracique, le médiastin et les ganglions claviculaires. Les métastases sont par ordre décroissant : hépatiques, pulmonaires, osseuses, péritonéales, pleurales et plus rarement surrénaliennes et rénales.

Chez les sujets âgés, le pronostic est moins bon et la proportion de tumeurs infiltrantes au diagnostic augmente avec l'âge, avec un premier pallier chez les plus de 65 ans puis une incidence très élevée de forme infiltrante dès 85 ans (72).

I.4.3. La classification moléculaire des TVIM 2019

Les tumeurs de vessie sont très hétérogènes. En 2019, une classification moléculaire qui concerne uniquement les tumeurs infiltrantes, établie sur un consensus international, définit 6 sous-types en se basant sur l'étude de 1750 transcriptomes de TVIM (Figure 8) (73) : luminale papillaire (24%), luminale aspécifique (8%), luminale instable (15%), stromale (15%), basale/squameuse (35%) et neuroendocrine (3%). Cette classification suggère différents processus de carcinogenèse, avec un pronostic qui diffère selon les profils. Ces différentes voies métaboliques peuvent être l'objet du développement de thérapies ciblées : inhibiteurs de checkpoint PDL1/PD1, anticorps anti-FGR3, anticorps anti-Trop, thérapie génique. Les tumeurs lumineuses ont un faible niveau d'infiltration immunitaire mais une activité FGFR3 importante. Les tumeurs basales/ squameuses expriment principalement l'EGFR et sont plus chimio-sensibles. De plus en plus d'essais sont proposés avec la sélection des patients sur leur profil moléculaire pour un traitement personnalisé. Par ailleurs, une tumeur

devenue métastatique après traitement loco-régional n'aura pas obligatoirement conservé le même profil moléculaire que lors de son diagnostic initial.

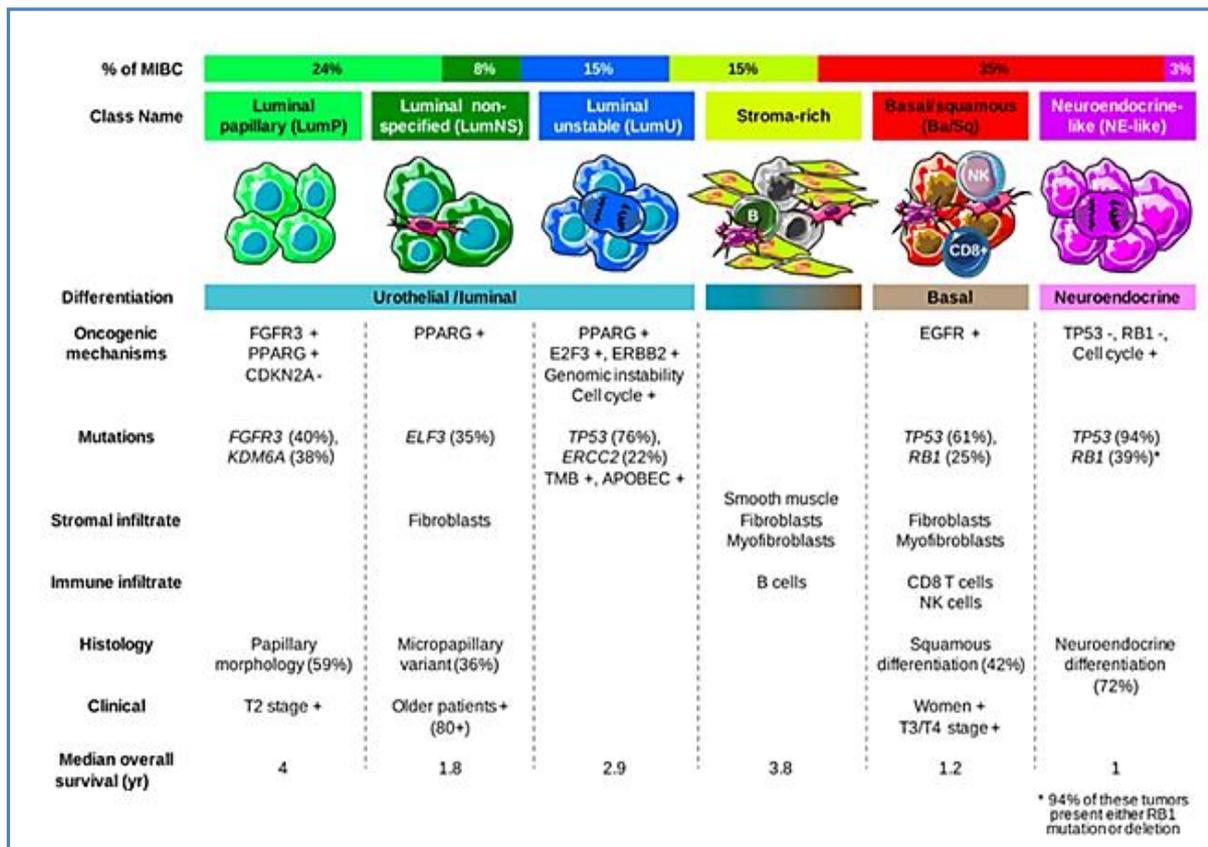


Figure 8 Les caractéristiques des sous types histo-moléculaires

Source : Aurélie Kamoun et al. European Urology, 2020.

De haut en bas, les caractéristiques par classes ; profil luminal à basal et différenciation neuroendocrine ; mécanisme oncogénique, mutation, infiltration stromale et immune, histologie, caractéristique clinique, survie globale médiane ; MIBC= muscle-invasive bladder cancer ; NE=neuroendocrine ; NK=natural killer.

I.4.4. La biologie moléculaire du sujet âgé

Les données actuelles ne montrent pas de profil moléculaire spécifique chez les sujets âgés. Chez les octogénaires, une seule étude a relevé une prédominance du type luminal. Vieillesse biologique et oncogénèse sont intriqués. La recrudescence des cancers avec l'âge peut s'expliquer par une accumulation de mutations oncogéniques dans un microenvironnement favorable. Avec l'âge, les mécanismes de réparation, de sénescence, de mort, de régulation cellulaire se modifient et ces phénomènes ont été rapportés par de nombreuses études comme partageant des altérations communes à la cancérogenèse vésicale (74). Ces altérations concernent la régulation de longueur des télomères, la réparation et les modulations épigénétiques de l'expression de l'ADN, la régulation du métabolisme cellulaire, la dégradation protéique, le stress oxydatif et la sénescence cellulaire. En parallèle le système immunitaire perd en performance, ce qui est décrit par Pawlec sous le phénomène d'immunosénescence, s'accompagnant d'un état d'inflammation chronique de bas grade appelé « inflammaging » (75). Ainsi la fonction des lymphocytes T, nécessaire à l'élimination des cellules cancéreuses, se détériore avec l'âge. Le vieillissement modifie la

biologie de la cellule tumorale et son microenvironnement, pouvant altérer le pronostic du cancer de la vessie avec une agressivité tumorale accrue et une veille immune réduite.

II. Les aspects oncogériatriques

Les données actuelles rapportent que 23 à 35% des patients âgés de 70 à 80 ans ne bénéficient pas d'un traitement curatif et jusqu'à 35 à 55% dès 80 ans (76,77).

Les données de 28691 patients atteints de TVIM de la base nationale américaine du cancer ont été analysées (78). Parmi les sujets âgés, 45% des 70 ans et plus et seulement 33% des octogénaires ont reçu un traitement agressif, défini par une chirurgie ouverte ou une radiothérapie dont la dose totale dépassait 50 Gy. Proportionnellement les sujets jeunes ont plus bénéficié de ces traitements.

Par ailleurs, les patients âgés sont sous-représentés dans les essais. Une étude américaine sur 16 396 patients inclus dans 164 essais, ne dénombre que 23 % de patients de plus de 65 ans, alors que cette population représente 63 % des patients en cancérologie (79).

En France, une étude lilloise publiée en 2020 sur la prise en charge des TVIM du sujet âgé rapporte que 27% des sujets âgés de 75 à 80 ans n'ont pas de traitement spécifique et seulement 10 % sont traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie. Chez les octogénaires, jusqu'à 70 % ne recevaient pas de traitement spécifique et seulement 3 % et 10 % des cas bénéficiaient d'une radiothérapie exclusive et d'une radiochimiothérapie respectivement (80).

II.1. Une population âgée très hétérogène

L'OMS définissait le sujet âgé avec un critère d'âge de 65 ans et plus. Le seuil est plutôt à 70 ans voire 75 ans dans les études cliniques, ce qui montre la difficulté de définir la population âgée uniquement en fonction de l'âge. Ces seuils varient entre les différentes séries gériatriques publiées. Ceci est le reflet d'une population âgée très hétérogène tant sur le plan pathologique que social ou de l'autonomie fonctionnelle. Pour discerner et évaluer au mieux une personne âgée le concept de fragilité a été décrit. La problématique est donc de dissocier les patients en bon état général (« fit ») des plus fragiles (« unfit ») afin d'éviter de surtraiter ou sous-traiter ces patients en proposant une prise en charge adaptée.

L'évaluation gériatrique est basée sur un interrogatoire et un examen avec l'aide d'outils d'évaluation. Elle peut être réalisée par un gériatre ou par un oncologue ayant des compétences en gériatrie.

L'objectif étant de déterminer à quel groupe de Balducci le patient peut être rattaché (81) :

1. Sujets âgés sans comorbidité ou vulnérabilité particulière : traitement oncologique standard (groupe harmonieux).
2. Patients vulnérables avec comorbidités modérées ou présence d'une pathologie gériatrique ou d'un risque de dépendance nécessitant une adaptation des thérapeutiques oncologiques spécifiques (groupe intermédiaire)
3. Patients fragiles avec comorbidités importantes et dépendance installée : prise en charge symptomatique et palliative (groupe très fragile).

Dans les TVIM, les sociétés savantes dont le NCCN, l'ASCO et la SIOG recommandent le « comprehensive geriatric assessment » ou l'évaluation standardisée pour évaluer la condition générale du sujet âgé et proposer la prise en charge adaptée.

II.2. Le dépistage de la fragilité et évaluation gériatrique

L'INCa dans le cadre des plans cancer propose des outils qui permettent de dépister une fragilité et de sélectionner les patients qui devront bénéficier d'une évaluation gériatrique. Le questionnaire G8 (*Annexe 5*) doit être utilisé chez tous les patients dès 75 ans. Un score G8 inférieur ou égal à 14 doit conduire à une consultation avec un gériatre pour une évaluation gériatrique standardisée (EGS) (82) ou « comprehensive geriatric assessment » (CGA) (*Figure 9*). Pour la société internationale d'oncogériatrie (SIOG), le Mini-Cog™ est recommandé pour dépister des troubles cognitifs, le G8 pour déterminer le besoin d'une évaluation gériatrique incluant l'ADL et l'IADL.

De multiples outils sont à la disposition de l'oncogériatre. L'évaluation doit être multidimensionnelle :

- évaluation des comorbidités par le score de Lee(83), le score de Walter(84) ou le score de Charlson qui peut être ajusté à l'âge (*Annexe 2*).
- évaluation de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne par « l'Instrumental Activities of Daily Living » (IADL) ou activités instrumentales de la vie quotidienne et « l'Activities of Daily Living » (ADL) ou activités de la vie quotidienne.
- évaluation de l'environnement social.
- évaluation de la iatrogénie pour détecter d'éventuelles interactions avec le traitement oncologique. La polymédication est un indicateur de morbidité et du risque d'hospitalisation. En 2010, l'assurance maladie rapportait que 30 à 40% des personnes âgées de plus de 75 ans prennent au moins 10 médicaments. Le risque de chute est multiplié par 2 dès 5 médicaments quotidiens et le déclin cognitif des personnes âgées serait associé à la polymédication (85).
- évaluation du statut nutritionnel par le Mini Nutritional Assessment, le questionnaire ESPEN(86) et la sarcopénie via le « Skeletal muscle index »(87). Pour les plus de 75 ans, la dénutrition est définie par une perte de poids sur les 3 derniers mois, un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 21 kg/m² et 18 kg/m² si sévère, une albuminémie inférieure à 35 g/l et 30 g/L si sévère (*Annexe 3*). Elle a un impact majeur sur le risque de mortalité et de tolérance des traitements oncologiques surtout chez les patients âgés recevant une chimiothérapie (88) et c'est un facteur de morbidité en chirurgie urologique (89).
- évaluation des troubles cognitifs (l'échelle de statut mental ou « Mini-mental state examination » (MMSE), test de l'horloge, les 5 mots de Dubois) et de l'humeur (L'échelle de dépression gériatrique).

- évaluation du risque de chute (Test chronométré du lever de chaise de Mathias, test de station unipodale, épreuve de Tinetti statique et dynamique).

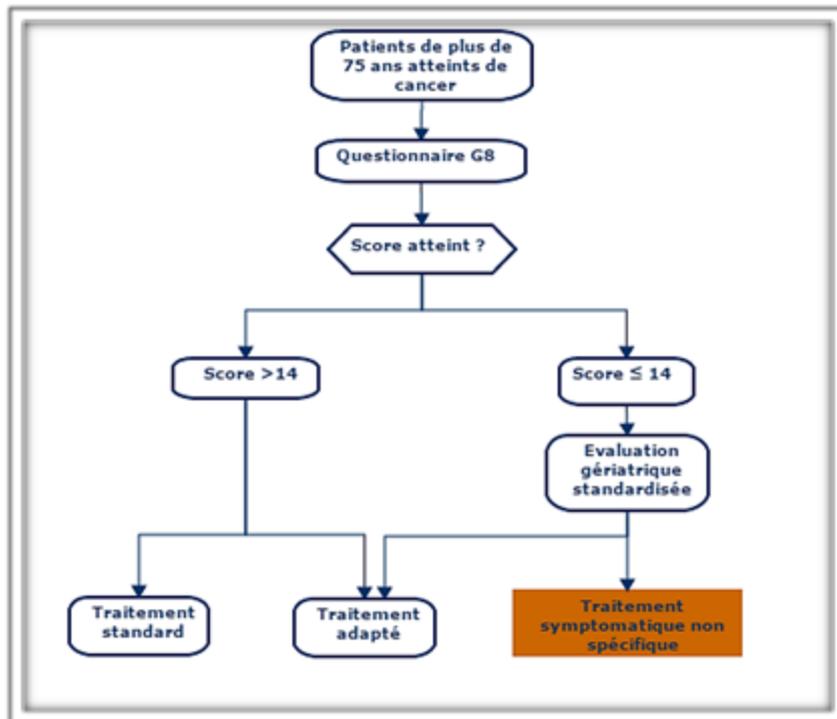


Figure 9 Un arbre décisionnel en oncogériatrie

Source : Balducci et al. Management of cancer in the older person : a practical approach

II.2.1. L'impact de l'évaluation gériatrique dans les cancers de vessie

Fonteyne et al (90) ont colligé 43 publications afin d'étudier la survie globale, la survie spécifique et la morbidité après un traitement curatif chez les plus de 70 ans non sélectionnés par une évaluation gériatrique préalable. Après cystectomie totale la survie globale diminue avec l'âge des patients. Le risque global de décès chez les octogénaires est augmenté d'un facteur de 1,23 à 3,22 par rapport aux plus jeunes et le risque de décès lié au cancer de vessie est augmenté d'un facteur de 1,56 à 2,54. L'étude ELCAPA01 (91), a montré en analyse univariée que le changement de prise en charge en oncologie avait été impacté par l'ECOG performance status ≥ 2 ($p < 0,001$), une dépendance dans les activités quotidiennes ($p < 0,001$), la malnutrition ($p < 0,001$), un trouble cognitif ($p = 0,023$) le nombre de comorbidités (en moyenne 4,8 ; $p = 0,02$).

III. La prise en charge thérapeutique des TVIM

III.1. La cystectomie totale associée au curage : le standard des TVIM

La chirurgie radicale, qui consiste en une cystectomie totale avec curage ganglionnaire pelvien est le standard des TVIM localisées. La cystectomie est aussi indiquée pour des tumeurs non urothéliales, pour les tumeurs non infiltrantes après échec des traitements conservateurs et en cas de cystite radique invalidante.

III.1.1. Les TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

Chez les patients éligibles, la cystectomie doit être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine. Elle peut aussi être proposée, sans chimiothérapie néoadjuvante (CNA), en cas de CIS résistant aux traitements conservateurs. La chirurgie doit être réalisée dans les 12 semaines post-chimiothérapie néoadjuvante, dans les 3 mois qui suivent le diagnostic en l'absence de chimiothérapie.

III.1.2. Les TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N+ M0)

Le pronostic est impacté par l'atteinte ganglionnaire. En cas d'atteinte ganglionnaire, est indiquée une CNA suivie de chirurgie si la réponse radiologique est complète. Les patients en réponse complète sur le curage ganglionnaire ont une survie globale à 5 ans estimée à 66 %. Les autres patients ont un pronostic et une prise en charge calqués sur les patients métastatiques. Lorsque la tumeur est jugée non techniquement résécable, en envahissant un organe péri-vésical, la paroi abdominale ou pelvienne, une chimiothérapie d'induction est également proposée, avant de discuter la chirurgie après une évaluation précoce.

III.1.3. La chimiothérapie néoadjuvante et les limites chez le sujet âgé

La CNA avant la cystectomie a permis une amélioration significative des résultats carcinologiques. Le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) ou le MVAC-DD (dose dense) sont les deux protocoles standards (92). Le nombre de cycles varie de 3 à 6. En France, l'association gemcitabine et cisplatine (GC) n'a pas été validé dans le cadre d'un essai prospectif. Le protocole national VESPER (93) est en cours. Dans les résultats préliminaires, le schéma GC est mieux toléré mais le MVAC-DD améliore le taux de réponse histologique. Les résultats en survie globale et sans progression devraient être disponibles en 2021. Une revue de la littérature combinant 13 études montre une réponse histologique acceptable et moins de toxicité du schéma GC. Dans les recommandations américaines, elle est l'option de deuxième intention (94). Concernant l'immunothérapie, 3 essais de phase II étudient les inhibiteurs PD-1/PD-L1 en néoadjuvant. ABACUS trial (atezolizumab) (95) et PURE-01 trial (96) (pembroluzimab) obtiennent des taux de réponse histologique respectivement de 42% et 29%. Présenté à l'ASCO-GU 2020 l'essai BLASST-1(97) (cisplatine, gemcitabine, nivolumab) obtenait des taux de réponse histologique significatifs, menant à l'étude de phase III ENERGIZE (98), qui va randomiser CNA seule versus CNA avec nivolumab. Concernant les sujets âgés, Hinata et al ont démontré que le pronostic des patients recevant une CNA sans cisplatine est équivalent aux patients ne recevant pas de chimiothérapie (99). Or les sujets âgés présentent fréquemment des contre-indications à une chimiothérapie à base de sels de platine (état général altéré, surdité, insuffisance rénale ou cardiaque). Dans les principaux essais prospectifs validant la CNA, aucun patient inclus n'avait plus de 80 ans (100). A ce jour La CNA n'a donc pas fait ses preuves dans cette tranche d'âge et les résultats obtenus chez les plus jeunes ne doivent pas être transposés. Cependant, des données rétrospectives ont montré la faisabilité et l'efficacité de l'association cisplatine et

gemcitabine chez les patients âgés de plus de 70 ans avec des résultats comparables aux plus jeunes (101).

III.1.4. Les aspects techniques de la cystectomie

- 1) **La voie d'abord.** La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte (laparotomie), d'autant plus si la lésion est volumineuse, ou par voie coelioscopique ou robot-assistée (en cours d'évaluation), selon l'expérience du chirurgien. La littérature semble en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord sur le plan carcinologique (niveau de preuve 4). Il existe un avantage à la voie mini-invasive en termes de perte sanguine uniquement (102).
- 2) **Chez l'homme.** Une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales est recommandée. Une préservation nerveuse peut être réalisée, chez des patients avec une maladie de stade cT2, épargnant le col vésical, la prostate ou l'urètre prostatique. La préservation nerveuse avec chirurgie robot assistée a permis une préservation de la fonction sexuelle chez 63 à 100% de ces patients. En revanche, la préservation de la coque prostatique n'est pas recommandée car elle augmente le risque de récurrence (103).

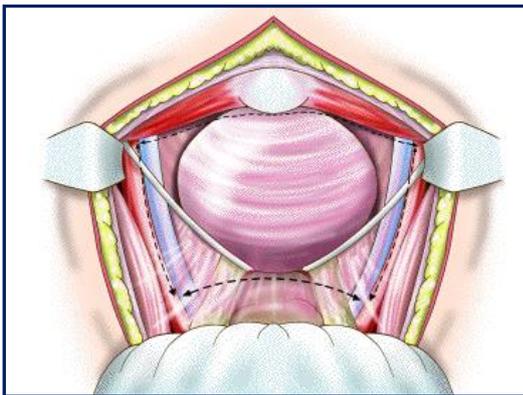


Figure 10 La cystoprostatectomie chez l'homme

Source : L'Association française d'urologie

- 3) **Chez la femme.** Une pelvectomie antérieure emportant utérus et ovaires est recommandée. Chez la femme non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure de la vessie (niveau de preuve 4) (104).

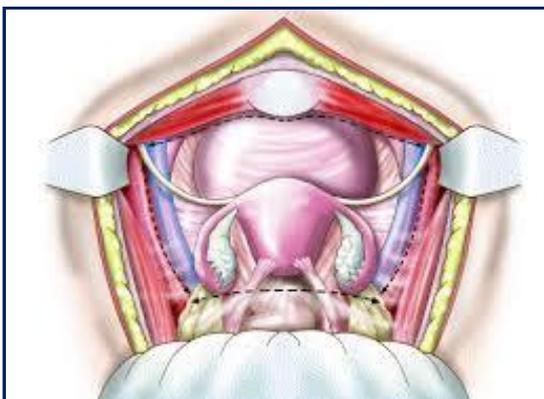


Figure 11 La pelvectomie antérieure chez la femme
Source : L'Association française d'urologie

- 4) **En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé**, un examen extemporané de la recoupe urétrale est recommandé en cas d'entérocystoplastie. Une urétrectomie complémentaire est recommandée en cas de marges urétrales positives, d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme (105).

III.1.5. Le curage ganglionnaire associé à la cystectomie

L'atteinte ganglionnaire après cystectomie varie entre 14 et 28 % avec une incidence corrélée au stade de la maladie. C'est un facteur pronostique majeur et très péjoratif avec risque d'extension métastatique. Le taux de survie à 5 ans est estimé au mieux à 36% si les ganglions pelviens sont envahis (106).

Un curage ganglionnaire pelvien étendu, incluant les régions obturatrices, iliaques externes, internes et primitives jusqu'au croisement des uretères, est recommandé (niveau de preuve 2) (105). Deux essais randomisés évaluent l'impact de l'étendu du curage ganglionnaire sur la survie sans récurrence (SWOG S1011(107), LEA AUO AB 25/2(108)). L'essai LEA ne montrait pas de différence significative mais une tendance en faveur du curage étendu. Les résultats de SWOG sont en attente. Les sociétés américaines recommandent d'inclure les ganglions jusqu'aux artères iliaques communes avec un minimum de 12 ganglions. Le nombre de ganglions du curage apparaît comme un facteur pronostic avec une survie à dix ans de 25% contre 36 % selon que le curage comporte moins ou plus de 15 ganglions (109). Chez le sujet âgé, il ne faut pas omettre le curage ganglionnaire. D'autant plus si aucune chimiothérapie n'est proposée en post-opératoire. Grabbert et al ont comparé 102 octogénaires opérés d'une cystectomie avec (n =74) ou sans curage ganglionnaire (n =28). Le curage n'a pas été associé à une hausse de la morbidité péri-opératoire (110).

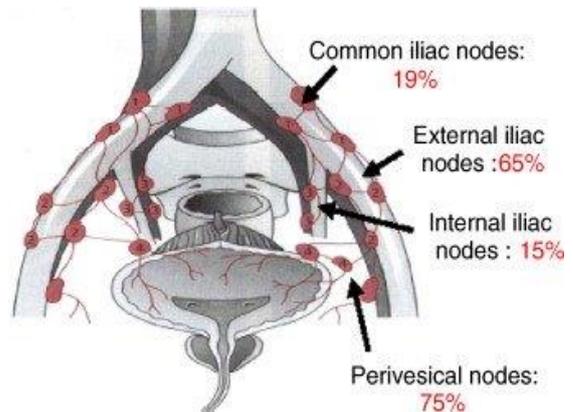


Figure 12 Le drainage lymphatique du cancer de vessie

Source: Smith et Whitmore, J. Urol. 1981

III.1.6. La chirurgie conservatrice

Indiquée dans moins de 5 % des TVIM, elle permet de conserver une partie de la vessie native ; un curage ganglionnaire pelvien y est associé en situation curatrice. Les critères de sélection sont : lésion unifocale d'une portion mobile de la vessie à plus de 2 cm du col et du trigone, absence de CIS, taille ≤ 4 cm et de stade T3a maximum. La survie globale à 5 ans est identique à celle de la cystectomie totale (50 à 70%). Le taux de récurrence vésicale à 5 ans est de 50 à 60%. Une cystectomie totale de rattrapage est nécessaire dans 24% des cas. En analyses comparatives des patients de la base SEER, les deux procédures semblent comparables (111–113).

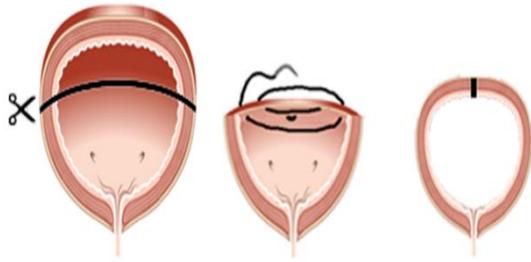


Figure 13 La cystectomie partielle

Source : Delos Santos et al, 2018. Plos One

1) **La cystectomie partielle.** Elle doit passer au moins à 2 cm de la tumeur, quand elle siège soit au niveau de la calotte soit au niveau des faces latérales de la vessie (30 %). Avec le temps la vessie récupère une capacité presque normale. Des cystectomies partielles itératives peuvent être pratiquées. Actuellement les taux de cystectomies partielles régressent en faveur de la cystectomie radicale y compris chez le sujet âgé.

- 2) **La diverticulectomie.** Elle concerne les tumeurs développées au dépend d'un diverticule vésical (hernie dans la paroi de la vessie) à condition que le stade T1 ne soit pas dépassé car il n'y a pas de muscle à son niveau.
- 3) **Les RTUV itératives, sans curage ganglionnaire.** En option thérapeutique pour les patients non éligibles à la cystectomie ou à un traitement par radio-chimiothérapie, dont l'espérance de vie est courte et pour une tumeur unique pT2, d'une taille inférieure à 3 cm, sans CIS associé. Plus de la moitié des patients auront un résidu visible lors du contrôle endoscopique ultérieur. Cependant chez des patients bien sélectionnés, avec une RTUV complète, les résultats curatifs sont bons avec dans certaines séries, des taux de survie spécifique à 81,9%, 79,5% et 76,7% à 5, 10 et 15 ans, une survie sans progression de 75,5%, 64,9% et 57,8 respectivement (114).

La cystectomie palliative, sans curage ganglionnaire. En cas de cancer localement avancé (T4b) responsable de symptômes invalidants : troubles mictionnels, douleur, hématurie non contrôlée. L'exérèse est associée soit à une dérivation transiléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées.

III.1.7. Les différentes modalités de dérivation urinaire

Après cystectomie, plusieurs modalités de dérivation des urines sont discutées avec le patient.

- 1) Les dérivations non continentes : elles n'utilisent pas l'urètre natif du patient et les urines s'écoulent en continu. Elles comprennent les urétérostomies cutanées bilatérales ou unilatérales (*Figure 14*) et les urétérostomies cutanées trans-iléales (*intervention de Bricker*) (*Figure 14*), les trans-coliques sont contre-indiquées en cas d'irradiation pelvienne. Les suites sont simples, mais il y a un désavantage esthétique qui impacte l'image corporelle du patient.
- 2) Les dérivations continentes : l'urètre natif du patient est en place et peut être utilisé. C'est le cas des vessies « orthotopiques » ou néovessie (*Figure 14*). Elles peuvent être tubulées (*Camey I*) ou détubulées (*Camey II, Hautmann, en « Z », Studer, Padoue...*), rectosigmoïdiennes (*sigma pouch à basse pression*). Les poches cutanées avec stomie : iléo-colique, iléale ou colique (*poche de Miami, de Webster, de Koch, de Mayence*).

Le principe de la néovessie est d'utiliser une anse intestinale pour créer un réservoir, l'aboucher aux uretères et à l'urètre en ayant conservé le sphincter strié assurant la continence urinaire. L'objectif est de remplacer au mieux la vessie native en préservant le haut appareil urinaire. Elle doit permettre une continence, une vidange complète par poussées abdominales et relâchement périnéal. La décision entre Bricker et néovessie repose sur la qualité de l'urètre, le statut carcinologique, la capacité du patient à gérer la néovessie et à rééduquer son périnée. Un âge de plus de 75 ans fait partie des contre-indications relatives (mauvaise continence). De surcroît, l'âge élevé peut s'associer à des difficultés de gestion de l'entérocystoplastie et de la rééducation. Une dérivation urinaire non continente (urétérostomie cutanée transiléale) sera proposée en évitant au maximum l'urétérostomie cutanée bilatérale.

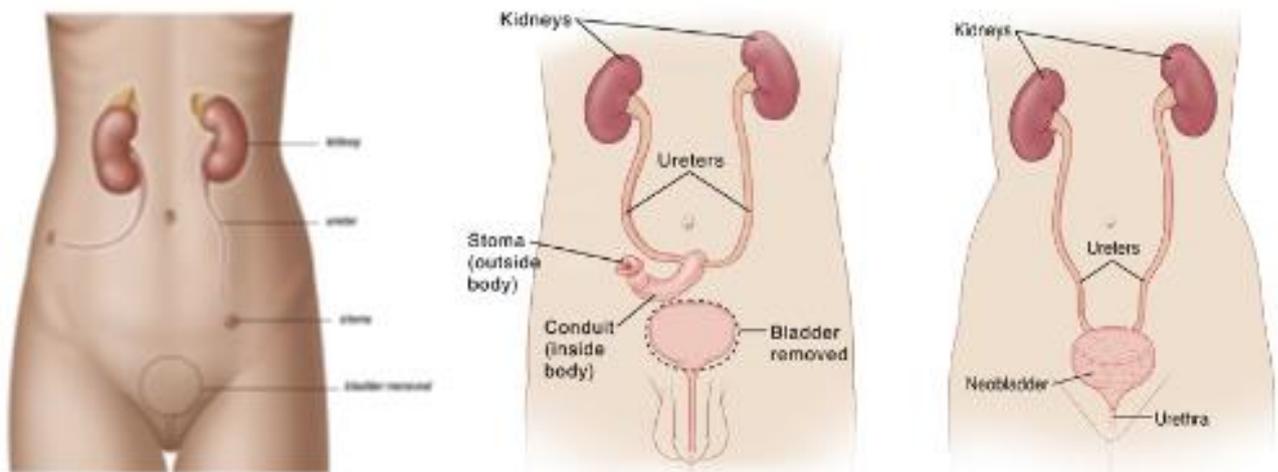


Figure 14 Les dérivations urinaires.

De gauche à droite : urétérostomies cutanées, dérivation trans-iléale (Bricker) et néovessie

III.1.8. Les résultats fonctionnels post-cystectomie avec dérivation urinaire continente

L'acquisition de la continence n'est pas automatique et nécessite une rééducation périnéale et abdominale. La continence diurne peut être acquise au bout d'environ un an chez 84 à 100% des patients et la continence nocturne au bout de 2 à 3 ans chez 66 à 80% des patients selon les séries.

Une néovessie intestinale modifie le fonctionnement vésico-sphinctérien pendant les phases de remplissage et mictionnelle. La miction n'est plus régulée par la sensibilité proprioceptive et se fait par poussée abdominale. Cette poussée doit être assez efficace pour une miction complète sans qu'elle n'obstrue mécaniquement le nouveau col vésical. Le principal risque est la rétention chronique avec une distension de la poche et l'infection urinaire. La mauvaise vidange peut provoquer une hyperpression dans les voies urinaires supérieures jusqu'à l'insuffisance rénale. Une étude récente rapporte un déclin de la fonction rénale à 5 ans de 14% avec un conduit iléal et de 17% avec une néovessie (115).

L'objectif pour le patient est d'obtenir une continence diurne de 3-4h et une continence nocturne de 6-7h sans fuites et avec un apport en boisson réfléchi. Dans un premier temps, il est conseillé au patient de se présenter aux toilettes toutes les 2 heures jusqu'à ce que survienne une nouvelle sensation de besoin sous la forme d'une pesanteur pelvienne. Une rééducation quotidienne pendant plusieurs mois est indispensable.

Alexander Kretschmer et al ont montré avec une étude rétrospective (n=152) que les facteurs ayant un impact significatif sur la qualité de vie post-opératoire étaient le sexe ($p = 0,019$), le

performance status ($p < 0,001$), l'expérience du chirurgien (> 100 cystectomies, $p = 0,007$), la préservation nerveuse ($p = 0,001$), en termes de symptômes l'incontinence ($p < 0,001$) et les urgenturies ($p = 0,007$) (116).

Les troubles de la vidange vésicale sont observés dans environ 10% des cas et plus fréquemment chez la femme, dû à une bascule postérieure de la néovessie. Ces phénomènes de rétention nécessitent la réalisation d'auto-sondages et dans de rares cas la mise en place d'une sonde à demeure.

Concernant les fonctions sexuelles, les taux de dysfonction érectile chez l'homme atteignent jusqu'à 80,5% selon les séries sans préservation nerveuse. Chez la femme tous les aspects de la sexualité semblent affectés. Une étude de 2011 rapportait une dégradation de la vie sexuelle chez 59,2% des femmes et une absence totale de vie sexuelle pour 14,8% : absence de libido, dyspareunie, manque d'orgasme et soucis urinaires pendant les rapports respectivement dans 89%, 63%, 48%, 63% et 63% des cas (117).

Les meilleurs résultats concernant la continence sont généralement obtenus pour les patients âgés de moins de 70 ans. L'âge, l'état général, la motivation à récupérer une fonction urinaire normale sont les principaux facteurs de réussite. Sur les données récentes, la chirurgie mini-invasive n'a pas amélioré la qualité de vie et les fonctions urinaires (118).

III.1.9. La dérivation urinaire chez les sujets âgés

Un âge supérieur à 75 ans est une contre-indication relative à la néo-vessie dans les recommandations françaises (119), ceci en raison de résultats moins satisfaisants sur la continence. Dès 70 ans, plus de la moitié des patients expérimentent une incontinence après néovessie. Dans la série de Lance, tous les octogénaires ont eu une dérivation trans-iléale des urines (120). Dans celle de Figueroa, 41% des patients dès 80 ans ont eu une dérivation trans-iléale, 39% une entéroplastie de substitution et 20% une dérivation cutanée (121). Compoj et al ont comparé la cystectomie avec dérivation urinaire chez les 75-84 ans aux 85 ans et plus. Il y avait respectivement 54 % versus 69 % de conduit iléal, 17% versus 21% d'urétérostomie cutanée et 5% de néovessie contre aucune dans le groupe des plus de 85 ans (122). Pour Izquierdo et al (2015) sur 111 octogénaires, 79 % ont eu une chirurgie avec conduit iléal, 15% une urétérostomie cutanée, 4,5% une néovessie, avec un taux de réintervention de 13%. Les taux de complications précoces et tardives étaient respectivement de 50,4 % et 32 % (123).

Il est évident que la morbidité du geste augmente selon le type de dérivation et sa complexité, mais aussi de l'expérience des équipes. Les taux de morbi-mortalités des centres à haut volume d'activité sont minorés (124). La qualité de récupération de la continence urinaire après néovessie est aléatoire chez les patients âgés mais dépend pour beaucoup de l'environnement à disposition (gériatres, kinésithérapeutes, infirmières, psychologues et stomathérapeutes).

Les études rétrospectives montrent que les sujets âgés font principalement des complications liées au curage ganglionnaire et au geste intestinal. Chez les patients aux comorbidités sévères, les gestes digestifs sont évités et ils bénéficient plus souvent d'urétérostomies.

L'âge élevé est donc à prendre en considération pour décider du type de dérivation urinaire et l'expertise du centre impacte fortement les résultats dans cette population. Il y aurait une prépondérance de Bricker à partir de 70 ans car les taux d'incontinence après néovessie sont majorés avec l'âge et l'intervention est moins complexe et longue.

III.1.10. La morbi-mortalité de la cystectomie chez le sujet âgé

Actuellement, les taux de morbidité de la cystectomie par laparotomie sont de 25 à 35 % avec des taux de mortalité allant jusqu'à 4 % (125). La morbi-mortalité est liée au terrain du patient

qui est évalué en chirurgie par le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (126). Le score ASA est hautement prédictif de la mortalité et des complications à 30 jours de la chirurgie (ASA 2, OR 2,05 ; ASA 3, OR 4,99 ; ASA 4, OR 16,8) (127).

Chez le sujet âgé les taux de morbidité sont compris entre 28 à 68 %, les taux de mortalité dans les 90 jours post-opératoires des grandes séries contemporaines vont de 10 à 37% (128–132). Chez les patients de 70 ans et plus, bien sélectionnés, l'augmentation de la mortalité après cystectomie est modérée. Pour les octogénaires, en analysant les données de la base SEER seuls 12% se voient proposer une cystectomie car la majoration de la morbi-mortalité dépasse le bénéfice oncologique (133). Le faible pourcentage de mortalité rapporté par quelques séries chez les octogénaires reflète la sélection soigneuse dans cette tranche d'âge (134) alors que dans la série de Comploj et al les plus de 85 ans avaient une mortalité élevée (135). La méta-analyse de Fonteyne et al (90), les études récentes de Haden et al et Young et al (136) sont en faveur d'une augmentation des complications péri-opératoires chez les patients dès 70 ans. Pour Mc Ferrin (2019), l'âge avancé et un score de Charlson élevé sont des facteurs de complications post-opératoires (137).

En per-opératoire, chez le sujet âgé, les complications sont surtout cardio-vasculaires et principalement d'ordre anesthésique : hypotensions, troubles du rythme cardiaque (125). L'âge avancé n'a pas impacté la difficulté du geste opératoire.

En post-opératoire, les complications du sujet âgé sont d'abord médicales (41% à 72%) : infections urinaires (0 à 32%), infections pulmonaires (0 à 20%), cardio-vasculaires (5,7% à 37,8%), troubles de l'orientation (11% à 20%) (120–122,138). Le nombre moyen de culots globulaires transfusés est superposable aux plus jeunes (2 à 6). La durée de séjour en soins intensifs chez le sujet âgé est légèrement supérieure comprise entre 1 et 14 jours et la durée d'hospitalisation globale est prolongée (130).

Autre facteur important à mentionner : la tolérance de l'anesthésie générale chez les sujets âgés. Berger et al montrent l'impact de l'anesthésie générale sur le déclin cognitif des sujets âgés. (139) Cette détérioration des fonctions cognitives n'est pas améliorée par la chirurgie moderne ou mini-invasive (140) et semble indépendante du geste ou du type d'anesthésie (141).

Les taux de complications tardives, survenant à 3 mois de l'intervention, varient de 5,7 % à 52% et sont surtout chirurgicales (incontinence urinaire sur néo-vessie, occlusion du grêle, éventration). Les principales sont l'iléus prolongé (8 à 35 %) et les complications pariétales (6 à 24 %) minorées avec la laparoscopie (142). Les complications tardives médicales sont l'infection urinaire, la déshydratation et les accidents cardio-vasculaires. Figueroa rapporte des taux de complications tardives de 22,8% chez les moins de 70 ans, de 12,4% entre 70 et 80 ans et de 5,7% chez les octogénaires car les sujets âgés étaient finement évalués et sélectionnés (143). Chez les octogénaires dans Izquierdo et al, les taux de complications précoces et tardives étaient de 50,4 % et 32 % avec un taux de mortalité post-opératoire précoce à 7,2%.

Les causes de mortalité post-opératoire sont principalement d'origine médicale : infarctus du myocarde, détresse respiratoire et hémorragie digestive. En analyse multivariée, l'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité dans les 90 jours suivant la chirurgie.

En définitive, la cystectomie totale est raisonnable chez les personnes âgées dont l'espérance de vie est supérieure à 2 ans. Tout comme pour le type de dérivation des urines, l'expertise du centre et de l'équipe a un impact sur les résultats de la chirurgie chez les sujets âgés (144).

Tableau 1 La morbi-mortalité de la cystectomie chez les sujets âgés

Auteurs	Effectif	Mortalité péri-opératoire (%)	Morbidité post-opératoire (%)	Complication précoce (%)	Complication tardive (%)
Zebic, 2005(145)	46	4	-	22	11
Braud, 2008(146)	37	5,4	-	24,3	27
Soulié, 2002(129)	73	2,7	-	46,5	16,4
Deliveliotis, 2005(147)	54	2	-	56	35
Clark, 2005(148)	314 (≥70ans)	-	-	37	22
	50 (≥80 ans)	-	-	30	14
Serra, 2008(149)	39	5	28	-	-
Lance, 2001(150)	33 (≥80 ans)	0	60 (37% complications majeures)	-	-
Yamanaka, 2007(151)	72 (≥80ans)	4,2	-	30,6	20,6
Liguori, 2007(152)	20 (≥80ans)	5	-	35	-
Lance, 2001(150)	79 (≥70ans)	3,9	14,7	-	-
Figueroa, 1998(121)	404 (≥70ans)	2,8 - 3,2	-	29	12,4
	52 (≥80ans)	3	-	29	5,7
Berger, 2014(138)	256 (≥75 ans)	-	41,4	-	-
	199 (≥75 ans)	13	-	24	-
Comploj, 2015(150)	52 (≥ 85ans)	32	-	19	-
Izquierdo, 2015(123)	111 (≥80ans)	7,2	-	50,4	32
Alexander, 2020(153)	366 (70-84ans)	-	25	3,3	8,7
	42 (> 84 ans)		36	4,8	14

III.2. De la radiothérapie à la préservation de vessie

Après chirurgie radicale dans les TVIM, seulement 1/5^{ème} des patients ont une survie qui excède 5 ans (154). Devant la proportion de patients non éligibles ou refusant la cystectomie, une alternative non chirurgicale, promettant une efficacité au moins comparable tout en préservant la vessie était impérative. La radiothérapie associée ou non à un agent radio-sensibilisant est le traitement locorégional de première intention des patients non éligibles à une chirurgie carcinologique première. Avec l'essor des stratégies de préservation d'organe (larynx, canal anal), la radiochimiothérapie dans les tumeurs de vessie est prometteuse.

III.2.1. La radiobiologie des tumeurs de vessie

Le ratio alpha/bêta, qui estime la sensibilité à la dose par fraction, est de l'ordre de 10 à 13 Gy (155) pour les cancers urothéliaux de vessie, synonyme d'une faible sensibilité. L'effet tumoricide sur le cancer vésical est dose-dépendant, avec une perte de contrôle local si la dose totale à la vessie est inférieure à un équivalent de 55 à 62 Gy (156). Le carcinome urothélial possède généralement un temps de doublement court avec un index de prolifération élevé, ce qui implique qu'un traitement par radiothérapie prolongé, dépassant 5 à 6 semaines affecterait le contrôle local. Un allongement de la durée du traitement s'accompagne théoriquement d'une réduction du taux de contrôle local avec une repopulation tumorale accélérée qui surviendrait cinq à six semaines après le début de l'irradiation. Une augmentation de dose par fraction serait alors nécessaire pour compenser cette repopulation. Majewski et al suggéraient que la radiothérapie soit réalisée en 40 jours et cinq séances hebdomadaires pour un fractionnement conventionnel (157).

III.2.2. La radiobiologie du sujet âgé

Les données fondamentales sont pauvres. Les études in vitro sur l'âge à l'échelle des cultures cellulaires sont peu contributives. Il a juste été montré que le potentiel prolifératif de ces cultures diminue avec l'âge (158). Il existe peu de données sur l'irradiation des rongeurs âgés, le taux de réparation des lésions de l'ADN diminue avec l'âge de la peau du rat mais leur espérance de vie ne permet pas d'observer les effets tardifs. Il n'y a pas de contrepartie évidente démontrée en clinique (159–161). Les études radio-cliniques chez les malades recevant une irradiation post-mastectomie n'ont pas montré d'impact majeur de l'âge avancé sur la tolérance du tissu normal. Le développement des téléangiectasies, de la fibrose sous-cutanée, de l'œdème du bras ou de la fibrose pulmonaire est équivalent quel que soit l'âge de la patiente (162,163). Les données actuelles ne révèlent pas de relation évidente entre l'âge des patients et le comportement du tissu normal vis-à-vis des rayons X.

III.2.3. L'historique de la préservation dans les tumeurs de vessie

Jusqu'aux années 1980, les patients présentant un cancer de vessie localisé jugés inopérables étaient traités par radiothérapie externe exclusive. Le contrôle locorégional avec la radiothérapie seule était obtenu dans 30 à 50 % des cas (164) ce qui révèle la radiosensibilité des tumeurs urothéliales. Dès les années 1950, des associations radio-chirurgicales se sont développées. La radiothérapie péri-opératoire (néoadjuvante ou adjuvante) apportait un bénéfice en contrôle local (165). Des séries rétrospectives ont montré le bénéfice d'une radiothérapie préopératoire comparé à une cystectomie seule (166,167). Dans les années 1980, l'Université de Floride a montré un bénéfice de 5 % en survie avec la radiothérapie préopératoire pour les stades T3 (168). Néanmoins une méta-analyse a mis en évidence le manque de niveau de preuve pour une application en routine (169). A la même période le bénéfice d'une radiothérapie associée à la RTUV est démontré par rapport à la RTUV seule. Au même moment, les chimiothérapies à base de sels de platine de type MCV (méthotrexate, cisplatine, vinblastine) montrent leur efficacité chez les patients métastatiques. De ces observations émergent à la fin des années 1980 les premières associations de radiochimiothérapie en combinaison à la RTUV. Dans les années 1990, des études pionnières dont Housset et al (170), ont observé après ARCC une stérilisation des pièces opératoires de cystectomie démontrant le bénéfice de la triple association et la possibilité de préserver la vessie native (77,171,172). Cette stratégie initialement proposée aux patients récusés sur le plan chirurgical s'est étendue chez certains opérables. Depuis plusieurs approches thérapeutiques autour de la préservation de vessie par radiochimiothérapie concomitante

après une RTUV ont été évaluées avec des variations de fractionnement, différents agents radiosensibilisants, une chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante afin d'améliorer le contrôle local, la survie globale et sans métastase.

III.2.4. Le traitement trimodal et ses modalités

Bien que la cystectomie radicale associée au curage ganglionnaire pelvien et précédée d'une chimiothérapie à base de sels de platine soit considérée comme le traitement standard des TVIM. Avec un âge médian de 70 ans au diagnostic, environ la moitié des patients sont récusés ou refusent la chirurgie ou ne peuvent bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante standard. Le traitement conservateur, encore appelé « traitement trimodal », fait appel à la synergie entre RTUV, radiothérapie et chimiothérapie. C'est actuellement la stratégie la plus prometteuse qui permet aux patients de garder leur vessie native. La radiochimiothérapie est aussi étudiée pour les tumeurs de vessie non infiltrantes à haut risque mais cet aspect ne sera pas abordé dans cette thèse.

III.2.4.1. La résection trans-urétrale de vessie

La première étape est une RTUV qui doit être complète. En cas de doute ou de résection incomplète il est recommandé de pratiquer une seconde RTUV dite de « second look ». Une résection incomplète avant de débiter l'ARCC a été retrouvée comme facteur de mauvais pronostic dans plusieurs séries et associée à une réponse défavorable à la radiochimiothérapie (172–175). Certains auteurs avaient considéré que les patients ayant un résidu avant l'ARCC n'étaient pas éligibles à la préservation (174,176). Cependant, les sociétés savantes en urologie (AFU, EAU, NCCN, AUA) recommandent une résection optimale avant l'ARCC sans pour autant exclure les patients ayant un résidu. Dans la série du MGH, plus de 50% des patients ayant un résidu avant l'ARCC ont obtenus une réponse complète à l'ARCC initiale (177).

III.2.4.2. La radiochimiothérapie d'induction jusqu'à (45 Gy)

Dans le schéma en split-course, une radiochimiothérapie première ou d'induction est administrée. La radiothérapie intéressera la vessie et bien souvent les aires ganglionnaires pelviennes pour délivrer un équivalent de 40 à 45 Gy concomitamment à un agent radiosensibilisant.

III.2.4.3. La RTUV d'évaluation à mi-traitement et consolidation (65Gy)

Une RTUV d'évaluation avec une nouvelle résection du lit tumorale est réalisée à 6 semaines de la radiochimiothérapie d'induction. Elle permet d'évaluer la réponse histologique à la première série d'ARCC et de dissocier précocement les patients répondeurs des non répondeurs. En l'absence de tumeur résiduelle à la RTUV (patient répondeur), le même protocole d'ARCC ou consolidation, est poursuivi jusqu'à une dose totale d'un équivalent de 60 à 65 Gy sur le volume vésical et la vessie native conservée. En cas de tumeur persistante (patient non répondeur) la cystectomie totale est décidée. Les patients non opérables peuvent surseoir à une cystoscopie d'évaluation à mi-traitement et ils bénéficient de la radiochimiothérapie sans pause.

III.2.4.4. La surveillance après traitement trimodal

En cas de vessie native en place, la surveillance clinique et cystoscopique est rapprochée. Elle s'attache à détecter une récurrence car le risque est élevé, les toxicités et à évaluer la fonction vésicale. Actuellement il n'y a pas de recommandation standardisée sur la surveillance des répondeurs au traitement trimodal. Le plus souvent une cystoscopie est

réalisée tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement, associée ou non à une cytologie urinaire. Des biopsies sont indiquées en cas de cytologie positive ou d'anomalies cystoscopiques. La fonction vésicale est évaluée par la débitmètrie, le résidu post-mictionnel, avec un bilan urodynamique en cas d'anomalie. La scannographie des voies urinaires, abdomino-pelvienne et thoracique recherchent une évolution locale ou métastatique.

III.2.4.5. Le protocole de radiochimiothérapie continu

Deux pratiques sont donc employées dans la préservation vésicale. Le protocole en « split » avec une évaluation à mi-traitement et le protocole d'irradiation continu où l'évaluation est uniquement post-radiochimiothérapie (65Gy) (Figure 15). Dans le protocole continu les non répondeurs seront orientés vers la chirurgie à la fin du traitement (65 Gy). Les modèles en « split-course » sont privilégiés surtout aux États-Unis, ce qui permet aux non-répondeurs de bénéficier précocement de la chirurgie de rattrapage. Aucun délai optimal n'a été déterminé pour réaliser la cystectomie et à ce jour, aucun essai randomisé n'a comparé les 2 stratégies mais elles semblent équivalentes en termes de survie (178). Par ailleurs, le bénéfice de la cystectomie de rattrapage sur la survie des patients non répondeurs n'est pas clairement démontré (179,180). L'autre problématique est celle des potentiels répondeurs lents, qui sont opérés sur un résidu à mi-traitement alors qu'ils seraient en réponse complète à l'évaluation en fin de protocole. Les deux attitudes peuvent être recommandées et dépendront de l'expérience du centre et de la disponibilité des urologues à pratiquer des cystoscopies rapprochées.

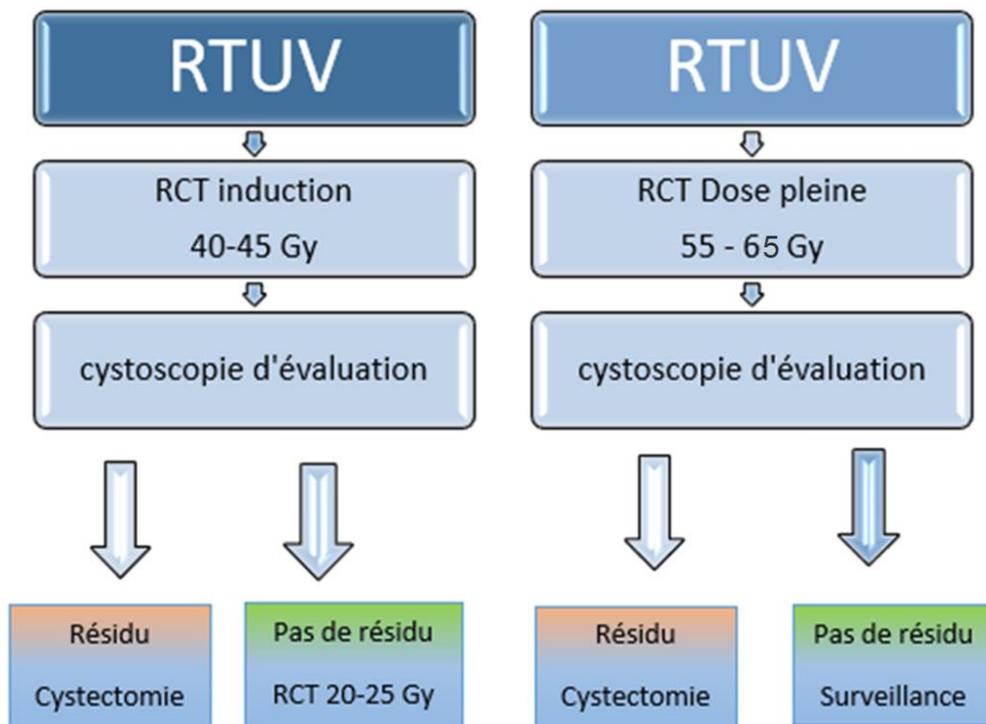


Figure 15 Les protocoles de préservation : protocole en "split" et protocole continu. RTUV résection trans-urétrale de vessie ; RCT : radiochimiothérapie

III.2.5. Les chimiothérapies dans la préservation vésicale

Le rationnel de l'association radiochimiothérapie repose sur une coopération entre les chimiothérapies qui potentialisent l'effet tumoricide des radiations ionisantes. Le traitement combine l'action locorégionale des radiations à l'action systémique de la chimiothérapie qui pourrait avoir un impact sur la maladie micro-métastatique.

III.2.5.1. La chimiothérapie concomitante

Les agents communément utilisés dans les essais publiés sont listés ci-dessous.

1. Les sels de platine.

Le cisplatine induit une redistribution des cellules en phase G2/M du cycle cellulaire, qui est la plus radiosensible. Il inhibe les capacités de réparation de l'ADN, majore la production de radicaux libres et agit sur les cellules hypoxiques. Le bénéfice est retrouvé dans les tumeurs de vessie (181). En monothérapie associée à la radiothérapie les taux de réponse complète varient de 66 à 80 % (182,183) et la survie globale de 44 à 71% (183,184). Différents régimes de cisplatine sont employés sans un schéma prédominant avec des concentrations de 15 - 20mg/m²(170,185) à 100mg/m²(182) en hebdomadaire ou tous les 21 jours.

Le carboplatine se lie à l'ADN et interfère dans son processus de réparation. Il serait moins efficace associé à la radiothérapie que le cisplatine en termes de réponse (181,183). Il est donc réservé aux contre-indications au cisplatine et souvent employé chez la population âgée, ou fragile. Une série chez des patients d'un âge médian de 66 ans ayant employé du carboplatine (65 mg/m²) et du cisplatine (25mg/m²) retrouve des taux de préservation de vessie à 5 ans de 41 % et 47 % respectivement (183).

2. Les taxanes

Le docétaxel et le paclitaxel empêchent la division cellulaire par l'agrégation des microtubules et bloquent les cellules en phase G2/M. Ils favorisent la réoxygénation par fonte tumorale. Le paclitaxel avait montré une efficacité significative dans les tumeurs vésicales en monothérapie et en cas d'insuffisance rénale (186,187).

3. Le 5-fluorouracil (5-FU)

La synergie de l'association 5-FU et radiothérapie est connue depuis longtemps in vitro et in vivo (188). Le 5-FU inhibe les réparations des lésions sub-létales. (189,190). Woodruff rapportait les premiers résultats et l'intérêt d'une association 5-FU et radiothérapie dans les tumeurs infiltrantes de vessie (191). La série de Russel (âge médian 69 ans) a obtenu 81% de réponse complète avec une monothérapie par 5-FU (1000 mg/m² sur 96 heures) (192).

4. La gemcitabine.

Ce nucléoside analogue s'introduit dans l'ADN pour en bloquer la synthèse et la réparation. C'est un puissant radiosensibilisant, avec un potentiel de toxicité à ne pas négliger. Une méta-analyse de 8 séries (n=190), a rapporté un taux de réponse complète de 93% à 12 semaines de l'ARCC et une survie globale à 5 ans de 59% (193). En 2018, un essai phase II randomisé du NRG/RTOG 0712(194), a comparé une radiothérapie biquotidienne avec cisplatine et 5-fluorouracil à une séance quotidienne avec la gemcitabine. Les taux de survie sans métastases à 3 ans étaient similaires pour les 2 protocoles : 78% versus 84% dans le bras gemcitabine (p=0,73), avec des taux de réponse complète de 88% versus 78% avec la gemcitabine sans différence en toxicité de grade 3 ou plus (64 versus 55%, p=0,45) (195,196). D'autres séries actuelles expérimentent la gemcitabine dans les protocoles de préservation de vessie (195). Notamment, en France, l'essai de phase II randomisé, GETUG V04, sans limite d'âge, évalue une radiochimiothérapie en fractionnement classique avec du cisplatine associé ou non à la gemcitabine (197). L'intérêt est aussi de trouver une alternative au cisplatine

fréquemment contre-indiqué. Plusieurs études de phase I et II ont étudié la combinaison radiothérapie et gemcitabine (cancer bronchique, de la tête et du cou) avec des toxicités non négligeables (198). Des concentrations comprises entre 150 à 400 mg/m² ont prouvé leur efficacité et une bonne tolérance avec la radiothérapie (199). Kent et al ont trouvé une dose maximale tolérée à 27mg/m² dans la préservation de vessie (200). De ce fait les concentrations employées dans les séries sont variables de 27 mg/m² (NRG/RTOG 0712), 75mg/m² (201,202) à 400mg/m²(203), en hebdomadaire ou bihebdomadaire. En comparaison, les concentrations de gemcitabine en situation métastatique sont de 1000 mg/m² (j1, j8, j15) (204).

5. Les associations de chimiothérapie dans les protocoles de préservation.

L'essai de phase III BC2001(205) a montré l'efficacité de l'association du 5-FU à la mitomycine pendant la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule. La mitomycine cible principalement les cellules hypoxiques radiorésistantes. La survie sans récurrence locale à 2 ans est améliorée de 54% à 67% (p = 0,03) et la survie globale de 35% à 48% (p = 0,16) avec l'association.

Les séries du RTOG depuis 1995 ont démontré l'efficacité carcinologique du cisplatine en association au 5-FU ou au Paclitaxel dans la préservation vésicale. Dans la série du RTOG 0233 où les patients pouvaient bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante, une augmentation de la toxicité aiguë a été notée avec l'adjonction du paclitaxel (anomalies biologiques) et du 5-FU (digestif pendant la consolidation) (206).

Le RTOG 0524(207), a expérimenté une radiothérapie quotidienne avec du paclitaxel hebdomadaire associé ou non au trastuzumab chez les patients surexprimant Her 2. La surexpression Her 2 est retrouvée chez 57 % des patients atteints de TVIM. Ces derniers ont une moindre réponse à l'ARCC avec des taux de réponse complète de 50 % versus 81% sans surexpression. Avec le trastuzumab, les taux de réponse complète à 12 semaines étaient de 61,5% chez les patients surexprimant Her2 et de 62,5% chez les autres patients. Les profils de tolérance étaient favorables, mais les données de survie n'ont pas été rapportées.

6. La chimiothérapie intra-artérielle

Certaines équipes ont employé l'administration de la chimiothérapie intra-artérielle via les artères iliaques. La série la plus significative est celle de Eapen sur 104 patients, avec l'obtention d'un taux de réponse complète de 90 % avec du cisplatine, une survie globale à 5 ans de 65 % et 15 % de cystectomie de rattrapage (208). Au Japon l'Osaka Medical College a développé une technique d'occlusion des vaisseaux iliaques avec un ballonnet permettant à la chimiothérapie d'infuser dans la région pelvienne avec une élévation de la concentration et de la durée d'exposition dans la vessie. Le passage systémique est ainsi limité. Ce système s'associe à une hémodialyse et une radiothérapie concomitante. Le bénéfice a été rapporté notamment chez les patients avec une atteinte ganglionnaire pelvienne. Azuma et al ont obtenu 55 % et 12,5% de réponse complète respectivement dans les stades N1 et N2 dont 90% n'ont pas récidivé localement ni développé de métastases (209). Le même auteur, chez des septuagénaires, a rapporté 90 % de réponse complète avec une survie vessie préservée à 5 et 10 ans de 87,2 % et 69,8% (210). Cependant la méthode intra-artérielle déplore plus de toxicité et de complexité. Dans la série d'Eapen il est rapporté 2 décès (embolie pulmonaire, infarctus du myocarde) rattachés au traitement. Par ailleurs il est décrit dans les séries des cas de neuropathie sensorielle des racines sacrées (36 % dans la série d'Eapen) ainsi que des saignements.

En définitive, le protocole optimal de chimiothérapie à administrer en concomitance à la radiothérapie reste donc à déterminer : le standard se compose de cisplatine avec ou sans 5-FU ou bien de 5-FU et mitomycine en référence à l'essai BC2001. D'autres agents, tels que

les taxanes et la gemcitabine, ont démontré leur efficacité avec un profil de toxicité acceptable. La recherche de nouveaux radiosensibilisants, l'implémentation de l'immunothérapie et de la biologie moléculaire dans la stratégie de préservation sont d'actualité.

Tableau 2 Les protocoles de chimiothérapies validés dans la préservation vésicale

Chimiothérapie radio-sensibilisante dans la préservation vésicale
Standard : doublet en priorité
<ul style="list-style-type: none">- Cisplatine et 5-FU (Housset ; RTOG02-33 ; RTOG 95-06)- 5-FU et mitomycine (BC2001)- Cisplatine et Paclitaxel (RTOG 02-33 ; RTOG 99-06)- Cisplatine seul (RTOG 88-02 ; RTOG 89-03 ; RTOG 97-06)
Option : Gemcitabine dose faible (201,202)

III.2.5.2. La chimiothérapie néoadjuvante et préservation de vessie

Actuellement une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à la radiochimiothérapie concomitante n'a pas montré de bénéfice oncologique suffisant. L'essai de phase III du RTOG 8903 qui évalue le bénéfice du CMV néoadjuvant est négatif en survie. Cet essai avait été clos prématurément devant le taux élevé de leucopénie dans le bras CNA (211). L'essai BC2001 où 31,3% des patients ont bénéficié d'une CNA à base de sels de platine n'a pas montré de bénéfice en contrôle locorégional et en survie (205). A terme, l'étude des profils histomoléculaires semble intéressante pour sélectionner les patients qui pourraient tirer un bénéfice de la chimiothérapie. Cooke a montré que les patients Bcl-2-négatifs ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie avaient un meilleur pronostic (212).

III.2.6. Les modalités de la radiothérapie dans la préservation vésicale

III.2.6.1. Du fractionnement conventionnel vers l'hypofractionnement ?

La radiothérapie s'étale de 4 à 7 semaines selon les protocoles. On retrouve des doses et des fractionnements hétérogènes, de 24 à 45 Gy au niveau du pelvis et de 44 à 74 Gy à la vessie. Le standard dans le cadre de la préservation se déroule en deux phases. Une irradiation première du pelvis avec une dose totale d'un équivalent à 45 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction en 5 semaines. Puis un complément est délivré, limité à la vessie ou au lit de résection, de 18 à 20 Gy, en 1,8 à 2 Gy par fraction sur 2 semaines. Sur le plan radiobiologique, l'hypofractionnement favorise la récupération des tissus sains et la réoxygénation des tissus tumoraux. Dès les années 1990 sous l'égide du professeur Housset, le schéma hypofractionné biquotidien associant cisplatine et 5-FU s'est développé et le contrôle local était satisfaisant chez des patients moins sélectionnés que dans les séries actuelles (170). D'autres équipes, principalement aux Etats-Unis ont par la suite expérimentées ce même schéma (213–215). La première séance cible le pelvis, puis une deuxième séance se limite à la vessie après un délai de 4 à 6 heures. Ce modèle offre un taux de réponse complète de 74 à 79% avec une bonne tolérance et une survie globale à 5 ans comprise entre 46 et 66% (173,180). Plus récemment,

la méta-analyse de Sargos a rassemblé 5 études de phases III et 13 études de phase II sur l'hypofractionnement dans les TVIM. Les taux de survie globale à 5 ans et sans rechute à 2 ans variaient de 36% à 58% et de 43% à 83% respectivement. Les taux de toxicité tardive gastrointestinale de grade 3 étaient de 12% et sur le plan génito-urinaire de 4 à 46% (314). La méta-analyse de Choudhury et al qui a colligé les résultats des essais de non-infériorité BC2001 et BCON employant un hypofractionnement modéré (50 Gy en 20 fractions) versus conventionnel (64 Gy en 32 fractions) a été publié dans le Lancet Oncology en février 2021. Dans la méta-analyse le contrôle local était amélioré dans le bras hypofractionné (HR : 0,71 ; (IC95% : 0,52-0,96). Par ailleurs l'hypofractionnement n'a pas augmenté la toxicité pelvienne. L'hypofractionnement modéré est de ce fait suggéré en Angleterre comme un nouveau standard d'irradiation dans la préservation vésicale en attendant un essai de phase III comparatif (216).

III.2.6.2. L'hypofractionnement chez le sujet âgé

Le traitement optimal chez les sujets âgés n'étant pas établi, la radiothérapie était délivrée principalement dans un objectif palliatif et non curatif avec préservation de la vessie. Sengelov dans une série rétrospective de 94 sujets âgés (âge médian 78 ans) a montré qu'une radiothérapie exclusive dans un but curatif était faisable dans cette population (217). L'hypofractionnement semble être le schéma le plus confortable pour les sujets âgés ou fragiles. Or les données sur l'hypofractionnement dans la préservation vésicale du sujet âgé sont pauvres. Aucun essai n'a comparé les différents schémas hypofractionnés et les protocoles publiés sont très hétérogènes, avec des variations de dose totale et par fraction, de volume (lit tumoral, vessie en totalité, aires pelviennes) et de technique (2D, 3D, RCMI, fiduciaux). La seule étude multicentrique randomisée ayant comparé deux schémas hypofractionnés chez le sujet âgé ou « unfit » était en situation palliative. Une radiothérapie exclusive de 35 Gy en 10 fractions sur 2 semaines était comparée à 21 Gy en 3 fractions sur 1 semaine (218). Il n'y avait pas de différence significative en contrôle des symptômes et en toxicité. Des séries de faible effectif ont évalué en situation curative des doses totales de 30 Gy à 36 Gy en 6 Gy par fraction avec une bonne tolérance et un contrôle local à 3 mois obtenu dans plus de 60% des cas chez des sujets inopérables et âgés (219–221). Les études récentes, dont celle de Hammer et al (222), ont montré un bénéfice en termes de toxicité en employant la modulation d'intensité (RCMI) avec l'hypofractionnement. Ils ont utilisé un schéma délivrant 45 Gy en 15 séances sur 17 patients âgés « unfit » pour la chirurgie et pour l'association radiochimiothérapie. Les résultats montrent un taux de contrôle local acceptable et moins d'effets secondaires digestifs chez les patients traités en VMAT.

Tableau 3 Les séries de radiothérapie hypofractionnée du sujet âgé

Auteur	N	Age médian	Dose totale (Gy)	Dose par fraction (Gy)	Technique	CT	Survie	Toxicité ≥G3 GI/U
Mery (218) 2015	14 43% curatif	92 ≥90a	Moyenne 34 (8–60)	≥ 2,5	3D	Non	2 progressions	0/0
Hafeez(223) 2017	55	86	36	6	3D	Non	SG 63% (1a)	Tardive 4 / 18

Hah (224) 2018	31	65-82	52,5	2,62	3D	Gemcitabine hebdo 100 mg/m ²	SG : 94,4% (2a) SSM : 72,6% (2a)	22% Grade 3 toute toxicité
Leng (225) 2019	11	80	55	2,2	np	Capecitabine	SG 61% (2a) SSP41% (2a) SSRL80% (2a) SSM55% (2a)	Tardive np / 9%
Hammer (222) 2019	17	87	45	3	RCMI	Non	47% (1a) 27% (2a)	Aigue 6% / 24%
Duncan (220) 1997	65	78	30-36	6	2D	Non	Médiane SG 9 (mois) ≥ 50 % soulagés	9% / 18%
Scholten (226) 1997	123	65	36	6	2D	Non	PFS 48% (5a), 39% (10a) CLR 31% (5a)	Tardive globale 9%
Lutkenhaus (227) 2016	118	80	40 en 20 fr boost 55-60	2 nf	SIB RCMI/3D	Non	SG 44 % (3 a) CLR 73% (3a)	≥ G2 : 5 % / 14%
Turgeon(228) 2014	24	79	50	2,5	VMAT	Gemcitabine ou Cisplatine (+-evrolimus)	SS=71% (3 ans) SG= 61% (3ans)	Aigue 4%
Buelens (222) 2019	204	80	59,8	2,6	RCMI SIB lipiodol	Non	49% (3a) données de 44 patients	2,3% / 12 %
Christodoulou (GemX)(229) 2018	61	78 ≥ 75	52,5	2,62	3D	Gemcitabine + CNA (n= 38)	63,3% (3a)	20%/12% (Toxicité non majorée dans le groupe CNA)

N : effectif ; GI : gastro-intestinale ; U : urinaire ; np : non précisé ; CT : Chimiothérapie ; CNA : Chimiothérapie néoadjuvante ; SIB : boost intégré ; 3D : tridimensionnelle ; RCMI : modulation d'intensité ; VMAT : Volumétrie par arc thérapie.

III.2.6.3. L'acquisition des données anatomiques : Scannographie de planification dosimétrique.

La radiothérapie nécessite une immobilisation parfaite, en décubitus, sur une table de traitement rigide. Ce qui peut être limitant chez les patients âgés où certaines positions peuvent s'avérer incompatibles (pathologies rhumatismales). Les patients ayant une insuffisance respiratoire ou cardiaque tolèrent mal le décubitus. Par conséquent il faut confectionner un système de contention personnalisé et adapté : cales sous les pieds, sous les genoux, matelas de contention en polyuréthane, accessoires (coussins, repose-genoux). L'installation ne doit pas être négligée spécifiquement chez le sujet âgé pour maintenir la position. Il faut donc prévoir un créneau de traitement plus long en considérant le temps d'installation et de traitement.

Le scanner de planification sert à délimiter les volumes cibles à traiter et organes sains à épargner. Pour les cancers de la vessie, les difficultés résident dans les modifications de la vessie selon sa réplétion et les difficultés de repérage du lit de résection peu visible au scanner. Traiter les patients vessie vide paraît le plus reproductible ce qui est moins vrai pour les sujets âgés qui peuvent avoir un résidu post-mictionnel variable (hypertrophie prostatique, prolapsus), ou une sonde urinaire. La scannographie vessie pleine est privilégiée si on effectue un boost limité au lit tumoral pour épargner la vessie saine. Cette stratégie, est moins aisée chez les sujets âgés qui souffrent souvent d'incontinence ou d'impériosité.

Enfin une double acquisition vessie pleine puis vide avec calcul de l'internal target volume (ITV) peut se discuter voire la technique de bibliothèque de plan avec une acquisition supplémentaire à mi-réplétion dans le cadre d'essais cliniques (230).

Une injection de produit de contraste iodé pour opacifier des vaisseaux pelviens est utile pour délimiter les ganglions et surtout le col vésical. Mais les sujets âgés ayant plus fréquemment une insuffisance rénale sont plus souvent contre-indiqués à l'injection de produit de contraste lors du scanner de planification. Dans tous les cas, il faut être vigilant sur les médicaments néphrotoxiques associés, telle la metformine par exemple (polymédication du sujet âgés).

1) La définition des volumes cibles

Deux volumes recevant des doses totales différentes peuvent être délinéer :

- Le volume cible anatomoclinique haut risque, qui recevra une dose totale correspondant à 60 à 65 Gy. Ce volume comprend classiquement la vessie en totalité (avec ou sans la prostate si le col ou l'urètre prostatique sont envahis), ainsi que toute extension tumorale extra-vésicale visible. Dans le cadre d'essais cliniques, afin d'épargner la vessie saine, ce volume peut concerner uniquement le lit tumoral (231). Le lit tumoral étant quasiment indétectable sur le scanner, l'irradiation partielle du lit de résection nécessite la pose de fiduciels lors de la cystoscopie. Ces derniers, permettent un repositionnement précis et doivent être validés dans des études (BioXmark®, lipidol, Visicoil) (231,232) (*Figure 16*).

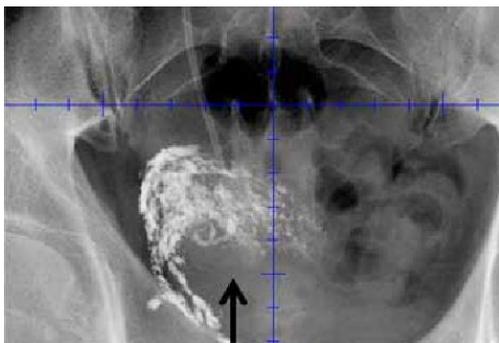


Figure 16 Un exemple de marquage au Lipiodol

Source : J. Freilich et al. Journal officiel de la société brésilienne d'urologie.

- Le volume cible anatomoclinique pelvien, prophylactique, recevra une dose totale d'un équivalent à 45 Gy. En cas de tumeur du col ou du trigone seront inclus la prostate et l'urètre prostatique chez l'homme, l'urètre pelvien et le sphincter de la vessie chez la femme. Il comprend en plus du volume haut risque, les aires ganglionnaires ilio-obturatrices et hypogastriques. Si un ganglion est atteint, les volumes d'irradiation du pelvis doivent être étendus aux aires iliaques primitives. Un boost à 65 Gy se discute sur les aires ganglionnaires

atteintes. Toutefois l'irradiation ganglionnaire prophylactique demeure contestée, d'autant plus chez le sujet âgé. Une série chirurgicale retrouve chez des patients cT2N0, des métastases ganglionnaires pelviennes dans 24% des 118 patients considérés éligibles à la préservation dont 36,4% de ces patients se sont révélés de stade pT3 à pT4 sur la pièce de cystectomie (233). Dans l'étude de Goldsmith incluant 315 patients, ce taux était de 26%, avec des localisations essentiellement obturatrices (17%), iliaques interne ou externe (15%) ou commune (12%). L'atteinte pré-sacrée était rare (3%) (234). Une étude randomisée monocentrique de 230 patients a comparé une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes à 45 Gy à une irradiation de la vessie seule (65Gy). Sur 5 ans de suivi médian, il n'y avait pas de différence significative en rechute locorégionale et ganglionnaire ainsi qu'en survie globale et sans maladie entre les groupes. Cependant l'irradiation ganglionnaire a provoqué plus de toxicité aiguë de grade 3 et 4 (235). Une petite série (n=60) de Arafat et al retrouve des résultats similaires avec un groupe traité sur la vessie et le pelvis à 44 Gy avec boost sur la vessie de 20 Gy comparé à l'irradiation à 64 Gy de la vessie seule. Dans le bras vessie seule, le control local n'était pas compromis et les toxicités aiguës pelviennes ont été réduites (236).

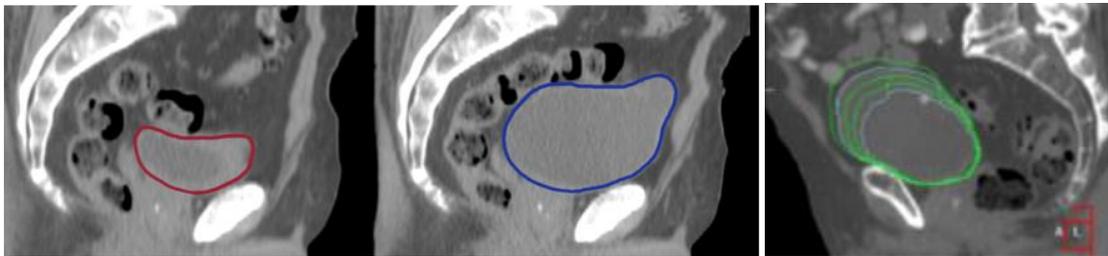


Figure 17 Les volumes vessie vide, vessie pleine et états de réplétion vésicale

Source : Yee Pei Song et al, Nature Reviews Urology. 2019

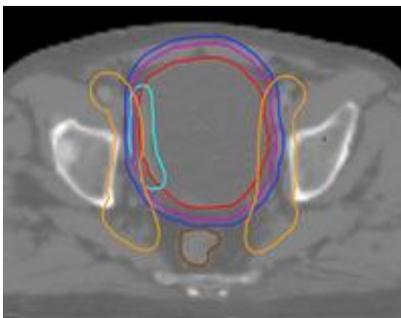


Figure 18 Le volume vessie avec boost sur le lit tumoral (bleu clair)

Source : Vedang Murthy et al, ASTRO 2015

2) Une technique d'irradiation qui évolue

L'irradiation standard emploie une technique conformationnelle tridimensionnelle avec quatre faisceaux quotidiens (photons de 10 mV) (Figure 19).

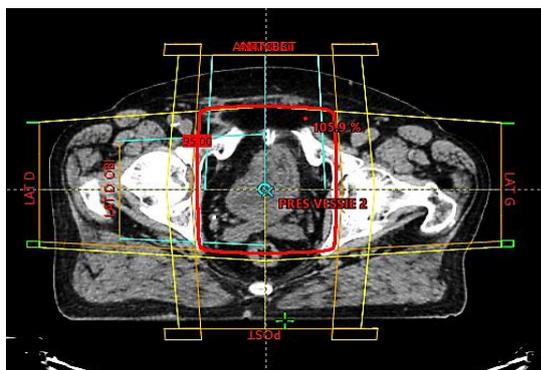


Figure 19 Des faisceaux d'irradiation, technique conformationnelle tridimensionnelle

Source : Service de radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou.

La technique plus récente est l'irradiation avec modulation d'intensité (RCMI) (Figure 20-21). La dose délivrée par chacun des faisceaux est inhomogène et modulée pour administrer une dose plus élevée à la tumeur cible tout en réduisant la dose aux tissus sains (Figure 20-21). Elle n'est pas encore recommandée en pratique dans cette indication par manque d'études suffisantes, mais peut être indiquée dans certaines situations complexes. L'étude de phase II IMPART, chez des patients avec atteinte ganglionnaire, a montré que la technique était faisable avec un profil de tolérance acceptable (5% de toxicité grades 3 et 4) (237). Il y avait même un bénéfice en contrôle local et en survie globale à 5 ans comparé aux patients avec atteinte ganglionnaire traité par chirurgie. Sherry et al (2019) montrent que l'arc thérapie dynamique (VMAT) limite l'irradiation des organes à risques en comparaison à la radiothérapie tridimensionnelle. Une série a montré la supériorité de RCMI pour protéger l'intestin grêle, le rectum et la vessie. Les V40 (volume irradié à 40 Gy), V45, V50, V55 et V60 sont réduits d'au moins 50% ($p < 0,0001$) avec cliniquement moins de toxicité (238). La RCMI est employée dans les protocoles de préservation vésicale avec des résultats favorables (239). En 2017 Block et al, ont mené une étude rétrospective sur 2527 patients traités de 2004 à 2013 ; 467 (18,5%) ont été traité en RCMI. La RCMI a amélioré la survie globale en analyse univariée ($p=0,03$) et multivariée (HR= 0,85 ; IC95% : 0,75-0,97 ; PZ0,02) comparée à une technique tridimensionnelle (240).

En 2018, une série de 26 patients d'un âge médian de 77 ans a montré des résultats satisfaisants en termes de récurrence locale, de survie globale et de toxicité avec l'irradiation partielle de la vessie en RCMI. (241) Hafeez et al ont proposé une escalade de dose à 70 Gy sur le lit tumoral avec une toxicité acceptable (242). Chez les sujets âgés, une étude rétrospective montre l'efficacité et la bonne tolérance de la radiothérapie hypofractionnée en RCMI (228).

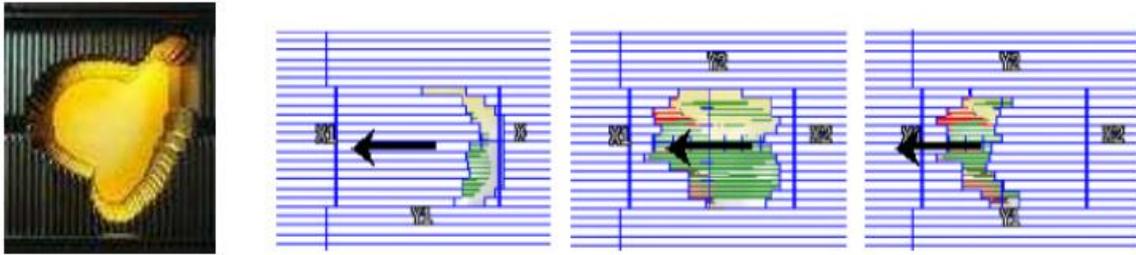


Figure 20 Un collimateur multilames avec mouvement des lames plombées intra-fraction.

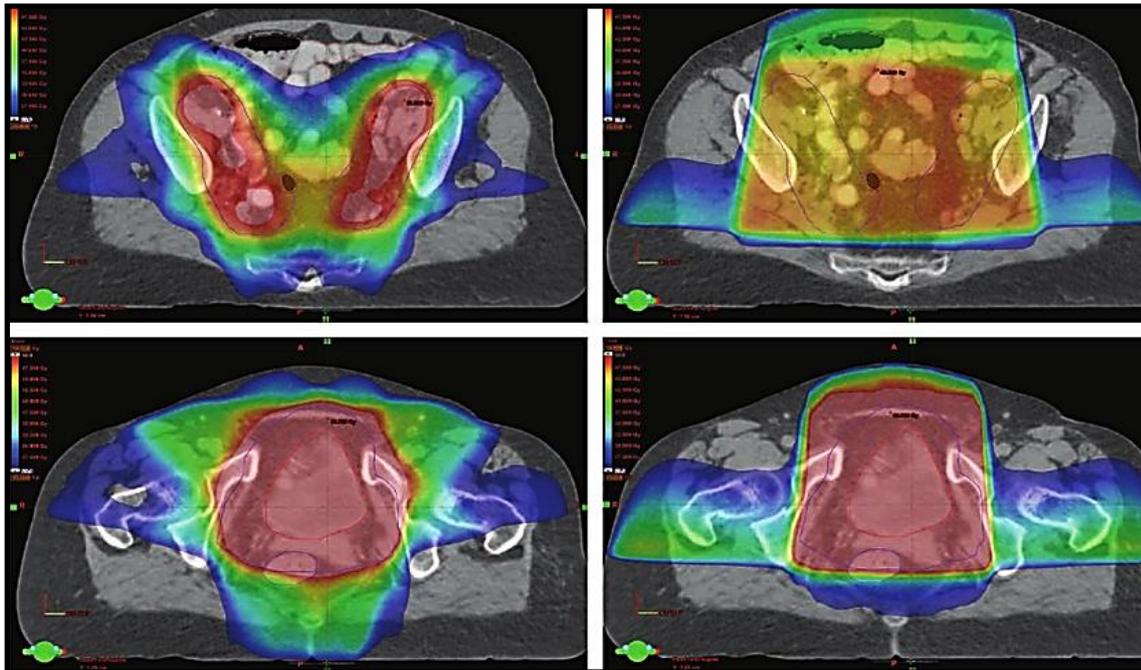


Figure 21 La technique d'irradiation en modulation d'intensité (gauche) versus tridimensionnelle (droite).

3) Le positionnement et le contrôle pendant le traitement

La précision du repositionnement des patients est majeure pour la qualité de la radiothérapie, notamment en RCMI. Le contrôle de la position du patient sous l'accélérateur est réalisé par un dispositif d'imagerie équipant l'accélérateur, soit par imagerie bidimensionnelle de haute (MV, image portale) ou de basse énergie (kV) avec recalage sur l'os, soit par imagerie tridimensionnelle (tomographie conique ou scanographie de haute énergie CBCT) avec un recalage sur les tissus mous qui permet une vérification de la réplétion et du mouvement des organes (vessie et rectum). On recommande un contrôle des images les 3 premiers jours de traitement puis une fois par semaine. Un CBCT quotidien est recommandé pour le boost. La radiothérapie adaptative permet une adaptation de la dosimétrie à chaque fraction selon le positionnement des volumes cibles et organes à risque. Les progrès de la radiothérapie adaptative permettront de réduire les marges d'incertitudes des volumes cibles qui actuellement sont comprises entre 1,5 à 2,5 cm (PTV). Murphy et al (243) et Foroudi et al (244) ont montré que 16 % des patients présentaient une vessie en dehors du volume traité et que dans 5,5% des fractions le CTV n'était pas totalement couvert. Les approches « plan of the Day » employant une bibliothèque de plans avec sélection du plan le plus adapté à chaque séance et A-POLO (PTV ajusté à la réplétion vésicale) ont montré leur intérêt dans quelques séries prospectives (383). L'émergence de L'IRM-Linac pour modéliser les variations du volume vésical intra-fraction est une approche prometteuse. L'IRM permet une meilleure

discrimination des tissus mous et n'expose pas aux rayons X comparé au scanner et à la radiographie. Présentée à l'ESTRO 2020, une étude anglaise sur 5 patients a montré la faisabilité de la radiothérapie adaptative online intra-fraction par l'IRM (45 min de temps total de traitement). La couverture des volumes cibles n'a pas été compromise (245). Des essais de phase II en cours évaluent la radiothérapie adaptative au moyen de CBCT avec des protocoles hypofractionnés ou d'escalade de dose, y compris chez les patients âgés et inopérables (223,246).

4) Une optimisation logistique chez les sujets âgés

Le rythme d'une radiothérapie en fractionnement classique a un impact non négligeable chez les sujets âgés. Le transport peut dépendre : de tiers (famille), de la prise en charge par l'assurance-maladie ou de la disponibilité des transports publics. Dans une enquête hollandaise, une distance de plus de trente-cinq kilomètres entre la résidence du malade et le service de radiothérapie affectait le traitement chez les patients âgés porteurs d'un cancer pulmonaire. Par ailleurs, le pourcentage de ces derniers recevant une radiothérapie diminue de 48 à 28 % en fonction de l'âge. Le week-end n'est souvent pas un repos suffisant pour les patients âgés car il est souvent dédié aux activités avec l'entourage. L'hospitalisation pendant le traitement ne doit s'envisager que si nécessaire car elle prive le patient de son environnement, avec un risque de syndrome de glissement (247). L'évaluation gériatrique en amont permet la mise en place d'aides adaptées pour maintenir le patient au domicile dans de bonnes conditions durant le traitement. Il est essentiel d'éviter les interruptions de séances, Sauer et al (181) ont montré l'impact péjoratif d'un traitement incomplet sur la survie spécifique à 5 ans et à 10 ans. Une consultation hebdomadaire avec l'oncologue radiothérapeute permet de veiller au bon déroulement du traitement, sa tolérance et l'adaptation de ces aides.

III.2.7. Des résultats oncologiques comparables à la cystectomie radicale

Les résultats de la radiochimiothérapie sont supérieurs à ceux de la radiothérapie seule. En 2012, un essai de phase III sur 360 patients d'un âge médian de 72 ans avec 82,5 % de stades T2, a montré le bénéfice significatif d'ajouter une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. La survie globale à 5 ans était de 48% versus 35 % sans l'association. Les taux de survie spécifique à 5 ans et 10 ans étaient de 71% et 65% dans le groupe radiochimiothérapie, avec des récurrences majoritairement superficielles et un risque de récurrence invasive à 10 ans de 14%. A 5 ans, 80% des patients avaient une vessie préservée fonctionnelle avec l'association (205).

L'équipe du Massachusetts General Hospital (MGH) fait partie des premières institutions à avoir expérimenté des protocoles de radiochimiothérapie afin de conserver la vessie native. Sur les 348 patients les taux de réponse complète, de conservation de vessie et de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 72%, 71%, et 52%. Les patients répondeurs avaient des survies globales nettement supérieures, ce qui démontre que la réponse histologique au traitement est un facteur pronostique majeur (177). D'où l'intérêt de sélectionner les patients radiochimiosensibles pour les diriger vers la préservation.

Aucun essai randomisé comparant la cystectomie au traitement trimodal n'a pu aboutir. L'essai de phase III Selective bladder Preservation Against Radical Excision (SPARE), qui randomisait les patients entre cystectomie et préservation par radiothérapie a été stoppé par défaut d'inclusion. Pour les 45 patients inclus dans l'étude, les survies étaient similaires avec une meilleure tolérance dans le bras radiothérapie (248).

A stade égal, sur l'analyse de données rétrospectives et de comparaisons appariées avec score de propension, les résultats de la radiochimiothérapie concomitante semblent

comparables à ceux de la cystectomie radicale. Les taux de réponse complète histologique après TMT atteignent 70% à 80%, avec des survies à long terme comparables aux séries chirurgicales modernes.

Les grandes séries de cystectomie radicale rapportent des survies globales à 5 ans de 40 % à 60 % (Tableau 4). Chez les sujets âgés opérés, les taux de survie varient selon le stade tumoral. Dans la série d'octogénaires de Izquierdo et al, les taux de survie spécifique à 1 an étaient de 85,6% pour les pT1, 75,1% pour les pT2 et 42,5% dès le stade pT3 (249). Le pronostic sombre des octogénaires pT3 post-cystectomie suggère qu'une évaluation gériatrique aurait pu les orienter vers une radiochimiothérapie.

Tableau 4 Les survies globales (SG) des grandes séries chirurgicales

Série	Effectif	Stade	SG à 5 ans (%)
USC 2001 (250)	633	cT2-pT4a	48
MSKCC 2001 (251)	181	cT2-pT4a	36
SWOG/ECOG/CALGB 2002 (92)	317	cT2-pT4a	49
Hautman (124)	788	cT2-pT4a	57,7
Madersbacher (252)	507	cT2-pT4a	62

En 2017, Giancarlone, et al ont mené l'analyse rétrospective des 475 patients inclus dans les études prospectives du MGH. Les patients avaient moins de 75 ans en majorité (âge médian 67,3 ans). Le taux de réponse complète était de 75 % à 84% chez ceux n'ayant pas de reliquat avant l'ARCC. Les patients de stade cT2 avaient une meilleure réponse complète que les cT3-T4a (83% vs. 63%, $p < 0,001$). Les taux de survie globale à 5 ans, 10 ans et 15 ans étaient de 57%, 39% et 25%. Les survies globales à 5 ans, 10 ans et 15 ans selon le stade étaient : pour les stades T2 de 65%, 46%, et 29%, pour les T3-T4a de 42%, 26%, et 17%. Les résultats oncologiques sont donc corrélés au stade de la maladie. La méta-analyse de Fahmy et al (2018) sur 57 séries principalement rétrospectives, rapporte pour les stades T2 une survie spécifique à 10 ans de 69 % pour 283 patients traités par TMT comparé à 78,9% chez 443 patients traités par cystectomie radicale ($p = 0,45$). Pour les stades T3 -T4, la survie spécifique était de 43,5% dans le groupe TMT ($n= 233$) et 43,1% ($n= 468$) chez les patients traités par chirurgie ($p = 0,49$). En 2015, Arcangeli et al ont publié une méta-analyse des résultats de 30 séries de patients ($n=10265$) traités par cystectomie radicale (RC) et 29 séries de patients ($n=3131$) traités par radiochimiothérapie (TMT), les survies globales à 5 ans étaient en faveur de l'ARCC (249).

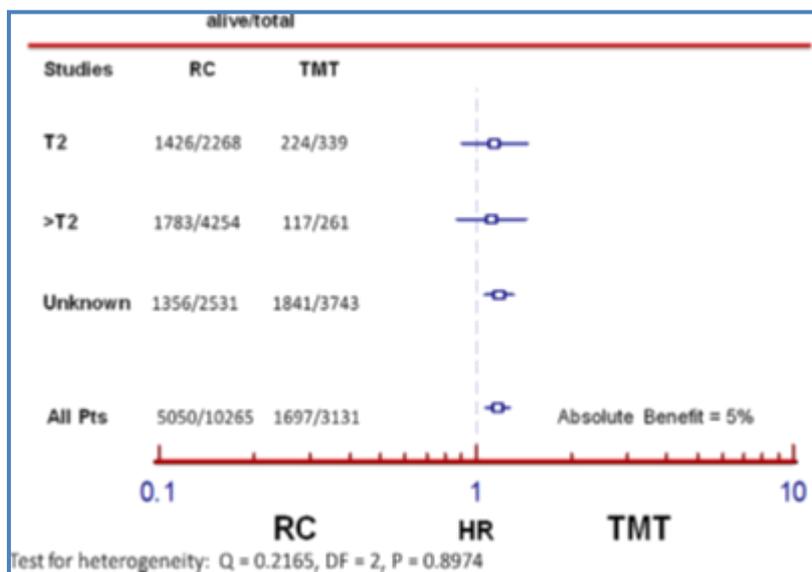


Figure 22 Les HR de survie globale à 5 ans, stade T2 ou >T2 traités par RC ou TMT.

Source : Arcangeli et al (253)

En 2020, une méta-analyse (254), a comparé les données de neuf publications avec un total de 5 721 patients dans le groupe TMT et 48262 cas dans le groupe RC. Il n'y avait pas de différence significative en survie globale à moins de 10 ans (HR = 1,26 ; IC95% : 0,92–1,73 ; P = 0,14) et à 12, 24, 36, 48, 60, et 72 mois. Cependant la survie globale à plus de 10 ans était meilleure dans le groupe chirurgie (HR = 1,34 ; IC95% : 1,18–1,54 ; p < 0,0001). En considérant la survie spécifique, elle n'était rapportée que par 3 études dans cette méta-analyse soit 3 652 patients. Les survies spécifiques étaient meilleures dans le groupe chirurgie (HR poolé = 1,50 ; IC 95% : 1,29–1,76 ; Z = 5,15 ; p < 0,00001 ; OR poolé = 0,52 ; IC 95% : 0,28–0,96 ; Z = 2,07 ; p = 0,04). Il faut garder en mémoire que les patients des séries de TMT étaient plus âgés avec dans le groupe chirurgie un âge médian de 67,4 ans contre 74,3 ans dans le groupe TMT (âges médians plus élevés de 5 à 12 ans dans les séries de TMT), avec des stades plus avancés, un indice de performance moins bon au diagnostic (ECOG) et plus de comorbidités. Les patients des groupes chirurgicaux avaient un score de Charlson majoritairement à 0 (OR poolé = 0,83 ; p = 0,0009) contre des scores à 2 dans les groupes TMT (OR poolé = 1,46 ; p < 0,00001). Hamad et al (2020) ont rassemblé les essais de 2001 à 2017 et retrouvent des résultats comparables entre TMT et RC. Les taux de survie globale à 5 ans de la radiochimiothérapie étaient de 30% (2001) à 75% pour les plus récentes (2017). Les taux de réponse complète étaient respectivement de 85%, 72% et 68% chez les opérables, inopérables et chez les non éligibles aux sels de platine.

A ce jour les données de la préservation de vessie spécifiquement sur les sujets âgés sont limitées à de petites études principalement rétrospectives. Boustani et al ont effectué un recueil rétrospectif multicentrique, comparant la chirurgie au traitement trimodal chez les octogénaires. La radiochimiothérapie a offert des taux de survie comparables à ceux observés dans les séries chirurgicales, la modalité de traitement n'ayant pas eu d'impact sur la survie globale des octogénaires (255). L'analyse poolée des 6 essais prospectifs du RTOG (256), ne retrouve pas de différence en survie entre les plus de 75 ans et les plus jeunes. L'âge médian était de 66 ans avec seulement 17% de sujets de 75 ans ou plus. Miyamoto et al (257) ont analysé les 112 sujets de plus de 75 ans des séries du MGH (n= 475). Les survies spécifiques à 5 et 10 ans chez les sujets âgés étaient de 61,2% et 64,3%, comparés à 68,6% et 61,0% pour les plus jeunes (P Z 0,20). Les taux de réponse complète étaient de 72,3% comparé à

80,2% chez les plus jeunes (P Z 0,25). Il a été montré que les facteurs ayant un impact péjoratif sur la survie spécifique des sujets âgés étaient : le stade tumoral dès T3, une mauvaise réponse à l'induction, des interruptions de traitement sur toxicité.

Tableau 5 Les principales séries de préservation vésicale chez le sujet âgé.

Série	Année	N	Âge Médiane	Stade	CT	RT (Gy)	RC %	SG (an)	SS (an)
Arias(258) [1997]	Rétrosp. (1988–1994)	20	≥70 74	T2–4, N0–1	MVAC (cna) Cddp	65	55	75% (2a) 34% (3a) 27% (5a)	79% (2a) 54% (3a) 43% (5a)
Eapen(259) [1998]	Prosp. (1985–1996)	35	≥75 [75–88]	T1-4, N0–1	IA Cddp	60	93	72% (2a) 34% (5a)	82% (2a) 63% (5a)
Pfister(260) [2000]	Rétrosp.	45	≥65 + fragiles	T1-3, N0	Cddp	50	51	50% (2a)	-
Goffin(261) [2004]	Rétrosp. (1985–2000)	14	≥70 79	T2– T4, N0	Cddp ± 5-FU Cddp ± MCV (ca)	Bras: 52–60 Bras: 24 + 20 (3 Gy bf) bras: 40,8 + 24 (1,6–1,8 bf)	-	45% (2a)	
Tran(262) [2009]	Rétrosp. (1992–2005)	39 3 pts RT seule	≥70 78	T2-4, N0	Cddp ± 5-FU Cddp ± MCV (ca)	Bras : 52–64 Bras : 24 + 20 (3bf) Bras 3 : 40,8 + 24 (1,6–1,8 bf)	77	44% (2a) 30% (5a)	60% (2a) 37% (5a)
Rodica(263) [2009]	Rétrosp. (2005–2007)	34	≥65 79	T2-4, N0	Gem	56,4	3	82% (1a)	-
Clayman(264) [2013]	Rétrosp. (1986–2008)	93	≥75	T2-4, N0	+ MCV (cna) Cddp ± 5-FU Cddp + Taxol	40 + 24– 25 (q or bf) split	67		60% (5a) 56% (10a) 51% (15a)
Turgeon (265) [2014]	Rétrosp. (2008–2012)	24	≥70 79	T2– T3, N0	Gem ± Everolimus + Cddp	50 (2,5Gy q) RCMI	83	69% (2a) 61% (3a)	80 (2a) 71 (3a)
McPherson (266) [2017]	Rétrosp. (2008–2014)	40	≥80 84,5	T2-4, N0-2	Carb 5-FU + MMC Cddp	N= 17: HF 37,5–40 Gy N=23: NFHD 50–65 Gy	-	55% (3a) En faveur groupe NFHD	42% (3a) survie sans récidive locale (NFHD)
Miyamoto (257) [2017]	Rétrosp. MGH (1986–2013)	112	≥75	T2-T4	Varié avec sels de platines	Varié	72	-	61% (5a) 47% (10a)

Boustani(255) [2018]	Rétrosp. (1988-2016)	72	≥80 82,5	T2-4, N0-2	91,7% carb ou Cddp seul 5FU (n=2) Paclitaxel(n=3) Gem (n=3)	60-70 Gy	-	22% (5a)	44% (5a)
K.R. Gergelis(267) [2019]	Rétrosp. (2000-2016)	84	≥70 80,8	T2-4, N0-2	71% CT avec sels de platine	Dose moyenne vessie 64,9 (RCMI N= 69%)		42% (3a) 25% (5a)	56% (3a) 51% (5a)
Hah(268) [2018]	Prosp. (2011-2016)	31	≥ 65	T2-3, N0	Gem (100mg/m ²)	52,5 Gy en 20 sq 3D	81	94% (2a)	73% (2a)

N= effectif ; CT : Chimiothérapie ; RC : réponse complète histologique ; SG : survie globale ; SS : survie spécifique ; retrosp : rétrospective ; prosp : prospective ; CA : chimiothérapie adjuvante ; CNA : chimiothérapie néoadjuvante ; q : séance quotidienne ; bf : bifractionné ; cddp : cisplatine ; Gem : gemcitabine ; MMC : mitomycine ; IA : intra-artériel ; MCV : methotrexate vincristine cisplatine.

Dans les pratiques actuelles, l'European Association of Urology et l'American Urological Association recommandent en priorité la cystectomie chez les patients « fit » et proposent la radiochimiothérapie en option. Aux États-Unis, 78 % des praticiens ont recours au traitement trimodal uniquement chez les « unfit » et plus de 58% ne traitent que 1 à 3 patients par an par radiochimiothérapie. En Angleterre et dernièrement les recommandations américaines du NCCN mentionnent que les patients se voient proposer la radiochimiothérapie au même titre que la chirurgie chez des patients sélectionnés.

Tableau 6 Les principales séries de préservation vésicale, tout âge confondu

Série	Année	Effectif	Stade	CT	Dose (Gy)	RC (%)	SG5ans (%)	CV 5 ans (%)
RTOG 88-02 (269)	1998	91	cT2-T4a	Cddp (CNA : MCV)	39,6 Gy split	75	62	44
RTOG 89-03 (269)	1998	123	cT2-T4a	Cddp (CNA : MCV)	64,8 Gy split	59	49	38
RTOG 95-06 (269)	2000	34	cT2-T4a	Cddp-5FU puis CA	Pelvis 44 Gy vessie 24 Gy pelvis Split bf	67	83	66 (3a)
RTOG-97-06 (269)	2003	47	cT2-T4a	Cddp (CA : MCV)	Vessie 64,8 Gy Split course bf	74	61	48 (3a)
RTOG 99-06 (269)	2009	47	cT2-T4a	Cddp, paclitaxel (CA: Gem- cddp)	Vessie 64,3 Gy Split bf	87	79	69
RTOG 0233 (269)	2013	93	cT2-T4a	Paclitaxel +Vddp ou 5FU + Cddp et CA	Vessie 64,3 Gy Split bf	72- 62	71-75	67-71
Tester(182)	1993	48	cT2-T4a	Cddp	Classique 64 Gy	66	64	-
Chauvet(184)	1998	109	cT2-T4a	Cddp	Classique 55-60gy	70	36	-
Hussain(270)	2004	41	T1-T4	5FU-MMC	55 Gy/ 20 fr	71	36	-

Eapen(208)	2004	200	T2-T4	Cddp- IA	60 Gy/ 30 fr continu	83	48	75
Shipley(271)	2002	190	T2-T4	Cddp	64,8 Gy split	78	54	65
Rodel(171) (378)	2002	289	T1-T4	Cddp ou Carboplatine	50,4 Gy continu	72	50	42
Housset(170) (165)	2001	173	T1-T4	5FU-Cddp	Pelvis 24Gy Vessie 44Gy Split bf	78	66	75
Dunst(178)	2001	139	T1-T4	Cddp		76	47	75
Krause(272)	2011	473	T1-T4	Cddp – 5FU			49	70
James(205)	2012	182	T2-T4	5FU- MMC	55 Gy / 20 fr vs 64 Gy / 32 fr Continu		48	88 (2a)
Kachnic(273)	1997	106	T2– T4a	MCV puis Cddp	39,6 Gy + 25,2 Gy	66	52	
Kaufman(180)	2009	80	T2- T4a	Paclitaxel- cddp	Pelvis 24Gy Vessie 44Gy Split bf		71	56
Efstathiou(274)	2011	348	T2- T4a	Cddp +- FU ou Taxol +- CNA ou CA	Varié	72	T2 = 74% T3/4 = 53%	60
Danesi(173)	2004	77	T2- T4a	CNA 2 MCV (n= 42) Cddp-5FU	Pelvis 51 Gy Vessie 69 Gy bf	90	58,5	59
Zapatero (174)	2012	80	T2-T4	Cddp ou taxol ou Taxol +- CNA	Pelvis 40,8Gy Vessie 64-66Gy Split bf (n=24)		73	83
Tunio (379)	2012	230	T2-T4	cddp	Pelvis 45 Gy Vessie 65 Gy Continu	93	52,9% - 51%	59% - 57%
Rose (275)	2016	265	T2-T4	Varié	Varié	-	-	96
Caffo(193)	2016	190	T2-T4	Gem	Varié	93	59	93
Giacalone(175)	2017	475	T2-T4	Varié	Varié	-	57	71

CT : Chimiothérapie ; RC : réponse complète histologique ; SG : survie globale ; CV : conservation vésicale ; CA : chimiothérapie adjuvante ; CNA : chimiothérapie néoadjuvante ; bf : bifractionné ; cddp : cisplatine ; Gem : gemcitabine ; MMC : mitomycine ; IA : intra-artériel ; MCV : methotrexate vincristine cisplatine

III.2.8. La sélection des candidats à la radiochimiothérapie

En reprenant l'ensemble des séries internationales sur le traitement trimodal, des critères prédictifs d'une réponse favorable à la radiochimiothérapie ont été mis en évidence. Ceux qui ont été retrouvés significatifs et consensuels sont :

- Une maladie à faible volume tumoral (stade inférieur à T3)
- Une tumeur unifocale
- L'absence de reliquat avant radiochimiothérapie. Une RTUV de second look doit être réalisée en cas de doute sur la qualité de résection. La qualité de résection des tumeurs du col ou du trigone serait moins bonne avec un pronostic moins favorable pour la préservation.
- L'absence de CIS
- L'absence d'hydronéphrose

- Taille tumorale inférieure à 5 - 6 cm (quoiqu'il n'existe pas de taille seuil), avec une base d'implantation \leq 3 cm
- Une histologie non papillaire
- Une réponse complète à la cystoscopie à mi-traitement.

L'implémentation de biomarqueurs prédictifs d'une radio-chimio-sensibilité, est une voie de recherche pour sélectionner les patients.

III.2.9. Une tolérance et des résultats fonctionnels favorables

Sur la population générale, la qualité de vie évaluée par des auto-questionnaires et des échelles, est significativement meilleure sur le plan digestif, urinaire, social et sexuel en comparaison à la chirurgie. La fonction vésicale est satisfaisante pour 57% à 82 % des patients traités. Les principales toxicités sont hématologiques (thrombopénies) et uro-digestives. L'analyse poolée des séries du RTOG rapportent des toxicités tardives de grade 3 ou 4 génito-urinaires et digestives de 5,7 % et 1,9 % respectivement (276). Kimberley S Mak qui a comparé la qualité de vie entre les deux modalités retrouve une amélioration de la qualité de vie, physique, sociale, émotionnelle, des fonctions cognitives et moins de complications digestives (277). Une étude anglaise (2018) incluant 673 patients du Department of Health rapporte respectivement entre 1 et 5 ans après chirurgie 88% d'insatisfaction sexuelle contre seulement 11% et 17% après radiochimiothérapie et radiothérapie seule (277).

En comparaison, Krajewski a rapporté après chirurgie 24 % de complications de stomies, 27% d'insuffisance rénale, 24 % de troubles digestifs et 24 % d'infections du tractus urinaire (278). Les effets secondaires tardifs sur la fonction vésicale du traitement trimodal sont une baisse de la capacité vésicale chez 3% des patients et des symptômes invalidants qui requièrent dans moins de 2% des cas une cystectomie (171,279). Il a été décrit que l'irradiation de la vessie entière à la dose totale de 60 Gy favorise la rétractation vésicale (fibrose et atrophie) (280).

Une analyse du GETUG (97- 015) sur 53 patients, montre une qualité de vie satisfaisante pour 67 % des patients avec un suivi de huit ans (377). Une série du MGH retrouve une complaisance vésicale normale sans notion de dysurie ni d'anomalie de la capacité vésicale chez 75 % des patients à 6 ans. Concernant la qualité de vie, 85 % des patients n'ont aucun ou peu de symptômes vésicaux, 22 % présentent des troubles digestifs modérés (urgences rectales) et 50 % des hommes décrivent une fonction érectile normale (281). Une toxicité tardive est retrouvée dans 5,7% des cas dont 7% de grade 3. Le taux de toxicité rectale est de 1,9 %, sans toxicité de grade 4 ni de mortalité spécifique (276). Le délai moyen d'apparition post-radiothérapie est de 18 mois pour la toxicité urinaire et de 25 mois pour la toxicité rectale. La durée moyenne des symptômes est de sept mois. Aucun élément probant prédictif de cette toxicité n'a été mis en évidence. Les cystectomies totales pour complications fonctionnelles sont rares : 3 cas parmi les 186 patients de la série de Erlangen (282) et aucune pour les 190 patients dans la série du MGH (271).

Concernant les données sur l'irradiation pelvienne du sujet âgé, les toxicités aiguës sont fréquentes dès 20-30 Gy, se traduisant par une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, un ténesme et des diarrhées. Les complications tardives sont devenues plus rares depuis la radiothérapie avec modulation d'intensité et le perfectionnement de l'IGRT. Pignon (283) a évalué de façon rétrospective la tolérance aiguë et tardive de l'irradiation pelvienne chez le sujet âgé à partir de 9 essais de l'EORTC regroupant 1619 patients (tumeurs utérines, du rectum, du canal anal, de la prostate et de la vessie) et employant une radiothérapie 2D. Les nausées et vomissements, la détérioration de l'indice de performance ont été significativement

plus fréquents chez les plus jeunes. La toxicité du sujet âgé dans la préservation de vessie ne serait pas majorée pour des doses inférieures à 70Gy (284). Lutkenhaus et al ont montré, sur une série de patients âgés ou « unfit », que la taille tumorale a une influence sur les toxicités aiguës uro-digestives. Des tailles de 2, 4, et 6 cm correspondent à un risque de toxicité intestinale de grade ≥ 1 de 45%, 79%, et 94 %, respectivement ($p < 0,01$) et une toxicité urinaire de grade ≥ 3 de 1%, 4% et 18 % respectivement ($p = 0,04$) (227). Les données de tolérance des séries gériatriques de TMT rapportent principalement des effets secondaires uro-digestifs et hématologiques. Des taux de toxicité aiguë de grade 3-4 de 0 à 43 % et de toxicité tardive de grade 3-4 de 0 à 23 %. Les 23 % provenant de la toxicité du schéma intra-artériel de Eapen et al (sacralgies, entérite) en dehors de cette série les taux de toxicité de grade 3-4 vont de 0 à 9 % (265). Chez les plus de 75 ans dans les séries du MGH le taux d'interruption de traitement est similaire aux plus jeunes (20,8% vs. 17,8%, $p = 0,72$), mais les taux d'hospitalisation toute cause confondue (16,8% vs. 9,9%, $p = 0,21$) et d'interruption due à la toxicité aiguë (6,9% vs. 3,0%, $p = 0,33$) sont majorés mais non significatifs (257). Turgeon (285) chez des patients de 70 ans et plus, rapportait une bonne tolérance de la radiothérapie hypofractionnée en RCMI avec la gemcitabine, des taux de toxicité aiguë uro-digestives de grade 2 à 29% et de grade 3 à 4 % y compris sur le plan hématologique. Concernant la toxicité tardive (3 mois) il est décrit 8,2% d'hématurie et de dysurie traitée par dilatation urétrale. Aucun patient n'a décrit de toxicité tardive de grade 3 ou 4 ni de toxicité urinaire tardive de grade 2 ou plus. Une meilleure tolérance chez les sujets âgés traités en RCMI est retrouvée dans les petites séries gériatriques. Hsieh et al ont traité 19 patients d'un âge médian de 80 ans, à la dose de 64,8 Gy avec ou sans chimiothérapie en RCMI en comparant à la dosimétrie 2D. Il n'y pas eu de toxicité aiguë de grade 3 ou plus hormis hématologique (286). Concernant la qualité de vie il n'y a pas de données spécifiquement sur la population gériatrique. Pour Henningsohn et al les sujets de 65 ans et plus traités par radiothérapie seule obtenaient de meilleures fonctions sexuelles comparé à la chirurgie et 74 % d'entre eux avaient une vessie préservée sans symptomatologie urinaire (287).

III.2.10. Les récurrences

III.2.10.1. Les récurrences après cystectomie radicale

D'après les données de la littérature, environ 30% des patients opérés vont récidiver avec une médiane de 1 an (288). Le pronostic des récurrences infiltrantes ou métastatiques est sombre. La récurrence aura lieu dans les 3 premières années dans 86% des cas dont 22 à 38% de récurrence à distance. Le taux de récurrence pelvienne, est actuellement de 5% à 18% (289). Les rechutes du haut appareil urinaire et de l'urètre sont comprises entre 6 et 10 %. Les facteurs de risque de rechute sont le stade tumoral (T3 -T4) et l'envahissement ganglionnaire, définissant la population à haut risque de récurrence (290). Pour diminuer ce risque, différents traitements adjuvants sont en cours d'évaluation : radiothérapie adjuvante avec l'essai GETUG-AFU Bladder-ART (291), radiochimiothérapie dans une phase III dont l'abstract a été présenté par Zaghloul et al lors de l'ASCO 2019 (292) et immunothérapie (NCT02632409 et NCT02450331) (293).

III.2.10.2. Les récurrences après traitement trimodal

Après radiochimiothérapie, environ 25% des patients vont récidiver sur un mode superficiel et pourront être traités de façon conservatrice. En cas de récurrence infiltrante (45%), les patients peuvent avoir recours à une chirurgie de rattrapage (7–15% des cas) ou palliative (RTUV).

Des séries s'accordent sur le fait qu'en analyse multivariée : la multifocalité, le grade, un résidu à mi-traitement et la taille tumorale sont les principaux facteurs de récurrence locale. Une évolution métastatique chez des patients en réponse complète concerne 30% des cas (5 à 39 % selon les séries). Ce risque d'évolution métastatique est directement corrélé au degré d'infiltration tumorale avec un risque à 20% pour les T2 et 80% pour les T3b. Les récurrences du haut appareil urinaire concernent 1 à 15% des cas (294).

III.2.10.3. Quand proposer une cystectomie de rattrapage après traitement trimodal ?

La cystectomie de rattrapage est recommandée si une réponse complète n'est pas obtenue ou en cas de cystite radique invalidante. Les taux médians de cystectomie de rattrapage dans la méta-analyse la plus récente sont de l'ordre de 15 à 20% (279).

Trois études se sont intéressées à comparer la cystectomie première et post-radiochimiothérapie. Les taux de complications post-opératoires globaux sont superposables (295). Les taux de complications varient de 67 à 72% avec un taux de mortalité à 30 jours de 0 à 8,8% (279). Iwai et al ont noté une majoration des complications anastomotiques urinaires (11% vs. 2%, $p = 0,007$) et de complications gastrointestinales (14% vs. 4%, $p = 0,02$) post-radiochimiothérapie (296). Par ailleurs, la dérivation urinaire est majoritairement une dérivation incontinente due aux dommages des tissus pelviens. Les taux poolés de survie sans maladie à 5 et 10 ans après cystectomie de rattrapage étaient de 54,3% et 45,6% (279).

Le pronostic des patients non-répondeurs bénéficiant de la cystectomie de rattrapage est plus péjoratif que les répondeurs. Dunst a retrouvé 16% de survie à 5 ans pour les patients opérés sur résidu tumoral contre 46% chez les répondeurs opérés a posteriori lors de la récurrence (297). Arias et al sur 20 patients âgés de plus de 70 ans rapportaient à 3 ans le décès de tous les patients non-répondeurs (258).

Pour les patients âgés ou à haut risque pour une cystectomie totale, il est aussi possible de proposer une cystectomie partielle en cas de récurrence infiltrante ou de résidu à mi-dose. Initiée au Japon, une stratégie de préservation combinant RTUV, radiochimiothérapie puis cystectomie partielle est toujours d'actualité. En effet, Fumitaka Koga et al rapportaient récemment des résultats favorables sur 19 patients T2-T4N0 après ARCC ayant eu une cystectomie partielle en cas de réponse incomplète (298). Les contre-indications de cette chirurgie partielle après radiochimiothérapie sont la présence de CIS, une extension extravésicale ou du trigone, l'impossibilité d'obtenir des marges saines ou de conserver une vessie fonctionnelle.

III.3. Les perspectives de la radiochimiothérapie.

III.3.1. L'immunothérapie dans les protocoles de préservation.

La radiothérapie peut potentialiser les effets de l'immunothérapie en modifiant le microenvironnement tumoral. Ceci est particulièrement vrai en cas de forte dose par fraction (299). Un essai de phase I récent a évalué le pembrolizumab avec une radiothérapie hypofractionnée (36 Gy en 6 séances). L'étude a été stoppée devant une grande toxicité urinaire de grade 3 et 1 cas une perforation rectale (300).

Plusieurs études sont en cours. L'étude CRIMI 1b-2 évalue la tolérance d'un schéma mitomycine-C et capecitabine associée au nivolumab et / ou à l'ipilimumab (301). Calqué sur le bénéfice de l'immunothérapie après ARCC dans les carcinomes pulmonaires localement avancés (302), le Canadian Cancer trials group va étudier l'ajout du durvalumab en maintenance du traitement trimodal (NCT03768570) (303). L'atezolizumab en maintenance est évalué dans l'essai « Bladder sparing » (304).

Les apports de la nouvelle classification moléculaire pourront guider les patients qui bénéficieront de l'immunothérapie. Le sous-type luminal exprime PD-L1 et CTLA-4 et serait donc susceptible de répondre aux anti-PD-L1, PD-1 et CTLA-4.

III.3.2. Les modulateurs de l'hypoxie.

L'hypoxie tumorale étant un facteur de radiorésistance, des agents ciblant les mécanismes de l'oxygénation et de l'hypoxie ont été développés (305). L'oxygénothérapie hyperbare ou des agents mimétiques de l'oxygène (misonidazole, pimonidazole, etanidazole) ont montré une amélioration du contrôle local dans les cancers avancés du larynx. Concernant les TVIM, le carbogène et le nicotinamide favorisant l'oxygénation principalement par vasodilatation ont montré un bénéfice en contrôle locorégional. Ceci est particulièrement vrai chez des patients exprimant des biomarqueurs de l'hypoxie comme l'anhydrase carbonique IX (CAIX) ou le facteur 1 α induit par l'hypoxie (HIF1 α). L'essai de phase III BCON a évalué le carbogène et le nicotinamide en concomitance à l'irradiation avec un bénéfice notable en survie globale chez les patients exprimant le marqueur de l'hypoxie CAIX (306,307). Dans BCON 333 patients d'un âge médian de 74 ans (51-90), ont été randomisés entre radiothérapie seule et radiothérapie avec carbogène et nicotinamide concomitants. L'actualisation à 10 ans présentée à l'ASCO GU en 2019 retrouve une survie sans récurrence à 5 ans de 41% versus 33% ($p = 0,04$) avec un maintien à 10 ans (27% versus 20%). Une survie globale à 5 ans de 49% contre 40% ($p = 0,068$) et à 10 ans de 32% contre 24% (307). Le rôle des modulateurs de l'hypoxie et des marqueurs doit encore être appuyé par des essais prospectifs. L'identification de nouveaux marqueurs génétiques de l'hypoxie est toujours d'actualité pour sélectionner les patients (308).

III.3.3. L'hyperthermie (41- 44°C).

L'hyperthermie locorégionale générée par des champs électromagnétiques potentialise la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie. L'hyperthermie sensibilise les cellules hypoxiques, renforce l'immunomodulation et inhibe la réparation des lésions radio-induites de l'ADN (309). Le Lancet Oncology (2000) a publié une étude qui a montré un bénéfice en contrôle local et en survie dans les cancers pelviens en association à la radiothérapie (310). Elle est actuellement en cours d'étude dans le cadre des ré-irradiations en permettant d'abaisser la dose totale de radiothérapie.

Dans les TVIM, dès 1991, Matsui et al (310) ont comparé une radiothérapie seule (50 à 70 Gy) à une radiothérapie (40 Gy) avec une irrigation endovésicale (42 à 43°C) contenant de la bléomycine. L'association a obtenu 84 % de réponse complète contre 56 %. Associée à la radiochimiothérapie dans quelques séries, l'hyperthermie a permis une amélioration de l'efficacité, une diminution des taux de récurrences et de mieux protéger la vessie saine (311,312). Ces données sont préliminaires et nécessitent des essais d'un niveau de preuve plus élevé.

IV. L'étude rétrospective

IV.1. L'historique de l'étude

Le protocole d'irradiation hypofractionnée biquotidien (IHF 2SQ), initié par l'équipe française du professeur Martin Housset emploie les doses totales les plus faibles mais de plus fortes doses par fraction (3 Gy) (170,313). Publiée dans le Journal of Clinical Oncology en 1993, une première série de 54 patients de stade T2 à T4 opérables ont bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante bifractionnée en split course en associant le 5-FU et le cisplatine. A 6 semaines de la radiochimiothérapie d'induction 74% des patients étaient en réponse complète histologique dont 22 ont poursuivi la radiochimiothérapie (groupe A) et 18 ont eu une cystectomie (groupe B). Sur ces 18 patients opérés aucun résidu tumoral n'a été retrouvé sur la pièce opératoire. Tous les patients suivant en réponse complète à mi-traitement ont donc bénéficié d'une stratégie de préservation. Seize patients ont connu une évolution métastatique (71% des non répondeurs et 15% des répondeurs). A 3 ans la survie sans maladie rapportée à 62%, était significativement meilleure chez les répondeurs (77%) en comparaison aux non répondeurs (23%). Par contre, il n'a pas été relevé de différence significative en survie entre le groupe des répondeurs ayant complété la radiochimiothérapie et le groupe des répondeurs ayant bénéficié de la cystectomie. Dans l'actualisation sur 120 patients présentée à l'ASCO en 2005, le taux de réponse complète était de 77% et la survie globale à 5 ans de 63 %.

Fabiano et al (2019) ont analysé la mise à jour de la série sur 313 patients traités entre 1988 et 2013 et retrouvaient un taux de réponse complète de 83% à mi-traitement. Une survie globale à 5 ans de 69% avec une vessie préservée à 5 et à 7 ans respectivement chez 69% et 65% des patients. Vingt-deux pourcents des patients ont connu une évolution métastatique à 5 ans.

Cette planification en « split-course », permet d'introduire des pauses programmées qui sont un repos pour le patient âgé. Ceci justifie d'analyser les résultats spécifiquement sur la sous-population des sujets âgés de 75 ans et plus chez qui la prise en charge optimale est toujours imprécise.

L'étude rétrospective qui suit s'attache à évaluer les résultats oncologiques, le taux de préservation de vessie et la tolérance, chez les sujets d'au moins 75 ans, atteints de TVIM à un stade localisé traités par l'équipe de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, initialement basée à Necker puis à Tenon.

IV.2. Matériel et méthode

IV.2.1. La sélection des patients

De Janvier 1988 à décembre 2017, dans les hôpitaux parisiens Necker (de 1988 à 1996), Tenon (de 1996 à 2000) et HEGP (de 2000 à 2017), tous les patients présentant un carcinome urothélial de la vessie, histologiquement prouvé, de stade T2-T3 N0-Nx M0, ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante pour préserver la vessie, ont été inclus dans cette étude. La décision du traitement reposait sur le choix du patient ou la non-éligibilité à la chirurgie radicale. Les patients porteurs d'un autre type histologique que le carcinome urothélial ou d'une TVNIM ont été exclus ainsi que les patients d'un âge inférieur à 75 ans ou ceux n'ayant eu qu'une radiothérapie exclusive.

Le stade tumoral a été défini selon la classification TNM de 2009 (*Annexe 1*). Le bilan initial comportait : un examen clinique, un bilan biologique, une cystoscopie, un scanner abdomino-pelvien parfois complété d'une échographie hépatique, une radiographie ou un scanner thoracique et une évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire avec une urographie intra-veineuse ou un uroscanner. Sur point d'appel clinique, une scintigraphie osseuse pouvait compléter le bilan initial. La cytologie urinaire n'a pas été systématiquement réalisée.

Pour chaque patient, ont été relevés les caractéristiques cliniques et biologiques (âge, indice de performance status, score de Charlson ajusté à l'âge, dilatation des cavités pyélocalicielles, débit de filtration glomérulaire (MDRD), antécédents carcinologiques urothéliaux et histologie (reliquat tumoral après la RTUV diagnostique, présence d'embolies vasculaires ou de CIS) ; ainsi que des facteurs de fragilité gériatriques (polymédication, cognition, autonomie, continence et dénutrition (IMC, albuminémie)). Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers médicaux et techniques.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) a approuvé cette étude. Aucune information ni consentement éclairé n'ont pu être obtenus puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective sur une longue période de temps chez des patients âgés et dont la majorité était décédée à la date du début de l'étude.

IV.2.2. Le protocole thérapeutique

1) La résection trans-urétrale

Tous les patients ont eu une résection trans-urétrale de la vessie à visée diagnostique et thérapeutique. L'objectif était d'obtenir une résection macroscopiquement complète de la tumeur. Si celle-ci n'était pas obtenue ou douteuse une seconde RTUV complémentaire (« second look ») pouvait être proposée.

2) La radiochimiothérapie initiale ou d'induction

La radiothérapie

Tous les patients ont été traités par un accélérateur linéaire délivrant des photons X de 4 à 25 MV. Avant 1996, la technique utilisée était une radiothérapie externe 2D après un repérage sur simulateur. Après 1996, tous les patients ont été traités selon un mode conformationnel 3D avec scanner de dosimétrie.

Le volume d'irradiation a inclus la vessie en totalité et les premiers relais ganglionnaires de drainage (ganglions iliaques internes, externes, obturateurs bilatéraux). Cette irradiation pelvienne était réalisée par une technique dite en « boîte » avec 4 champs orthogonaux, chez un patient en décubitus dorsal. Tous les patients ont été traités vessie vide.

Les limites des champs étaient : limite supérieure au niveau de l'interligne L5-S1 (ou abaissée à l'interligne S2-S3 pour les patients très fragiles), limite inférieure au bord inférieur des trous obturateurs (abaissées au niveau des tubérosités ischiatiques en cas d'atteinte du col vésical ou de l'urètre), marges latérales de 1 à 2 cm en dehors du cadre osseux, limite antérieure 1 à 2 cm en avant de la vessie et limite postérieure 1 à 2 cm en arrière de la vessie.

Était délivrée une dose 24 Gy en 8 fractions de 3 Gy, calculée sur l'isodose 95% couvrant le volume cible, en 17 jours selon un schéma bi-fractionné en split course. Chaque champ était traité deux fois par jour les jours 1, 3, 15 et 17 avec un intervalle d'au moins 4 heures entre deux fractions quotidiennes (*Figure 23*)

En cas de radiothérapie conformationnelle 3D, les volumes cibles et les organes à risque (rectum, intestin grêle, têtes fémorales, sacrum) étaient délinés selon le rapport ICRU 50 64 ou 83. Des blocs personnalisés ou des collimateurs multi-lames étaient utilisés pour réduire la dose aux organes à risque.

La chimiothérapie

Une chimiothérapie intra-veineuse par 5-FU (400mg/m²/jour) et cisplatine (15mg/m²/jour) était administrée concomitamment à la radiothérapie, en perfusion courte de 2 heures les jours 1, 2, 3 et 15, 16, 17 (*Figure 23*). Les jours 1, 3, 15 et 17, la chimiothérapie était débutée 2 heures avant l'une des 2 séances de radiothérapie. Une hyperhydratation et une prophylaxie antiémétique étaient délivrées de façon systématique. L'hémogramme et un ionogramme sanguin avec la créatininémie étaient contrôlés une fois par semaine. Des variations dans le protocole théorique de chimiothérapie pouvaient être décidées en fonction de la tolérance clinique et biologique. En cas de contre-indication au cisplatine, notamment en cas d'altération de la fonction rénale, celui-ci pouvait être remplacé par du carboplatine AUC 2. De même, chez les patients qui présentaient des antécédents cardiovasculaires lourds, un avis spécialisé auprès d'un cardiologue était demandé avant l'administration du 5 FU. Certains patients ont reçu en plus une faible dose d'étoposide (VP16) par voie orale, 50 mg, donné avant la séance de radiothérapie. En cas de contre-indications aux standards, certains ont reçu exclusivement de l'hydrea à 1000mg les jours de radiothérapie.

3) L'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie d'induction et traitements complémentaires

A 6 semaines de la phase d'induction (J1-J3 et J15-J17), une cystoscopie de contrôle était réalisée, avec biopsies profondes du lit tumoral ou bien avec résection d'une tumeur résiduelle, par le même urologue. La cytologie urinaire n'était pas systématique.

La réponse complète histologique était définie par l'absence de cellules tumorales résiduelles sur la pièce de résection et biopsies alentours.

Pour les premiers patients traités entre 1988 et 1995 en réponse histologique complète, les patients étaient dirigés soit vers la cystectomie radicale avec curage ganglionnaire soit vers le complément de radiochimiothérapie. Ce choix n'était pas randomisé et dépendait de l'âge, de l'état général, de la capacité vésicale, du risque de morbidité opératoire et de la préférence du patient.

Aux vues des premiers résultats encourageants obtenus avec l'approche conservatrice, celle-ci a par la suite été proposée à tous les patients en réponse histologique complète. Les patients opérables ont bénéficié d'une évaluation par cystoscopie à mi-traitement. En cas d'absence de cellules tumorales sur la biopsie, le boost sur le volume vésical était réalisé. Les mauvais répondeurs à mi-traitement, considérés résistants à la radiochimiothérapie avaient recours à la cystectomie. Les patients considérés inopérables d'emblée ou refusant la chirurgie n'ont pas eu de contrôle cystoscopique à mi-traitement étant inéligible à une éventuelle chirurgie. Un complément de radiothérapie « boost » à la dose totale de 20 Gy était délivré sur la vessie seule, selon la dosimétrie initialement prévue, en 8 fractions de 2,5 Gy avec deux fractions quotidiennes espacées d'au moins 4 heures aux jours 64, 66, 78 et 80 (*Figure 23*). Ce complément était délivré selon la même technique que l'irradiation pelvienne, avec 4 champs orthogonaux, mais avec inversion des pondérations champs antéro-postérieurs / champs latéraux. Le même protocole de chimiothérapie que celui utilisé lors du traitement d'induction était administré pendant ce complément d'irradiation.

4) Le suivi post-thérapeutique

Les patients ayant eu un traitement conservateur étaient suivis par examen clinique, cystoscopie avec biopsies si besoin, un scanner abdomino-pelvien et /ou une échographie pelvienne tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an et en cas de symptomatologie évocatrice de récurrence loco-régionale ou à distance. La cytologie urinaire n'était pas systématique.

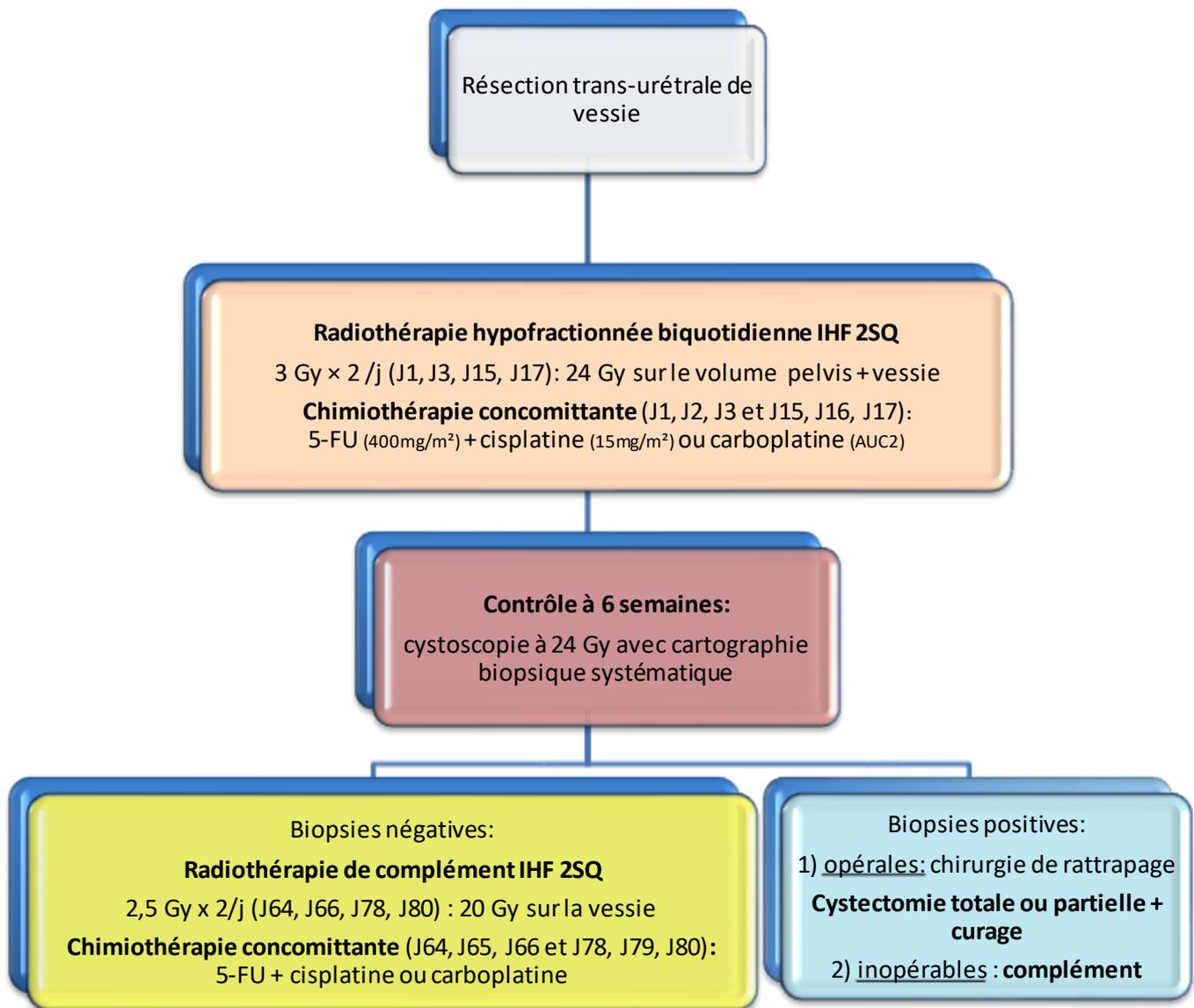


Figure 23 Le protocole de l'étude

IV.2.3. Les critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la réponse au traitement d'induction, la survie spécifique, la survie sans récurrence infiltrante, la survie sans métastases, la survie avec vessie fonctionnelle, la toxicité aiguë et tardive.

Chaque donnée de survie était définie comme l'intervalle de temps en mois entre la date de début de la radiochimiothérapie et la date du premier événement considéré. En l'absence d'événement, les patients toujours vivants à la date des dernières nouvelles étaient censurés.

La survie sans maladie infiltrante était définie comme l'intervalle en mois entre la date de début de la radiochimiothérapie d'induction et la date du premier événement (récurrence sous forme de TVIM, métastases ganglionnaires pelviennes ou lombo-aortiques, métastases viscérales) et en l'absence d'événement, la date des dernières nouvelles ou du décès quel qu'en soit la cause.

La survie sans métastase était définie comme l'intervalle en mois entre la date de début de la radiochimiothérapie et la date du premier événement (récurrence métastatique, incluant métastases viscérales ou ganglionnaires) et en l'absence d'événement, la date des dernières nouvelles ou du décès quel qu'en soit la cause.

La survie avec vessie fonctionnelle était définie comme l'intervalle en mois entre la date de début de la radiochimiothérapie et la date du premier événement (cystectomie totale quelle qu'en soit la cause, toxicité vésicale de grade > 2 ou récurrence : locale infiltrante, ganglionnaire ou métastases à distance) et en l'absence d'événement, la date des dernières nouvelles ou du décès quel qu'en soit la cause.

La toxicité aiguë était définie comme l'apparition d'effets secondaires dans les 3 mois suivants le début de la radiothérapie. Au-delà de ce délai, la toxicité était considérée comme tardive. La toxicité aiguë a été évaluée selon l'échelle du Common Terminology Criteria For Adverse Events version 4 (CTCAE v4.0) et la toxicité tardive, à plus de 3 mois, selon l'échelle du RTOG/EORTC.

IV.2.4. L'analyse statistique

La survie globale a été analysée par la méthode de survie classique. Les courbes de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Logrank. Afin d'évaluer l'effet des covariables, un modèle de Cox a été fait. La proportionnalité des risques a été vérifiée par la méthode des résidus de Schoenfeld. Les résultats sont présentés par le hazard ratio associé à son intervalle de confiance à 95%.

Les autres critères ont été analysés par la méthode adaptée aux risques compétitifs. Dans ces analyses, le décès est considéré comme le risque en compétition. Les courbes d'incidence cumulée ont été estimées par la méthode de Kalbfleish et Prentice et comparées par le test de Gray. Afin d'évaluer l'effet des covariables, un modèle de Fine and Gray a été fait.

Les variables incluses dans l'analyse multivariée sont les variables ayant une p-valeur inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée.

Variables	Total n = 85 patients	Opérables n= 67	Non opérables n=18
Genre			
Homme	64 (75,3%)	52 (77,6%)	12 (66,8%)
Femme	21 (24,7%)	15 (22,3%)	6 (33,3%)
Age (an)			
Age moyen hommes	81	79	85,2
Age moyen femmes	82	80	83,3
Min - Max	75,3-92,2	75,3 - 88	77,6 – 92,2
Médiane [1 ^{er} Q / 3 ^{ème} Q]	80,4 [77,7 / 83,4]	80	86
Moyenne +/- Ecart-type	81 +/- 3,9	80 +/- 3,2	85 +/- 3,1
>75ans et < 85ans	71 (83,5%)	63 (94%)	8 (44,4%)
<80	35 (41%)	32 (92,5%)	3 (16,6%)
80-85	36 (42,3%)	31 (46,2%)	5 (27,7%)
>85	14 (16,4%)	4 (6%)	10 (55,5%)
Stade T (Classification 2009)			
T2	78 (92%)	60 (70,5%)	18
T3	7 (8,2%)	7 (8,2%)	0
Présence d'embolies			
0	11 (12,9%)	10 (14,9%)	1 (5,5 %)
Non précisé	73 (86,9%)	56 (83,5%)	17 (94,4%)
	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0
Présence de CIS			
0	9 (10,6%)	8 (12%)	1 (5,5 %)
Non précisé	75 (89,29%)	58 (86,5%)	17 (94,4%)
	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0
Présence Dilatation pyélocalicelle			
0	16 (19%)	12 (17,9%)	4 (22,2%)
Non précisé	66 (80,49%)	52 (77,6%)	14 (77,7%)
	3 (3,5%)	3 (4,5%)	0
Fonction rénale DFG (mL/min/1,73 m²)			
≥ 90	21 (24,7%)	21 (31,3%)	0
≥ 60 et < 90	42 (49,4%)	40 (59,7%)	2 (11,1%)
≥ 45 et < 60	13 (15,2%)	6 (9%)	7 (38,8%)
≥ 30 et < 45	8 (9%)	2 (3%)	6 (33,3%)
≥ 15 et < 30	1 (1,2%)	0	1 (5,5%)
Moyenne	78,2	78,4	52
Min ; max	(18 ;165)	(44 ; 165)	(18 ;60)
Non précisé	9 (10,5%)	8 (12%)	1 (5,5%)
Antécédant TVNIM			
Non précisé	37 (49,33%)	26 (38,8%)	11 (61,1%)
	10 (11,7%)	7 (10,4%)	2 (11,1%)
RTUV initiale			
Nombre de reliquat à la RTUV initiale			
0	56 (69%)	42 (82,6%)	14 (77,7%)
1	25 (30,8%)	22 (32,8%)	3 (16,6%)
Non précisé	4 (4,7%)	3 (4,4%)	1
Nombre de RTUV second look			
Non précisé	17 (20%)	15 (22,3%)	2 (11,1%)
	12 (1,2%)	10 (15%)	2 (11,1%)
Reliquat avant ARCC			
0	63 (76,8%)	49 (73,1%)	14 (77,7%)
1	19 (23,2%)	17(25,3%)	1 (5,5%)
Non précisé	3 (3,5%)	3 (4,4%)	0
Statut pré-thérapeutique			
Non opérables	18 (21,8%)		

Opérables	67 (78,82%) dont 2 refus cystectomie		
Score de Charlson ajusté à l'âge			
Score compris entre :			
0-3	4 (4,7%)	4 (6%)	0
4	4 (4,7%)	4 (6%)	0
5	8 (9,4%)	8 (12%)	0
≥ 6	65 (76%)	47 (70,1%)	18 (100%)
Non précisé	4 (4,7%)	4 (6%)	0
OMS au diagnostic			
0	37 (44%)	37 (55,2%)	0
1	40 (48%)	23 (34,3%)	17 (94,4%)
2	1 (1,2%)	0	1 (5,5%)
Non précisé	5 (6%)	5 (7,4%)	0
Polymédication			
Entre 0 et 4	24 (28,2%)	24 (35,8%)	0
Entre 5 et 9	22 (25,8%)	7 (10,4%)	15 (83,3%)
>10 (polypharmacie excessive)	1 (1,2%)	0	1 (5,5%)
Non précisé	7 (8%)	5 (7,4%)	2 (13,3%)
Total polymédication (seuil > 4)	47 (55%)	7 (10,4%)	16 (88,8%)
Statut Nutritionnel			
Dénutrition	19 (22,4%)	14 (20,8%)	5 (27,7%)
Non précisé	21 (24,7%)	20 (29,8%)	1 (5,5%)
Dénutrition sévère	3 (3,5%)	3 (4,4%)	0
Non précisé	21 (25%)	20 (29,8%)	1 (5,5%)
Total dénutrition	22 (26%)	17 (25,3%)	5 (27,7%)
Troubles cognitifs			
0	62 (73%)	50 (74,6%)	12 (66,6%)
1	2 (2,4%)	0	2 (11,1%)
Non précisé	21 (24%)	17 (25,3%)	4 (22,2%)
Autonomie			
Geste de la vie quotidienne			
1	80 (95%)	67 (100%)	13 (72,2%)
0	5 (5,8%)	0	5 (27,7%)
Non précisé	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0
Incontinence urinaire/sonde			
1	9 (10,6%)	5 (7,4%)	4 (22,2%)
0	68 (80%)	56 (83,5%)	12 (66,6%)
Non précisé	8 (9,4%)	7 (10,4%)	1 (5,5%)

IV.3. Les résultats

IV.3.1.1. Les caractéristiques des patients

De janvier 1988 à décembre 2017, 85 patients présentant un carcinome urothélial infiltrant de vessie localisé, âgés d'au moins 75 ans et ayant reçu une radiochimiothérapie en vue d'une

préservation de la vessie ont été inclus dans l'étude. Le suivi moyen était de 66 mois (2 - 213) et le suivi médian de 63 mois. La population de l'étude était composée d'une majorité d'hommes : 64 (75%) et 21 femmes (25%), d'un âge compris entre 75 et 92 ans, avec un âge moyen de 81 ans (78 – 83).

Soixante-dix-huit patients (91%) avaient une tumeur classée stade T2 et 7 patients (8%) avaient une tumeur de stade T3. Les tumeurs étaient de haut grade selon la classification OMS 2016. La présence conjointe de CIS a été retrouvée chez 9 patients (11%) et des embolies lympho-vasculaires chez 11 patients (13%). Seize patients (19%) présentaient une dilatation des cavités pyélocalicielles (DPC) au diagnostic. La RTUV initiale a été considérée comme macroscopiquement complète chez 56 patients (66%) et 19 patients (22%) avaient un reliquat avant de débiter la radiochimiothérapie.

Le compte rendu d'une évaluation oncogériatrique orientant le patient vers une préservation, n'a pu être retrouvé que chez les 9 patients suivis à l'HEGP à partir de la fin de l'année 2015. Avant radiochimiothérapie, 44% patients avaient un indice de performance de grade OMS 0 (*Annexe 3*), 48% de grade OMS 1 et un seul patient était de grade OMS 2. Dix-huit patients (22%) étaient inopérables en raison de leur âge et leurs comorbidités. Quarante-vingt-dix pourcents des sujets étaient considérés autonomes, ne nécessitant aucune aide dans les actes de la vie quotidienne avec une continence préservée. Seulement 2 patients avaient des troubles cognitifs sévères (maladies neurodégénératives) ; ce statut n'était pas précisé chez 21 patients (25%). On note une dénutrition modérée à sévère dans 26% des cas. Concernant la polymédication, 55% des patients avaient plus de 4 médicaments quotidiens dont 7 patients plus de 10 traitements. Quarante-sept pourcents des patients étaient sous antiagrégant ou anticoagulant témoignant d'une fragilité cardiovasculaire. Vingt-cinq pourcents des patients avaient une insuffisance rénale modérée (DFG MDRD entre 30 et 59 mL/min), 1 seul patient était dialysé au diagnostic. Concernant les comorbidités, 76% des patients avaient un score de Charlson ajusté à l'âge ≥ 6 (*Annexe 2*).

L'ensemble des caractéristiques des patients de l'étude est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7 Les caractéristiques des patients de l'étude

RTUV Résection trans-urétrale de vessie ; ARCC association radiochimiothérapie ; cis carcinome in situ

IV.3.1.2. Les modalités de la radiochimiothérapie

La répartition des patients selon le traitement reçu est indiquée sur le diagramme de flux (*Figure 24*).

La totalité des patients a reçu les 2 premières séries de radiochimiothérapie. Les patients inopérables fragiles ont été traités par 3 séries consécutives de 3 Gy à chaque fraction, soit 4 patients (4,7%). Le champ d'irradiation a été abaissé en S2/S3 pour 18 patients. Dix patients traités avant 1996 (12%) ont été traité par radiothérapie 2D, et 75 patients (88%) selon un mode conformationnel 3D. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante : 29 patients (34%) ont reçu l'association standard avec 5-FU et cisplatine ; pour 36 patients (42%) le cisplatine a été remplacé par du carboplatine en raison d'une fonction rénale altérée, 15 patients (18%) n'ont pas reçu de 5-FU en raison de leurs antécédents cardiaques ; 7 (8%) ont reçu en plus du VP16 oral et 2 patients ont reçu une monochimiothérapie per os par hydrea. Chez 7 patients (8,2%) l'association de départ a été modifiée en cours de traitement (3^{ème} ou 4^{ème} série) en raison de la survenue d'une toxicité : diarrhée de grade 3 (2 patients), angor (2 patients), élévation de la créatininémie (3 patients).

Tableau 8 La répartition de la radiothérapie

	Modalité	Effectif N=85	Fréquence (%)
Nombre séries	2	7	8,2
	3	4	4,7
	4	74	87,1
Dose totale (Gy)	24	7	8,2
	36	4	4,7
	44	74	87,1
Limite haute des champs	L5S1	67	78,8
	S2S3	18	21,2

Tableau 9 La répartition de la chimiothérapie

Chimiothérapie	Effectif N=85	Fréquence (%)
Cisplatine et 5 FU (standard)	29	34,1
Carboplatine et 5 FU	36	42,4
Chimiothérapie modifiée en cours d'ARCC	7	8,2
Cisplatine seul	3	3,5
Carboplatine seul	10	11,8
Hydrea seul	2	2,4
VP16 associé	7	8,2

IV.3.1.3. L'évaluation à mi-traitement et en fin de traitement

Les 67 patients opérables ont été évalués par une cystoscopie avec biopsies systématiques à 6 semaines des 2 premières séries ; 56 (83,5%) patients opérables étaient en réponse complète et ont poursuivi la radiochimiothérapie. Onze patients (12,9%) présentaient un résidu tumoral. Parmi eux, 7 patients ont été opérés : 4 cystectomies totales et 2 cystectomies partielles (dont 1 cas ayant refusé la cystectomie totale) avec curage pelvien. Le geste n'était pas précisé pour un cas. Sur les pièces opératoires on retrouvait : 1 pT4N0, 2 pT3N0, 2 pT2, 1 pT0. L'anatomopathologie n'est pas précisée pour un patient. Tous ont eu une dérivation des urines de type Bricker.

Les 4 patients non-répondeurs ayant refusé la cystectomie ont poursuivi la radiochimiothérapie jusqu'à 44 Gy ; ils étaient en réponse complète à l'évaluation après l'ARCC. Les 18 patients jugés inopérables n'ont pas eu de cystoscopie à mi-traitement et ont poursuivi la radiochimiothérapie avec une évaluation à 6 semaines de la fin du protocole ; 16 (88,8%) étaient alors en RC.

Au total, sur l'ensemble des 78 patients n'ayant pas été opérés, le taux de réponse complète histologique en fin d'ARCC est de 91%.

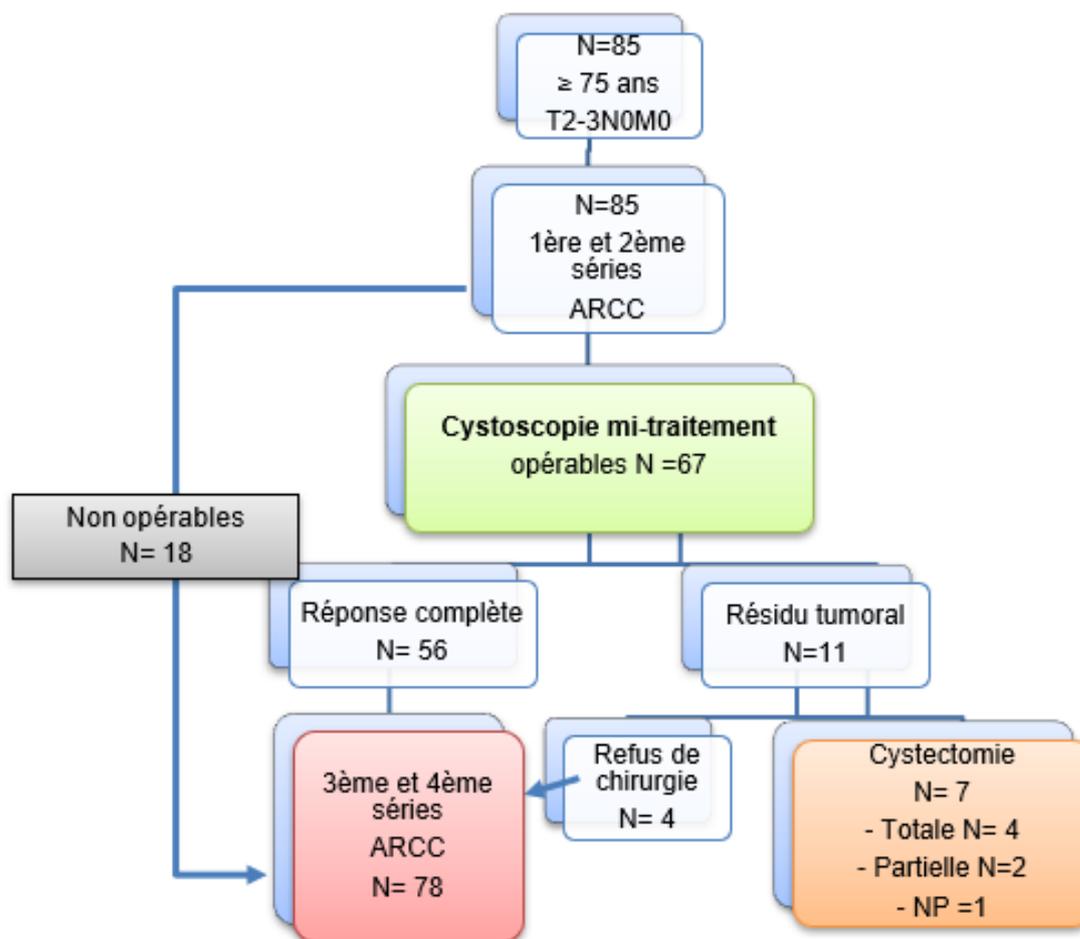


Figure 24 Le diagramme flux

IV.3.1.4. Les récidives

Les récidives sont résumées dans le tableau 10.

Après un suivi médian de 64 mois (2,1 ; 213,5), 31 patients (36,4%) ont présenté une récurrence locale superficielle ou infiltrante, ou à distance. Six patients ont connu 2 récurrences. La rechute intra-vésicale a concerné 19 patients.

La médiane d'apparition d'une récurrence infiltrante ou métastatique est de 19 mois.

Tous les patients ayant présenté une récurrence superficielle ont été traités par RTUV souvent suivie d'instillations de BCG.

Les récurrences infiltrantes vésicales ont été traitées par cystectomie totale dans 3 cas. Les autres patients ont bénéficié d'une RTUV pour refus ou contre-indication à la chirurgie radicale (2 cas), d'une cystectomie partielle (5 cas) ou d'une chimiothérapie en raison d'une extension métastatique synchrone (2 cas).

Parmi les 7 patients ayant un résidu tumoral à mi-traitement et opérés (cystectomie totale ou partielle), 6 ont présenté une récurrence : 1 récurrence vésicale infiltrante et pelvienne, 1 récurrence vésicale non infiltrante et 4 récurrences métastatiques.

Parmi les 4 patients avec un résidu à mi-traitement ayant refusé la chirurgie, un seul a récidivé (évolution métastatique).

Au total, le taux de récurrence infiltrante est de 26,3% chez les répondeurs et de 54,5% chez les non répondeurs.

Tableau 10 Le résumé des récurrences après traitement

		N = 85 patients	
		Effectif	Fréquence (%)
Récidive	Non infiltrante	7	8,2
	Infiltrante	12	14,1
Récidive métastatique		18	21,2

IV.3.1.5. La survie globale

Sur l'ensemble de la population de l'étude, les taux de survie globale à 1, 3, 5 et 7 ans étaient respectivement de 94 % (89,2 – 99,2), 72 % (62,8 – 82,4), 61 % (5,1 – 72,8) et 40 % (29,7 – 53,6) (Tableau 11).

Soixante et un décès ont été recensés pendant la période du suivi avec un taux de mortalité spécifique de 32,1 %. Les causes de décès sont rapportées dans le Tableau 12. Les plus fréquentes étaient hors cancer de vessie (38 patients) comprenant les causes cardiovasculaires (10 patients), puis l'évolution métastatique du cancer de la vessie (18 patients).

En analyse univariée, les facteurs ayant impactés la survie globale étaient : un score de Charlson ajusté à l'âge supérieur ou égal à 6 ($p=0,044$), une DPC ($p=0,042$) d'autant plus si elle était bilatérale ($p=0,025$), et la dénutrition ($p=0,032$). La présence d'un reliquat à mi-traitement était à la limite de la significativité ($p=0,053$). En analyse multivariée, seule la dénutrition restait significative ($p=0,035$). Le statut opérable ou inopérable n'impactait pas la survie ($p=0,92$) (Figure 27).

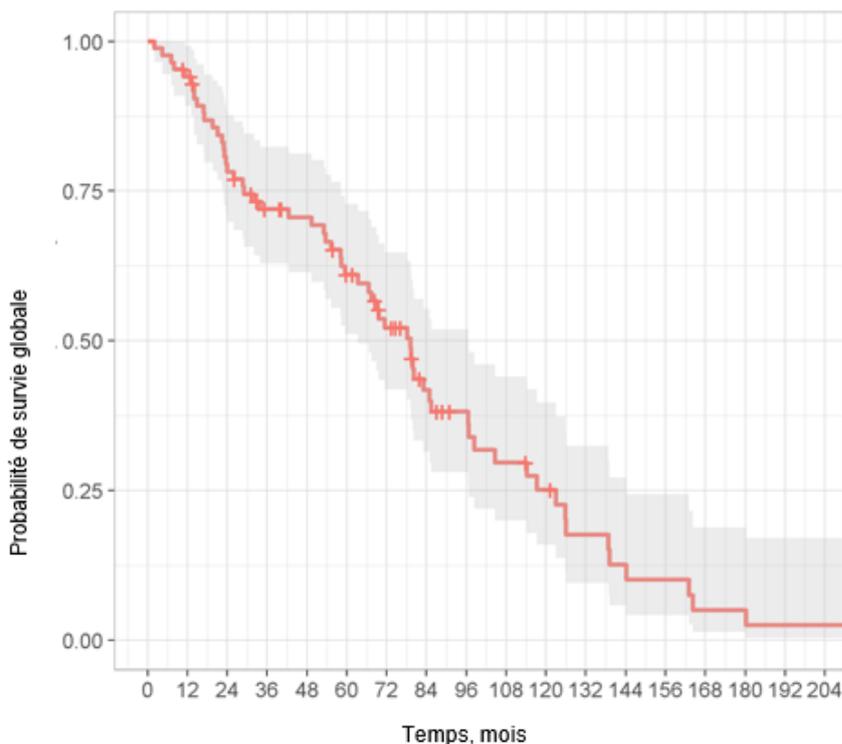


Figure 25 La courbe de survie globale dans l'ensemble de la population

Tableau 11 Les taux de survie globale

Mois	Taux de survie globale	IC 95%
12	94,1%	0,89 – 0,99
36	71,9%	0,62 – 0,82
60	61,0%	0,51 – 0,72
84	39,9%	0,29 – 0,53

Tableau 12 La répartition des causes de décès

Causes décès	Effectif	Fréquence (%)
Cancer de vessie	18	32,1%
Hors cancer de vessie	38	67,8%
Cardiovasculaires	10	17,8%
Cancer autre que vessie	1	1,7%
Cause infectieuse	2	3,5%
Vasculaire cérébrale	1	1,7%
Inconnue mais hors cancer de vessie	24	42,8%
Non précisé	5	5,8%
Mortalité globale	61	71,7%

Tableau 13 L'analyse univariée de la survie globale

Covariable	Modalité	Effectif (N=85)	HR	IC inf	IC sup	Valeur p
Genre	F	21 (24,7%)	---	---	---	---
	M	64 (75,2%)	0,801	0,454	1,412	0,443
Age	<85	71 (83,5%)	---	---	---	---
	≥85	14 (16,4%)	0,982	0,416	2,315	0,966
Opérable	0	18 (21,1%)	---	---	---	---
	1	67 (78,8%)	1,041	0,459	2,361	0,923
SCC ajusté	<6	17 (20,9%)	---	---	---	---
	≥ 6	32 (39,5%)	1,007	0,109	0,972	0,044
	NP	4	---	---	---	---
Polymédication	0	32 (41,0%)	---	---	---	---
	1	46 (58,9%)	0,978	0,564	1,695	0,937
	NP	7	---	---	---	---
Dénutrition sévère	0	61 (95,3%)	---	---	---	---
	1	3 (4,6%)	2,009	0,603	6,693	0,256
	NP	21	---	---	---	---
Dénutrition	0	45 (70,3%)	---	---	---	---
	1	19 (29,6%)	1,989	1,05	3,766	0,032
	NP	21	---	---	---	---
Reliquat avant ARCC	0	63 (76,8%)	---	---	---	---

	1	19 (23,1%)	1,066	0,58	1,96	0,836
	NP	3	---	---	---	---
Reliquat à mi-traitement	0	67 (85,9%)	---	---	---	---
	1	11 (14,1%)	1,962	0,979	3,929	0,053
	NP	7	---	---	---	---
Stade tumoral	2	78 (91,7%)	---	---	---	---
	3	7 (8,2%)	1,305	0,589	2,891	0,512
Embole	0	73 (86,9%)	---	---	---	---
	1	11 (13,1%)	1,128	0,531	2,396	0,754
	NP	1	---	---	---	---
Carcinome in situ	0	75 (89,2%)	---	---	---	---
	1	9 (10,7%)	0,788	0,336	1,849	0,585
	NP	1	---	---	---	---
Dilatation pyélocalicelle	0	66 (80,4%)	---	---	---	---
	1	13 (15,8%)	1,118	0,352	1,936	0,042
	2	3 (3,6%)	4,005	1,188	13,501	0,025
Antécédant de TVNIM	0	38 (50,6%)	---	---	---	---
	1	37 (49,3%)	0,993	0,569	1,734	0,981
	NP	10	---	---	---	---
Chimiothérapie standard versus autres chimiothérapies	1	29 (34,1%)	---	---	---	---
	≠1	56 (65,8%)	1,335	0,777	2,294	0,296

Tableau 14 L'analyse multivariée de la survie globale

Covariable	Modalité	Valeur p	HR	IC inf	IC sup
Dénutrition	1	0,035	2,093	1,054	4,155
Reliquat à mi-traitement	1	0,171	1,782	0,779	4,075
Dilatation pyélocalicelle	1	0,781	0,842	0,25	2,838
	2	0,56	1,848	0,235	14,546

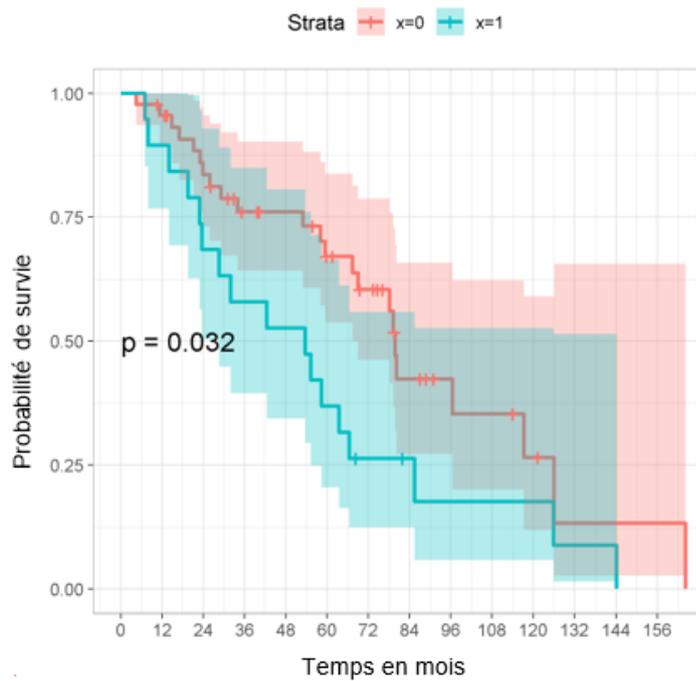


Figure 26 La probabilité de survie en fonction de la variable dénutrition

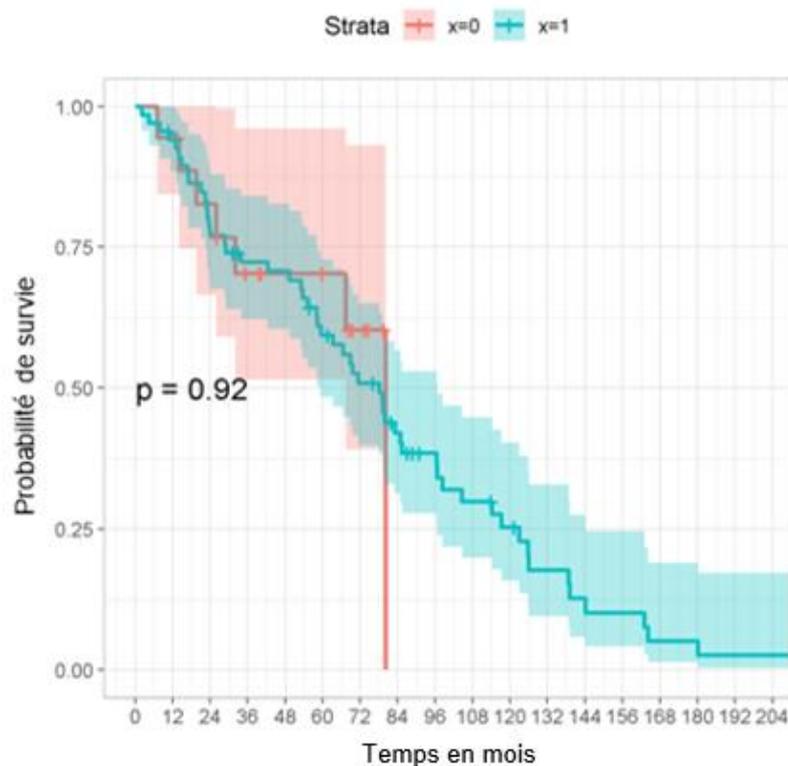


Figure 27 La probabilité de survie en fonction de la variable opérable

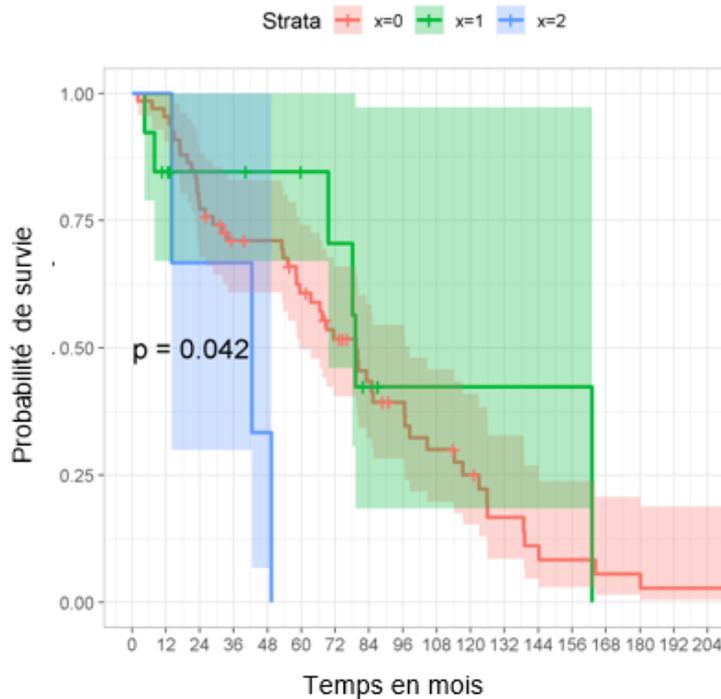


Figure 28 La probabilité de survie en fonction de la variable DPC unilatérale (bleu) bilatérale (vert)

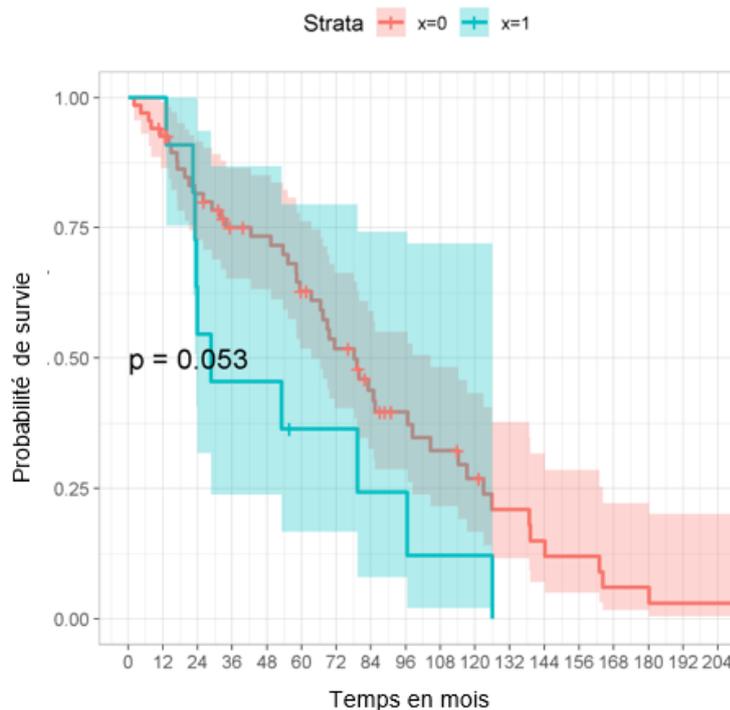


Figure 29 La probabilité de survie en fonction de la variable reliquat à mi-traitement

IV.3.1.6. La survie spécifique

Les survies spécifiques à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 97 %, 82% et 77 %.

En analyse univariée, les facteurs ayant impacté la survie spécifique sont : un score de Charlson ajusté ≥ 6 ($p=0,032$) et la présence d'un reliquat à mi-traitement ($p= 0,008$). En multivariée, seule la présence d'un reliquat à mi-traitement restait significative ($p= 0,023$), (Tableaux 17 et 18).

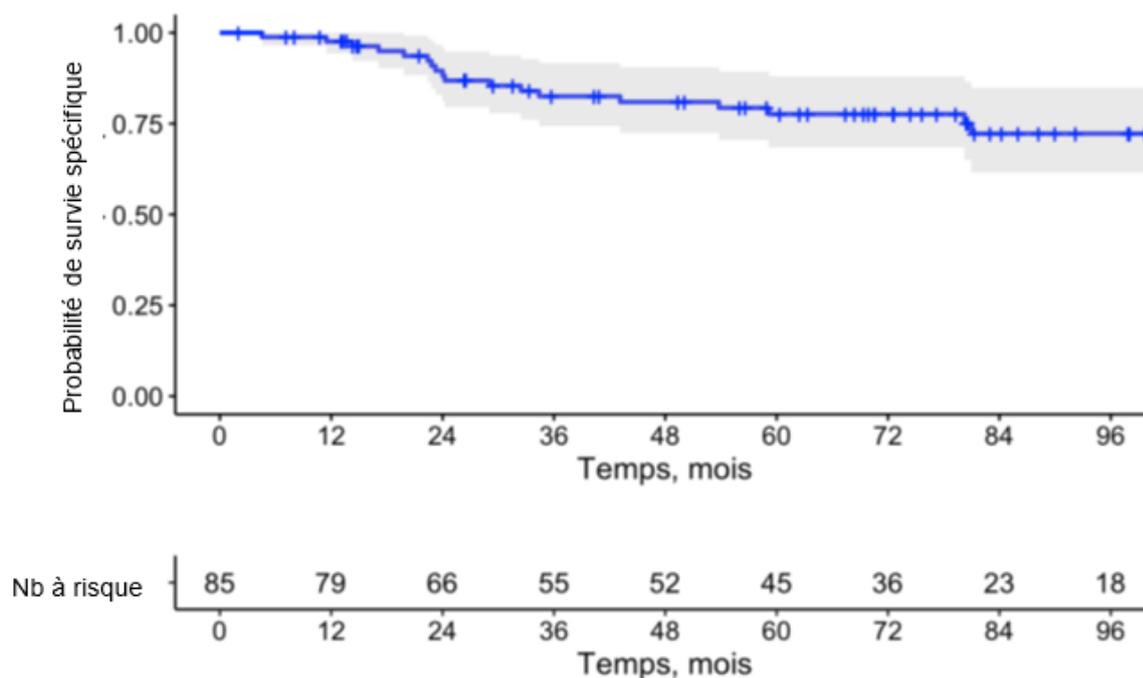


Figure 30 La courbe de survie spécifique

Tableau 15 Les taux de survie spécifique

Délai (Mois)	Survie spécifique (%)	IC 95%
12	97	0,94-1
24	88	0,81 – 0,95
36	82	0,74 – 0,91
48	81	0,72 – 0,90
60	77	0,68 – 0,88

Tableau 16 L'incidence cumulée de décès par cause

Evènement	Année	Taux d'incidence cumulée	IC 95%
Décès par cancer de vessie	1	2,3%	- 0,8 – 5,6
	3	15,9%	7,9 – 23,9
	5	20%	11,1 – 28,9
	7	2,4%	13,7 – 33,1
Décès autre cause	1	4,7%	0,1 – 9,2
	3	12,1%	5 – 19,1
	5	18,9%	10,1 – 27,6
	7	36,5%	24,9 – 48,2

Tableau 17 L'analyse univariée de la survie spécifique

Covariable	Modalité	Effectif (N=85)	Evènement (N=18)	SHR	Valeur p	IC inf	IC sup
Genre	F	21 (24,7%)	7 (38,8%)	---	---	---	---
	M	64 (75,2%)	11 (61,1%)	0,46	0,1	0,18	1,175
Age	<85	71 (83,5%)	18 (100%)	---	---	---	---
	≥85	14 (16,4%)	0 (0%)	0	0,052	0	0
Opérable	0	18 (21,1%)	2 (11,1%)	---	---	---	---
	1	67 (78,8%)	16 (88,8%)	1,938	0,37	0,452	8,309
SCC ajusté	<6	17 (20,9%)	7 (41,1%)	---	---	---	---
	≥6	64 (79,0%)	10 (58,8%)	0,354	0,032	0,137	0,916
Polymédication	0	32 (41,0%)	7 (46,6%)	---	---	---	---
	1	46 (58,9%)	8 (53,3%)	0,822	0,7	0,302	2.24
Dénutrition sévère	0	61 (95,3%)	13 (92,8%)	---	---	---	---
	1	3 (4,6%)	1 (7,1%)	1,269	0,78	0,23	6.996
Dénutrition	0	45 (70,3%)	7 (50%)	---	---	---	---
	1	19 (29,6%)	7 (50%)	2,323	0,11	0,834	6.468
Reliquat avant ARCC	0	63 (76,8%)	14 (82,3%)	---	---	---	---
	1	19 (23,1%)	3 (17,6%)	0,663	0,50	0,193	2.285
Reliquat à mi-traitement	0	67 (85,9%)	12 (66,6%)	---	---	---	---
	1	11 (14,1%)	6 (33,3%)	3,635	0,008	1,397	9.461
Stade tumoral	2	78 (91,7%)	17 (94,4%)	---	---	---	---
	3	7 (8,2%)	1 (5,5%)	0,591	0,62	0,074	4.712
Embole	0	73 (86,9%)	15 (83,3%)	---	---	---	---
	1	11 (13,1%)	3 (16,6%)	1,512	0,52	0,43	5.32
Carcinome in situ	0	75 (89,2%)	16 (88,8%)	---	---	---	---
	1	9 (10,7%)	2 (11,1%)	1,055	0,94	0,254	4.377
Dilatation pyélocalicelle	0	66 (80,4%)	15 (83,3%)	---	---	---	---
	1	16 (19,5%)	3 (16,6%)	0,968	0,96	0,294	3,187
Antécédant de TVNIM	0	38 (50,6%)	10 (58,8%)	---	---	---	---
	1	37 (49,3%)	7 (41,1%)	0,65	0,37	0,254	1,662
Chimiothérapie standard versus autres chimiothérapies	1	29 (34,1%)	6 (33,3%)	---	---	---	---
	≠1	56 (65,8%)	12 (66,6%)	1,179	0,74	0,443	3,136

Tableau 18 L'analyse multivariée de la survie spécifique

Covariable	Modalité	HR	Valeur p	IC inf	IC sup
Genre	M	0,619	0,43	0,188	2,041
Age	≥85	0	0	0	0
SCC ajusté	≥6	0,593	0,36	0,195	1,809
Dénutrition	1	2,336	0,19	0,655	8,337
Reliquat mi-traitement	1	3,272	0,023	1,174	9,12

IV.3.1.7. La survie sans récurrence infiltrante

Les taux de survie sans maladie infiltrante à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 92,8 %, 78,4 % et 71,6 % (Tableau 19).

En analyse univariée, le seul facteur augmentant le risque de maladie infiltrante était une monochimiothérapie par cisplatine comparée à l'association standard 5-FU et cisplatine ($p=0,035$) (Tableau 20).

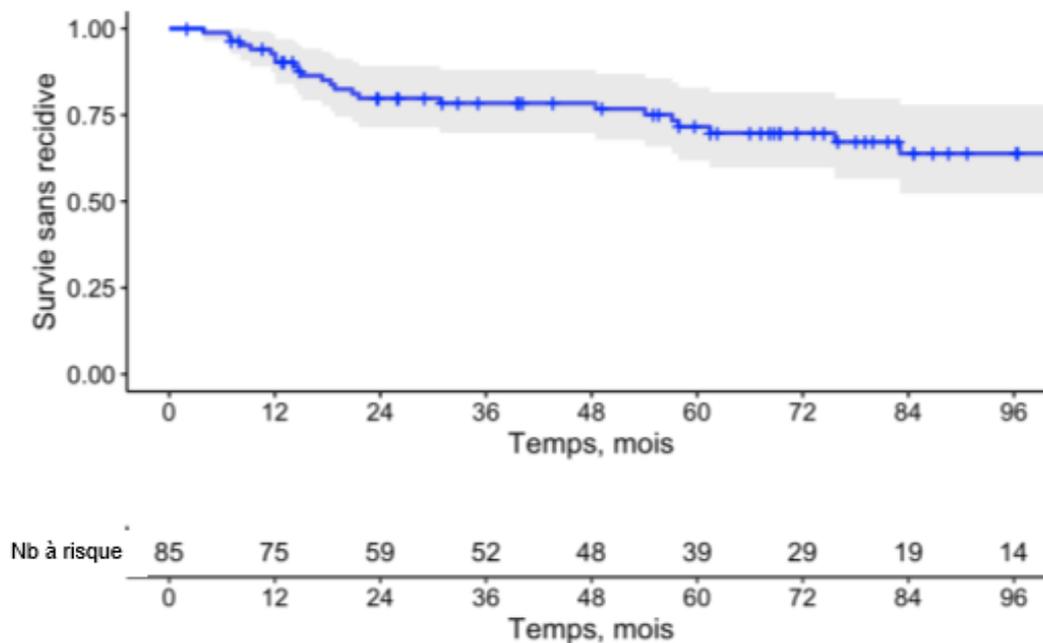


Figure 31 La courbe de survie sans récurrence infiltrante

Tableau 19 Les taux de survie sans récurrence infiltrante

Délai (mois)	Survie sans récurrence infiltrante (%)	IC 95%
12	92,8	0,87-0,98
24	79,8	0,71-0,89
36	78,4	0,69-0,88
48	78,4	0,69-0,88
60	71,6	0,61-0,82

Tableau 20 L'analyse univariée de la survie sans maladie infiltrante

Covariable	Modalité	Effectif (N=85)	Evènement (N=13)	HR	Valeur p	IC inf	IC sup
Genre	F	21 (24,7%)	4 (30,7%)	---	---	---	---
	M	64 (75,2%)	9 (69,2%)	0,715	0,58	0,217	2,355
Age	<85	71 (83,5%)	12 (92,3%)	---	---	---	---
	≥85	14 (16,4%)	1 (7,6%)	0,44	0,44	0,054	3,574
Opérable	0	18 (21,1%)	2 (15,3%)	---	---	---	---
	1	67 (78,8%)	11 (84,6%)	1,374	0,68	0,304	6,207
SCC ajusté	<6	17 (20,9%)	5 (41,6%)	---	---	---	---
	≥6	64 (79,0%)	7 (58,3%)	0,352	0,073	0,112	1,104
	NP	4	1	---	---	---	---
Polymédication	0	32 (41,0%)	7 (63,6%)	---	---	---	---
	1	46 (58,9%)	4 (36,3%)	0,394	0,13	0,118	1,319
	NP	7	2	---	---	---	---
Dénutrition sévère	0	61 (95,3%)	8 (100%)	---	---	---	---
	1	3 (4,6%)	0 (0%)	0	0	0	0
	NP	21	5	---	---	---	---
Dénutrition	0	45 (70,3%)	6 (75%)	---	---	---	---
	1	19 (29,6%)	2 (25%)	0,718	0,68	0,148	3,491
	NP	21	5	---	---	---	---
Reliquat avant ARCC	0	63 (76,83%)	10 (83,3%)	---	---	---	---
	1	19 (23,1%)	2 (16,6%)	0,636	0,57	0,135	2,996
	NP	3	1	---	---	---	---
Reliquat à mi-traitement	0	67 (85,9%)	11 (84,6%)	---	---	---	---
	1	11 (14,1%)	2 (15,3%)	1,082	0,92	0,248	4,73
	NP	7	0	---	---	---	---
Stade tumoral	2	78 (91,7%)	11 (84,6%)	---	---	---	---
	3	7 (8,2%)	2 (15,3%)	1,988	0,35	0,467	8,456
Emboles	0	73 (86,9%)	11 (84,6%)	---	---	---	---

	1	11 (13,1%)	2 (15,3%)	1,257	0,77	0,271	5,829
	NP	1	0	---	---	---	---
Carcinome in situ	0	75 (89,2%)	12 (92,3%)	---	---	---	---
	1	9 (10,7%)	1 (7,6%)	0,719	0,75	0,097	5,356
	NP	1	0	---	---	---	---
Dilatation pyélocalicelle	0	66 (80,4%)	10 (83,3%)	---	---	---	---
	1	16 (19,5%)	2 (16,6%)	0,965	0,96	0,21	4,427
	NP	3	1	---	---	---	---
Antécédant de TVNIM	0	38 (50,6%)	4 (33,3%)	---	---	---	---
	1	37 (49,3%)	8 (66,6%)	2,061	0,23	0,628	6,759
	NP	10	1	---	---	---	---
Chimiothérapie standard versus autres chimiothérapies	1	29 (34,1%)	5 (38,4%)	---	---	---	---
	≠1	56 (65,8%)	8 (61,5%)	0,911	0,87	0,302	2,748
Cisplatine seul	4	3 (3,5%)	2 (15,3%)	5,178	0,035	1,119	23,959
Modification en cours de traitement	3	7 (8,2%)	2 (15,3%)	1,836	0,44	0,39	8,635

Tableau 21 L'analyse multivariée de la survie sans maladie infiltrante

Covariable	Modalité	Valeur p	HR	IC inf	IC sup
Polymédication	1	0,07	0,276	0,068	1,112
Carboplatine 5-FU	2	0,86	1,141	0,262	4,978
Modification	3	0,19	2,882	0,588	14,119
Cisplatine seul	4	0	24,892	5,79	107,026

IV.3.1.8. La survie sans métastase

Au cours du suivi, 18 patients (21,2%) ont présenté une évolution métastatique. Les métastases les plus fréquentes étaient ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques et osseuses. Les taux de survie sans métastase à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 93,9%, 84,9% et 82,9% (Tableau 22). La médiane de survenue de la maladie métastatique est de 14,9 mois (3,7 ; 76,9).

En analyse univariée, les facteurs ayant impacté la survie sans métastase étaient : un score de Charlson à 10 ($p = 0,003$) et la présence d'un reliquat à mi-traitement ($p=0,018$).

En analyse multivariée, on retrouvait la dénutrition ($p = 0,022$) et la présence d'un reliquat à mi-traitement ($p = 0,018$) (Tableaux 23 et 24).

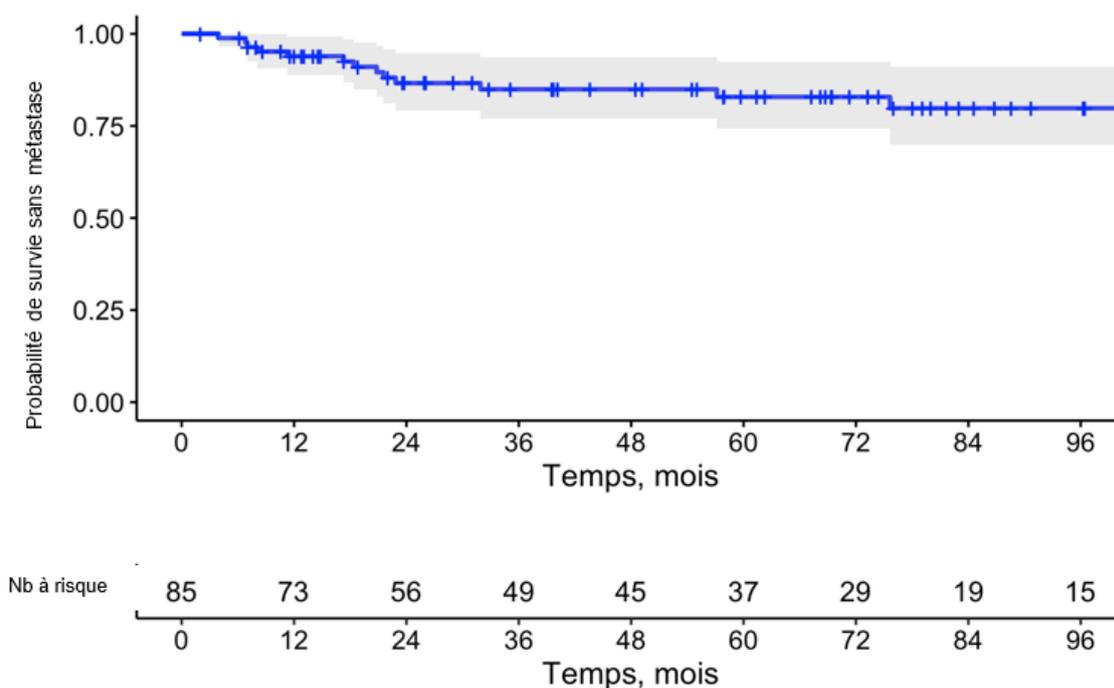


Figure 32 La courbe de survie sans métastase

Tableau 22 Les taux de survie sans métastase

Délai (mois)	Survie sans métastase (%)	IC 95%
12	93,9	0,88-0,99
24	86,6	0,79-0,94
36	84,9	0,77-0,93
48	84,9	0,77-0,93
60	82,9	0,74-0,92

Tableau 23 L'analyse univariée de la survie sans métastase

Covariable	Modalité	Effectif (N=85)	Evènement (N=14)	SHR	Valeur p	IC inf	IC sup
Genre	F	21 (24,7%)	5 (35,7%)	---	---	---	---
	M	64 (75,2%)	9 (64,2%)	0,567	0,31	0,192	1,679
Age	<85	71 (83,5%)	13 (92,8%)	---	---	---	---
	≥85	14 (16,4%)	1 (7,1%)	0,384	0,36	0,049	3,013
Opérables	0	18 (21,1%)	3 (21,4%)	---	---	---	---
	1	67 (78,8%)	11 (78,5%)	0,927	0,91	0,264	3,259

SCC ajusté	<6	17 (20,9%)	4 (28,5%)	---	---	---	---
	≥6	64 (79,0%)	10 (71,4%)	0,714	0,50	0,236	2,164
	10	1 (1,2%)	1 (7,1%)	11,258	0,003	2,228	56,89
	NA	4	0	---	---	---	---
Polymédication	0	32 (41,0%)	7 (50%)	---	---	---	---
	1	46 (58,9%)	7 (50%)	0,707	0,51	0,25	1,995
	NA	7	0	---	---	---	---
Dénutrition sévère	0	61 (95,3%)	12 (92,3%)	---	---	---	---
	1	3 (4,6%)	1 (7,6%)	1,481	0,65	0,268	8,19
	NA	21	1	---	---	---	---
Dénutrition	0	45 (70,3%)	6 (46,1%)	---	---	---	---
	1	19 (29,6%)	7 (53,8%)	2,853	0,055	0,981	8,299
	NA	21	1	---	---	---	---
Reliquat avant ARCC	0	63 (76,8%)	11 (84,6%)	---	---	---	---
	1	19 (23,1%)	2 (15,3%)	0,564	0,46	0,125	2,542
	NA	3	1	---	---	---	---
Reliquat mi-traitement	0	67 (85,9%)	10 (71,4%)	---	---	---	---
	1	11 (14,1%)	4 (28,5%)	2,766	0,018	0,885	8,643
	NA	7	0	---	---	---	---
Stade T	2	78 (91,7%)	14 (100%)	---	---	---	---
	3	7 (8,2%)	0 (0%)	0	0	0	0
Emboles	0	73 (86,9%)	11 (78,5%)	---	---	---	---
	1	11 (13,1%)	3 (21,4%)	2,001	0,29	0,547	7,322
	NA	1	0	---	---	---	---
Carcinome in situ	0	75 (89,2%)	12 (85,7%)	---	---	---	---
	1	9 (10,7%)	2 (14,2%)	1,392	0,64	0,343	5,645
	NA	1	0	---	---	---	---
Dilatation pyélocalicielle	0	66 (80,4%)	11 (78,5%)	---	---	---	---

	1	16 (19,5%)	3 (21,4%)	1,303	0,69	0,361	4,706
	NA	3	0	---	---	---	---
Antécédant de TVNIM	0	38 (50,6%)	8 (57,1%)	---	---	---	---
	1	37 (49,3%)	6 (42,8%)	0,742	0,58	0,261	2,109
	NA	10	0	---	---	---	---
Chimiothérapie standard versus autres chimiothérapies	1	29 (34,1%)	3 (21,4%)	---	---	---	---
	≠1	56 (65,8%)	11 (78,5%)	2,113	0,25	0,598	7,458

Tableau 24 L'analyse multivariée de la survie sans métastase

Covariable	Modalité	HR	Valeur p	IC inf	IC sup
Dénutrition	1	3,526	0,022	1,201	10,346
Reliquat à mi-traitement	1	3,687	0,018	1,256	10,821

IV.3.1.9. La survie avec vessie fonctionnelle

La médiane de survie avec vessie fonctionnelle était de 113 mois IC 95% (97,2 -129,4). Les taux de survie avec vessie fonctionnelle à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 89,2%, 75% et 70,2% (Tableau 25).

En analyse univariée, les facteurs ayant impactés la survie avec vessie fonctionnelle étaient : un reliquat à mi-traitement ($p=0,011$) et les scores de Charlson égaux à 8 ($p=0,02$) et surtout à 10 ($p=0,001$). En analyse multivariée on retrouvait : un reliquat à mi-traitement ($p=0,001$), et des scores de Charlson strictement égaux à 6 ($p=0,048$) et strictement égaux à 7 ($p=0,007$).

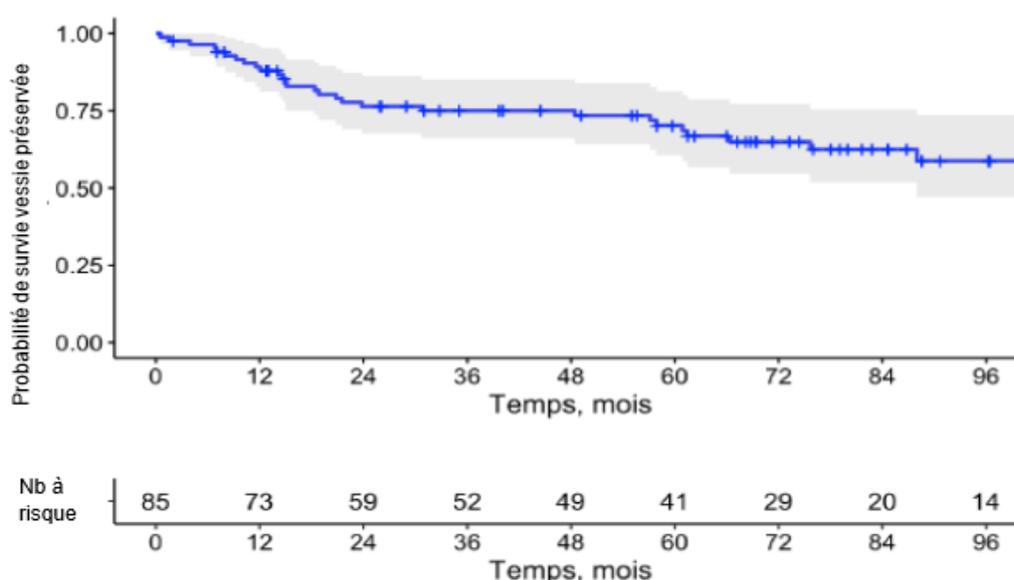


Figure 33 La courbe de survie avec vessie préservée sur la population globale

Tableau 25 Les taux de survie avec vessie préservée

Délai (Mois)	Taux de survie (%)	IC 95%
12	89,2	82,8 - 96,1
24	76,4	67,6 - 86,3
36	75	66 - 85,2
48	75	66 - 85,2
60	70,2	60,6 - 81,4

Tableau 26 L'analyse univariée de la survie vessie préservée

Covariable	Modalité	Effectif total (N=85)	Evènement (N=34)	HR	Valeur p	IC inf	IC sup
Gere	F	21 (24,7%)	8 (23,5%)	---	---	---	---
	M	64 (75,2%)	26 (76,4%)	1,016	0,97	0,443	2,329
Age	<85	71 (83,5%)	32 (94,1%)	---	---	---	---
	≥85	14 (16,4%)	2 (5,8%)	0,273	0,055	0,063	1,185
Opérable	0	18 (21,1%)	5 (14,7%)	---	---	---	---
	1	67 (78,8%)	29 (85,2%)	1,645	0,29	0,655	4,134
SCC ajusté	<6	17 (20,9%)	9 (28,1%)	---	---	---	---
	≥6	64 (79,0%)	23 (71,8%)	0,638	0,24	0,299	1,36
	8	15 (18,5%)	2 (6,2%)	0,121	0,02	0,02	0,713
	9	1 (1,2%)	0 (0%)	0	0	0	0
	10	1 (1,2%)	1 (3,1%)	16,75	0,001	3,362	83,456
	NP	4	2	---	---	---	---
Polymédication	0	32 (41,0%)	16 (53,3%)	---	---	---	---
	1	46 (58,9%)	14 (46,6%)	0,576	0,13	0,284	1,168
	NP	7	4	---	---	---	---
Dénutrition sévère	0	61 (95,3%)	22 (88%)	---	---	---	---
	1	3 (4,6%)	3 (12%)	2,597	0	1,647	4,094
	NP	21	9	---	---	---	---
Dénutrition	0	45 (70,3%)	16 (64%)	---	---	---	---
	1	19 (29,6%)	9 (36%)	1,285	0,53	0,585	2,823

	NP	21	9	---	---	---	---
Reliquat avant ARCC	0	63 (76,8%)	25 (78,1%)	---	---	---	---
	1	19 (23,1%)	7 (21,8%)	0,912	0,83	0,383	2,169
	NP	3	2	---	---	---	---
Reliquat à mi-traitement	0	67 (85,9%)	26 (76,4%)	---	---	---	---
	1	11 (14,1%)	8 (23,5%)	3,376	0,003	1,322	8,624
	NP	7	0	---	---	---	---
Stade tumoral	2	78 (91,7%)	31 (91,1%)	---	---	---	---
	3	7 (8,2%)	3 (8,8%)	1,008	0,99	0,318	3,199
Emboles	0	73 (86,9%)	28 (82,3%)	---	---	---	---
	1	11 (13,1%)	6 (17,6%)	1,77	0,24	0,68	4.607
	NP	1	0	---	---	---	---
Carcinome in situ	0	75 (89,2%)	29 (85,2%)	---	---	---	---
	1	9 (10,7%)	5 (14,7%)	1,773	0,25	0,668	4,705
	NP	1	0	---	---	---	---
Dilatation pyélocalicelle	0	66 (80,4%)	28 (84,8%)	---	---	---	---
	1	16 (19,5%)	5 (15,1%)	0,843	0,74	0,313	2,269
	NP	3	1	---	---	---	---
Antécédant de TVNIM	0	38 (50,6%)	17 (53,1%)	---	---	---	---
	1	37 (49,3%)	15 (46,8%)	0,829	0,59	0,419	1,641
	NP	10	2	---	---	---	---
Chimiothérapie : protocole standard versus autres chimiothérapie	1	29 (34,1%)	11 (32,3%)	---	---	---	---
	≠1	56 (65,8%)	23 (67,6%)	1,254	0,53	0,619	2,541

Tableau 27 L'analyse multivariée de la survie vessie préservée

Covariable	Modalité	SHR	Valeur p	IC inf	IC sup
Age	≥ 85	0,402	0,36	0,067	2,678
Polymédication	1	0,548	0,54	0,226	2,181
Dénutrition sévère	1	1,734	0,054	0,687	4,013
Reliquat mi-traitement	1	3,614	0,001	3,066	109,335
SCC ajusté	≥6	5,656	0,048	1,013	31,577

IV.3.1.10. La toxicité

1) La toxicité aigue

La toxicité de la radiochimiothérapie d'induction (24 Gy)

La toxicité aigüe a pu être évaluée selon l'échelle du CTCAE v4 chez 67 patients (78%) car les données des patients traités dans les années 1990 étaient indisponibles.

La radiochimiothérapie initiale a été bien tolérée, marquée par des toxicités urologiques et digestives de grade 1-2 dans respectivement 62,6% - 1,4% et 14,9% - 7,4% des cas. On note un cas de toxicité digestive de grade 3. Deux patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 1. Il n'y a pas eu d'interruption du traitement ou d'hospitalisation pour cause de toxicité. Il n'y a pas eu de décès iatrogène (Tableau 28).

Tableau 28 La toxicité de l'ARCC initiale (67 patients)

Grade CTCAE v4	Urologique	Digestive	Hématologique	Élévation créatininémie
Non précisé	18	18	18	18
0	24 (35,8%)	51 (76,1%)	65 (97%)	
1	42 (62,6%)	10 (14,9%)	2 (2,9%)	
2	1 (1,4%)	5 (7,4%)	0	
3	0	1 (1,4%)	0	
4	0	0	0	
5	0	0	0	
Total	43 (64,1%)	16 (23,8%)	2 (2,9%)	6 (8,9%)

La toxicité de la radiochimiothérapie de complément (44Gy)

Les principaux effets indésirables rapportés chez les patients ayant eu la radiochimiothérapie complète étaient des troubles fonctionnels urinaires ou digestifs de grade 1 ou 2 et une asthénie transitoire pendant la radiothérapie. Deux patients ont présenté une diarrhée de grade 3 sous 5-FU. Une toxicité hématologique a été relevée chez 4 patients (2 de grade 1, 2 de grade 2 et 1 de grade 3) (Tableau 29).

Chez 7 patients, la chimiothérapie a dû être modifiée pour toxicité. Dans 6 cas, le 5-FU a été mis en cause (4 cas de toxicité digestive avec arrêt ou réduction de dose et 2 cas de

manifestation cardiaque où il a été stoppé). Dans 3 cas le cisplatine a dû être remplacé par du carboplatine pour détérioration significative de la fonction rénale.

Le traitement a dû être interrompu chez un seul patient qui n'a pas pu recevoir la 2^{ème} séance de radiothérapie à J66 à cause d'une hernie étranglée.

Tableau 29 La toxicité de l'ARCC de consolidation (67 patients)

Grade CTCAE v4	Urologique	Digestive	Hématologique	Élévation créatininémie	Cutanée
Non précisé	13	19	18	24	18
0	24 (35,8%)	40 (60,6%)	63 (94%)		64 (95,5%)
1	42 (62,6%)	23 (34,3%)	2 (2,9%)		2 (2,9%)
2	6 (8,9%)	2 (3%)	1 (1,4%)		1 (1,4%)
3	0	2	1		0
4	0	0	0		0
5	0	0	0		0
Total	48 (71,6%)	47 (40,2%)	4 (5,9%)	3 (4,5%)	3 (4,5%)

Les complications de la chirurgie de rattrapage

Parmi les patients opérés à mi-traitement ou à la récurrence, on relève 2 complications post-opératoires : un cas d'embolie pulmonaire et un cas de sepsis sévère ayant entraîné le décès.

2) La toxicité tardive

Les toxicités à plus de 3 mois de la fin de la radiothérapie ont pu être retracées chez 60 à 76 patients. Aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été relevé (Tableau 30).

Les toxicités uro-digestives ont pu être retracées chez 76 patients. Sur plan urinaire, 23 patients (27 %) ont rapporté une toxicité urinaire. Seize patients (18,8%) ont présenté une toxicité de grade 1 et 4 patients (5,2%) une toxicité tardive de grade 2. Trois patients (3,9%) ont présenté une toxicité de grade 3 dont un cas d'hématuries sur vessie radique traitée par électrocoagulation ; une cystectomie a été nécessaire pour vessie radique à 10 et à 15 mois de la fin du traitement pour 2 autres patients. L'un d'eux a développé une sténose urétérale droite avec atrophie rénale.

Au total, on dénombre 4 cas (4,7%) de cystite radique (2 asymptomatiques : pétéchies à la cystoscopie), un cas de sténose urétérale et un cas de sténose urétrale.

Trois patients (3,9%) ont expérimenté une toxicité digestive tardive. Un patient a déclaré une perturbation chronique du transit sans retentissement significatif et 2 patients une rectite radique dont un cas de grade 3 (1,2 %) avec déglobulisation sur rectorragie ayant nécessité une hospitalisation et un traitement par plasma argon.

On note 5 cas d'élévation de la créatininémie à plus de 3 mois de l'ARCC ne nécessitant pas de dialyse.

Sur le plan sexuel, 5 patients ont rapporté une dégradation de leur vie sexuelle post-radiothérapie, dont 4 de grade 1 et un seul cas de grade 2 imputable à un pontage vasculaire dans le cadre d'une artériopathie oblitérante.

Un patient a présenté une fracture spontanée du sacrum à 1 an de la fin du traitement.

Tableau 30 La toxicité après 3 mois de l'ARCC

Grade CTCAE v4	Urologique N= 76	Digestive N= 76	Elévation de la créatininémie N = 60	Sexuelle N= 61
Non précisé	9	9	25	24
0	53 (69,7%)	73 (96%)		56 (91%)
1	16 (21%)	1 (1,3%)		4 (6,5%)
2	4 (5,2%)	1		1 (1,6%)
3	3 (3,9%)	1		0
4	0	0		0
5	0	0		0
Total	23 (30,2%)	3 (3,9)	5 (8,3%)	5 (8,1%)

V. Discussion

V.1. I. Les résultats de la préservation vésicale chez le sujet âgé

V.1.1. La réponse histologique à la radio-chimiothérapie d'induction

Dans notre série, le taux de réponse histologique complète des patients évalués à mi-traitement (n = 67) était de 83,5 % (n=56) et de 91 % (n = 78) en fin de radiochimiothérapie sur l'ensemble des patients. Ces taux sont supérieurs à ceux retrouvés dans les séries gériatriques qui rassemblent généralement les sujets dès 70 et 75 ans et plus. Les taux de réponse complète varient de 51 à 93% chez le sujet âgé (*Tableau 3 et 5*) et de 55 à 93 % tout âge confondu (*Tableau 6*). Mohamed et al, en employant un schéma hypofractionné avec gemcitabine concomitante obtenaient en fin d'ARCC 86% de réponse complète chez les plus de 65 ans (224). Turgeon et al rapportaient un taux de RC à 72% chez 496 sujets âgés (âge médian de 78 ans) dont un quart présentait une hydronéphrose et 50 % une RTUV pré-ARCC incomplète (228). Les schémas hypofractionnés biquotidiens associant du cisplatine ont obtenu des taux de réponse complète de 74 à 79% (173,180). Kaufman et al reprenant le schéma de notre étude (Housset et al), trouvaient des chiffres similaires : 67% de réponse complète à l'induction et jusqu'à 90% après la consolidation (180,314). Mark et al dans 6 séries du RTOG, n'avaient pas mis en évidence de différence entre les sujets de plus de 75 ans et les moins âgés en termes de réponse complète (72% versus 73% ; p = 0,78). Les variations des taux de réponse entre les séries peuvent s'expliquer par les différences dans la sélection initiale des patients, des protocoles employés et la temporalité de l'évaluation (à mi-traitement ou en fin de protocole). Dans la grande majorité des cas, l'évaluation de la réponse comportait une biopsie du lit tumoral parfois complétée d'une cytologie urinaire. Dans notre étude en split-course, les patients opérables étaient évalués à mi-traitement, puis tous les patients bénéficiaient d'une évaluation cystoscopique entre 6 à 8 semaines de la fin du protocole. Les sujets âgés sélectionnés avaient des facteurs favorables de réponse à l'ARCC : 91 % de stade T2, 77 % n'avaient pas reliquat avant de débiter le protocole, 80 % n'avaient pas de DPC et 89 % n'avaient pas de CIS associé.

Le stade tumoral est un facteur prédictif de réponse au traitement d'induction (172–175). Dans la série du MGH, 83% des patients avec une tumeur de stade T2 n'avaient pas de résidu tumoral après l'ARCC d'induction contre seulement 63% des patients avec une tumeur T3 ou T4a (p<0,001) (172). Ceci n'a pas été mis en évidence dans notre série qui comportait seulement 7 patients de stade T3 et aucun de stade T4.

Dans la littérature, le rôle de la qualité de la RTUV semble primordial quoique l'effet de l'âge n'a pas été spécifiquement étudié. Housset et al en 1993 obtenait 77% de réponse complète avec seulement 45 % de RTUV complète avant l'ARCC (170). La mise à jour récente de cette série par Fabiano et al, a montré que l'obtention d'une réponse complète à mi-traitement était corrélée à une RTUV initiale complète, à l'absence d'antécédent de TVNIM, au stade tumoral et à l'absence d'hydronéphrose mais pas à l'âge. Dans l'analyse des essais menés au MGH (n=475) une réponse complète était obtenue pour 84% des patients en résection complète avant de débiter l'ARCC contre 58% chez les patients ayant un reliquat tumoral (p<0,001) (315). Cependant dans les essais de phase III BC2001 et BCON, la forte proportion de patients ayant une RTUV incomplète avant l'ARCC n'a pas empêché des taux élevés de contrôles locaux chez les patients avec un radiosensibilisant ou avec un schéma hypofractionné comparé à ceux n'ayant eu qu'une radiothérapie seule (306,316).

V.1.2. La survie Globale (SG)

Nous rapportons des taux de survie globale très favorables à 2 ans et à 5 ans respectivement de 75,3% et 61%, comparé aux séries gériatriques publiées où les taux varient de 44 à 94,4 % à 2 ans et de 27% à 34 % à 5 ans (*Tableau 3 et 5*). Dans la série de Mohamed et al, déjà évoquée, seule la survie globale à 2 ans (94,4%) était rapportée.

Impact du type de traitement : Dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence d'impact du type de chimiothérapie et notamment du rôle du 5-FU, mais le nombre de patients par sous-groupes étaient faibles et biaisés par les comorbidités (*Tableau 9*). Dans la série de Lee incluant 19 patients âgés de plus de 75 ans ayant une tumeur de stade T2 sauf un, la survie globale à 3 ans était de 60 % sans influence du protocole de chimiothérapie (317). Dans GemX, la SG à 3 ans était de 63,3% chez les plus de 75 ans contre 73,1% chez les plus jeunes (HR 1,04 ; p = 0,068) (318). Sur les principales séries publiées (*Tableau 6*), les taux de survie globale à 5 ans varient de 36 à 83% avec des chimiothérapies variées. Les taux de survie globale à 5 ans issus de la méta-analyse sur l'hypofractionnement varient de 36% à 58% (319). Dans BC2001 et BCON, pour un âge médian de 71 et 73 ans respectivement les survies globales à 5 ans étaient de 41,3% et 40,5% avec un hypofractionnement modéré (216). Pour Fabiano et al avec un schéma hypofractionné et bifractionné, la survie globale était significativement moins bonne chez les patients âgés de plus de 75 ans au diagnostic (p=0,025).

En dehors de l'âge avancé, les facteurs consensuels ayant un impact défavorable sur la SG dans la littérature sont : le stade tumoral et la mauvaise réponse à la radiochimiothérapie d'induction (320–323).

Impact de l'extension tumorale : Les facteurs corrélés à une réponse défavorable incluent une tumeur de plus de 5 cm, la multifocalité, l'hydronéphrose. Par ailleurs, la multifocalité et la présence de CIS sont principalement des facteurs de risque de récurrence (171,324,325).

Dans la série initiale de Housset et al (âge médian à 67 ans), la survie globale à 5 ans était de 51 % avec 30% de stade T3a et 40 % de stade T3b et T4. Dans notre étude, les résultats favorables s'expliquent par une forte proportion de stade T2 (91 %) ; 10,6% présentaient du CIS et 19% une DPC qui avait un effet péjoratif (HR 0,825 ; p = 0,042) notamment si elle était bilatérale (HR 4,005 ; p= 0, 025).

Impact de l'hôte : Dans notre étude, le statut opérable ou non n'a pas impacté la survie globale. Celle-ci était en revanche corrélée au score de Charlson ≥ 6 (HR : 0,33 ; p = 0,044) et à la dénutrition (HR : 1,99 ; p = 0,035). Manig et al ont aussi étudié l'impact du score de Charlson ajusté à l'âge sur la SG. Ils retrouvaient des taux de SG à 5 ans de 67% contre 41% chez les patients ayant un score compris entre 2 et 5 comparé à un score entre 6 et 10 mais non significatif (p = 0,49) (326). Block et al, sur 2,527 patients ont relevé un impact hautement significatif du score de Charlson (p<0,0001) sur la SG. La dénutrition a quant à elle très peu été étudiée. Les quelques données disponibles dans les TVIM étudiaient plus spécifiquement l'impact de la sarcopénie, facteur pronostique dans les séries chirurgicales (327,328). Une série de 28 patients de plus de 85 ans ne retrouvait pas de corrélation entre la sarcopénie et la survie (329). Une série de 94 patients tous âges confondus traités par radiothérapie seule ne retrouvait pas non plus d'impact de la sarcopénie, alors que les index nutritionnels étaient corrélés à une moins bonne survie globale (p = 0,02) (330). En pratique, un score de Charlson ajusté à l'âge supérieur ou égal à 6 ainsi que la dénutrition évaluée par l'IMC et l'albuminémie

pourraient être des indicateurs pronostiques de la survie globale du sujet de plus de 75 ans dans la préservation de vessie.

Impact de la chirurgie ; comparaison avec les séries chirurgicales : Dans notre série un reliquat à mi-traitement pourrait apparaître comme délétère sur la survie globale (HR 1,96 ; $p = 0,053$). Parmi les 7 patients non répondeurs opérés à mi-traitement, 1 seul est vivant à 5 ans contre 41 patients (73,2%) parmi les 56 répondeurs.

Comme mentionné dans les tableaux 3, 5 et 6, les données de survies globales tous stades et tous âges confondus s'échelonnent entre 25% et 83 % à 5 ans pour des patients NOM0 sur le bilan préopératoire avec un impact pronostique fort du stade T. Concernant l'âge en lui-même, Leveridge et al sur 3320 patients cystectomisés stratifiés par classe d'âge : moins de 70 ans, entre 70 et 74 ans, 75 et 79 ans et plus de 80 ans, rapportaient respectivement des survies globales de 40%, 34%, 28 et 23% (331). De même, la chirurgie est plus morbide chez les sujets âgés avec des taux de mortalité péri-opératoire de 9,5% à 30 jours et 11% à 90 jours (332). Les complications fonctionnelles après dérivation urinaire comprennent une altération progressive de la fonction rénale, des infections urinaires, des sténoses, des complications de stomies ou de sa gestion. Les vessies avec réservoir ou conduit intestinal entraînent un déficit en vitamine B12, une acidose métabolique qui, cumulée à la déperdition osseuse accroît le risque fracturaire de 21 %, ce qui peut être encore plus préjudiciable chez le sujet âgé enclin au risque de chute (333,334). Il a été rapporté une multiplication de l'incidence des calculs, jusqu'à 30% des cas avec la neovessie (colonisation bactérienne, mucosité, rétention urinaire chronique, hyperoxalurie intestinale) (335). Chez les octogénaires, la chirurgie radicale n'apportait pas de bénéfice en survie mais une durée d'hospitalisation cumulée plus longue comparée au traitement conservateur ($p = 0,001$) (336).

Boustani et al ont évalué rétrospectivement sur plusieurs institutions la RC à la RCT chez les octogénaires ($n=164$) traités de 1988 à 2015 et ne retrouvaient pas de bénéfice en survie globale avec la chirurgie (255). Au fur et à mesure de l'avancée en âge, les patients semblent moins tirer un bénéfice de la chirurgie première. Chamie et al conclurent que, chez les octogénaires, la chirurgie n'apportait qu'un bénéfice en survie globale de 3 mois comparé à la radiothérapie (337). On ne peut pas sur ces données faire de comparaison directe entre chirurgie et préservation vésicale chez les sujets âgés. Néanmoins plus les sujets avancent en âge plus la radiochimiothérapie semble une option satisfaisante.

V.1.3. La survie spécifique et sans récurrence infiltrante

La survie spécifique

Les données de survie chez le sujet âgé sont impactées par les décès liés aux pathologies intercurrentes et aux comorbidités. Il est donc pertinent d'étudier la survie spécifique. Dans notre série, les principales causes de décès n'étaient pas liées au cancer de vessie. Les taux de survie spécifique à 2 ans, 3 ans et 5 ans, atteignaient 88,2%, 82,5% et 77 %, se comparant favorablement aux autres séries gériatriques qui rapportaient des survies spécifiques à 2 ans entre 41 et 82% et à 5 ans de 37 à 63 % (tableaux 3 et 5). La série qui obtenait 63 % de survie spécifique à 5 ans comportait une administration artérielle iliaque du cisplatine. Dans l'analyse poolée des essais du RTOG, la survie spécifique à 5 ans des sujets de 75 ans et plus n'était pas significativement différente des plus jeunes (71% versus 70% ; $p = 0,84$). Le cancer de vessie était la cause de décès à 5 ans chez 16% des sujets de plus de 75 ans et pour 26% des plus jeunes (256). Clayman et al ont étudié 93 patients de plus de 75 ans traités au MGH ; ils ont rapporté des taux de survie spécifique de 60% à 5 ans et 56% à 10 ans en concluant que ces taux étaient similaires à ceux de la chirurgie radicale (264). La mise à jour de cette

série par Miyamoto et al sur 112 sujets de plus de 75 ans retrouvait des survies spécifiques à 5 et 10 ans de 61,2% et 47,3%, comparés à 68,6% et 61,0% pour les plus jeunes ($p < 0,20$) (257). Dans la série GemX, l'âge de plus de 75 ans n'a pas eu d'impact significatif en analyse multivariée sur la survie spécifique.

Concernant la chirurgie, Nielsen sur 888 patients a montré que la survie spécifique était défavorable avec l'âge avancé après cystectomie ($p < 0,05$) et que les octogénaires avaient un risque majoré de récurrence comparé aux moins de 60 ans ($p < 0,05$). Boustani et al rapportaient chez les octogénaires des survies sans progression à 5 ans non significativement différentes entre les groupes chirurgie et RCT (20,6% versus 25,1% ; $p = 0,2$).

Dans notre série, le facteur ayant le plus impacté la survie spécifique était la présence d'un reliquat à mi-traitement ($p = 0,008$). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le pronostic défavorable des non répondeurs malgré la chirurgie de rattrapage. Soit il s'agit de profils tumoraux agressifs pour lesquels l'étude des caractéristiques moléculaires pourraient aider à une meilleure sélection pour une ARCC. Soit le délai entre le début de l'ARCC avec un schéma en split course et le rattrapage a permis une évolutivité tumorale avec un risque de développer des métastases.

La survie sans récurrence infiltrante

La survie sans maladie infiltrante est peu rapportée dans la littérature. Dans notre série, à 1 an, 3 ans et 5 ans elle était respectivement de 92,8 %, 78,4% et 71,6%. Ces taux semblent supérieurs aux autres données publiées. Chez les plus âgés, l'âge supérieur à 85 ans n'était pas corrélé à une moins bonne survie sans récurrence infiltrante. Dans la série gériatrique de Mohamed et al, le stade T3 et un résidu avant ARCC affectaient la survie sans maladie infiltrante estimée à 72,6 % à 2 ans (224). Dans notre série 77% des patients avaient une RTUV complète avant l'ARCC. Dans les essais anglais BC2001 et BCON, les taux de survie sans maladie infiltrante à 3 ans étaient de 77,5 et 63,5 % respectivement ; l'analyse poolée montrait un taux de 28 % à 5 ans seulement (216). Pour Peyromaure et al utilisant le fractionnement de notre étude, la survie sans maladie infiltrante à 3 ans était aussi moins bonne, estimée à 43,3% à 5 ans, impactée par présence initiale de CIS et par la persistance d'un reliquat à mi-dose (338).

V.1.4. La survie avec vessie fonctionnelle

L'objectif du traitement trimodal étant de préserver la vessie native des patients. Outre le contrôle local, il est pertinent de tenir compte dans ce critère d'évaluation d'une éventuelle toxicité supérieure à du grade 2. Dans notre série, les taux de conservation vésicale à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient respectivement de 89 %, 75% et 70%, reflétant l'efficacité du traitement trimodal chez plus de trois quarts des patients. De même, Turgeon et al rapportaient un taux de préservation à 3 ans de 75% (228). Pour Fabiano et al, le taux de préservation de vessie était de 92% à 1 an, 74% à 3 ans et 69% à 5 ans sans différence significative entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Dans l'analyse poolée des essais du RTOG, chez les plus de 75 ans, 76% avaient une vessie intacte à 5 ans sans différence significative avec les plus jeunes (81% ; $p = 0,55$) (269). Dans la dernière actualisation des patients traités au MGH, ces taux étaient de 52%, 46% et 40% à 5, 10 et 15 ans (339). Sur la population globale il est rapporté une préservation de la vessie native dans 70 à 80 % des cas ce qui est superposable à nos résultats chez les sujets âgés (340).

Dans notre série, le taux de de conservation vésicale était très significativement corrélé à la présence d'un reliquat à mi-traitement ($p=0,001$) et d'une façon moindre au score de Charlson ($p=0,048$). La dénutrition pourrait avoir un impact ($p = 0,054$) en multivariée.

Les traitements locaux de rattrapage

La cystectomie de rattrapage peut être proposée en cas de reliquat à mi-traitement, en cas de rechute locale infiltrante ou pour une cystite radique détériorant la qualité de vie.

Chirurgie de rattrapage chez les non-répondeurs : Nous rapportons 7 cas de cystectomie chez les non répondeurs sur les 11 potentiels (13%), 4 patients en échec du traitement d'induction ayant refusé la chirurgie. Pour la série des sujets traités au MGH le taux de cystectomie de rattrapage de 23,8% chez les sujets âgés et de 29,7% chez les plus jeunes ($p = 0,43$) (257). Dans la dernière méta-analyse sur la chirurgie de rattrapage, le taux chez les non répondeurs était de 15,5% avec 91% de dérivations non continentes (279). Pour Kaufman et al, les 6 patients non répondeurs à mi-traitement ont eu une cystectomie avec dérivation par conduit intestinal. Dans notre série, tous les patients opérés par cystectomie totale ont eu une dérivation de type Bricker avec 36% de complications post-opératoires (sepsis, embolie pulmonaire, sténose urinaire) et un décès (sepsis sévère). Ces chiffres sont très inférieurs à ceux de la littérature de l'ordre de 70% avec un taux de mortalité à 30 jours de 0 à 8,8% (279). Une série monocentrique a rapporté un taux de mortalité post-opératoire comparable entre 426 patients opérés au diagnostic et 420 patients ayant eu une cystectomie de rattrapage (mortalité à 30 et 60 jours de 1,4% et 4,3%) (341). Pour Iwai et al les complications post-opératoires sont majorées post-radiothérapie avec des complications d'anastomose urinaire plus élevées (11% vs. 2% ; $p = 0,007$) ainsi que le taux de complications intestinales majeures (14% vs. 4% ; $p = 0,02$) (295). Chahal et al ont rapporté une majoration du taux d'incontinence digestive après rattrapage (8,7% vs 3%) (296).

Traitement de rattrapage pour rechute locale : Les récurrences intra-vésicales sont fréquentes avec des taux qui varient entre 10 et 40 % selon les séries ; 22% de nos patients ont été concernés par une rechute intra-vésicale. Elles surviennent dans les 2 à 3 ans qui suivent le traitement et ceci implique une surveillance cystoscopique rapprochée, bien que l'impact de ces récurrences sur la survie ne soit pas bien étayé. On distingue les rechutes infiltrantes des rechutes non infiltrantes, respectivement 14% et 8 % des patients dans notre série, ce qui est superposable à ceux de la littérature. Le carcinome in situ au diagnostic et la multifocalité sont des facteurs de récurrences (179).

Les rechutes non infiltrantes sont traitées par RTUV et instillations intra-vésicales comme les lésions primaires. L'équipe du MGH a étudié le devenir de ces patients : sur les 121 cas ayant eu un traitement conservateur, 32 (26%) ont présenté une récurrence non infiltrante dont 27 ont été traitées par RTUV et instillations endovésicales (342). Dans cette série, la survie globale à 5 et 8 ans n'était pas statistiquement différente entre les patients ayant présenté une rechute non infiltrante et ceux n'ayant pas récidivé. Cependant Weiss a aussi montré que la survie avec vessie native en place est plus faible après rechute superficielle, comparée à ceux sans récurrence à 10 ans (76% ; $p < 0,001$). Dans notre série, sur les 7 patients ayant présenté une récurrence non infiltrante, tous ont été traités par RTUV suivie d'instillations endovésicales de BCG. Un seul patient a présenté une récurrence infiltrante (stade T3) à 4 ans de la récurrence superficielle puis une évolution métastatique. Les 6 autres patients n'ont pas récidivé et sont décédés d'une autre cause notamment cardiovasculaire.

Les rechutes locales infiltrantes isolées surviennent chez 10 à 20% des patients et doivent être traitées par cystectomie radicale si le patient est opérable. Dans notre série 8 patients répondeurs (14 %) ont eu une chirurgie de rattrapage pour récurrence infiltrante, ce qui est inférieur au taux de cystectomie sur récurrence estimé à 28,7 % dans la méta-analyse la plus

récente (73 études) (279). Cinq de nos patients ont pu avoir une cystectomie partielle lors de la récurrence et n'ont pas récidivé au niveau de la vessie. A noter que le taux de survie spécifique est supérieur en cas de cystectomie pour rechute locale par rapport à celui des cystectomies d'emblée pour non réponse à l'ARCC initiale, ce qui suggère un profil tumoral d'emblée plus agressif chez les non répondeurs (343).

Cystectomie pour toxicité : Seulement 2 patients de notre série ont eu une cystectomie pour symptômes invalidants à 10 et à 15 mois de l'ARCC en concordance avec la littérature qui rapporte un taux global de 2% de cystectomie pour toxicité radique (279).

V.1.5. L'évolution métastatique

Après radiochimiothérapie ou chirurgie, le pronostic des TVIM est impacté par le potentiel d'évolutivité métastatique. Dans la littérature 20 à 40 % des patients traités connaissent une évolution métastatique (106).

Dans notre série, après un suivi médian de 63 mois, l'évolution métastatique concerne 18 patients (21,2%). La survie sans métastase atteignait 82,9% à 5 ans de suivi. Elle était corrélée au score de Charlson, à la dénutrition (HR : 3,5 ; $p = 0,022$) et à la présence d'un reliquat à mi-traitement (HR : 3,6 ; $p = 0,018$), sans influence du type de chimiothérapie administrée. La survie sans métastase à 5 ans était de 83,8% chez les patients répondeurs contre 27,3 % chez les non répondeurs. Parmi les 11 patients non répondeurs à mi-traitement 5 ont présentés des métastases dans un délai moyen de 10,8 mois. La réponse histologique complète est un facteur pronostique de la survie sans métastase dans la littérature. Peyromaure chez 43 patients de stade T2 retrouvait un taux de dissémination métastatique similaire au nôtre (66%) chez les patients non répondeurs qui ont été opérés (338). Dans la série de Rodel comptant 415 patients traité par radiothérapie ($n = 126$) ou radiochimiothérapie concomitante ($n = 289$), la survie sans métastase à 5 ans était de 79% chez les patients répondeurs contre 52% en cas de résidu tumoral à la fin du traitement ($p=0,0001$) (171). Dans la série de Fabiano, le stade tumoral initial et l'hydronéphrose, apparaissaient comme facteurs pronostiques de la survie sans métastase en analyse univariée et la présence d'un reliquat à mi-traitement en univariée et multivariée (HR 3,4 ; $p=0,0002$). Dans la série d'Erlangen, il n'y avait pas de différence de taux de patients métastatiques entre ceux traités par radiothérapie seule ou par l'ARCC (171). Néanmoins l'essai de phase III BC2001 a retrouvé un bénéfice à l'adjonction de la chimiothérapie (5-FU et mitomycine) sur la survie sans métastase comparé au groupe radiothérapie seule (HR= 0,72 ; IC 95% (0,53-0,99), $p = 0,04$) (205).

V.1.6. La tolérance et la faisabilité du protocole IHF2SQ chez le sujet âgé

La toxicité aigüe. Dans notre série, tous les patients sauf deux ont pu compléter leur traitement sans interruption (interruption transitoire pour hernie étranglée et pour thrombopénie de grade 3). Chez les plus de 75 ans des séries du MGH le taux d'interruption du traitement est similaire à celui des plus jeunes (20,8% vs. 17,8% ; $p = 0,72$) et le taux de toxicité aigüe ayant entraîné une interruption n'est pas significativement différent (6,9% vs. 3,0%, $p = 0,33$) (257). Nous rapportons 8% de modification du protocole de chimiothérapie en raison de la toxicité survenue après 2 séries, principalement digestive (diarrhée sous 5-FU) et rénale (élévation de la créatininémie sous cisplatine). Le standard (cisplatine 5-FU) a été conduit chez 34 % patients ; 42 % ont reçu du carboplatine en raison d'une fonction rénale altérée. Dans GemX, 18,9% des plus de 75 ans ont reçu 4 cycles de gemcitabine contre 36 % chez les plus jeunes en raison de la survenue d'une toxicité ($p = 0,017$). Dans la série de Turgeon et al, tous les patients âgés de plus de 70 ans ont complété leur radiothérapie et 79% leurs 4 cycles de chimiothérapie

(228). Dans l'analyse en score de propension selon l'âge des patients de la cohorte du MGH (475 patients), l'ARCC à base de sels de platine a été aussi bien tolérée chez les sujets âgés que chez les plus jeunes (344). Pour Kaufman et al utilisant le même schéma hypofractionné, 97 % ont complété leur induction et 6 patients ont eu une modification de chimiothérapie après induction pour toxicité aiguë, principalement hématologique (neutropénie grade 3) (180). Dans notre série, les principaux effets indésirables aigus étaient des troubles fonctionnels uro-digestifs de grade 1 ou 2 et une asthénie transitoire. Le taux de toxicité de grade 3 était de 6% dans notre série ce qui est faible comparé à des taux qui peuvent atteindre 43 % dans la littérature gériatrique (*Tableau 3*). Sur la population globale quel que soit l'âge, les séries de préservation rapportent une toxicité acceptable, avec des taux de toxicité aiguë de grade 3 à 4 de 10 à 36 %.

La toxicité tardive. Dans notre série, la toxicité tardive de grade 3 ou plus a concerné 2,6% et 1,3 % des patients sur le plan urinaire et gastro-intestinal respectivement. Comme mentionné précédemment, 2 patients ont subi une cystectomie pour vessie radique. Dans la littérature du sujet âgé, les toxicités tardives de grade 3-4 variaient de 0 à 9 % (265) (*tableau 3*). Dans GemX, le taux de toxicité de grade 3-4 des sujets jeunes était supérieur à celui des sujets âgés qui était nul (229). Kaufman et al, rapportaient des toxicités tardives de grade 3 vésicales dans 2 cas, intestinales dans 2 cas, et hématologiques dans 4 cas. Aucune cystectomie n'a été réalisée pour toxicité. Dans l'analyse des essais BC2001 et BCON, le schéma hypofractionné n'a pas majoré les toxicités tardives pelviennes (216). Turgeon et al ont évalué ce schéma anglais hypofractionné en modulation d'intensité chez 24 sujets âgés (âge médian 79 ans) et ont rapporté une toxicité de grade 3 urinaire et gastro-intestinale dans 4% des cas (285). La toxicité pelvienne à long terme a été évalué chez 157 patients ayant une vessie préservée à 2 ans de l'ARCC des séries rétrospectives du RTOG (8903, 9506, 9706, 9906). Après un suivi médian de 5,4 ans, 7% ont décrit des toxicités pelviennes de grade 3 ou 4 (5,7% génito-urinaire et 1,9% gastro-intestinale) (276). Une autre publication sur 71 patients à 6,3 ans de suivi médian rapportait 75% de vessie fonctionnelle sur des évaluations urodynamiques (281).

En perspective de ces données publiées, l'observance et la tolérance du protocole IHF2SQ chez les sujets âgés est donc très satisfaisante.

La qualité de vie. La qualité de vie est un critère essentiel de décision d'une stratégie thérapeutique. Les données sur la qualité de vie des sujets âgés dans la préservation vésicale sont très pauvres d'autant plus avec les schémas hypofractionnés où les indications étaient essentiellement palliatives (220). Notre série n'a pas permis d'étudier la qualité de vie, une analyse a posteriori étant difficile car 71 % des sujets étaient décédés lors du recueil. Dans l'analyse de qualité de vie à long terme de Mak et al (64 patients dans le groupe TMT et 109 patients dans groupe CR), les patients ont été évalués par 6 échelles de qualité de vie validées. Il n'y avait de différence significative selon l'âge, les comorbidités, l'indice de performance et le stade tumoral. En analyse multivariée les patients du groupe TMT avaient plus de points de qualité de vie comparé au groupe chirurgie ($p = 0,001$) une meilleure forme physique, vie sociale, émotionnelle et de meilleures fonctions cognitives ($p \leq 0,04$). Le TMT était associé à de meilleures fonctions gastro-intestinales ($p = 0,02$) avec moins de symptômes ($p \leq 0,05$). Cependant les scores urinaires étaient similaires. Le groupe TMT décrivait une meilleure fonction sexuelle ($p \leq 0,02$) et une meilleure appréciation de l'image corporelle ($p < 0,001$) (345). Récemment, Royce et al ont analysé avec le modèle Markov la qualité de vie en points QALYs (quality-adjusted life years) et ont montré une hausse des points de la qualité de vie ajustée chez les patients traités par TMT comparé à ceux traités par chirurgie radicale (346). Dans BC2001, la qualité de vie était altérée en fin de traitement comme attendu, mais

avec un retour à l'état général de base 6 à 12 mois après le traitement. Par ailleurs l'adjonction de la chimiothérapie n'a pas eu d'impact sur la qualité de vie (347). Une étude multicentrique prospective de phase II, GETUG 97-015, a évalué la qualité de vie de 51 patients (âge médian de 68 ans) après ARCC (cisplatine et 5-FU). Les échelles employées sont le questionnaire de qualité de vie de l'EORTC QLQ-C30, l'échelle analytique pour les symptômes tardifs LENT-SOMA. Les résultats décrivaient 67% de vessie préservée à 8 ans avec 67 % de patients satisfaits de leur fonction urinaire et 100% avec l'échelle LENT-SOMA à 6 et à 36 mois. Le principal symptôme était des mictions plus fréquentes. Les fonctions sexuelles ont été améliorées et conservées chez 76% des patients par rapport à avant l'ARCC (348). En parallèle, après chirurgie radicale la vie sexuelle est lourdement impactée (287).

Même si la prise en charge chirurgicale s'optimise chez les sujets âgés, l'ablation de la vessie avec une dérivation urinaire principalement par stomie, altère l'image corporelle avec un retentissement psychologique et sur la qualité de vie en plus des comorbidités et du déclin fonctionnel associé à l'âge.

Il faut tenir compte des limites la plupart des études de qualité de vie basées sur des évaluations rétrospectives et employant des outils d'évaluation variés rendant les comparaisons difficiles. Parmi les différentes échelles peu sont spécifiques des cancers de vessie après ARCC. Les échelles FACT-VCI et EORTC-QLQ-BLM30 sont spécifiques des cancers de vessie traités par chirurgie avec dérivation des urines, le BCI et FACT-BI ne dépendent pas de la modalité du traitement (349). L'échelle de l'EORTC-QLQ-C30, intègre l'impact physique, émotionnel, cognitif et social, ainsi que la fatigue, la douleur, l'état général, le transit (350). Il est nécessaire d'évaluer spécifiquement la qualité de vie chez les sujets âgés avec des échelles adaptées et validées.

V.1.7. La sélection des patients âgés dans la préservation de vessie

La sélection des patients susceptibles de répondre à la radiochimiothérapie est primordiale pour obtenir des résultats carcinologiques satisfaisants. L'âge seuil pour dissocier les sujets âgés des plus jeunes varie de 65 à 75 ans selon les études. Globalement les séries chirurgicales retiennent un seuil à 70 ans alors que les études de radiothérapie définissent en majorité les sujets âgés à partir de 75 ans. Notre série a considéré les sujets de 75 ans et plus (âge médian 80 ans). Une étude a relevé que les sujets âgés porteurs de cancers du rein et de la vessie étaient parmi les plus fragiles avec un score de Charlson modéré à sévère dans plus de 50% des cas (8 comorbidités chroniques en moyenne) (351). Dans notre série 79 % des patients avaient un score de Charlson ajusté supérieur ou égal à 6. Le niveau de fragilité est corrélé à une réduction de la survie globale et est déterminé par le degré de dépendance, les comorbidités, le statut nutritionnel, la dégradation de la fonction rénale. Les sujets âgés porteurs de cancer de vessie sont par conséquent fréquemment inéligibles au standard chirurgical ou à une polychimiothérapie néoadjuvante avec du cisplatine (insuffisance rénale, surdité, insuffisance cardiaque). Idéalement la décision thérapeutique chez tous les patients atteints de cancer dès 75 ans doit être guidée par une évaluation gériatrique, qui a démontré être associée à un changement de prise en charge dans la plupart des cas (91,352). Malheureusement notre série rétrospective n'a pu retrouver de trace de cette évaluation standardisée que chez 9 patients traités à l'HEGP. Le score G8 posant l'indication d'une évaluation gériatrique n'a pas pu être établi *a posteriori*.

Une revue chirurgicale sur 413 patients de plus de 75 ans traités par chirurgie radicale a retrouvé le score de Charlson ajusté à l'âge ≥ 6 , l'IMC, la présence d'une extension extra-vésicale et ganglionnaire ($p < 0,0001$) comme ayant un impact péjoratif sur la survie globale

et spécifique. Les auteurs ont conclu que le score de Charlson ajusté à l'âge est un meilleur facteur prédictif que l'âge chronologique (353). Morgan et al sur 220 patients de plus de 75 ans ont rapporté que l'albuminémie et le score de Charlson sont prédictifs de la mortalité post-cystectomie dans cette population (354).

Dans le cadre de la préservation de la vessie, les auteurs se sont accordés sur des facteurs retrouvés significativement associés aux paramètres de survie et de récurrence locale ou à distance sur l'ensemble la population. Giacalone sur les séries de patients traités au MGH décrit une amélioration des résultats grâce à une sélection plus fine des patients sur les critères suivants : absence de CIS et d'hydronéphrose, stade cT2, RTUV optimale avant ARCC. Les taux de réponse complète ont évolué de 66 à 88%, la survie globale à 5 ans de 53 à 75 % et la survie spécifique à 5 ans de 60 à 84% entre 1986 et 2013 avec un taux de cystectomie de rattrapage qui a chuté de 42 à 16% en raison notamment de la prise en compte de ces facteurs. Les facteurs ayant un impacté les résultats de la préservation spécifiquement chez les sujets âgés ont été moins étudiés. Nos résultats très favorables comparés aux séries gériatriques sous-tendent que la sélection des sujets âgés sur les mêmes critères que ceux de Giacalone améliore tout autant les résultats oncologiques dans cette population. Cette sélection est primordiale car les patients non répondeurs ont clairement un moins bon pronostic. De plus la chirurgie radicale serait plus laborieuse et morbide après 60 Gy et priverait les patients d'une cystectomie avec préservation nerveuse et dérivation urinaire continentale (279).

Afin de discerner les sujets âgés susceptibles de tirer un bénéfice de l'ARCC on propose de tenir compte :

- **Du volume tumoral.** Une maladie de faible volume est favorable (stade T2). Dans les séries du MGH, les patients ayant eu une chirurgie de rattrapage étaient plus souvent de stades T3 et T4 (43% et 30%, $p = 0,007$) (355).
- **De la qualité de la RTUV initiale.** Elle n'a pas été prédictive de la réponse à l'ARCC ou des paramètres de survie dans notre série. Il faut noter que 77 % n'avaient pas de reliquat avant l'ARCC. Deux grandes séries ont rapporté une majoration de cystectomie de rattrapage chez ceux ayant une RTUV incomplète avant l'ARCC (274,355). Même si la présence d'un résidu peut être compensée par l'ARCC, Giacalone et al ont montré qu'une RTUV « agressive » permet de gagner 20% de taux de control local (175). Les sociétés savantes recommandent une RTUV complète avec réalisation d'un second look en cas de doute sans pour autant exclure les patients ayant un reliquat de la stratégie de préservation (105).
- **De la présence d'une hydronéphrose.** L'hydronéphrose est un facteur péjoratif (171,250). Dans notre série elle était présente chez 19% des patients avec un impact significatif sur la survie globale, d'autant plus si elle était bilatérale. Le RTOG (180,314,356) a exclu les patients ayant une hydronéphrose de certaines séries. Chiang à partir d'une cohorte de 60 patients a analysé les résultats des 18 % qui comportaient des critères non favorables (atteinte ganglionnaire et hydronéphrose) et a conclu qu'ils avaient significativement une moins bonne survie globale et survie sans métastase mais pas moins de vessie préservée (357). Les patients porteurs d'hydronéphrose et opérables ont un bénéfice à être orienté vers la chirurgie mais les patients inopérables pourraient tirer un bénéfice local avec l'ARCC.

- **De la présence de CIS et la multifocalité.** Ces facteurs impactent la survie sans récurrence locale mais pas la réponse à l'ARCC ni la survie globale dans la littérature. Seulement 10,7% de nos patients avaient des lésions de CIS au diagnostic et nous n'avons pas montré de corrélation avec la réponse à mi-traitement ni avec la survie. Dans la série du MGH, avec 24% de cas porteurs de CIS, celui-ci était un facteur pronostique indépendant en termes de survies globale et spécifique (175). Cependant, la présence de CIS ne doit pas exclure les patients du traitement trimodal sauf si l'atteinte est diffuse (175,358). Dans ce cas il est préférable de diriger les patients opérables vers la chirurgie. Le caractère multifocal n'a pas été étudié dans notre série, car non rapporté dans les données de nos patients.
- **De la présence d'une vessie dysfonctionnelle** (séquentaire au traitement de TVNIM, l'âge, vessie neurologique...) en pré-thérapeutique. Ces patients ne vont pas tirer un bénéfice à conserver leur vessie et doivent être dirigés préférentiellement vers la chirurgie. Il est donc nécessaire d'évaluer la fonction vésicale en amont.
- **De l'âge.** De façon isolée l'âge ne doit pas exclure les sujets de la préservation de vessie à visée curative et conduire d'emblée à un traitement palliatif. En effet, comme vu précédemment, les sujets âgés ne tirent pas significativement moins de bénéfice avec l'ARCC que les plus jeunes. Par ailleurs, nous n'avons pas observé de différence entre les plus de 85 ans et les moins âgés de notre série. Le contrôle à mi-traitement est bien sûr caduque chez les patients âgés jugés inopérables d'emblée. A l'opposé, à partir de 75 ans la chirurgie est raisonnable pour les sujets dont l'espérance de vie dépasse 2 ans (359).
- **Du score de Charlson** ajusté à l'âge. Un score supérieur ou égal à 6 a été associé à une diminution de la survie globale, spécifique, avec vessie fonctionnelle et sans métastase dans notre série.
- **De l'état nutritionnel.** La dénutrition, mesurée dans notre série par l'albuminémie < 35 g/l et un IMC < 21 au diagnostic (360) a eu un impact défavorable sur la survie globale et sans métastase dans notre série. Le dépistage d'une dénutrition doit être systématique pour une prise en charge précoce et spécifiquement dans cette population. L'impact péjoratif de la dénutrition a principalement été étudié dans le cadre de la cystectomie et des essais dans le cadre de l'ARCC sont nécessaires.

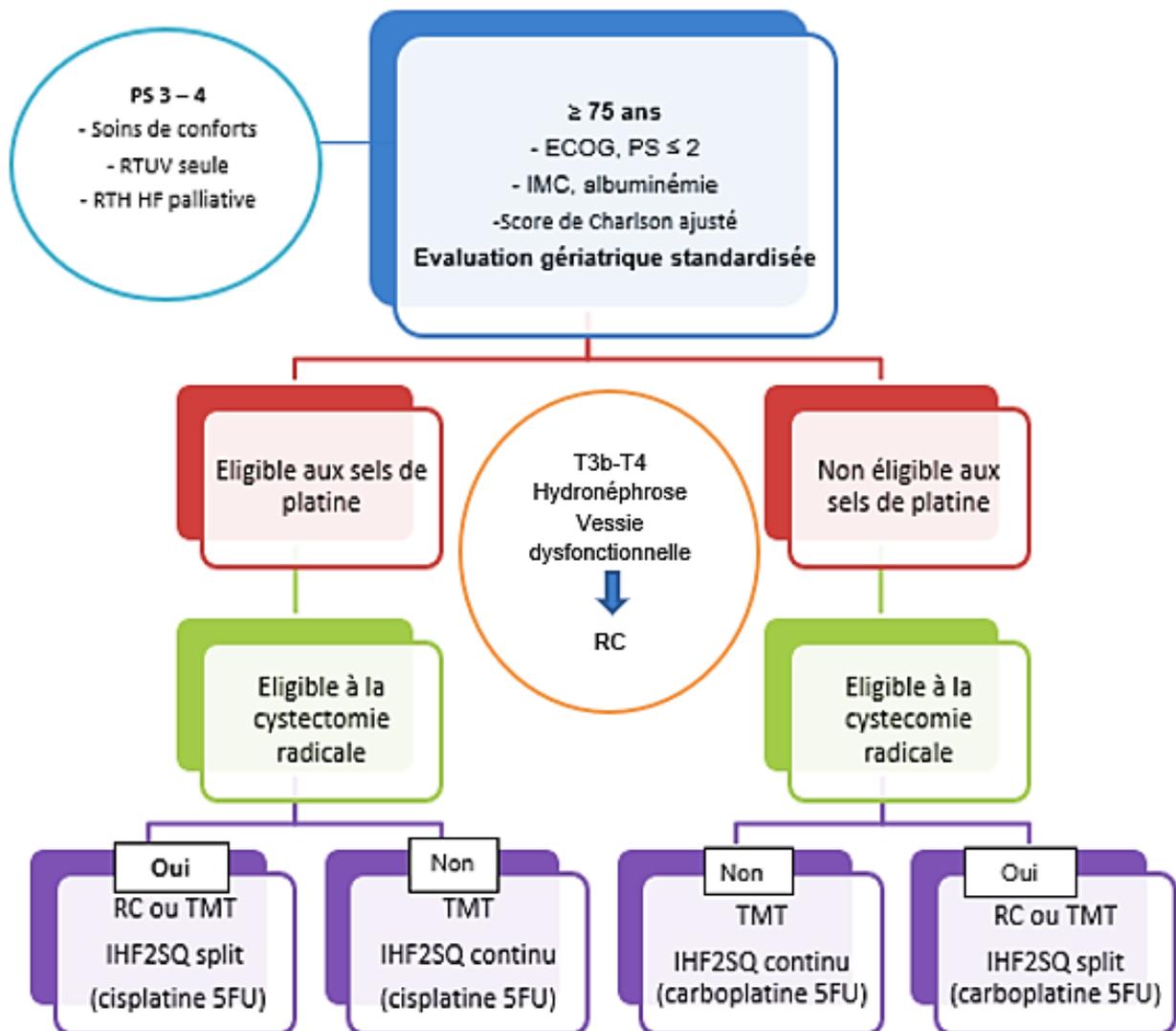


Figure 34 Une proposition d'algorithme décisionnel des TVIM localisées dès 75 ans

TMT : traitement trimodal ; RC : chirurgie radicale avec curage +- CNA ; PS : performans status ; ECOG : échelle de statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; RTH HF : radiothérapie hypofractionnée

V.2. Les perspectives d'amélioration de l'ARCC

V.2.1. Les nouveaux radiosensibilisants chez le sujet âgé

Les sujets âgés sont souvent exclus des essais et des nouvelles stratégies thérapeutiques. Cependant, fréquemment porteurs d'une altération de la fonction rénale ou d'insuffisance cardiaque ils sont les potentiels bénéficiaires des agents en alternative aux cisplatine (immunothérapie, gemcitabine, modulateurs de l'hypoxie, hyperthermie) et doivent être inclus dans les essais. Les données actuelles montrent que les nouveaux agents sont aussi bien tolérés que chez les plus jeunes avec des résultats oncologiques similaires (229). Les données de survie des sujets âgés dans les bras avec radiosensibilisation étaient comparables entre BCON et GemX (HR 1,13 ; $p = 0,616$ et HR 0,85 ; $p = 0,659$ respectivement) (229). Les séries gériatriques ayant étudié la capecitabine et la gemcitabine obtiennent des résultats favorables mais les données ne vont pas au-delà de 2 à 3 ans (*Tableau 3 et 5*). Une étude pilote (2019) a testé la tolérance et l'efficacité de l'hyperthermie en association à la radiothérapie hypofractionnée chez des sujets d'un âge médian de 81 ans avec l'obtention de 67,5% de réponse complète et 64,3 % de survie globale à 5 ans (361). La phase III INTACT, en cours, compare radiochimiothérapie et radiochimiothérapie plus atezolizumab en incluant les sujets âgés et l'étude de la qualité de vie (362).

V.2.2. Une radiothérapie plus précise avec des volumes réduits

L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes chez des patients N0 est discutée, d'autant plus qu'elle augmente le volume de tissu sain irradié. Concernant la chirurgie radicale, Chamie et al n'ont pas montré de différence en survie entre un curage pelvien étendu et l'absence de curage chez les octogénaires (337). Pour la radiothérapie, seulement 2 essais randomisés de faible effectif ont montré une diminution de la toxicité aigüe pelvienne sans compromettre les résultats oncologiques en omettant l'irradiation pelvienne. Tunio a rapporté une toxicité de grade 3 à 4 de 13,3% versus 17,6% ($p=0,05$) dans le groupe vessie seule et avec irradiation pelvienne respectivement (235). Arafat a rapporté une toxicité gastrointestinale plus élevée avec l'irradiation pelvienne (93% versus 16,7%) et aucune toxicité de grade 3-4 dans le groupe vessie seule (236). Dans notre série il a été décidé chez les patients plus fragiles d'inclure uniquement les premiers relais ganglionnaires (jusqu'à S2-S3) avec une technique tridimensionnelle. Dans l'essai randomisé INTACT l'irradiation vessie seule est comparée à celle avec l'inclusion des aires pelviennes (362). La radiothérapie hypofractionnée en modulation d'intensité semble être l'option de choix chez les sujets âgés. Une étude dosimétrique a montré que la modulation d'intensité permet d'abaisser la dose reçue par l'intestin et le rectum sans découvrir le PTV et permettant de diminuer la toxicité urinaire et gastrointestinale sans obérer le contrôle local (285,339,363–365). Turgeon et Hsieh et al ont montré des résultats très satisfaisants avec la RCMI chez des sujets âgés (228,366). De même, une série de radiothérapie exclusive avec des patients d'un âge médian à 80 ans, a rapporté un contrôle local à 3 ans de 73% avec une faible toxicité tardive urinaire et intestinale dans le groupe traité en RCMI (schéma hypofractionné et boost vésical à 55-60 Gy) (227). En attendant un essai randomisé de phase III, la méta-analyse des essais BC2001 et BCON est en faveur de l'hypofractionnement par rapport au fractionnement conventionnel (216). Par ailleurs l'hypofractionnement diminue le coût global du traitement (367). Les schémas hypofractionnés sont confortables et semblent plus appropriés chez les sujets âgés ou fragiles. Le protocole IHF2SQ a été bien toléré et aisément conduit chez les sujets de plus de 75 ans, ce d'autant que la tolérance pourra être améliorée avec la RCMI.

Enfin, les progrès de la radiothérapie adaptative vont permettre de réduire les marges d'incertitudes des volumes cibles et épargner les organes sains. L'approche « Plan of the day » permettrait une réduction d'au moins 30% du PTV comparé aux patients traités sans radiothérapie adaptative (368). Une première étude en 2020 a montré la faisabilité de la radiothérapie adaptative avec l'IRM-Linac sur 5 patients (âge médian 86 ans) traités en hypofractionné, qui a tenu compte des variations inter et intra-fractions pour adapter le CTV (245).

V.2.3. L'avenir des biomarqueurs et des sous-types moléculaires

La recherche taxonomique des tumeurs de vessie a permis d'individualiser des sous-types histo-moléculaires avec des pronostics et des réponses aux traitements qui diffèrent (15,369). Ces recherches seront utiles pour sélectionner les patients qui bénéficieront de la préservation de vessie, de la CNA, ou alors de la chirurgie. L'agent radiosensibilisant pourrait être adapté au profil moléculaire de la tumeur. Dans les principaux biomarqueurs explorés, MRE11, impliqué dans la réparation de l'ADN, semble prometteur. Dans plusieurs études, une faible expression de MRE11, était prédictive d'une survie spécifique plus faible après radiothérapie versus chirurgie alors que les patients avec un taux MRE11 élevé tiraient un bénéfice de l'irradiation (370–372). Cependant en 2019, une étude, de plus grande ampleur de Walker et al n'a pas confirmé ces résultats et MRE11 n'a donc pas été validé pour l'instant comme biomarqueur prédictif de la réponse à la radiothérapie (373). En 2020, Yoshino et al ont montré qu'une surexpression de la phosphoglycérate déshydrogénase (PHGDH) est significativement plus élevée dans les tumeurs de vessie de haut grade, avec un impact défavorable sur la survie (374). Un inhibiteur de la PHGDH combiné à l'association gemcitabine et cisplatine est synergique in vitro et in vivo (374) et pourrait devenir une piste thérapeutique. Des études récentes ont montré le bénéfice de l'ARCC sur d'autres variants histologiques (micropapillaires) (375). Tanaka et al, ont étudié l'impact du profil immunohistochimique sur 188 patients traités par ARCC. Les génomiques instables (taux élevé de mutations) et « squamous cell cancer-like » avec un taux élevé de mutations du gène Rb1, classés agressifs, ont des taux de réponse complète plus élevés que le type urobasal avec l'ARCC (376). Seilar et al ont montré que les tumeurs de type basal, étaient sensibles à la CNA (377) comparé au type luminal-papillaire, de bon pronostic, qui serait insensible à la CNA. Dans la population de BCON, il a été montré que le sous type moléculaire pourrait être lié au degré d'hypoxie de la tumeur. Yang et al, ont suggéré que les tumeurs du type basal auraient un profil hypoxique et seraient susceptibles de répondre à la radiothérapie couplée au carbogène et au nicotinamide (308). L'amplification du gène de FGFR3 est la mutation la plus fréquente du sous-type luminal, les inhibiteurs FGFR (erdafitinib, rogaratinib) sont en cours d'évaluation dans des essais de phase II/III (378).

Conclusion

Le cancer de vessie avec un pic d'incidence chez les octogénaires, concerne principalement le sujet âgé. Paradoxalement les essais gériatriques sont pauvres et la prise en charge optimale n'est pas standardisée dans cette population. En conséquence les sujets âgés atteints de TVIM, globalement sous-traités se voient proposer un traitement curatif (radiothérapie ou chirurgie) dans seulement un tiers des cas à partir de 70 ans et chez seulement 12 % des octogénaires. Une évaluation gériatrique doit être systématiquement proposée dès 75 ans afin d'orienter la stratégie thérapeutique dans cette population très hétérogène. Les sujets âgés sont souvent inéligibles ou peuvent refuser le standard reposant sur la chirurgie radicale qui s'accompagne de complications et de suites fonctionnelles volontiers complexes (iléus, évènements cardiovasculaires, infection, dérivation urinaire, troubles métaboliques) (379). Le taux de mortalité post-opératoire dans les 90 jours s'élève à 11% pour les octogénaires (380) et le bénéfice carcinologique de la chirurgie semblent décliner avec l'âge. Le traitement trimodal associant une résection transurétrale de vessie suivie d'une radiothérapie délivrée en concomitance avec un agent sensibilisateur (chimiothérapie, modulateur de l'hypoxie) est l'alternative qui permet de conserver la vessie native. Au fil du temps les séries de préservation par l'ARCC se sont élargies aux patients opérables, avec atteinte ganglionnaire, avec atteinte multifocale et aux sujets âgés fragiles. Des sociétés savantes comme le National Institute for Health and Care Excellence, l'Association Urologique Américaine, le National Comprehensive Cancer Network et l'Association Européenne d'Urologie recommandent la préservation chez des patients sélectionnés, avec le même grade de recommandation que la chirurgie radicale. Cette stratégie permet de préserver la vessie dans 70 à 80 % des cas avec une qualité de vie appréciable. Aucun essai ne compare les différents protocoles de radiochimiothérapie entre eux mais la méta-analyse de 2 essais de phase III a mis en avant l'efficacité et la tolérance de l'hypofractionnement dans la préservation (201). Notre série rétrospective montre que le schéma hypofractionné biquotidien en split-course, associé à une chimiothérapie par sels de platine et 5-FU était bien toléré par les sujets âgés et a permis de préserver la vessie dans 70 % des cas à 5 ans. La survie globale, spécifique, sans maladie infiltrante et sans métastase à 3 ans étaient de 72%, 82,5%, 78,4% et 84,9%, à 5 ans de 61%, 77%, 71,6% et 82,9% respectivement. Les toxicités tardives de grade ≥ 3 urinaire et gastrointestinale étaient de 2,6% et 1,3% respectivement. Une cystectomie pour vessie radique a été nécessaire dans seulement 2 cas. Ce schéma français est aussi privilégié aux Etats-Unis. Chez des sujets âgés finement sélectionnés, la préservation de vessie avec chirurgie de rattrapage en cas de non réponse ou de récurrence, est une alternative thérapeutique à la chirurgie radicale et doit être discutée avec le patient. L'optimisation de la radiothérapie (modulation d'intensité, hypofractionnement, radiothérapie adaptative) ainsi que l'identification de nouveaux biomarqueurs permettront d'adapter le traitement au profil tumoral du patient et de proposer des thérapies personnalisées. Ces recherches permettront d'améliorer les résultats et la tolérance de la préservation de vessie et ainsi d'élargir ses indications.

Références bibliographiques

1. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2018 CA Cancer J Clin. 2018 Jan ;68(1) :7-30
2. Christian Bolenz, Richard Ho, Geoffrey R Nuss, Nicolas Ortiz, Ganesh V Raj, Arthur I Sagalowsky, Yair Lotan I. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int. 1 nov 2010 ;106(9):1324-9.
3. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique. févr 2003;51(1 Pt 1):3-30.
4. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bulletin du Cancer. 1 juill 2019 ;106(7):617-34.
5. Portail documentaire Santé publique France - Cadic intégrale
6. Maurice P A Zeegers, Eliane Kellen, Frank Buntinx, Piet A van den Brandt. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer : a systematic literature review. World J Urol. 2004 Feb;21(6):392-401.
7. Phillips DH. DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke. Environ Health Perspect. mai 1996;104 Suppl 3:453-8.
8. 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. European Urology. 1 sept 2016;70(3):458-66.
9. A Kannio, M Ridanpää, H Koskinen, T Partanen, S Anttila, Y Collan, E Hietanen, H Vainio, K Husgafvel-Pursiainen . A molecular and epidemiological study on bladder cancer: P53 mutations, tobacco smoking, and occupational exposure to asbestos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jan;5(1):33-9.
10. D W Hein. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: Effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. Oncogene. 2006. volume 25, pages1649–1658.
11. Shreeya Nanda . Smoking associated with unfavorable neoadjuvant therapy response in bladder cancer. Medecine matters. Oncology. 14-01-2019.
12. K Dietrich, E Demidenko, A Schned, M S Zens, J Heaney, M R Karagas Parity, Early Menopause and the Incidence of Bladder Cancer in Women: A Case-Control Study and Meta-Analysis. Eur J Cancer. 2011 Mar;47(4):592-9.
13. Ilaria Lucca, Tobias Klatter, Harun Fajkovic, Michela de Martino, Shahrokh F Shariat. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. Nat Rev Urol. 2015 Oct;12(10):585-92.
14. Netto GJ. Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: are we there yet? Nat Rev Urol. 13 déc 2011;9(1):41-51.

15. Camparo P. Taxonomie des carcinomes de la vessie: le tout moléculaire et le clinicopathologique. 2016;8.
16. Evlampidou I, Font-Ribera L, Rojas-Rueda D, Gracia-Lavedan E, Costet N, Pearce N, et al. Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union. *Environmental Health Perspectives*. 1 janv 2020;128:017001.
17. Ravi R. Second primary bladder cancer following pelvic irradiation for other malignancies. *J Surg Oncol*. sept 1993;54(1):60-3.
18. Kaburaki N. · Kosaka T. · Yazawa S. Oya M. A Case of Bladder Cancer after Radiation Therapy for Prostate Cancer . *Case Reports in Nephrology and Urology* 2014, Vol. 4, No. 1.
19. Haifeng Zhang, Dongpeng Jiang, Xuedong Li et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e70008.
20. Chin-Hsiao Tseng. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014 Apr;51(2):295-303.
21. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer*. 26 juin 2013 ;13:310.
22. E Botteri, P Ferrari , N Roswall, A Tjønneland, A Hjartaker, J M Huerta et al. Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition *Int J Cancer*. 2017 Nov 15;141(10):1963-1970.
23. Zhu H, Mo Q, Shen H, Wang S, Liu B, Xu X. Carbohydrates, Glycemic Index, and Glycemic Load in Relation to Bladder Cancer Risk. *Front Oncol*. 2020 ;10:530382.
24. Park S-J, Myung S-K, Lee Y, Lee Y-J. Effects of Vitamin and Antioxidant Supplements in Prevention of Bladder Cancer : a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Korean Medical Science*. 1 avr 2017;32(4):628-35.
25. Yong Liao, Jian-Lin Huang, Ming-Xing Qiu, Zhi-Wei Ma. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer : a systemic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015 Mar ;36(3):1567-72.
26. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *The Lancet Oncology*. 1 juill 2016;17(7):877-8.
27. Turati F, Bosetti C, Polesel J, Zucchetto A, Serraino D, Montella M, et al. Coffee, Tea, Cola, and Bladder Cancer Risk: Dose and Time Relationships. *Urology*. 1 déc 2015;86(6):1179-84.
28. Martine M Ros, H B Bas Bueno-de-Mesquita, Frederike L Büchner et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2011 Jun 1;128(11):2695-708.
29. S H Vermeulen, N Hanum, A J Grotenhuis, G Castaño-Vinyals, A G van der Heijden. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study . *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):594-600

30. Lopez-Beltran A, Muñoz E. Transitional cell carcinoma of the bladder: low incidence of human papillomavirus DNA detected by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Histopathology*. juin 1995;26(6):565-9.
31. De Gaetani C, Ferrari G, Righi E, Bettelli S, Migaldi M, Ferrari P, et al. Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridisation. *J Clin Pathol*. févr 1999;52(2):103-6.
32. Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. *Int Braz J Urol*. avr 2014;40(2):198-203.
33. Zafer Tandogdu , Florian M E Wagenlehner. Global epidemiology of urinary tract infections ? *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73-9.
34. Kathryn Brigham Egan. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):289-97.
35. Dara F Shalo1, Stephanie N Lin, Sarah St Louis, Lawrence R Lind, Harvey A Winkler. The prevalence of microscopic hematuria in women with pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 1 nov 2011;17(6):290-2.
36. Christopher J D Wallis , Tristan Juvet , Yuna Lee , Rano Matta , Sender Herschorn. Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1260-1271.
37. Matthew Nielsen, Amir Qaseem et al. Hematuria as a Marker of Occult Urinary Tract Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Apr 5;164(7):488-97.
38. Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H, et al. Clinical Significance of Hematuria in Atrial Fibrillation With Oral Anticoagulation Therapy. *Circ J*. 25 janv 2017;81(2):158-64.
39. S Viswanath, B Zelhof, E Ho, K Sethia, and R Mills. Is Routine Urine Cytology Useful in the Haematuria Clinic? *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Mar; 90(2): 153–155.
40. Monique Courtade-Saïdi , Béatrix Cochand-Priollet, Philippe Vielh, Eric Piaton. Une nouvelle terminologie pour la cytopathologie urinaire : le Système de Paris. *Annales de Paris* (2015).
41. Uchida T, Ohori M, Soh S, Sato T, Iwamura M, Ao T, et al. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology*. janv 1999;53(1):98-105.
42. Romain Prader, Bruno De Broca, Daniel Chevallier, Jean Amiel, Matthieu Durand. Outcome of Transurethral Resection of Bladder Tumor: Does Antiplatelet Therapy Really Matter? Analysis of a Retrospective Series. *J Endourol*. 2017 Dec;31(12):1284-1288.
43. Wenders M, Wenzel O, Nitzke T, Popken G. Perioperative platelet inhibition in transurethral interventions: TURP/TURB. *International braz j urol*. oct 2012;38(5):606-10.

44. Sahin Senay, Fevzi Toraman, Hasan Karabulut, Cem Alhan. Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion*. 2009 Nov;24(6):373-80.
45. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Filho LAR, Nunes RLV, et al. Evaluation of the Incidence of Bladder Perforation After Transurethral Bladder Tumor Resection in a Residency Setting. *Journal of Endourology*. 16 juin 2009;23(7):1183-6.
46. Balbay M. Derya, Çimentepe Ersin, Ünsal Ali, Bayrak Ömer, Koç Akif, Akbulut Ziya. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *Journal of Urology*. 1 déc 2005;174(6):2260-3.
47. Andreas Skolarikos, Michael Chrisofos, Nikolaos Ferakis, Athanasios Papatsoris. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1908-11.
48. Golan S, Baniel J, Lask D, Livne PM, Yossepowitch O. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int*. avr 2011;107(7):1065-8.
49. Pladzyk K, Jureczko L, Łazowski T. Over 500 obturator nerve blocks in the lithotomy position during transurethral resection of bladder tumor. *cejurol*2/2012. 2012;65:67-70.
50. Youn Yi Jo, Eunkyeong Choi, and Hae Keum Kil. Comparison of the success rate of inguinal approach with classical pubic approach for obturator nerve block in patients undergoing TURB. *Korean J Anesthesiol*. 2011 Aug; 61(2): 143–147.
51. R A Gray, C Lynch, M Hehir, M Worsley. Intravesical pressure and the TUR syndrome. *Anaesthesia*. 2001 May;56(5):461-5.
52. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*. juin 2014;191(6):1703-7.
53. Ten-Year Review of Perioperative Complications After Transurethral Resection of Bladder Tumors: Analysis of Monopolar and Plasmakinetic Bipolar Cases. *J Endourol*. 2017 Aug;31(8):767-773.
54. Blaivas JG, Flisser AJ, Tash JA. Treatment of primary bladder neck obstruction in women with transurethral resection of the bladder neck. *J Urol*. mars 2004;171(3):1172-5.
55. Nieder Alan M., Meinbach David S., Kim Sandy S., Soloway Mark S. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *Journal of Urology*. 1 déc 2005;174(6):2307-9.
56. Jeong Kon Kim, Soo-Youn Park, Han Jong Ahn, Chung Soo Kim, Kyoung-Sik Cho. Bladder Cancer : Analysis of Multi-Detector Row Helical CT Enhancement Pattern and Accuracy in Tumor Detection and Perivesical Staging. *Radiology*. 2004 Jun ;231(3):725-31
57. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012 : Screening, Diagnosis, and Molecular Markers. *European*. S0302-2838(12)01144.

58. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJG. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol.* déc 2011;66(12):1140-5.
59. Chen H, Chen L, Liu F, Lu J, Xu C, Wang L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: comparison of readout-segmented and single-shot EPI techniques. *Cancer Imaging.* 27 août 2019;19.
60. Ni L, Liu Y. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 T to assess early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett.* avr 2018;15(4):5294-300.
61. Sevcenco S, Ponhold L, Heinz-Peer G, Fajkovic H, Haitel A, Susani M, et al. Prospective evaluation of diffusion-weighted MRI of the bladder as a biomarker for prediction of bladder cancer aggressiveness. *Urol Oncol.* nov 2014;32(8):1166-71.
62. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, Ishii C, Tanaka H, Tanaka H, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2012;83(1):e21-27.
63. Nguyen HT, Jia G, Shah ZK, Pohar K, Mortazavi A, Zynger DL, et al. Prediction of chemotherapeutic response in bladder cancer using K-means clustering of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI pharmacokinetic parameters. *J Magn Reson Imaging.* mai 2015;41(5):1374-82.
64. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2018;210(3):W95-109.
65. Lu Y-Y, Chen J-H, Liang J-A, Wang H-Y, Lin C-C, Lin W-Y, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* sept 2012;81(9):2411-6.
66. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New « World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016 ». *Eur Urol Focus.* 2019;5(3):457-66.
67. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 5.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 1 sept 2018;16(9):1041-53.
68. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* déc 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
69. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol.* juin 2011;59(6):1009-18.
70. 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. *European Urology.* 1 mars 2006;49(3):466-77.

71. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-61.
72. 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.* avr 2020;77(4):420-33.
73. 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(4):420-33.
74. Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol.* 20 août 2014;32(24):2604-10.
75. Frasca D, Blomberg BB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology.* févr 2016;17(1):7-19.
76. Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, Rosario DJ, Catto JWF. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer : evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer.* 16 avr 2013 ;108(7):1534-40.
77. W.U Shipley, S.Kaufman, Zehra N, M.Heneyc, C.Lanea, K.Thakrala, .F.Althausenc, L.Zietman. Selective bladder preservation by combined. *Urology.* Volume 60, Issue 1, July 2002, Pages 62-67
78. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efsthathiou JA, Lin CC, Zietman AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol.* mai 2013;63(5):823-9.
79. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 30 déc 1999;341(27):2061-7.
80. Plouvier SD, Bonnal J-L, Machuron F, Colin P, Vankemmel O, Leroy X, et al. Impact of age on bladder cancer management practices: a general population study. *Acta Oncologica.* 2 avr 2020;59(4):462-6.
81. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5:224-37.
82. Deun PL, Gentric A. L'évaluation gériatrique standardisée : intérêt et modalités. *Médecine thérapeutique.* 1 juill 2004;10(4):229-36.
83. Steven Taylor. Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2006;296(6):648-64.
84. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001;285:2987-2994.
85. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf.* jan 2014;13(1).

86. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for nutrition screening. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 1 sept 2003;22:415-21.
87. Brian A. Derstine, Sven A. Holcombe, Brian E. Ross, Nicholas C. Wang, Grace L. Su & Stewart C. Wang. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Scientific Reports*. 2018 ; volume 8, Article number: 11369.
88. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1473-82.
89. Masson E. Short version of recommendations for enhanced recovery program (ERP) for cystectomy: Technical measures. *Progrès en urologie*. Volume 29, Feb. 2019, Pages 63-75
90. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(1):40-50.
91. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 20 sept 2011;29(27):3636-42.
92. 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. *New England Journal of Medicine*. 28 août 2003;349(9):859-66.
93. Christian Pfister, Gwenaëlle Gravis, Geraldine Pignot, Aude Flechon, Michel Soulie, Christine Chevreau et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine/Cisplatin (GC) Versus High-dose Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine and Cisplatin (HD-MVAC) in the Perioperative Setting for Patients With Locally Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder. *ClinicalTrials.gov*. Identifier: NCT01812369
94. Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V, Aeron R, Sharma A, Singh V. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade. *Asian J Urol*. juill 2019;6(3):222-9.
95. ASCO 2018: A phase II Study Investigating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab in Muscle Invasive Bladder Cancer (ABACUS).
96. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Lucianò R, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *Eur Urol*. avr 2020;77(4):439-46.
97. Shilpa Gupta, Guru Sonpavde, Christopher J. Weight, Bradley Alexander McGregor, Sumati Gupta et al. BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Nivolumab, Gemcitabine, and Cisplatin in Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) Undergoing Cystectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Volume 38, Issue 6.
98. ENERGIZE : a Phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linrodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer. *Future Oncology*. 2019-0611

99. Nobuyuki Hinata , Ahmed Aly Hussein , Saby George, Donald L Trump et al. Impact of suboptimal neoadjuvant chemotherapy on peri-operative outcomes and survival after robot-assisted radical cystectomy: a multicentre multinational study. *BJU Int.* 2017 Apr;119(4):605-611
100. International Collaboration of Trialists 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2011 Jun 1; 29(16): 2171–2177.
101. Leone AR, Zargar-Shoshtari K, Diorio GJ, Sharma P, Boulware D, Gilbert SM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(4):e583-9.
102. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1042-50.
103. Rozet F, Lesur G, Cathelineau X, Barret E, Smyth G, Soon S, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol.* juin 2008;179(6):2170-4; discussion 2174-2175.
104. Roshdy S, Senbel A, Khater A, Farouk O, Fathi A, Hamed E, et al. Genital Sparing Cystectomy for Female Bladder Cancer and its Functional Outcome; a Seven Years' Experience with 24 Cases. *Indian J Surg Oncol.* sept 2016;7(3):307-11.
105. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Ufrance.org.* 2020.
106. Bladder Cancer - Statistics. *Cancer.Net.* 2012.
107. S1011 Standard or Extended Pelvic Lymphadenectomy in Treating Patients Undergoing Surgery for Invasive Bladder Cancer . *ClinicalTrials.* 2010. NCT01224665.
108. Jürgen E Gschwend, Matthias M Heck, Jan Lehmann, Herbert Rübber et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. . *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):604-611
109. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol.* juill 2003;170(1):35-41.
110. Grabbert M, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Schulz G, et al. Risks and benefits of pelvic lymphadenectomy in octogenarians undergoing radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol.* déc 2017;49(12):2137-42.
111. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol.* oct 2012;188(4):1115-9.

112. Leveridge MJ, Siemens DR, Izard JP, Wei X, Booth CM. Partial cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: Practice patterns and outcomes in the general population. *Can Urol Assoc J.* déc 2017;11(12):412-8.
113. Umberto Capitanio, Hendrik Isbarn, Shahrokh F Shariat, Claudio Jeldres et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology.* 2009 Oct;74(4):858-64.
114. 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.* août 2010;184(2):475-80.
115. Faraj KS, Mi L, Eversman S, Singh R, et al. Urinary Diversion and Long-Term Kidney Function After Cystectomy. *Seminars UO,* May 29.
116. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Stief CG, Karl A, Kretschmer A, et al. Prognostic features for quality of life after radical cystectomy and orthotopic neobladder. *International braz j urol.* déc 2016;42(6):1109-20.
117. El-Bahnasawy MS, Osman Y, El-Hefnawy A, Hafez A, Abdel-Latif M, Mosbah A, et al. Radical cystectomy and urinary diversion in women: Impact on sexual function. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 1 nov 2011;45(5):332-8.
118. V. Tostivint, M. Roumigué, B. Cabarro, G. Verhoest, J. Gas, P. Coloby, M. Soulié, M. Thoulouzan, J.-B. Beauval. Morbidité, résultat fonctionnel, et qualité de vie des néoovessies après cystectomie pour cancer: comparaison de la voie ouverte vs robotique. *Prog Urol,* 2019, 8, 29, 440-448
119. M. Rouprêt, Y. Neuzillet, A. Masson-Lecomte, P. Colin, E. Compérat, F. Dubosq, N. Houédé, S. Larré, G. Pignot, P. Puech, M. Roumigué, E. Xylinas, A. Méjean. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol.* 2016 Nov;27 Suppl 1:S67-S91.
120. Lance RS, Dinney CPN, Swanson D, Babaian RJ, Pisters LL, Palmer LJ, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncology Reports.* 1 juill 2001;8(4):723-6.
121. A J Figueroa, J P Stein, M Dickinson, E C Skinner, D Thangathurai Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma. *Cancer.* 1998 Jul 1;83(1):141-7.
122. Comploj E, West J, Mian M, Kluth LA, Karl A, Dechet C, et al. Comparison of Complications from Radical Cystectomy between Old-Old versus Oldest-Old Patients. *UIN.* 2015;94(1):25-30.
123. Laura Izquierdo Lluís Peri Priscila Leon Miguel Ramírez-Backhaus Thomas Manning et al. The role of cystectomy in elderly patients - a multicentre analysis. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):397-401.
124. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* août 2006;176(2):486-92; discussion 491-492.

125. Vladimir Novotny 1, Oliver W Hakenberg, Diana Wiessner, Ulrike Heberling et al. Perioperative Complications of Radical Cystectomy in a Contemporary Series. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):397-401; discussion 401-2
126. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol.* janv 2001;39(1):79-84.
127. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JYS. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* juin 2015;18:184-90.
128. S S Chang, G Alberts, M S Cookson, J A Smith Jr. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):938-41.
129. Soulié M, Straub M, Gamé X, Seguin P, De Petriconi R, Plante P, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol.* mars 2002;167(3):1325-8.
130. X Gamé, M Soulié, P Seguin, N Vazzoler, C Tollon, F Pontonnier, P Plante. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol.* 2001 May;39(5):525-9.
131. Stavros I Tyritzis, Ioannis Anastasiou, Konstantinos G Stravodimos et al. Radical cystectomy over the age of 75 is safe and increases survival. *BMC Geriatrics.* 2012. volume 12, Article number: 18.
132. Alon Z Weizer, James E Montie, Cheryl T Lee. Aggressive management of elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nature Clinical Practice Urology.* 2006 ; volume 3, pages346–347.
133. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol.* juin 2010;183(6):2171-7.
134. Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, Fair WR. Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol.* déc 1997;158(6):2113-7.
135. Comploj E, West J, Mian M, Kluth LA, Karl A, Dechet C, et al. Comparison of complications from radical cystectomy between old-old versus oldest-old patients. *Urol Int.* 2015;94(1):25-30.
136. Young MJ, Elmussareh M, Weston P, Dooldeniya M. Radical cystectomy in the elderly – Is this a safe treatment option? *Arab Journal of Urology.* 1 déc 2017;15(4):360-5.
137. McFerrin C, Raza SJ, May A, Davaro F, Siddiqui S, Hamilton Z. Charlson comorbidity score is associated with readmission to the index operative hospital after radical cystectomy and correlates with 90-day mortality risk. *Int Urol Nephrol.* oct 2019;51(10):1755-62.
138. Berger I, Martini T, Wehrberger C, Comploj E, Ponholzer A, Wolfgang M, et al. Perioperative complications and 90-day mortality of radical cystectomy in the elderly (75+): a retrospective, multicentre study. *Urol Int.* 2014;93(3):296-302.

139. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin.* sept 2015;33(3):517-50.
140. Tan CB, Ng J, Jeganathan R, Kawai F, Pan CX, Pollock S, et al. Cognitive changes after surgery in the elderly: does minimally invasive surgery influence the incidence of postoperative cognitive changes compared to open colon surgery? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(3-4):125-31.
141. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* mai 2011;112(5):1179-85.
142. J. Guillotreau, X. Gamé, M. Mouzin, J.-B. Roche, S. Abu Anz, N. Doumerc, F. Sallusto, B. Malavaud et al. Cystectomie radicale cœlioscopique pour cancer de vessie, chez les sujets de plus de 70 ans : faisabilité et étude de la morbidité. *j.purol.*2009.08.040.
143. A J Figueroa, J P Stein, M Dickinson, E C Skinner et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer.* 1998 Jul 1;83(1):141-7.
144. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* sept 2009;56(3):443-54.
145. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int.* juin 2005;95(9):1211-4.
146. Braud G, Battisti S, Karam G, Bouchot O, Rigaud J. Mortalité et morbidité des cystectomies totales pour cancer de la vessie chez les patients de plus de 75 ans. *Progrès en Urologie.* 1 déc 2008;18(13):1062-7.
147. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology.* août 2005;66(2):299-304.
148. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer.* 1 juill 2005;104(1):36-43.
149. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol.* nov 2000;164(5):1529-32.
150. R S Lance 1, C P Dinney, D Swanson, R J Babaian, L L Pisters, L J Palmer, H B Grossman. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncol Rep,* 2001, 8: 723-726.
151. Yamanaka K, Miyake H, Hara I, Inoue T, Fujisawa M. Significance of radical cystectomy for bladder cancer in patients over 80 years old. *International urology and nephrology.* 12 avr 2007;39:209-14.
152. Liguori G, Trombetta C, Pomara G, Amodeo A, Bucci S, Garaffa G, et al. Major Invasive Surgery for Urologic Cancer in Octogenarians with Comorbid Medical Conditions. *European Urology.* juin 2007;51(6):1600-5.

153. Tamalunas A, Volz Y, Schlenker BA, Buchner A, Kretschmer A, Jokisch F, et al. Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution. *Urol Int.* 2020;104(11-12):975-81.
154. 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.
155. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S, Suwinski R, Miszczyk L, Tarnawski R. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2004;60(1):60-70.
156. McBain CA, Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: Treatment planning and delivery in the 21st century. *Seminars in Radiation Oncology.* 1 janv 2005;15(1):42-8.
157. Wojciech Majewski, Boguslaw Maciejewski, Stanislaw Majewski et al. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer - *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* September 2004, Pages 60-70
158. Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ. Replicative life-span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab Invest.* juill 1970;23(1):86-92.
159. Jm B, Jc P. Early and late radiation changes following a second course of irradiation. *Radiology.* 1 juin 1975;115(3):711-6.
160. J Denekamp. Residual Radiation Damage in Mouse Skin 5 to 8 Months After Irradiation. *Radiology.* 1975 Apr;115(1):191-5. doi: 10.1148/115.1.191.
161. Landuyt W, van der Schueren E. Effect of age on the radiation-induced repopulation in mouse lip mucosa. *Strahlenther Onkol.* janv 1991;167(1):41-5.
162. Hinkelbein W, Bruggmoser G, Frommhold H, Wannemacher M. Early and Late Normal Tissue Injury after Postmastectomy Radiotherapy. *Acute and Long-Term Side-Effects of Radiotherapy. Recent Results in Cancer Research;* 1993. p. 59-78.
163. Hinkelbein W, Bruggmoser G, Frommhold H, Wannemacher M. Acute and Long-Term Side-Effects of Radiotherapy - Biological Basis and Clinical Relevance. *Recent Results in Cancer Research;* 1993.
164. Shipley WU, Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer.* 1985;55(S9):2278-84.
165. W F Whitmore Jr, R F Phillips, H Grabstald, E L Bronstein, A R Mackenzie, O Hustu. Experience with preoperative irradiation followed by radical cystectomy for the treatment of bladder cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1963 Nov;90:1016-22.
166. M A Batata, F C Chu, B S Hilaris, Y Kim, M Lee, B Chang, W F Whitmore. Radiation therapy before cystectomy in the management of patients with bladder cancer. *Clin Radiol.* 1982 Jan;33(1):109-14
167. Atata MA, Chu FC, Hilaris BS, Lee MZ, Varesko RW, Lee HS, et al. Preoperative whole pelvis versus true pelvis irradiation and/or cystectomy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:1349-55.

168. Parsons JT, Million RR. Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* avr 1988;14(4):797-810.
169. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* juin 1998;18(3B):1931-4.
170. 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.* nov 1993;11(11):2150-7.
171. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-Modality Treatment and Selective Organ Preservation in Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results. *JCO.* 15 juill 2002;20(14):3061-71.
172. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, Zehr EM, Heney NM, Althausen AF, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol.* nov 1998;160(5):1673-7.
173. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. *Cancer.* 1 déc 2004;101(11):2540-8.
174. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology.* nov 2012;80(5):1056-62.
175. 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. *European Urology.* 1 juin 2017;71(6):952-60.
176. Chia-Chi Lin, Chih-Hung Hsu, Jason C Cheng, Chao-Yuan Huang et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Oct 1;75(2):442-8.
177. Efsthathiou 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. *European Urology.* 1 avr 2012;61(4):705-11.
178. J Dunst, C Rödel, A Zietman, K M Schrott, R Sauer, W U Shipley. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Semin Surg Oncol.* Jan-Feb 2001;20(1):24-32.
179. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Hart AA, Horenblas S, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment. *Radiother Oncol.* nov 1998;49(2):149-55.

180. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology*. 1 avr 2009;73(4):833-7.
181. 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*. 1 janv 1998;40(1):121-7.
182. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2 avr 1993;25(5):783-90.
183. Birkenhake S, Martus P, Kühn R, Schrott KM, Sauer R. Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platin derivatives following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. *Strahlenther Onkol*. mars 1998;174(3):121-7.
184. B Chauvet, Y Brewer, C Félix-Faure, J L Davin, P Vincent, F Reboul. Combined radiation therapy and cisplatin for locally advanced carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1993 Oct 1;72(7):2213-8.
185. Matsushita M, Kitakaze H, Okada K, Minato N, Mori N, Yoshioka T. Outcome of bladder preservation using low dose chemoradiation therapy in patients with locally invasive bladder cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2018;109(2):59-67.
186. B J Roth, R Dreicer, L H Einhorn, D Neuberger, D H Johnson et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1994 Nov;12(11):2264-70.
187. Galsky MD. The Role of Taxanes in the Management of Bladder Cancer. *The Oncologist*. 2005;10(10):792-8.
188. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, Mooren D, Cruz O, Schnitzer RJ, et al. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res*. avr 1958;18(3):305-17.
189. Rotman M, Aziz H, Porrizzo M, Choi KN, Silverstein M, Rosenthal J, et al. Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1 mai 1990;18(5):1131-7.
190. K J Russell, M A Boileau, C Higano, C Collins, A H Russell et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Sep;19(3):693-9.
191. Woodruff MW, Murphy WT, Hodson JM. Further Observations on the Use of Combination 5-fluorouracil and Supervoltage Irradiation Therapy in the Treatment of Advanced Carcinoma of the Bladder. *The Journal of Urology*. 1 déc 1963;90(6):747-58.
192. Russell KJ, Boileau MA, Higano C, Collins C, Russell AH, Koh W, et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1 sept 1990;19(3):693-9.

193. Caffo O, Thompson C, De Santis M, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol.* 2016;121(2):193-8.
194. 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.* 01 2019;37(1):44-51.
195. Hurmuz P, Ozyigit G, Kilickap S, Esen CSB, Akdogan B, Ozen H, et al. Gemcitabine based trimodality treatment in patients with muscle invasive bladder cancer: May neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios predict outcomes? *Urol Oncol.* 11 nov 2020;
196. Jason M. Broderick. Gemcitabine/radiation shows sustained success for bladder preservation in MIBC. *Urology Times.* October 27, 2020.
197. Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. A Randomized Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy With Radiotherapy + CDDP + Gemcitabine vs Radiotherapy + CDDP in Muscle-infiltrative Bladder Cancer. *clinicaltrials.gov* ; 2020 mai Report No: NCT01495676.
198. Eisbruch A, Shewach DS, Bradford CR, Littles JF, Teknos TN, Chepeha DB, et al. Radiation Concurrent With Gemcitabine for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase I Trial and Intracellular Drug Incorporation Study. *JCO.* 1 févr 2001;19(3):792-9.
199. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* juin 2001;2(6):335-42.
200. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 1 juill 2004;22(13):2540-5.
201. 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.* 20 févr 2011;29(6):733-8.
202. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 1 juill 2004;22(13):2540-5.
203. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Valduga F, Bolner A, Luciani L, et al. Phase I study of gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1 déc 2003;57(5):1310-6.
204. H von der Maase. Gemcitabine in advanced bladder cancer. *Semin Oncol.* 2001 Apr;28(2 Suppl 7):11-4.
205. 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.* 18 avr 2012;366(16):1477-88.

206. 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. *The Lancet Oncology*. 1 août 2013;14(9):863-72.
207. Michaelson MD, Hu C, Pham HT, Dahl DM, Lee-Wu C, Swanson GP, et al. A Phase 1/2 Trial of a Combination of Paclitaxel and Trastuzumab With Daily Irradiation or Paclitaxel Alone With Daily Irradiation After Transurethral Surgery for Noncystectomy Candidates With Muscle-Invasive Bladder Cancer (Trial NRG Oncology RTOG 0524). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;97(5):995-1001.
208. Eapen Libni, Stewart David, Collins John, Peterson Rebecca. Effective bladder sparing therapy with intra-arterial cisplatin and radiotherapy for localized bladder cancer. *Journal of Urology*. 1 oct 2004;172(4 Part 1):1276-80.
209. Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Nomi H, Hirano H, Ibuki N, et al. The novel bladder preservation therapy BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen): A new treatment option for invasive bladder cancer patients with lymph node metastasis. *International Journal of Oncology*. 1 juin 2014;44(6):1895-903.
210. Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Nomi H, Hirano H, Uehara H, et al. A great option for elderly patients with locally invasive bladder cancer, BOAI-CDDP-radiation (OMC regimen). *Int J Oncol*. oct 2013;43(4):1087-94.
211. 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*. nov 1998;16(11):3576-83.
212. Pw C, Nd J, R G, A B, Ls Y, Dm W. Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int*. 1 mai 2000;85(7):829-35.
213. Cole DJ, Durrant KR, Roberts JT, Dawes PJTK, Yosef H, Hopewell JW. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *BJR*. 1 sept 1992;65(777):792-8.
214. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: A conservative approach. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 30 août 1995;33(1):173-8.
215. D S Kaufman, K A Winter, W U Shipley, N M Heney 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. 5-6-471
216. 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. *The Lancet Oncology*. 1 févr 2021;22(2):246-55.

217. Sengeløv L, Klintorp S, Havsteen H, Kamby C, Hansen SL, von der Maase H. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1 juill 1997;44(1):53-8.
218. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2000;47(2):379-88.
219. A Y Rostom, S Tahir, A R Gershuny, A Kandil, A Folkes, W F White. Once weekly irradiation for carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 May 1;35(2):289-92
220. McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol*. mai 1997;43(2):171-4.
221. CC Jose, A Price, A Norman, G Jay, R Huddart, DP Dearnaley, A Horwich. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol*. 1999;11(5):330-3.
222. Hammer L, Laufer M, Dotan Z, Leibowitz-Amit R, Berger R, Felder S, et al. Accelerated Hypofractionated Radiation Therapy for Elderly Frail Bladder Cancer Patients Unfit for Surgery or Chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology*. 1 févr 2019;42(2):179-83.
223. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;98(1):115-22.
224. Mohamed H a. H, Salem MA, Elnaggar MS, Gabr A, Abdelrheem AM. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother*. mai 2018;22(3):236-40.
225. Leng J, Akthar AS, Szmulewitz RZ, O'Donnell PH, Sweis RF, Pitroda SP, et al. Safety and Efficacy of Hypofractionated Radiotherapy With Capecitabine in Elderly Patients With Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. févr 2019;17(1):e12-8.
226. Scholten AN, Leer J-WH, Collins CD, Wondergem J, Hermans J, Timothy A. Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1 mai 1997;43(2):163-9.
227. 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. *Radiation Oncology*. 18 mars 2016;11(1):45.
228. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1 févr 2014;88(2):326-31.
229. Christodoulou M, Reeves KJ, Hodgson C, Zeniou A, Slevin F, Kennedy J, et al. Outcomes of radiosensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2018;129(3):499-506.

230. M. Cabailé, J. Khalifa, A.M. Tessier, S. Belhomme, G. Créhange, P. Sargos. Radiothérapie adaptative des cancers de la vessie : état de l'art et perspectives pratiques . *Cancer/Radiothérapie*. 2021.
231. Nolan CP, Forde EJ. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy. *Acta Oncol*. mai 2016;55(5):533-8.
232. Mischa de Ridder, Lara C Gerbrandy, Theo M de Reijke et al. BioXmark® liquid fiducial markers for image-guided radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: a safety and performance trial. *Br J Radiol*. 2020 Jul;93(1111):20200241.
233. Pietzak EJ, Sterling ME, Smith ZL, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Outcomes of radical cystectomy in potential candidates for bladder preservation therapy. *Urology*. avr 2015;85(4):869-75.
234. 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*. 1 mars 2014;88(3):603-10.
235. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1 mars 2012;82(3):e457-62.
236. Arafat W, Darwish A, Naoum GE, Sameh W, Hussein GE, Abd-El-Gawad F, et al. Comparison between standard and reduced volume radiotherapy in bladder preservation trimodality protocol for muscle-invasive bladder cancer patients. *Ecancermedalscience*. 2016; 10: 682.
237. M P Tan, V Harris, K Warren-Oseni, F McDonald , H McNair et al. The Intensity-Modulated Pelvic Node and Bladder Radiotherapy (IMPART) Trial: A Phase II Single-Centre Prospective Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 Feb;32(2):93-100.
238. Alexander D Sherry, Adam Stewart, Guozhen Luo, Austin N Kirschner. 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 Dec;8(4):395-403.
239. Rastogi M, Gandhi AK, Tiwari R, Nanda SS, Rath S, Khurana R, et al. Prospective evaluation of definitive chemoradiotherapy with volumetric modulated arc therapy in patients with muscle invasive carcinoma of urinary bladder. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2020;24(3):177-82.
240. Block AM, Korpics M, Martin B, Solanki AA. Intensity Modulated Radiation Therapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Predictors of Utilization and Survival Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. oct 2017;99(2):E215-6.
241. Kang JJ, Steinberg ML, Kupelian P, Alexander S, King CR. Whole Versus Partial Bladder Radiation: Use of an Image-guided Hypofractionated IMRT Bladder-preservation Protocol. *Am J Clin Oncol*. févr 2018;41(2):107-14.
242. Hafeez S, Warren-Oseni K, McNair HA, Hansen VN, Jones K, Tan M, et al. Prospective Study Delivering Simultaneous Integrated High-dose Tumor Boost (≤ 70 Gy) With Image Guided Adaptive Radiation Therapy for Radical Treatment of Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2016;94(5):1022-30.

243. Murthy V, Master Z, Adurkar P, Mallick I, Mahantshetty U, Bakshi G, et al. « Plan of the day » adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy. *Radiother Oncol.* avr 2011;99(1):55-60.
244. Foroudi F, Pham D, Rolfo A, Bressel M, Tang CI, Tan A, et al. The outcome of a multi-centre feasibility study of online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer TROG 10.01 BOLART. *Radiother Oncol.* mai 2014;111(2):316-20.
245. Hunt A, Hanson I, Dunlop A, Barnes H, Bower L, Chick J, et al. Feasibility of magnetic resonance guided radiotherapy for the treatment of bladder cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 11 sept 2020;25:46-51.
246. Hafeez S, Patel E, Webster A, Warren-Oseni K, Hansen V, McNair H, et al. Protocol for hypofractionated adaptive radiotherapy to the bladder within a multicentre phase II randomised trial: radiotherapy planning and delivery guidance. *BMJ Open.* 26 mai 2020;10(5).
247. Peters L, Sellick K. Quality of life of cancer patients receiving inpatient and home-based palliative care. *J Adv Nurs.* mars 2006;53(5):524-33.
248. H, A B, L M, M B, J B, J D, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE - a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. Vol. 120, *BJU international.* *BJU Int*; 2017.
249. Izquierdo L, Peri L, Leon P, Ramírez-Backhaus M, Manning T, Alcaraz A, et al. The role of cystectomy in elderly patients - a multicentre analysis. *BJU Int.* oct 2015;116 Suppl 3:73-9.
250. 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.* 1 févr 2001;19(3):666-75.
251. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* avr 2001;165(4):1111-6.
252. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 15 févr 2003;21(4):690-6.
253. 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.* sept 2015;95(3):387-96.
254. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 14 oct 2020 .
255. Boustani J, Bertaut A, Galsky M, Rosenberg JE, Bellmunt J, Powles T, et al. Radical cystectomy or bladder preservation with radiochemotherapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer: Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. *Acta Oncologica.* 2018;57(4):491-7.
256. Raymond H Mak, Daniel Hunt, William U Shipley, Jason A Efstathiou, William J Tester. Mak: Long-term outcomes in patients with muscle-invasive. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801-9.

257. Miyamoto DT, Drumm MR, Clayman RH, Niemierko A, Heney N, Lee R, et al. Outcomes and Tolerability of Selective Bladder Preservation by Combined Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 oct 2017;99(2):S120.
258. Arias F, Dueñas M, Martínez E, Domínguez MA, Illarramendi JJ, Villafranca E, et al. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer*. 1 juill 1997;80(1):115-20.
259. L Eapen, D Stewart, L Grimard, J Crook, N Futter, I Aref et al. Treatment of cancer of the bladder in elderly patients with an intra-arterial chemotherapy and radiotherapy combination: 10-year experience. *Cancer Radiother*. 1 avr 1998;2 Suppl 1:73s-6s
260. C Pfister, F Dunet, J Moussu, A Laquerriere, J F Heintz, P Grise. Results of concomitant radio-chemotherapy for invasive bladder tumors. *Can J Urol*. 1 oct 2000;7(5):1110-5.
261. John R Goffin, Raghu Rajan, Luis Souhami. Tolerance of radiotherapy and chemotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Am J Clin Oncol*. 1 avr 2004;27(2):172-7
262. Tran E, Souhami L, Tanguay S, Rajan R. Bladder conservation treatment in the elderly population: results and prognostic factors of muscle-invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol*. août 2009;32(4):333-7.
263. A. Rodica Maricela , L. N. Minea , X. Bacinschi , I. Isacu , A. Tarlea et al. Concomitant radical non-platinum radiochemotherapy for elderly patients with invasive bladder cancer . *Journal of Clinical Oncology*.2009.27.15.suppl.e16135
264. Clayman RH, Shipley WU, Galland-Girodet S, Niemierko A, Gray PJ, Paly J, et al. Outcomes of Selective Bladder Preservation in the Elderly Treated With Conservative Surgery and Chemoradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 oct 2013;87(2):S83.
265. Turgeon G-A, Souhami L. Trimodality Therapy for Bladder Preservation in the Elderly Population with Invasive Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2014
266. McPherson VA, Rodrigues G, Bauman G, Winquist E, Chin J, Izawa J, et al. Chemoradiotherapy in octogenarians as primary treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 20 févr 2017;11(1-2):24-30.
267. Gergelis KR, Kreofsky CR, Choo CS, Lester SC, Viehman J, Pisansky TM, et al. Organ Preservation with Definitive Radiotherapy for Elderly Patients with Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 sept 2019;105(1):E251-2.
268. Mohamed HAH, Salem MA, Elnaggar MS, Gabr A, Abdelrheem AM. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer/Radiothérapie*. 1 mai 2018;22(3):236-40.
269. Raymond H Mak, Daniel Hunt, William U Shipley, Jason A Efstathiou 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 Dec 1;32(34):3801-9.

270. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, Glaholm JG, Zarkar A, Wallace DMA, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer*. 1 juin 2004;90(11):2106-11.
271. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*. juill 2002;60(1):62-7; discussion 67-68.
272. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-Year Survival Rates after Transurethral Resection and Radiochemotherapy or Radiation in Bladder Cancer Treatment. *anticancer research*. 2011;6.
273. La K, Ds K, Nm H, Af A, Pp G, Al Z, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 1997;15(3):1022-9.
274. Jason A Efstathiou 1, Daphna Y Spiegel, William U Shipley. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):705-11.
275. Rose TL, Deal AM, Ladoire S, Créhange G, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Patterns of Bladder Preservation Therapy Utilization for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 27 oct 2016;2(4):405-13.
276. Jason A Efstathiou, Kyoungwha Bae, William U Shipley, Donald S Kaufman 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 Sep 1;27(25):4055-61.
277. 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(11):1518-28.
278. Krajewski W, Zdrojowy R, Tupikowski K, Małkiewicz B, Kołodziej A. How to lower postoperative complications after radical cystectomy – a review. *Cent European J Urol*. 2016;69(4):370-6.
279. Schuetfort VM, Pradere B, Quhal F, Mostafaei H, Laukhtina E, Mori K, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 29 sept 2020.
280. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S116-122.
281. Zietman A, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman D, Clark J, et al. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *The Journal of urology*. 1 déc 2003;170:1772-6.
282. Claus Rödel , Gerhard G Grabenbauer, Reinhard Kühn, Thomas Papadopoulos et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term result. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3061-71

283. Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsen F, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol.* févr 1997;42(2):107-20.
284. F Arias, M Dueñas, E Martínez, M A Domínguez, J J Illarramendi, E Villafranca. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer.* 1997 Jul 1;80(1):115-20.
285. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 1 févr 2014;88(2):326-31.
286. Hsieh C-H, Chung S-D, Chan P-H, Lai S-K, Chang H-C, Hsiao C-H, et al. Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients. *Radiation Oncology.* 16 juin 2011 ;6(1):75.
287. Henningsohn L, Wijkström H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* févr 2002;62(2):215-25.
288. A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis et al. Professionals S-O. EAU Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Uroweb
289. Montie JE, Straffon RA, Stewart BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol.* mars 1984;131(3):477-82.
290. Özbir S, Girgin C, Kara C, Dinçel Ç. Local and systemic recurrence patterns of urothelial cancer after radical cystectomy. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 1 oct 2014;30(10):504-9.
291. Adjuvant Radiotherapy in Patients With Pathological High-risk Bladder Cancer: A Randomized Multicentre Phase II Study. clinicaltrials.gov ; 2020 sept. Report No.: NCT03333356.
292. Mohamed S. Zaghloul, John Paul Christodouleas, Wei-Ting Hwang, Andrew Smith, Ahmed Abdalla et al. ASCO GU 2019: Randomized Phase III Trial of Adjuvant Sequential Chemotherapy plus Radiotherapy versus Adjuvant Radiotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer after Radical Cystectomy: Urothelial Carcinoma Subgroup Analysis. ASCO GU., February 14-16, 2019.
293. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection. clinicaltrials.gov; No: NCT02450331. Nov. 2020
294. Leuret T, Hervé JM, Barré P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol.* 1998;33(2):170-4.
295. Aki Iwai, Fumitaka Koga, Yasuhisa Fujii, Hitoshi Masuda et al. Perioperative Complications of Radical Cystectomy After Induction Chemoradiotherapy in Bladder-sparing Protocol Against Muscle-invasive Bladder Cancer: A Single Institutional

- Retrospective Comparative Study with Primary Radical Cystectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Dec;41(12):1373-9.
296. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW. A Study of the Morbidity, Mortality and Long-Term Survival Following Radical Cystectomy and Radical Radiotherapy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer in Yorkshire. *European Urology*. 1 mars 2003;43(3):246-57.
 297. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kühn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 30 sept 1994;30(2):261-6.
 298. Koga F, Yoshida S, Kawakami S, Kageyama Y, Yokoyama M, Saito K, et al. Low-Dose Chemoradiotherapy Followed by Partial or Radical Cystectomy Against Muscle-Invasive Bladder Cancer: An Intent-to-Treat Survival Analysis. *Urology*. 1 août 2008;72(2):384-8.
 299. Walshaw RC, Honeychurch J, Illidge TM. Stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy combinations : turning the future into systemic therapy? *Br J Radiol*. October 2016 ; 89(1066).
 300. Tree AC, Jones K, Hafeez S, Sharabiani MTA, Harrington KJ, Lalondrelle S, et al. Dose-limiting Urinary Toxicity With Pembrolizumab Combined With Weekly Hypofractionated Radiation Therapy in Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2018;101(5):1168-71.
 301. Urinary Bladder Cancer: nivolumab 480mg, nivolumab 3 mg / kg, ipilimumab 1 mg / kg, nivolumab 1 mg / kg, ipilimumab 3 mg / kg - Registre des essais cliniques - ICH GCP. NCT03844256
 302. Scott J Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
 303. Trimodality Therapy With/Out Durvalumab to Treat Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *ClinicalTrials.gov* ; NCT03768570.
 304. Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy. *ClinicalTrials.gov* ; NCT03697850.
 305. Tharmalingham H, Hoskin P. Clinical trials targeting hypoxia. *BJR*. 6 juill 2018;92(1093):20170966.
 306. Hoskin PJ, Rojas AM, Saunders MI, Bentzen SM, Motohashi KJ, BCON investigators. Carbogen and nicotinamide in locally advanced bladder cancer: early results of a phase-III randomized trial. *Radiother Oncol*. avr 2009;91(1):120-5.
 307. Song YP, Mistry H, Choudhury A, Hoskin P. Long-term outcomes of hypoxia modification in bladder preservation: Update from BCON trial. *JCO*. 26 févr 2019;37(7_suppl):356-356.
 308. Lingjian Yang, Janet Taylor, Amanda Eustace , Joely J Irlam , Helen Denley et al. A Gene Signature for Selecting Benefit from Hypoxia Modification of Radiotherapy for High-Risk Bladder Cancer Patient. *CCR*. August 2017-0038.

309. Charlotte Bath. Using Hyperthermia for Cancer Treatment: Proofs, Promises, and Uncertainties - The ASCO Post. January 15, 2014.
310. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group.
311. Fiorentini G, Sarti D, Gadaleta CD, Ballerini M, Fiorentini C, Garfagno T, et al. A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019. *Integr Cancer Ther.* 2020; 19: 1534735420932648
312. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M, Van Noord M, Rasch CR, Inman BA, et al. A Systematic Review of Regional Hyperthermia Therapy in Bladder Cancer. *Int J Hyperthermia.* juin 2016;32(4):381-9.
313. Chrétien Y, Mejean A, Durdux C, Dufour B, Housset M. [Infiltrating cancer of the bladder: can radiochemotherapy be an alternative to cystectomy?]. *J Urol (Paris).* 1996;102(1):3-8.
314. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT. Selective Bladder Preservation by Combination Treatment of Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine.* 4 nov 1993;329(19):1377-82.
315. 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.* 1 déc 2014;32(34):3801-9.
316. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 19 avr 2012;366(16):1477-88.
317. Lee Y-T, Wu Y-T, Yen C-C, Chang M-H, Chang Y-H, Chung H-J, et al. Concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer: A single-center experience. *Journal of Cancer Research and Practice.* 1 sept 2016;3(3):73-6.
318. Christodoulou M, Reeves KJ, Hodgson C, Zeniou A, Slevin F, Kennedy J, et al. Outcomes of radiosensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2018;129(3):499-506.
319. Sargos P, Amestoy F, Fonteyne V, Baumann BC, Christodouleas JP, Zilli T, et al. A Systematic Review of Hypo-Fractionated Radiotherapy for Localized Muscle Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1 sept 2019;105(1):E253.
320. Koga F, Kihara K, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Masuda H, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int.* mars 2012;109(6):860-6.
321. Chen RC, Shipley WU, Efstathiou JA, Zietman AL. Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* août 2013;11(8):952-60.

322. Mitin T, George A, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Uzzo RG, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2016;94(1):67-74.
323. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology.* 1 juill 2014;66(1):120-37.
324. Mizuki Onozawa, Naoto Miyanaga, Shiro Hinotsu, Jun Miyazaki, Takehiro Oikawa et al. Analysis of Intravesical Recurrence After Bladder-preserving Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Sep;42(9):825-30.
325. H Mameghan, R Fisher, J Mameghan, S Brook. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 15;31(2):247-54.
326. Lisa Manig , Lukas Käsmann, Stefan Janssen, Steven E Schild, Dirk Rades et al. Simplified Comorbidity Score and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score Predicts Survival in Patients Receiving Organ-preserving Treatment for Bladder Cancer. *Anticancer Res.* 2017 May;37(5):2693-2696.
327. Mayr R, Fritsche H-M, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol.* août 2018;36(8):1201-7.
328. Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, et al. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol.* juin 2014;191(6):1714-20.
329. Ferini G, Cacciola A, Parisi S, Lillo S, Molino L, Tamburella C, et al. Curative Radiotherapy in Elderly Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer: The Prognostic Role of Sarcopenia. *In Vivo.* févr 2021;35(1):571-8.
330. Stangl-Kremser J, D'Andrea D, Vartolomei M, Abufaraj M, Goldner G, Baltzer P, et al. Prognostic value of nutritional indices and body composition parameters including sarcopenia in patients treated with radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* juin 2019;37(6):372-9.
331. Leveridge MJ, Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, Tannock IF, Berman DM, et al. Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer in the Elderly: A Population-based Study. *Urology.* 1 avr 2015;85(4):791-8.
332. Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther.* juin 2010;10(6):903-15.
333. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B, Shariat SF, Rabbani F, Herr HW, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 10 oct 2014;32(29):3291-8.
334. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* août 2012;62(2):290-302.

335. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol.* févr 1999;161(2):422-7; discussion 427-428.
336. Martini T, Mayr R, Wehrberger C, Dechet C, Lodde M, Palermo S, et al. Comparison of Radical Cystectomy with Conservative Treatment in Geriatric (80) Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 1 oct 2013;39:622-30.
337. Chamie K, Hu B, Devere White RW, Ellison LM. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJU Int.* août 2008;102(3):284-90.
338. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debré B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology.* 1 janv 2004;63(1):73-7.
339. Hsieh C-H, Chung S-D, Chan P-H, Lai S-K, Chang H-C, Hsiao C-H, et al. Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients. *Radiat Oncol.* 16 juin 2011;6:75.
340. Büchser D, Zapatero A, Rogado J, Talaya M, Martín de Vidales C, Arellano R, et al. Long-term Outcomes and Patterns of Failure Following Trimodality Treatment With Bladder Preservation for Invasive Bladder Cancer. *Urology.* févr 2019;124:183-90.
341. Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential Complication Rates Following Radical Cystectomy in the Irradiated and Nonirradiated Pelvis. *European Urology.* 1 juin 2010;57(6):1058-63.
342. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology.* 1 sept 2001;58(3):380-5.
343. Eswara JR, Efsthathiou JA, Heney NM, Paly J, Kaufman DS, McDougal WS, et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* févr 2012;187(2):463-8.
344. Miyamoto DT, Drumm MR, Clayman RH, et al. Outcomes and tolerability of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol* 2017; 99:S120.
345. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, Clayman R, Niemierko A, Cheng J-S, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2016;96(5):1028-36.
346. Royce TJ, Feldman AS, Mossanen M, Yang JC, Shipley WU, Pandharipande PV, et al. Comparative Effectiveness of Bladder-preserving Tri-modality Therapy Versus Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2019;17(1):23-31.e3.
347. Huddart RA, Hall E, Lewis R, Porta N, Crundwell M, Jenkins PJ, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *European Urology.* 1 févr 2020;77(2):260-8.

348. Lagrange J-L, Bascoul-Mollevis C, Geoffrois L, Beckendorf V, Ferrero J-M, Joly F, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2011;79(1):172-8.
349. Bernard J, Danna, Michael J, Metcalfe, Erika L, Wood, and Jay B, Shah. Assessing Symptom Burden in Bladder Cancer: An Overview of Bladder Cancer Specific Health-Related Quality of Life Instruments. *BI Cancer*. 2016; 2(3): 329–340./
350. EORTC Quality of Life website. EORTC – Quality of Life. <https://qol.eortc.org>
351. Garg T, Young AJ, Kost KA, Danella JF, Larson S, Nielsen ME, et al. Burden of Multiple Chronic Conditions among Patients with Urological Cancer. *J Urol*. 2018;199(2):543-50.
352. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e305-16.
353. Prayer Galetti T, Soligo M, Morlacco A, Lami V, Nguyen AAL, Iafrate M, et al. Morbidity, mortality, and quality assessment following open radical cystectomy in elderly patients with bladder cancer. *Aging Clin Exp Res*. 13 juin 2020;
354. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. sept 2011;186(3):829-34.
355. Giacalone NJ, Clayman RH, Shipley WU, Niemierko A, Heney NM, Michaelson MD, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving combined-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. *JCO*. 10 janv 2016;34(2_suppl):398-398.
356. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1 nov 2003;57(3):665-72.
357. Chiang Y, Cheng JC-H, Huang C-Y, Tsai Y-C, Lin C-C, Hsu C-H, et al. A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *Journal of the Formosan Medical Association*. 1 sept 2017;116(9):689-96.
358. Shipley WU, Prout GR, Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer*. 1 août 1987;60(3 Suppl):514-20.
359. Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol*. févr 2004;45(2):147-53; discussion 154.
360. Diagnostic de la dénutrition de la personne âgée. Haute Autorité de Santé. Mars 2020.
361. Datta NR, Stutz E, Puric E, Eberle B, Meister A, Marder D, et al. A Pilot Study of Radiotherapy and Local Hyperthermia in Elderly Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancers Unfit for Definitive Surgery or Chemoradiotherapy. *Front. Oncol*. Sept. 2019.

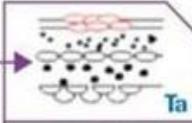
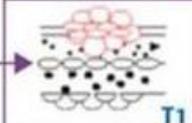
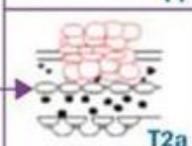
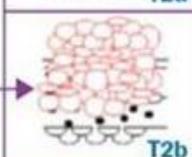
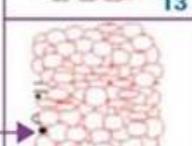
362. National Cancer Institute (NCI). Phase III Randomized Trial of Concurrent Chemoradiotherapy With or Without Atezolizumab in Localized Muscle Invasive Bladder Cancer. *clinicaltrials.gov* ; No. NCT03775265.
363. van Rooijen DC, van de Kamer JB, Hulshof MCCM, Koning CCE, Bel A. Improving bladder cancer treatment with radiotherapy using separate intensity modulated radiotherapy plans for boost and elective fields. *J Med Imaging Radiat Oncol.* juin 2010;54(3):256-63.
364. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, Haworth A, Hornby C, Pham D, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol.* 23 juill 2012;7:111.
365. 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.* oct 2014;53(10):1321-8.
366. Hsieh C-H, Chung S-D, Chan P-H, Lai S-K, Chang H-C, Hsiao C-H, et al. Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients. *Radiat Oncol.* 16 juin 2011;6(1):75.
367. Hunter D, Mauldon E, Anderson N. Cost-containment in hypofractionated radiation therapy: a literature review. *J Med Radiat Sci.* juin 2018;65(2):148-57.
368. Vestergaard A, Muren LP, Lindberg H, Jakobsen KL, Petersen JBB, Elstrøm UV, et al. Normal tissue sparing in a phase II trial on daily adaptive plan selection in radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* août 2014;53(8):997-1004.
369. Gottfrid Sjö Dahl , Martin Lauss, Kristina Lövgren, Gunilla Chebil et al. A Molecular Taxonomy for Urothelial Carcinoma *Clinical Cancer Research.* 2012 Jun 15;18(12):3377-86.
370. Genomic characterization of response to chemoradiation in urothelial bladder cancer - PubMed Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479538/>
371. Neil B. Desai MD Sasinya N. Scott MPH Emily C. Zabor MS Eugene K. Cha MD Joseph Hreiki MD et al. Genomic characterization of response to chemoradiation in urothelial bladder cancer. *Cancer.* 2016 Dec 1;122(23):3715-3723
372. Choi W, Ochoa A, McConkey DJ, et al. Genetic alterations in the molecular subtypes of bladder cancer: illustration in the Cancer Genome Atlas dataset. *Eur Urol* 2017; 72:354–365.
373. Ananya Choudhury, Louisa D. Nelson, Mark T.W. Teo, Sameer Chilka, Selina Bhattarai, Colin F. Johnston et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res.* 2010 Sep 15; 70(18): 7017–7026.
374. Yoshino H, Enokida H, Osako Y, Nohata N, Yonemori M, Sugita S, et al. Characterization of PHGDH expression in bladder cancer: potential targeting therapy with gemcitabine/cisplatin and the contribution of promoter DNA hypomethylation. *Mol Oncol.* 2020;14(9):2190-202.

375. Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, Niemierko A, Wu C-L, Wu S, et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *European Urology*. 1 juill 2017;72(1):54-60.
376. Tanaka H, Yoshida S, Koga F, Toda K, Yoshimura R, Nakajima Y, et al. Impact of Immunohistochemistry-Based Subtypes in Muscle-Invasive Bladder Cancer on Response to Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2018;102(5):1408-16.
377. Roland Seiler, Hussam Al Deen Ashab , Nicholas Erho , Bas W G van Rhijn , Brian Winters , James Douglas et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy .*Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):544-554.
378. Casadei C, Dizman N, Schepisi G, Cursano MC, Basso U, Santini D, Pal SK, De Giorgi et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11:1758835919890285.
379. Osawa T, Lee CT, Abe T, Takada N, Hafez KS, Montgomery JS, et al. A Multi-Center International Study Assessing the Impact of Differences in Baseline Characteristics and Perioperative Care Following Radical Cystectomy. *Bladder Cancer*. 27 avr 2016;2(2):251-61.
380. Mendiola FP, Zorn KC, Gofrit ON, Mikhail AA, Orvieto MA, Msezane LP, et al. Cystectomy in the ninth decade: operative results and long-term survival outcomes. *Can J Urol*. août 2007;14(4):3628-34.

Annexes

Annexe 1. Classification TNM 2009. Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie 2013. Source : Laboratoire Roche	143
Annexe 2. Le score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge (FROG).	144
Annexe 3. L'échelle OMS de performans status.	145
Annexe 4. La définition 2007 de la dénutrition, Haute Autorité de Santé.....	146
Annexe 5. Le questionnaire de dépistage G8.....	147

Annexe 1. Classification TNM 2009. Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie 2013. Source : Laboratoire Roche

T	Tx	Tumeur primitive non évaluable		
	T0	Tumeur primitive non retrouvée		
	Ta	Carcinome papillaire non invasif (respectant la membrane basale)		
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> (respectant la membrane basale)		
	T1	Carcinome envahissant le chorion		
	T2	Carcinome envahissant la musculature : T2a Carcinome envahissant le muscle superficiel (moitié interne) T2b Carcinome envahissant le muscle profond (moitié externe)		
	T3	Carcinome envahissant le tissu périvésical (graisse)		
		T3a envahissant microscopique T3b envahissant extra-vésical macroscopique		
		T4	Carcinome envahissant une structure péri-vésicale	
			T4a Prostate, utérus, vagin T4b Paroi pelvienne ou abdominale	
N	Nx	Ganglions régionaux non évaluables		
	N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale		
	N1	Atteinte de ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou présacrés : 1 seul ganglion atteint		
	N2	Atteinte de ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou présacrés : plusieurs ganglions atteints		
M	Mx	Métastases à distance non évaluables		
	M0	Absence de métastases à distance		
	M1	Présence de métastases à distance		

Annexe 2. Le score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge (FROG).

Age	Score
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodéal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplégie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non metastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
	Total points	30

Annexe 3. L'échelle OMS de performans status.

Grade	échelle de performance
0	Pleinement actif, capable de mener toute activité normale sans restriction
1	Restreinte de l'activité physique intense, mais ambulateur et capable de mener à bien les travaux légers.
2	Ambulateur et capable de tous les soins auto-administrés, mais incapable de mener à bien toute activité de travail. Jusqu'à et environ plus de 50% des heures d'éveil.
3	Capable de soins auto administrés seuls limitée; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% des heures d'éveil
4	Complètement désactivé. Ne peut pas porter sur n'importe quelle auto-soins. Totalement confiné au lit ou au fauteuil.
5	morte

Annexe 4. La définition 2007 de la dénutrition, Haute Autorité de Santé.

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none">• Perte de poids : $\geq 5\%$ en 1 mois, ou $\geq 10\%$ en 6 mois• Indice de masse corporelle : $IMC < 21$• Albuminémie¹ < 35 g/l• MNA global < 17	<ul style="list-style-type: none">• Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois• IMC < 18• Albuminémie < 30 g/l

Annexe 5. Le questionnaire de dépistage G8

Source : Soubeyran P. Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. JCO 2011.

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Préservation vésicale des tumeurs infiltrantes de vessie du sujet âgé : radiothérapie hypofractionnée biquotidienne (IHF2SQ) avec chimiothérapie concomitante.

Introduction Le cancer de vessie touche fréquemment les sujets âgés. Or leur prise en charge n'est pas consensuelle, la chirurgie n'étant pas toujours possible lorsqu'il existe des éléments de fragilité gériatrique. Le traitement trimodal (TMT) serait une alternative curative permettant la préservation de la vessie native. **Méthode** De 1988 à 2017, les patients (pts) de 75 ans et plus ayant une tumeur de vessie infiltrant le muscle stades T2-T3N0M0 traitées par TMT ont été analysés. Le traitement comportait une RTUV optimale suivie d'une radiothérapie IHF2SQ pelvienne (induction) puis vésicale en concomitance avec une chimiothérapie par 5FU et sels de platine. Les pts opérables avaient une cystoscopie 5 semaines après le temps pelvien. Les pts en réponse complète recevaient le boost vésical, les non-répondeurs avaient une cystectomie de rattrapage. **Résultats** 85 pts ont été inclus. Après induction, le taux de réponse complète était de 83%, la survie globale (SG), spécifique (SS), sans maladie infiltrante (SSMI) et sans métastase (SSM) à 5 ans de 61%, 77%, 71% et 82,9% respectivement. Le taux de survie vessie préservée (SVP) était de 70% à 5 ans. Un ACCI ≥ 6 ($p=0,044$) et une dénutrition ($p=0,032$) ont impacté significativement la SG, la SS et la SSM. Un résidu tumoral après induction était délétère sur la survie : SS ($p=0,008$), SSM ($p=0,018$) et SVP ($p=0,003$). Les toxicités tardives de grade ≥ 3 urinaire et gastrointestinale étaient de 2,6% et 1,3% respectivement. **Conclusion** Un TMT avec l'IHF2SQ semble efficace et bien toléré chez des sujets sélectionnés.

Mots-clés : préservation vésicale, sujet âgé, radiothérapie, tumeur de vessie infiltrant le muscle

Bladder preservation in elderly with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): an observational study with concurrent chemotherapy and twice daily (td) hypofractionated radiation therapy (HFTD) schedule

Background Bladder cancer frequently affects older people. However, their management is not consensual since surgery is not always possible in case of geriatric fragility. Trimodal treatment (TMT) would be a curative alternative to preserve the native bladder. **Methods** From 1988 to 2017, patients (pts) aged 75 years and older with T2-T3N0M0 MIBC treated by TMT were analyzed. The treatment included an optimal TURB followed by pelvic HFTD radiotherapy (induction) then vesical, with concomitant chemotherapy (5FU and platinum derivatives). Operable pts underwent cystoscopy 5 weeks after pelvic time. Vesical boost was performed for pts in complete pathological response and radical cystectomy was proposed to non-responders. **Results** 85 pts were included. The complete response rate after induction was 83%, overall survival (OS), specific survival (SS), survival with no invasive disease (NIDS) and no metastasis (NMS) at 5 years were 61%, 77%, 71% and 82% respectively. Preserved bladder survival (PBS) rate was 70% at 5 years. An ACCI ≥ 6 ($p=0.044$) and undernutrition ($p=0.032$) significantly impacted OS. A tumor residue after induction had a pejorative impact on survival: SS ($p=0.008$), NIDS ($p=0.018$) and NMS ($p=0.003$). Late grade ≥ 3 urinary and gastrointestinal toxicities were 2.6% and 1.3% respectively. **Conclusion** TMT with HFTD radiation therapy schedule appears to be effective and well-tolerated in selected pts.

Keywords: bladder sparing, elderly, radiotherapy, urinary bladder cancer



