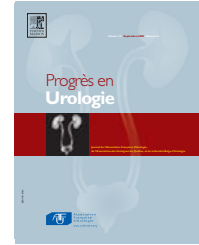




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



RECOMMANDATIONS 2010 EN ONCO-UROLOGIE

Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Tumeurs urothéliales

C. Pfister*, M. Roupret, H. Wallerand, J.-L. Davin¹,
H. Quintens, L. Guy, N. Houede, S. Bernardini, S. Larré,
C. Mazerolles, C. Roy, D. Amsellem, F. Saint, J. Irani¹,
M. Soulié

¹Membres experts du Comité Vessie.

Classification TNM 2010

Tumeurs de la vessie

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ « plan »
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
 - T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - T3a Envahissement microscopique
 - T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
- T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
 - T4a Prostate, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm
- ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- Mx Métastases non évaluable
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase (s) à distance

Tumeurs des voies excrétrices supérieures

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
- T3 *Bassin et calices* : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal
- Uretère : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale
- T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm

*Auteur correspondant.

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

- **N3** Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- **Mx** Métastase(s) non évaluable
- **M0** Absence de métastase à distance
- **M1** Métastase(s) à distance

Introduction

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et dans la majorité des cas les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans [1, 2]. En France, cette pathologie occupe la 7^e place, tous cancers confondus (INVSS 2008) et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate. Le carcinome vésical est responsable de 3 % des décès par cancer, son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an, mais sa mortalité spécifique semble diminuer chez l'homme [3].

Il est aujourd'hui fortement recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détroisor [4] (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des tumeurs de la vessie.

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	TVNIM ¹
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	TVIM ²

¹TVNIM : Tumeurs de la vessie sans infiltration du muscle.
²TVIM : Tumeurs de la vessie avec infiltration musculaire.

Lors du diagnostic initial, 75 à 85 % des tumeurs sont des TVNIM : 60 à 70 % des lésions récidiveront la première année et 10 à 20 % progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques. La prévention des TVNIM repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

À l'opposé, les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) sont des tumeurs beaucoup plus rares,

avec une incidence de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants et par an [1, 3].

IMPORTANT

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

L'appellation « tumeur invasive » est remplacée par « tumeur infiltrant le muscle vésical » (TVIM).

Diagnostic et bilan d'extension des tumeurs urothéliales

Tumeurs de la vessie

Diagnostic précoce et symptômes

Signes cliniques

L'hématurie macroscopique, souvent terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20 % des cas. En l'absence d'infection urinaire, ces symptômes doivent faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical (**Niveau de preuve 4**) [1].

Examen clinique

Les touchers pelviens permettent d'apprécier le blindage pelvien en cas de TVIM (**Niveau de preuve 4**).

Indication du dépistage individuel

L'hématurie peut être microscopique et décelée simplement par la recherche à la bandelette urinaire (Hémastix®). Un diagnostic précoce peut-être envisagé en cas d'intoxication tabagique ou d'exposition professionnelle avec des carcinogènes chimiques (**Niveau de preuve 3**) [1].

Marqueurs tumoraux

De nombreux tests urinaires à visée diagnostique ont été décrits avec deux objectifs :

- d'une part, dépister une TVNIM asymptomatique dans une population à risque ;
- d'autre part, simplifier les modalités de surveillance des TVNIM en réduisant les indications de la cystoscopie.

Les recommandations de l'*International Consensus Panel on Cytology and Bladder Tumor Markers* suggèrent d'associer la cytologie urinaire à ces différents tests afin d'en améliorer la sensibilité. Cependant, aucun test urinaire ne se dégage à ce jour pour une utilisation en pratique clinique (**Niveau de preuve 2**) [1, 2].

Examens para-cliniques à visée diagnostique

Cytologie urinaire

La cytologie urinaire (**Niveau de preuve 2**) [1] :

- détecte les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité ;
- mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade ;

- son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire [3]. La technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des TVES [4].

La cytologie demeure avec la cystoscopie un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade.

Examens d'imagerie

- Échographie : l'échographie par voie sus-pubienne (**Niveau de preuve 3**) [1] :
 - sensibilité de 61 % à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > à 5 mm ;
 - diagnostic différentiel : présence de caillots (mobiles, pas de vascularisation Doppler, fragmentables par pression de la sonde) ;
 - indication voie endorectale : patient obèse et vessie vide ;
 - une échographie négative ne permet pas d'éviter la cystoscopie ;
- Examen tomodensitométrique : la TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM. Pour éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire, l'uro-scanner est aujourd'hui l'examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace donc l'UIV.

Endoscopie diagnostique

Le diagnostic des tumeurs de la vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique est optionnelle. Elle est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale.

La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale (**Niveau de preuve 3**) [5].

Résection trans-urétrale de la vessie

La résection dans les TVNIM doit être si possible complète et profonde (présence de trousseaux musculaires).

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile) [5].

Les biopsies randomisées de la muqueuse ne sont plus réalisées en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un carcinome in situ [1]. L'utilisation de la fluorescence (acide hexamino-levulinate en instillation) lors de la RTUV améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ (**Niveau de preuve 2**) et la qualité de la résection avec un impact possible sur la récurrence tumorale (**Niveau de preuve 3**) [6].

Examens para-cliniques du bilan d'extension

Examen tomodensitométrique

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais d'autant plus justifié que le grade est

élevé ou que la tumeur est volumineuse puisqu'il existe un risque de sous-stadification [1].

En cas de TVIM, la TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension, qui permet :

- l'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire ;
- d'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse péri-vésicale ;
- la recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse péri-vésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 %, avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la RTUV, il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale (**Niveau de preuve 3**) [1,7].

La TDM ne détecte qu'un envahissement massif dans la prostate ou les vésicules séminales, mais permet d'apprécier un éventuel envahissement des structures digestives et l'existence de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires). La recherche de localisations cérébrales est indiquée devant des manifestations cliniques.

LES PRINCIPALES INDICATIONS DE L'UTILISATION DE LA FLUORESCENCE VÉSICALE SONT :

- Lésions vésicales multifocales
- Diamètre tumoral > 3 cm
- Récidive tumorale précoce
- Cytologie de haut grade
- Surveillance de lésions à haut risque (T1 G3 et CIS)

IRM

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade pT3b) avec une fiabilité diagnostique de 94 % [1]. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

PET FDG-CT

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes dans le bilan des tumeurs urothéliales.

Évaluation de l'extension ganglionnaire

Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est identique en TDM et en IRM, basé uniquement sur la taille (8 mm de plus petit axe).

Pas de différence significative entre la TDM et l'IRM avec une sensibilité globale de 36 % et une spécificité entre 80 et 97 %. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie (**Niveau de preuve 3**) [1].

Recherche de métastases osseuses

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée de façon systématique dans les TVIM, mais reste l'examen de première intention en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par TDM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales est la classification OMS 2004 [1]. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 :

En pratique, la classification OMS 2004 (Niveau de preuve 3) :

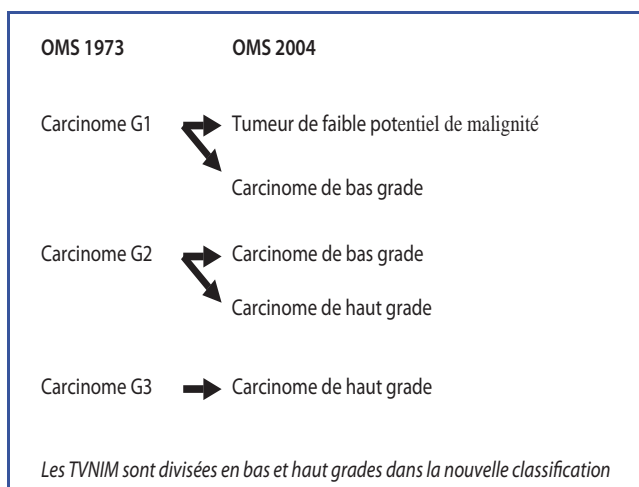
- paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux.
- présente une meilleure reproductibilité que la classification OMS 73.
- décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [8].

L'évaluation du stade tumoral (TNM 2009) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- la résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux est présent au sein de la musculature et du chorion ;
- permet de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond), dont la valeur pronostique est démontrée [1, 9] ;
- la présence d'embolies vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue [10].

Tumeurs des voies excrétrices supérieures

Les TVEUS sont découvertes, soit devant des signes cliniques, soit lors du bilan des tumeurs de la vessie [11]. Dans un tiers des cas, les TVEUS sont multifocales et bilatérales dans 2 à 8 % des cas. Moins de 10 % des TVEUS ont une lésion vésicale synchrone, la zone de prédilection étant la région



EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TVNIM SONT :

Cytologie urinaire :

- Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique et précédée d'un ECBU
- Évaluation du haut-appareil par Uro-TDM en cas de TVNIM volumineuse, ou multifocale, ou de haut grade cellulaire

(Recommandation de grade B)

EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TVIM SONT :

Cytologie urinaire :

- Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique et précédée d'un ECBU Uro-TDM systématique
- Bilan d'extension avec TDM thoracique

(Recommandation de grade B)

péri-orificielle [1]. Il est important de noter que les recommandations diagnostiques proposées pour les TVEUS reposent essentiellement sur l'analyse de séries rétrospectives (Niveau de preuve 3).

Bilan initial

Cytologie urinaire

Une cytologie urinaire de haut grade est très évocatrice de TVES, lorsque la cystoscopie est normale. Elle est moins sensible même pour les lésions de haut grade que dans la vessie. La recherche d'anomalies moléculaires par technique de FISH est prometteuse avec une sensibilité de 80 % sans altération de la spécificité [12].

Uro-TDM

Il constitue l'examen de référence pour l'exploration de la voie excrétrice supérieure et remplace désormais l'urographie intraveineuse (Niveaux de preuve 2) [13,14].

Mais sa définition est stricte et correspond à une acquisition au temps excréteur :

- protocoles multiples allant de deux à quatre acquisitions spiralées au moins millimétriques avant et après injection de produit de contraste ;
- reformations 2D multiplanaires en phase excrétrice pour le haut appareil urinaire et la vessie essentielles ;
- injection préalable d'un diurétique à faible dose indispensable pour détecter une petite lésion dans les cavités pyélocalicielles et mieux voir l'uretère ;
- taux d'irradiation initialement élevé, mais nettement réduit sur les appareils récents équipés des systèmes de modulation de la dose adaptée à chaque patient.

Le taux de détection est satisfaisant lorsque l'on utilise ce type d'imagerie : sensibilité de 96 % et spécificité de 99 % pour une lésion polypoïde entre 5 et 10 mm. En revanche, la sensibilité chute à 89 % pour une lésion polypoïde < 5 mm et 40 % pour une lésion polypoïde < 3 mm [13, 14]. La principale difficulté demeure les lésions planes indétectables, en dehors d'une infiltration massive ou simulant une urétérite.

IRM de la voie urinaire supérieure

La réalisation de l'IRM est indiquée en cas de CI à l'examen TDM : taux de détection de 75 % avec injection de contraste

d'un processus tumoral < 2 cm [15]. L'IRM injectée reste contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min de clearance créatinine) du fait du risque de fibrose néphrogénique. L'IRM sans injection est alors moins contributive.

Urétéroscopie diagnostique

L'urétéroscopie s'intègre dans une meilleure approche du diagnostic positif et différentiel [16]. En effet, l'utilisation d'un urétéroscopie souple permet :

- d'explorer macroscopiquement l'uretère et l'ensemble des cavités rénales dans près de 95 % des cas [17] ;
- d'apprécier l'état de la paroi où s'implante la tumeur ;
- d'effectuer un diagnostic visuel macroscopique ;
- d'y associer un prélèvement histologique de la lésion (biopsies contributives pour déterminer le grade tumoral dans 90 % des cas avec un taux de faux négatifs de l'ordre de 5 %) [18] ;
- de rechercher de cellules anormales au cours d'une cytologie urinaire *in situ*.

L'urétéroscopie (souple ou rigide) est particulièrement utile lorsqu'il existe un doute diagnostique ou lorsqu'un traitement conservateur est envisagé. Son indication doit

donc être systématiquement discutée dans le bilan pré-opératoire d'une TVEUS (Niveau de preuve 4).

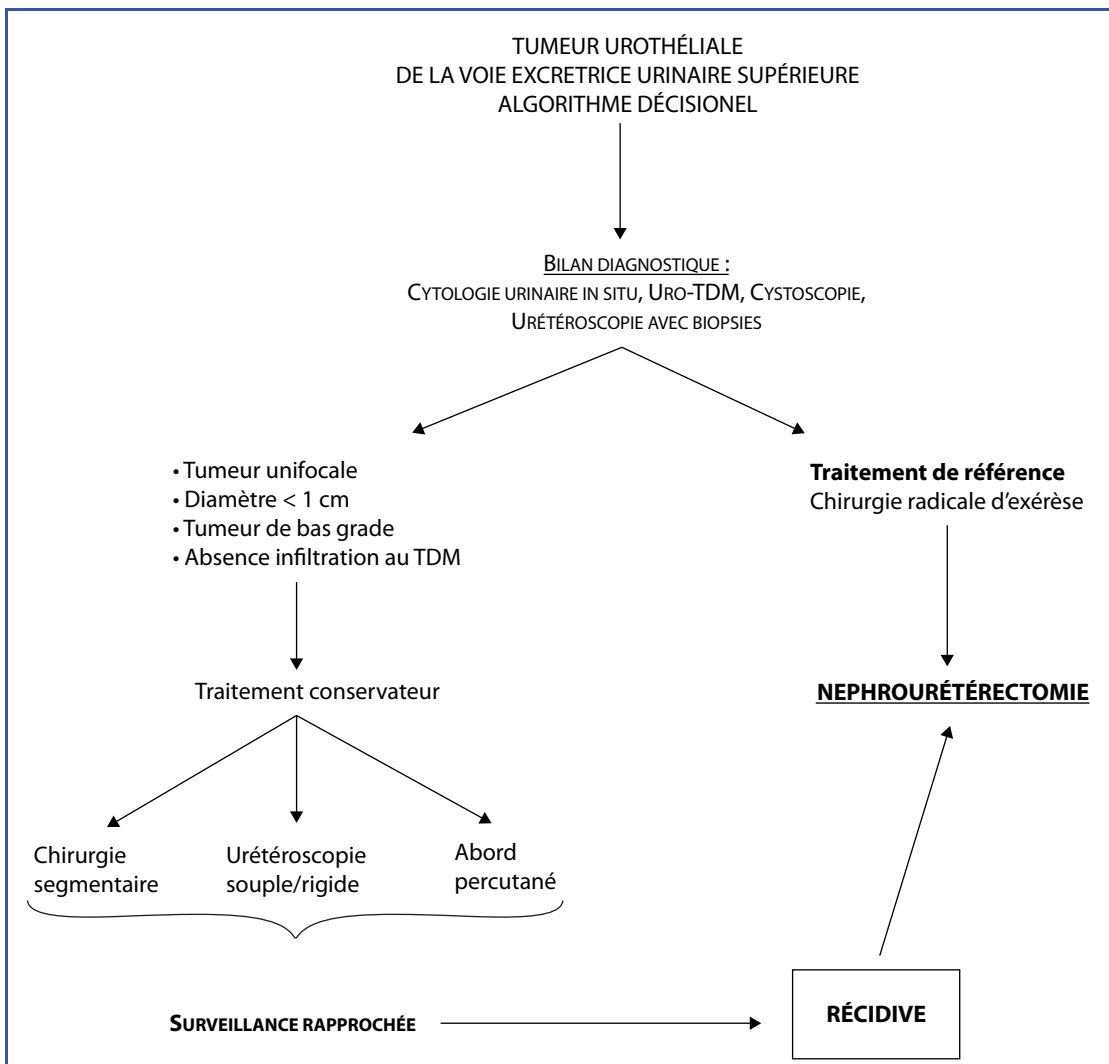
EN PRATIQUE, LE BILAN SUIVANT EST RECOMMANDÉ EN CAS DE TVEUS :

Cytologie urinaire, idéalement *in situ*
Uro-TDM (acquisition au temps excréteur)
Urétéroscopie avec prélèvements biopsiques
Cystoscopie pour éliminer une lésion vésicale synchrone
(Recommandation de grade B)

Traitement des tumeurs Tis/Ta/T1

En utilisant six principaux paramètres clinico-pathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, taux antérieur de récurrence, présence de CIS concomitant et nombre de tumeurs), il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (www.eortc.be/tools/bladdercalculator) [1].

Ainsi, il est classique de différencier en fonction du risque de récurrence et de progression.



Risque faible	Ta unique, bas grade ou LMP* (grade 1) et diamètre < 3 cm et absence de récurrence tumorale
Risque intermédiaire	- Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et/ou récidivante - T1 bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 2/3 et 3) - T1 haut grade (grade 2/3 et 3) ou T1 récidivante - CIS (carcinome in situ)
*LMP : <i>Low Malignancy Potential</i> (tumeur à faible potentiel de malignité)	

Différents traitements

Traitement initial : résection trans-urétrale de la vessie

Au-delà de son intérêt diagnostique et pronostique, la RTUV (résection trans-urétrale de la vessie), aussi complète que possible, constitue le premier temps du traitement. En cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, de tumeur volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines permet une stadification plus précise, améliore la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endo-vésical, réduit la fréquence des récurrences et pourrait retarder la progression de la tumeur (**Niveau de preuve 2**) [2].

Traitement adjuvant : instillations endovésicales

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

Instillation post-opératoire précoce de mitomycine C

Après la RTUV, une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C est recommandée, en respectant systématiquement ses contre-indications (l'hématurie et la perforation vésicale) (**Niveau de preuve 2**) [3]. Elle est réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV (**Niveau de preuve 2**). L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multi-focale [3].

Mitomycine C (chimiothérapie)

L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation. Il est recommandé de prévoir :

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

Le traitement actuellement classique est de 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg, suivies ou non d'instillation mensuelles. Les conditions dans lesquelles sont réalisées

ces instillations sont essentielles, car la mitomycine C peut être facilement inactivée.

BCG (immunothérapie)

Le BCG ne sera débuté que 4 à 6 semaines après la dernière résection et en l'absence de toute hématurie macroscopique et infection urinaire (ECBU < 4 jours). Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires (suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique), complété par 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt. Enfin, un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 années selon la tolérance au traitement.

Indications

En fonction de l'histologie de la RTUV, la prise en charge thérapeutique est discutée selon le risque estimé de récurrence/progression tumorale.

TVNIM à faible risque

Une instillation immédiate simple réduit le risque de récurrence et peut être considérée comme le traitement standard. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale [3].

TVNIM de risque intermédiaire

La probabilité d'une récurrence tumorale est évaluée de 24 à 38 % la première année, 46 à 62 % à cinq ans, alors que le risque de progression tumorale est respectivement de l'ordre de 1 à 5 % et 1 à 17 % [1]. L'instillation post-opératoire précoce de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples [3].

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie intra-vésicale mais sans consensus sur la durée et la fréquence des instillations. Une réduction du taux de récurrence a été rapportée lorsque le traitement d'entretien était poursuivi pendant au moins 1 ou 2 ans (**Niveau de preuve 2**) [4]. Une méta-analyse de 22 études prospectives randomisées évaluant le rôle de la chimiothérapie intra-vésicale dans la prise en charge des TVNIM de risque intermédiaire n'a démontré aucun avantage sur le plan de la réduction du taux de progression en comparaison avec une RTUV seule (**Niveau de preuve 1**) [5].

Les instillations de BCG peuvent être discutées pour traiter ce groupe pronostique de tumeurs vésicales. Plusieurs études prospectives comparant le BCG à la Mitomycine C (MMC) ont conclu que le BCG avec traitement d'entretien retardait au moins la progression vers une maladie envahissant le muscle [6], tout en diminuant la fréquence des récurrences tumorales (**Niveau de preuve 1**) [7].

Les données de l'essai EORTC 30 911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récurrence tumorale, de survies globale et spécifique (**Niveau de preuve 1**) [8]. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie reste controversé compte-tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance. Il a été rapporté qu'un traitement à tiers de dose de BCG serait plus efficace que la Mitomycine pour prévenir récurrence et progression pour des tumeurs de pronostic intermédiaire [9].

Au total, les TVNIM de risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs : l'identification de sous-groupes paraît nécessaire pour différencier les patients qui seront uniquement traités avec des doses simples de MM-C post-opératoire, de ceux dont le risque évolutif plus péjoratif justifierait un traitement d'entretien voire le recours à une BCGthérapie. La modification des grades (OMS 2004) devrait à l'avenir permettre de mieux identifier les patients à risque justifiant plutôt une BCGthérapie.

TVNIM à haut risque

Le traitement de référence est la résection endoscopique complète suivie 4 à 6 semaines d'un traitement adjuvant par instillation endovésicale de BCG, de préférence à la chimiothérapie intravésicale par Mitomycine. Dans de rares cas, une cystectomie d'emblée peut être indiquée.

Indication d'une deuxième résection avant BCG thérapie

Toute immunothérapie par le BCG doit être précédée d'une RTUV complète. Un panel d'experts internationaux conseille même une nouvelle résection systématique des tumeurs T1 de haut grade, en raison du taux élevé de sous-évaluation du stade [10].

Quel traitement d'entretien ?

L'objectif du traitement chez les patients avec des lésions à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale. Une importante méta-analyse de l'EORTC regroupant 24 essais incluant un total de 4 863 patients a montré que le traitement de maintenance par BCG est associé à une réduction de 37 % du risque de progression en comparaison aux groupes contrôles (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intra-vésicale, RTUTV et immuno-thérapie) (**Niveau de preuve 1**) [11].

Le traitement d'attaque par BCG repose sur six instillations hebdomadaires suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines, considéré comme le schéma de référence pour le traitement des TVNIM à haut risque. L'objectif étant de prévenir ou retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du muscle vésical tout en permettant le contrôle d'un éventuel CIS associé (**Niveau de preuve 1**) [11].

Différents essais ont suggéré que le traitement d'entretien pourrait améliorer les résultats du traitement de BCG, mais le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Seule l'étude randomisée du SWOG (*South West Oncology Group*) a clairement démontré un avantage au traitement d'entretien en termes de survie sans récurrence et de progression tumorale. Le protocole proposé par Lamm (6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien n'est pas toujours possible, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées (**Niveau de preuve 1**) [12].

Pour les patients présentant un carcinome in situ vésical, l'EAU recommande un traitement d'induction de BCG suivi d'un traitement de maintenance d'au moins un an. La réponse à la BCG-thérapie doit absolument être évaluée trois mois après le traitement d'induction. En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traite-

ment par six nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors recommandée [13].

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

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

Résultats

Modalités de suivi

Suivi lié aux instillations vésicales

- Mitomycine : les effets indésirables principalement rapportés sont des effets locaux à type de cystite chimique, ainsi que des allergies cutanées.
- BCG : compte-tenu des risques imputables au traitement, un bilan spécifique à l'initiation du traitement est recommandé et chaque nouvelle instillation est précédée d'un examen clinique, d'une évaluation de la tolérance des instillations précédentes et d'un ECBU (< 4 jours). Les effets indésirables principalement rapportés sont :
 - locaux : cystite (pollakiurie, dysurie, hématurie, fuites urinaires) ;
 - régionaux : douleurs pelviennes ou rénales, constipation, prostatite, épидидymite, orchite, abcès rénal ;
 - généraux : fièvre > 38,5 °C, syndrome grippal, douleurs musculaires, asthénie, arthralgie, signes allergiques et rash cutané.

Suivi carcinologique

En raison du risque de récurrence tumorale et de progression de la maladie vésicale, la fréquence des cystoscopies est à moduler en fonction du groupe de risque pour une sur-

veillance adaptée [1]. En effet, un retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire menaçant la vie du patient. Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostic très important tant pour la récurrence tumorale, que pour le risque de progression musculaire (**Niveau de preuve 3**) [15].

Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale [10] :

(Recommandation de grade C)

Risque faible	Cystoscopie : au 3 ^e , 6 ^e , 12 ^e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
Risque intermédiaire	Cystoscopie : au 3 ^e , 6 ^e , 12 ^e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique) Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie Uro-TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil
Risque élevé	Cystoscopie au 3 ^e , 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e mois, puis tous les 6 mois la 2 ^e année, puis annuelle à vie Cytologie urinaire au 3 ^e , 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e mois, puis tous les 6 mois la 2 ^e année, puis annuelle à vie Uro-TDM tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Échec des instillations endo-vésicales

Échec après chimiothérapie intra-vésicale

Les patients présentant des récurrences non infiltrantes après la chimiothérapie intra-vésicale peuvent bénéficier dans un second temps des instillations endo-vésicales de BCG [10].

Échec après BCG thérapie : définitions

Le traitement par instillations de BCG doit être considéré comme un échec dans les situations cliniques suivantes :

- lorsqu'une tumeur infiltrant le muscle est détectée lors du suivi systématique :
- si une tumeur de haut grade non infiltrant le muscle est présente à 3 mois et 6 mois ;
- toute aggravation de la maladie vésicale sous traitement par BCG : une récurrence multifocale, un stade tumoral ou un grade cellulaire plus élevé, la persistance d'un carcinome in situ (CIS), malgré une réponse initiale.

Définition des différents types d'échecs de la BCG thérapie [16] :

Patients intolérants au BCG : il existe une récurrence tumorale après un traitement non adéquat, interrompu prématurément, à cause d'effets secondaires importants ;

Patients réfractaires au BCG : persistance d'une tumeur à 6 mois après un traitement d'induction associé à un traitement d'entretien ou à un traitement de ré-induction après le bilan à 3 mois. Dans ce groupe sont inclus les patients qui présentent une progression en grade cellulaire ou stade tumoral à 3 mois après le premier cycle d'induction ;

Patients résistants au BCG : persistance d'une lésion de plus faible grade cellulaire et/ou stade tumoral, ou récurrence tumorale après le traitement initial, mais il existe 6 mois après la résection initiale une réponse thérapeutique aux instillations de BCG ;

Patients récidivants à distance du traitement initial : absence de récurrence tumorale durant les 6 mois suivant la résection, mais apparition d'une récurrence précoce (avant 12 mois), intermédiaire (12-24 mois) ou tardive (après 24 mois).

Traitement des patients intolérants au BCG

Les effets secondaires sévères apparaissent chez moins de 5 % des patients traités par BCG thérapie et une vaste majorité des patients peuvent être traités.

Diagnostic

Les effets secondaires du BCG peuvent être divisés en effets locaux et systémiques. Les effets locaux sont en général plus fréquents et moins sévères que les effets systémiques, mais ils sont souvent à l'origine de l'interruption du traitement. L'incidence des effets locaux est comparable avec ou sans traitement de maintenance.

Stratégies thérapeutiques

Réduction des doses : un traitement à tiers de dose a montré la même efficacité à prévenir la récurrence tumorale et le risque de progression avec moins de toxicité. La toxicité était diminuée dans le groupe avec réduction de dose. Les auteurs recommandaient une dose standard pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale et une réduction de dose pour les patients présentant une tumeur de risque intermédiaire et pour le traitement d'entretien (**Niveau de preuve 2**) [9].

Traitement pharmacologique associé : la prescription d'Ofloxacin, 6 heures après instillation de BCG, semble diminuer de manière significative les effets indésirables graves (**Niveau de preuve 2**) [17].

Prise en charge des patients réfractaires, résistants ou récidivants au BCG

La récurrence observée dès le premier contrôle cystoscopique à 3 mois est un facteur très péjoratif associé à un taux de progression tumorale de 60-80 % [15]. La présence de CIS est un facteur de pronostic indépendant. Une importante étude de l'EORTC a montré un taux de progression de 10 % à un an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé [1]. La multifocalité est également un facteur de récurrence tumorale, mais seule l'étude de Sylvester a montré qu'il s'agissait d'un facteur de progression [1].

Traitement des échecs de la BCG thérapie

Cystectomie totale

Dans la prise en charge des TVNIM, en cas d'échec du BCG sous forme de récurrence de haut grade ou de carcinome in situ dans l'année, le traitement de référence reste la cystectomie totale. Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant trois mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important (**Niveau de preuve 2**) [13].

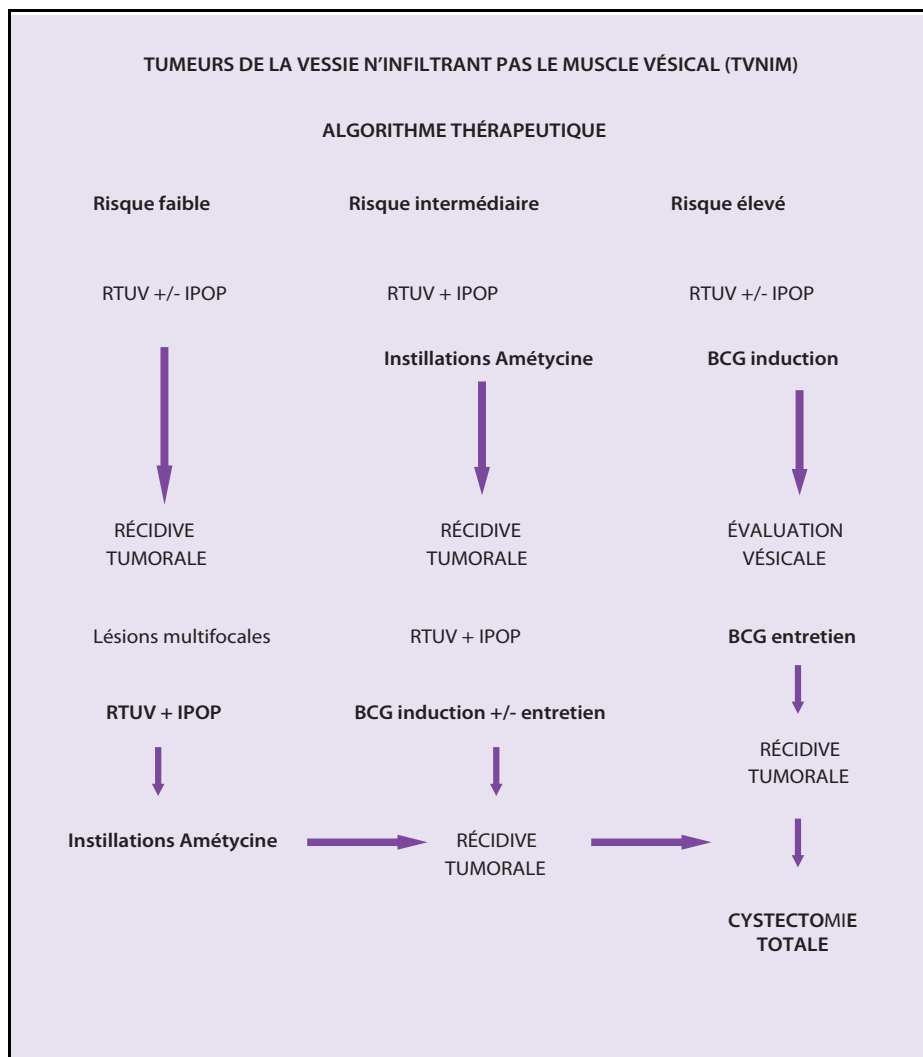
Deuxième traitement par BCG

Selon Herr, un temps total de traitement et de suivi d'au moins 6 mois est nécessaire pour identifier l'échec précoce du traitement par BCG. Les patients qui récidivent sur le même (ou moindre) stade tumoral et grade cellulaire à trois mois ne doivent pas être considérés comme des échecs puisque un deuxième traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35 % des cas (patients résistant au BCG) (**Niveau de preuve 2**) [18]. Au contraire, l'apparition d'une lésion plus péjorative en stade tumoral et/ou grade cellulaire ou la présence de CIS

au décours du traitement doivent être considérées comme un échec et faire discuter la réalisation rapide d'une cystectomie (patients réfractaires au BCG). D'autre part, lorsque la récurrence tumorale est tardive après 2 ans, il est possible de proposer de nouvelles instillations de BCG avec le même pronostic que le traitement initial.

Combinaison BCG et interféron

Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intra-vésicale une place pour l'Interféron alpha 2b (hors AMM). Dans un essai multicentrique de phase II, comparant le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alpha 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alpha, 45 % des patients en échec de BCG et 59 % des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récurrence tumorale avec un suivi médian de 24 mois (**Niveau de preuve 3**) [19]. En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie totale immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récurrences multifocales de lésions de haut grade [13].



Prise en charge des complications de la BCGthérapie				
Signes généraux				
	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Syndrome grippal : température, douleurs musculaires, asthénie	> 2 h et < 48 h 38° et < 38,5° < G3 < G3	48 h et < 7 J 38,5° et < 48 h ou 39,5° et < 12 h = G3 = G3	7 J 39,5° et >12 h ou 38,5° et > 48 h Réactions allergiques Œdème/bronchospasme Rash cutané/dermite Arthrite/uvéïte iridocyclite	Collapsus cardiovasculaire Détréresse respiratoire CIVD Hépatite Septicémie
Traitement	Rarement Antalgiques (Paracétamol) Anti-cholinergiques Antispasmodiques	Occasionnellement Antalgiques (Paracétamol) Anti cholinergiques Antispasmodiques Vérifier l'absence d'infection urinaire	AINS + Oflocet 200 mg × 2/J × 7 J Si inefficace Arrêt du BCG/Discuter l'hospitalisation ECBU/Rx Thorax/Asat Alat Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/J + Oflocet 200 mg × 2/J Jusqu'à résolution des signes Ou INH 300 mg/J + Rifampicine 600 mg/J ± corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/J Jusqu'à résolution des signes	Hospitalisation Inh 300 mg/J + Rifampicine 60 mg/J + Ethambutol 1 200 mg/J ± Cortancyl IV 0,5 à 1 mg/kg/J
Poursuite des instillations	oui	oui	Si hospitalisation, arrêt du BCG	Arrêt du BCG

Traitement des tumeurs de la vessie T2, N0, M0

La stadification T2 N0 M0 est essentiellement clinique, car l'histologie de la résection est imprécise (minimum T2) et le scanner ne permet pas d'évaluer de manière fiable l'infiltration locale de la tumeur (T), ni l'invasion ganglionnaire (N) [1].

La gravité des tumeurs infiltrantes de vessie implique une information claire du patient incluant les risques évolutifs de la maladie, la nature des traitements envisageables ainsi que les risques fonctionnels de la chirurgie radicale.

Cystectomie

Aspect carcinologique

La cystectomie demeure le traitement curatif de référence des TVIM et son indication mérite également d'être discutée chez le patient octogénaire (**Niveau de preuve 3**) [2]. Le délai de la réalisation de ce geste ne doit pas excéder 12 semaines à compter de la résection diagnostique sous peine

de gréver le pronostic (décès spécifique et risque global de décès) [3]. Même si la recommandation est toujours de réaliser cette intervention par voie ouverte, certaines équipes évaluent l'intérêt dans cette indication de la chirurgie mini-invasive. Si le geste d'exérèse est réalisé par laparoscopie voire par chirurgie robotique, la dérivation urinaire est le plus souvent réalisée par une mini-laparotomie.

Le pourcentage de TVIM dans la population des octogénaires représente 19,7 % alors qu'il est de 49,4 % dans la population des 65-79 ans. Le taux de complications mineures et majeures post-opératoires ainsi que le taux de décès spécifique ne semblent pas différents entre ces deux populations si une sélection des patients âgés (co-morbidités) pouvant bénéficier d'une telle chirurgie est réalisée de façon exhaustive en amont. L'âge reste un facteur pronostique associé à un stade tumoral plus avancé et une survie spécifique moins favorable (survie spécifique : 78,5 % si 50 ans, 44,9 % si 51-69 ans, 28,1 % si 70 ans) [4].

La réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine permet une amélioration de la survie globale (77 mois avec *versus* 46 mois) avec une proportion de pT0 sur la pièce de cystectomie plus fréquente dans le groupe

avec traitement néo-adjuvant (**Niveau de preuve 2**) [5]. L'hydronéphrose pré-opératoire est hautement suspecte d'une extension extra-vésicale, voire de la présence de métastases ganglionnaires associées et semble constituer un argument supplémentaire pour proposer une chimiothérapie néo-adjuvante.

Le curage ganglionnaire étendu remontant jusqu'à la bifurcation aortique devrait être réalisé de façon systématique permettant de détecter 90 % des métastases ganglionnaires, contrairement au curage standard ilio-obturateur qui ne permettrait de retrouver que 50 % des métastases ganglionnaires. Différentes études ont rapporté le caractère potentiellement curatif de ce geste dans le cas de micro-métastases : 25 % des métastases ganglionnaires se situant au niveau de la région iliaque interne et 35 % au dessus de la bifurcation iliaque commune [6]. Il existe donc un risque de sous-stadification du statut ganglionnaire préjudiciable au pronostic du patient en l'absence de curage ganglionnaire étendu (**Niveau de preuve 3**).

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

Chez l'homme, la cystectomie totale emporte la prostate et les vésicules séminales. En cas d'envahissement de l'urètre prostatique sur les biopsies sus-montanales et/ou lors d'un examen extemporané de la recoupe urétrale, une urétrectomie complémentaire doit être réalisée. La récurrence urétrale après cystectomie reste un événement rare (8 % des cas), observé le plus souvent dans les 5 années suivant la chirurgie radicale, d'où une surveillance à ne pas relâcher (cytologies urinaires, cystoscopie). Le facteur de risque principal de cette récurrence urétrale est l'envahissement du stroma prostatique. Les autres facteurs de risque étant la multifocalité, la localisation cervicale et la présence de CIS associé lors du diagnostic de la tumeur initiale. Une récente revue de littérature insiste sur la gravité de cette atteinte (survie moyenne de 28 mois à partir du diagnostic) (**Niveau de preuve 4**) [7-9].

Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus en totalité et l'urètre réalisant une pelvectomie antérieure. Cette attitude est aujourd'hui remise en question en raison du faible risque de lésion génitale associée (**Niveau de preuve 4**) [10].

L'infiltration lympho-vasculaire (LVI) de la pièce de cystectomie est un élément très péjoratif car associé au stade tumoral avancé, à une tumeur de haut grade, une invasion des marges chirurgicales ou encore à la présence de métastases ganglionnaires. De même, la présence de marges positives sur la pièce de cystectomie constitue un facteur de mauvais pronostic avec un taux de récurrence tumorale important (à 5 ans : 63 % vs 22 %) et un taux de décès spécifique significatif (69 % vs 27 %). Ainsi, ces deux paramètres pourraient devenir un critère de sélection pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante [11].

Type de dérivation urinaire

Chez l'homme

Une néo-vessie sera réalisée préférentiellement chez un homme en bon état général de moins de 70-75 ans. Il est nécessaire de bien sélectionner et préparer le patient et surtout instaurer une surveillance tous les 6 mois les trois premières années, puis de façon annuelle [12]. Une néo-vessie iléale à basse pression ou colique est le traitement

standard, permettant le rétablissement de la continuité urinaire [13,14].

Une dérivation cutanée (type Bricker) est réalisée dans les situations suivantes :

- impossibilité anatomique (éventualité rare dont le patient aura été averti en pré-opératoire) ;
- envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou biopsie extemporanée positive de la recoupe urétrale, conduisant à une urétrectomie ;
- âge trop avancé ou surtout psychisme non adapté.

L'attitude thérapeutique consistant à préserver une partie de la prostate et des vésicules séminales afin d'améliorer les résultats fonctionnels de cette intervention (fonction érectile, continence) ne peut actuellement constituer une recommandation compte-tenu du risque très important de récurrence loco-régionale (**Niveau de preuve 3**).

Chez la femme

Malgré un taux de complications et une durée d'hospitalisation similaires, la cystectomie totale de la femme semble être associée à des pertes sanguines opératoires supérieures.

La vessie de remplacement est possible, mais des critères précis doivent être respectés :

- d'une part, la conservation des 2/3 distaux de l'urètre peut être réalisée lorsque la tumeur n'envahit pas le col vésical et que l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif ;
- d'autre part à côté de ces critères carcinologiques, il est nécessaire de s'assurer de critères urodynamiques (pression urétrale maximale supérieure à 30/35 cm H₂O en raison des pics de pression élevés persistants dans les réservoirs iléaux détubulés). Une vessie de remplacement ne peut être proposée qu'à une patiente motivée et capable de s'auto-sonder en raison du risque de rétention par bascule postérieure du réservoir vésical [15].

L'entérocystoplastie de remplacement chez la femme peut permettre une conservation de l'intégrité corporelle, une conservation de la fonction urinaire, une meilleure préservation de la possibilité de rapports sexuels. Dans le cas contraire, la dérivation urinaire externe type Bricker et les poches continentales (Indiana Pouch) sont les montages urinaires les plus fréquemment proposés (**Niveau de preuve 4**).

Alternatives à la cystectomie

Le profond remaniement démographique de la société, avec une proportion grandissante de patients âgés présentant d'importantes co-morbidités, amène à modifier la prise en charge thérapeutique du cancer de la vessie. Lorsqu'une chirurgie radicale est contre-indiquée ou refusée par le patient, différentes alternatives thérapeutiques conservatrices sont possibles, comme la résection de tumeur de la vessie seule, la cystectomie partielle, la chimiothérapie, la radiothérapie ou la combinaison de certains de ces traitements.

Les étapes d'un éventuel traitement multimodal conservateur associant : i) sélection stricte des patients ; ii) résection exhaustive trans-urétrale de la tumeur de la vessie associée à une radiothérapie et une chimiothérapie ; iii) contrôle histologique de la réponse avec possibilité de cystectomie de rattrapage ; iv) suivi strict avec évaluation endoscopique associée à une histologie par des biopsies

vésicales et une cystectomie si récidive d'une tumeur infiltrant le muscle vésical.

RTUV + radio-chimiothérapie concomitante

Des critères de sélection stricts permettent, en dehors de ceux refusant la chirurgie, d'inclure des patients dans cette stratégie thérapeutique (**Niveau de preuve 3**) :

- lésion unique de petite taille (30 mm) ;
- absence de carcinome in situ vésical associé ;
- RTUV complète avec diagnostic définitif de lésion pT2 ;
- absence d'hydronéphrose (signe d'une lésion extra-vésicale).

Les taux de réponse complète sont de 60 à 85 %, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 % et la survie avec vessie en place de 40 à 45 %. Aucune étude randomisée comparant cette approche thérapeutique à la cystectomie n'a été réalisée, ne permettant pas de la proposer en routine mais uniquement à des patients sélectionnés.

L'essai RTOG 99-06 (*Radiation Therapy Oncology Group*) a évalué l'association RTUV à une chimiothérapie (paclitaxel, cisplatine) et à une radiothérapie dans le cadre de tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical (T2-T4a). Le taux de réponse complète était de 81 % après un suivi médian de 49,4 mois, la survie globale et spécifique étant respectivement de 56 % et 71 % [16]. L'étude GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales) 97-015 a évalué la qualité de vie de ces patients avec un taux de satisfaction proche de 67 % [17].

Cystectomie partielle

Cette alternative thérapeutique concerne environ 5 % des patients avec une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. Si les patients sont bien sélectionnés, la survie globale à 5 ans est identique aux patients subissant une chirurgie radicale [18]. Les indications sont très strictes : lésion unifocale et primitive sur une portion mobile de la vessie, lésion de stade T2 voire T3, absence de carcinome in situ associé, diamètre tumoral 4 cm, lésion située à moins de 2 cm du col. Au total, certaines études récentes montrent que la survie actuarielle sans récidive infiltrante à 5 ans est de 69 %, 49 % des patients ne présentant pas de réci-

diver à 5 ans sur leur vessie en place (**Niveau de preuve 4**) [19].

La cystectomie partielle peut également se discuter dans la prise en charge des tumeurs de la vessie intradiverticulaire. Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie) (**Niveau de preuve 4**).

RTUV complète (si possible) et Tumeur de bas grade	Surveillance ou Instillations endovésicales
RTUV incomplète et /ou Tumeur volumineuse et /ou de haut grade	Cystectomie partielle voire cystectomie totale

Radiothérapie externe

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

Une association avec la curiethérapie est également possible. Dans un premier temps une résection exhaustive des tumeurs de la vessie est réalisée. Une localisation trigonale ou proche des méats urétéraux est une contre-indication à cette indication. La radiothérapie externe (28 grays en 12 fractions) associée à une curiethérapie (Iridium-192) permet une survie spécifique à 5 et 10 ans similaire à un groupe de patients identiques traités par cystectomie. Cette indication n'est possible que si la lésion tumorale est du T2 et 5 cm. Cette stratégie thérapeutique n'étant proposée que chez les patients refusant la cystectomie et ceux inéligibles pour un traitement radical chirurgical [20].

RTUV seule

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

TRAITEMENT RECOMMANDÉ D'UNE TVIM

Cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ilio-obturateur

La voie laparoscopique est encore en cours d'évaluation

Le curage extensif est proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques (**Recommandation de grade B**)

Chez l'homme, la cystectomie emporte prostate et vésicules séminales

Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus

L'entéro-cystoplastie est proposée chez l'homme en l'absence d'impossibilité anatomique et lorsque la recoupe urétrale est négative (lors de l'examen extemporané) (**Recommandation de grade C**)

Une vessie de remplacement est proposée chez la femme motivée uniquement si la tumeur n'envahit pas le col vésical

L'urétréctomie doit être réalisée chez l'homme en cas d'envahissement de l'urètre prostatique (**Recommandation de grade C**)

Traitement des tumeurs de la vessie à haut risque de progression métastatique de stade T3 NX ou Tx-N1-2

Le diagnostic des tumeurs de la vessie à haut risque de progression (T3NX ou TXN1-2) peut être porté en pré-opératoire lors du bilan d'extension, pendant la chirurgie d'exérèse ou bien sur l'examen histologique de la pièce opératoire. L'incidence de l'envahissement ganglionnaire dans le cancer infiltrant de la vessie est évaluée entre 5 % à 20 % dans les stades pT1, 50 % à 60 % pour les pT3-4 [1]. Dans une large étude rétrospective de 1054 cystectomies, il existait un impact sur la survie globale dépendant du stade pathologique et du nombre de ganglions envahis variant de 50 % (pT1N1) à 26 % (pT3bN1-2) à 5 ans [2].

Diagnostic réalisé lors du bilan d'extension

La valeur prédictive positive de détection d'un envahissement ganglionnaire sur le scanner est de l'ordre de 65 % [3]. L'envahissement microscopique est responsable des faux négatifs observés en imagerie. À l'inverse, des faux positifs sont possibles chez les patients âgés ayant une involution graisseuse de certaines structures ganglionnaires [4]. L'IRM standard ne semble pas être supérieure au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie [5]. L'utilisation de nano-particules supra-magnétiques lymphotropes, en conjonction avec une IRM de haute résolution, paraît pouvoir améliorer la détection des adénopathies pour les tumeurs de la vessie [6]. Enfin, le rôle du PET-scanner est encore incertain et discuté dans cette indication [7]. Dans certains cas, une ponction trans-cutanée d'un ganglion suspect peut aussi se discuter à visée histologique.

Lorsque le diagnostic d'envahissement ganglionnaire paraît évident au scanner avec des adénopathies lombéo-aortiques, le consensus actuel est de discuter une chimiothérapie première avant d'envisager un geste local pelvien. Il semble que le contrôle local associé à une chimiothérapie péri-opératoire améliore la survie qu'il s'agisse d'un contrôle par association de résection endoscopique suivi d'un traitement conservateur (chimio-radiothérapie) ou par cystectomie totale [8]. Deux méta-analyses d'essais randomisés ont montré un gain de survie à 5 ans de 5 % en faveur de la chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine [9]. Ainsi, seuls les protocoles M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine) sous sa forme classique et un protocole similaire, le CMV, combinaison de Cisplatine, Methotrexate et Vinblastine sont validés dans les essais néo-adjuvants (Niveau de preuve 2) [10].

À ce stade, il semble logique de réserver la cystectomie aux patients qui répondent à la chimiothérapie et à ceux dont le pronostic est aggravé par une obstruction du haut appareil ou bien par un syndrome tumoral pelvien (hématurie, douleur, altération de la capacité) [8]. La cystectomie présente alors une morbidité et une mortalité conséquentes et le rapport bénéfice/risque doit être discuté. Chez les patients répondeurs à la chimiothérapie, une autre option comme la radio-chimiothérapie sera discutée.

Si une indication de cystectomie est retenue, le consensus est de réaliser une dérivation urinaire simple et efficace, facile à appareiller comme l'urétérostomie cutanée trans-iléale de Bricker. Cependant lorsque les conditions

anatomiques le permettent et que le risque de récurrence locale est faible (absence de CIS diffus, recoupe urétrale saine, curage macroscopiquement complet), l'entéro-cystoplastie peut donner de bons résultats fonctionnels avec un taux de complication acceptable. Dans une étude rétrospective de 61 patients N1 ou N2 ayant eu un remplacement vésical, une récurrence loco-régionale existait dans 11 % des cas, dont la moitié au contact de la néo vessie [11]. Il ne semble donc pas y avoir de contre-indication à l'entéro-cystoplastie chez des patients N+ sélectionnés pour lesquels il est retenu l'option du traitement chirurgical local (Niveau de preuve 4).

Lorsque le diagnostic de tumeur à haut risque de progression est établi lors du bilan d'extension, une chimiothérapie comportant du cisplatine suivie d'une réévaluation est recommandée. La chirurgie peut alors être proposée aux patients répondeurs (Recommandation de grade C).

Diagnostic réalisé pendant la chirurgie d'exérèse

Le curage ganglionnaire ilio-pelvien est inclus dans la procédure chirurgicale standard de la cystectomie totale pour cancer, mais une enquête récente de la SEER relève qu'il n'est réalisé que pour 40 % des patients [12]. Le curage standard comprend l'ablation des ganglions iliaques externes, hypogastriques et obturateurs. Le curage étendu commence à la bifurcation aortique et emporte les ganglions iliaques communs et externes, hypogastriques, obturateurs et pré-sacrés. Dans cette procédure, il est recommandé de retirer au moins 20 ganglions [13]. La pièce chirurgicale envoyée en anatomo-pathologie est un facteur de variabilité du nombre de ganglions du curage. Le curage standard ramène une moyenne de 2,4 ganglions si la dissection est effectuée « en bloc » contre 8,5 si la dissection est effectuée ganglion par ganglion [14].

La densité ganglionnaire et l'étendue anatomique du curage sont des paramètres importants. La densité ganglionnaire est définie comme le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions total du curage : de nombreuses études rétrospectives ont montré que la densité ganglionnaire avait un impact pronostic sur la survie (de 43 % à 17 % à 10 ans selon que la densité ganglionnaire est inférieure ou supérieure à 20 %). De la même manière, le nombre de ganglions du curage apparaît aussi comme un facteur pronostic avec une survie à 10 ans de 25 % contre 36 % selon que le curage comportait moins ou plus de 15 ganglions [15].

Enfin, il a été rapporté que, parmi les patients ayant un envahissement ganglionnaire, ceux dont les adénopathies étaient de petite taille, peu nombreuses, sans effraction capsulaire, semblaient tirer avantage de l'exérèse chirurgicale ganglionnaire, avec un maximum de bénéfice pour ceux ayant une tumeur T2 et moins de 5 ganglions envahis (Niveau de preuve 3) [16,17].

Si le diagnostic d'atteinte ganglionnaire est fait en pré-opératoire, deux options sont alors possibles : le traitement chirurgical maximal (cystectomie et curage étendu) ou le traitement néo-adjuvant suivi éventuellement d'un traitement local. L'importance de l'envahissement ganglionnaire et de l'extension loco-régionale va guider le choix théra-

peutique. Si l'exérèse complète de la maladie tumorale est a priori réalisable, elle doit être effectuée.

En présence d'une atteinte ganglionnaire, qu'elle soit diagnostiquée en per-opératoire ou sur la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante devra être discutée. Cinq études randomisées et une méta-analyse ont été publiées sur la chimiothérapie adjuvante des tumeurs de la vessie [18]. La méta-analyse de ces essais a été gênée par le petit nombre de patients et le peu de puissance de chacun des essais, laissant une marge d'erreur trop importante pour tirer une conclusion définitive sur le rôle bénéfique ou non d'une chimiothérapie adjuvante.

Lorsque le diagnostic de tumeur à haut risque de progression est réalisé lors de la chirurgie, un traitement chirurgical maximal (cystectomie et curage étendu) ou un traitement néo-adjuvant suivi d'un traitement local doivent être discutés. Si l'exérèse complète semble réalisable, elle doit être proposée (**Recommandation de grade C**).

Diagnostic réalisé sur l'examen histologique de la pièce opératoire

Il existe théoriquement une indication à une chimiothérapie adjuvante. Dans la pratique actuelle, l'indication du traitement adjuvant peut être guidée par le calcul du risque de progression métastatique évalué selon les nomogrammes actuellement disponibles [19].

Une autre question est celle de la faisabilité du traitement. Ceci est particulièrement vrai pour le cancer urothélial, où l'âge médian est de 65 ans, les co-morbidités liées à l'intoxication tabagique sont fréquentes et la localisation anatomique de la tumeur peut entraîner par elle-même une altération de la fonction rénale alors que les protocoles de chimiothérapie habituels à base de cisplatine sont toxiques.

Lorsque le diagnostic de tumeur à haut risque de progression est fait sur la pièce opératoire, discuter une chimiothérapie adjuvante à base de platine (**Recommandation de grade C**).

Prise en charge du cancer de la vessie M+

Au moment du diagnostic, 25 % des tumeurs urothéliales infiltrant le muscle vésical et même si elles sont confinées à l'organe, 20 à 40 % des patients vont rechuter et 5 % sont métastatiques d'emblée [1]. Au stade localement évolué ou métastatique, le meilleur traitement reste en premier lieu la chimiothérapie à base de Cisplatine (CDDP) avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie [2-3]. Le bilan d'extension des métastases repose sur des arguments radiologiques avec l'examen tomodensitométrique et éventuellement le PET-FDG scanner [4].

Facteurs pronostiques

Les deux principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales avec une espérance de 18,2 mois si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent à 4,4 mois pour les patients les plus défavorables [5].

Standard de traitement en première ligne

Le protocole standard de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques reste depuis plus de 15 ans le M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) avec un taux de réponse de 76 % et une médiane de survie supérieure à un an [6]. Ce protocole a démontré sa supériorité dans un essai randomisé de phase III contre le cisplatine seul [7].

Le protocole gemcitabine-CDDP (G-C) sur un cycle de quatre semaines a été comparé au protocole M-VAC sans G-CSF. Cet essai initialement construit pour démontrer une supériorité d'un minimum de quatre mois en survie globale, a rapporté des résultats équivalents (médiane de survie globale 13,8 pour le G-C et 14,8 mois pour le M-VAC ; taux de réponse objective respectivement de 54,3 % et 55 %). La toxicité était plus importante dans le bras M-VAC, avec un taux de neutropénie grade 3-4 de 82 % *versus* 71 %, d'aplasie fébrile de 14 % *versus* 2 % et de sepsis sur neutropénie de 22 % *versus* 1 %, respectivement pour les bras M-VAC et G-C. La survie à 5 ans restait comparable (13 % pour G-C *versus* 15,3 % pour M-VAC) [8].

Le M-VAC HD (haute dose) a été comparé au M-VAC standard en situation métastatique [9] permettant de doubler la dose de cisplatine et de doxorubicine, mais sans gain en termes de survie médiane (15,5 vs 14,1 mois), malgré une légère amélioration du taux de réponse objective (62 % vs 50 %).

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

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

Alternative au traitement standard (patient « unfit »)

Sur l'état général

Une des options possibles pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie, notamment à base de sels de platine, est une monochimiothérapie par gemcitabine avec une efficacité démontrée dans 3 phases II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète [11], peu toxique (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

Sur la fonction rénale

Environ un tiers des patients ne peuvent pas accéder au CDDP en raison d'une altération de la fonction rénale [12] : l'alternative demeure le carboplatine (hors AMM).

De nombreux essais ont montré l'efficacité anti-tumorale des combinaisons à base de carboplatine, mais ces résultats étaient inférieurs aux combinaisons à base de CDDP, sans que ces protocoles ne soient comparés dans une phase III randomisée [13]. Le dernier essai randomisé confirmant ces données était une phase II comparant l'association gemcitabine-carboplatine au protocole G-C, chez 110 patients atteints de tumeurs urothéliales avancées : les taux de réponse objective étaient de 49,1 % et 40 %, les médianes de survie globale de 12,8 mois et de 9,8 mois, respectivement pour les bras G-C et G-carboplatine [14].

Deuxième ligne de traitement

De nombreuses mono-chimiothérapies ou associations ont fait l'objet de phases II, avec des taux de réponse objective variant de 7 à 28 % (docetaxel, paclitaxel, ifosfamide, oxaliplatine-5FU, gemcitabine, perimetrexed, topotecan, lapatinib, gefitinib, bortezomib et sunitinib) [15]. La vinflunine, après plusieurs essais de phases II, a fait récemment l'objet d'un essai de phase III [16], comparé aux soins de support : la différence en survie globale était significative après ajustement selon les facteurs pronostiques connus et non en intention de traitement) avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois. En raison de toxicités induites par ce traitement (50 % de neutropénie grade 3/4, 16 % de constipation grade 3/4), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne.

Les traitements en cours d'évaluation

La place des nouvelles drogues n'est pas définie : un essai randomisé comparant un nouveau taxane le laroxel, au protocole G-C vient de s'arrêter de façon prématurée. Les thérapeutiques ciblées sont en cours d'évaluation et n'ont pas encore donné de résultats probants : essais effectués avec le cetuximab (anticorps anti-EGFR), le bevacizumab (anticorps anti-VEGFR), le pazopanib (inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR), le zactima (anti-VEGFR) [17].

L'essai ARTIC de phase III randomisé est en cours pour évaluer l'efficacité du trastuzumab, associé à une chimiothérapie standard, dans les tumeurs urothéliales surexprimant Her2. Les résultats d'une étude de phase II, évaluant le Sunitinib en traitement de maintenance, après obtention au minimum d'une stabilité ont été rapportés récemment : ces résultats n'étaient pas très encourageants concernant la survie sans progression à 6 mois (objectif principal), avec une importante toxicité de grade 3 [18].

Place de la chirurgie de rattrapage

Les patients avec un faible volume tumoral, en rechute localisée et sans facteur de mauvais pronostic, peuvent avoir une réponse de qualité à la chimiothérapie. Certaines études rétrospectives ont montré qu'un traitement chirurgical de rattrapage à l'issue de la chimiothérapie et chez des patients bons répondeurs, pouvait amener à une rémission prolongée [19]. L'exérèse chirurgicale possible d'une métastase isolée doit également être considérée dans la stratégie thérapeutique.

En conclusion, les tumeurs urothéliales sont chimio-sensibles : 50 % de réponse objective mais non chimio-curables avec 100 % de rechute après la 1re ligne, sans amélioration de la survie globale depuis plus de 10 ans. Les patients éligibles pour une première ligne de chimiothérapie à base de CDDP, reçoivent le protocole G-C en première intention (**Niveau de preuve 1**) ou M-VAC (**Niveau de preuve 1**). Le CBDCA et les associations sans platine ne sont pas recommandés pour les patients pouvant recevoir du CDDP (**Niveau de preuve 2**). Si l'état général ou la fonction rénale ne l'autorisent pas, (patients dit « unfit »), l'option la plus utilisée est une polychimiothérapie à base de gemcitabine-carboplatine (hors AMM) (**Niveau de preuve 2**).

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

EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

Pour les patients pouvant recevoir du cisplatine (CDDP) :
 - MVAC (+ GCSF) ou HD-MVAC (+ GCSF) ou GC
(Recommandation de grade A)
 - Traitement de 1^{re} ligne pour les patients « unfit » pour du cisplatine :
 - Association de CT contenant du carboplatine (CBDCA) ou monothérapie
(Recommandation de grade B)

EN DEUXIÈME LIGNE DE TRAITEMENT

Pour les patients ayant un PS < 2 : vinflunine en monothérapie
(Recommandation de grade B)
 Pour les patients ayant un état général altéré : traitement du support.

Traitement des tumeurs de la voie excrétrice supérieure

Tumeurs cliniquement localisées

Traitement chirurgical radical

La néphro-urétérectomie totale (NUT) par voie ouverte avec excision d'une collerette vésicale péri-méatique est le traitement chirurgical de référence des TVEUS (**Niveau de preuve 3**) [1,2], quelle que soit la localisation de la tumeur dans la voie excrétrice :

- parce que des taux de récurrences importants dans le moignon urétéral ont été rapportés (16 à 58 % des cas) ;
- parce que l'incidence des TVEUS bilatérale est faible (2 à 5 %)

Il est important de ne pas sectionner la voie excrétrice au cours de la chirurgie compte-tenu du risque potentiel de dissémination tumorale [3-5]. Plusieurs alternatives techniques ont été décrites pour simplifier la résection de l'ure-

tère distal : stripping, résection intra-murale de l'uretère par voie trans-urétrale. Aucune n'a démontré son équivalence à l'excision de la collerette vésicale (**Niveau de preuve 4**) [6].

Un délai supérieur à 45 jours entre le diagnostic et l'exérèse de la tumeur constitue un risque de progression de la maladie urothéliale (**Niveau de preuve 4**) [7]. Le curage ganglionnaire associé à la NUT présente un intérêt pronostique et permet d'obtenir une stadification optimale de la maladie (**Niveau de preuve 4**) [8-11]. Le curage dans les pN+ permet la diminution de la masse tumorale et la détection de micro-métastases pour orienter les patients vers un traitement adjuvant (**Niveau de preuve 4**) [8-11].

La NUT par voie laparoscopique n'a pas fait la preuve définitive de son innocuité. Quelques cas isolés de diffusion tumorale avec apparition de métastases, dans des délais très rapides, sur des sites anatomiques inhabituels, ont été initialement rapportés après NUT laparoscopique [12]. De nombreuses études vont cependant dans le sens de résultats oncologiques similaires alors que la voie laparoscopique apparaît supérieure à la chirurgie ouverte sur le plan fonctionnel (**Niveau de preuve 4**) [13,14].

Les principes carcinologiques suivants doivent être respectés :

- aucun contact entre urine de la voie excrétrice tumorale et cavité gazeuse ;
- exérèse en mono-bloc du rein et de l'uretère après certitude de l'intégrité vésicale ;
- le morcellement de la pièce opératoire est formellement proscrit ;
- sécurisation de l'extraction de la pièce (sac opératoire) ;
- ne pas opérer les tumeurs infiltrantes (T3/N+) ou métastatiques.

Une seule étude prospective a démontré l'équivalence de la NUT laparoscopique à moyen termes pour les tumeurs non invasives (**Niveau de preuve 2**) [15].

Traitement chirurgical conservateur

Le traitement de référence reste la NUT chez les patients ayant un rein controlatéral fonctionnel et sain.

Urétéroscopie thérapeutique

Le traitement endoscopique conservateur des TVES localisées par urétéroscopie (en fonction des contraintes techniques ou anatomiques) peut être envisagé dans les tumeurs de faible stade et grade (**Niveau de preuve 4**) [1] :

- il faut disposer du matériel ad hoc : urétéroscopie souple plutôt que rigide, générateur laser, pinces à biopsies ;
- le patient doit être informé que la surveillance sera plus contraignante (**Niveau de preuve 4**) ;
- cette option est prioritairement réservée aux indications de nécessité où le patient est à risque d'insuffisance rénale terminale après NUT (**Niveau de preuve 4**).

Chirurgie ouverte

Les résections segmentaires pour le traitement des tumeurs à faible risque de l'uretère distal sont envisageables (**Niveau de preuve 4**) [1,3]. Il convient de s'assurer que la tranche de section de la pièce d'exérèse est saine. Les résections segmentaires de l'uretère iliaque et lombaire ont conduit à un taux d'échec plus important que celui noté pour l'uretère pelvien [16].

La résection de tumeurs du bassin ou des calices à ciel ouvert est de moins en moins pratiquée. La résection de tumeurs pyélo-calicielles à ciel ouvert est techniquement difficile et le taux de récurrence est plus élevé que dans l'uretère (**Niveau de preuve 4**) [1].

Chirurgie laparoscopique

Elle peut-être proposée en cas de tumeurs du bas uretère avec réimplantation urétéro-vésicale dans le même temps opératoire (**Niveau de preuve 4**) [1].

Traitement percutané

Le traitement percutané des TVEUS pyéliques est envisageable pour les TVEUS de faibles stade et grade (**Niveau de preuve 4**) [1,17]. Ce traitement est proposé aux tumeurs de la tige calicelle inférieure, encore inaccessibles en urétéroscopie.

Agents topiques adjuvants

L'instillation de BCG ou de mitomycine C dans la voie excrétrice, par néphrostomie per-cutanée ou par l'intermédiaire d'une endoprothèse urinaire, après traitement conservateur d'une TVES ou pour traiter un carcinome in situ est techniquement réalisable. Les résultats à moyen termes sont proches de ceux observés dans le traitement des tumeurs de la vessie, mais non confirmés à long terme (**Niveau de preuve 4**) [1].

INDICATIONS ÉLECTIVES DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Tumeur unifocale
Taille (plus grand diamètre) < 1 cm
Tumeur de bas grade en cytologie ou sur les biopsies (50 % cas)
Aucun élément radiologique en faveur d'une infiltration
Traitement conservateur complet envisageable (hors calice inférieur)
Surveillance endoscopique (urétéroscopie souple) rapprochée possible
Information et compliance du patient vis à vis du rythme de surveillance
(Recommandation de grade C)

SURVEILLANCE DES TVES APRÈS TRAITEMENT

En cas de NUT, pendant au moins 5 ans :

1) Tumeur superficielle :

Cystoscopie/ cytologie urinaire à 3 mois puis annuellement
Uro-scanner tous les ans

2) Tumeur invasive :

Cystoscopie/ cytologie urinaire à 3 mois, puis annuellement
Uro-scanner tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement

Après traitement conservateur, pendant au moins 5 ans :
Cytologie, uro-scanner à 3 mois, puis à 6 mois puis tous les ans

Cystoscopie, urétéroscopie et cytologie in situ à 3 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans.
(Recommandation de grade C)

Tumeurs localement avancées - métastatiques

Traitement chirurgical radical

Aucun bénéfice à la réalisation d'une NUT dans un contexte métastatique (M+), mais peut seulement être envisagée à titre palliatif (**Niveau de preuve 4**) [1,2,10].

Chimiothérapie

Aucun effet de la chimiothérapie néo-adjuvante, contrairement à ce qui a été démontré dans la vessie [1]. La chimiothérapie adjuvante permet d'obtenir un taux de rémission pouvant aller jusqu'à 50 % avec un impact minime sur la survie (**Niveau de preuve 2**) [18-20].

Différentes associations de chimiothérapie ont été proposées :

MVAC a permis d'obtenir des résultats comparables à ceux des tumeurs de la vessie avec une toxicité significative. La NUT préalable est un facteur limitant les doses de chimiothérapie à base de platine :

- carboplatine et paclitaxel ont permis d'obtenir des résultats similaires au MVAC avec moins d'effets indésirables ;
- oxaliplatine et gemcitabine ont donné des résultats prometteurs dans une étude de phase II.

Radiothérapie externe

La radiothérapie adjuvante pourrait améliorer le contrôle local de la maladie, mais elle n'influence ni la survie de métastases ni la survie (**Niveau de preuve 4**) [1].

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

Introduction

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
- [2] Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289-93.
- [3] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. Recommandations du CCAFU. *Prog Urol* 2007 ; 17:1065-98.
- [4] Irani J, Bernardini S, Davin JL, Guy L, Mazerolles C, Pfister C, et al. Les tumeurs superficielles de vessie n'existent plus. *Prog Urol* 2008 ; 18:204-5.

Diagnostic et bilan d'extension des tumeurs urothéliales

- [1] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. Recommandations du CCAFU. *Prog Urol* 2007 ; 17:1065-98.
- [2] Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010;14:1-331.

- [3] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic ? *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:153-5.
- [4] Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T, Shariat SF, Sagalowsky AI, Ashfaq R. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;179:2164-9.
- [5] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables:a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-7.
- [6] Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedl C, et al. Hexaminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer :Review of the Evidence and Recommendations. *Eur Urol*, 2010, doi : 10.1016/j.eururo.2010.01.025.
- [7] Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249:195-202.
- [8] May M, Brookman-Amis S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma : A Multi-centre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2009, doi : 10.1016/j.eururo.2010.03.039.
- [9] Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulie M, et al. Tumeur urothéliale de vessie T1 : valeur pronostique du franchissement de la muscularis mucosae (T1a/T1b). Etude multicentrique du Comité de cancérologie de l'Association : française d'urologie (CCAFU). *Prog Urol* 2010;20:440-9.
- [10] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
- [11] Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2009;103:475-9.
- [12] Luo B, Li W, Deng CH, Zheng FF, Sun XZ, Wang DH, et al. Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;189:93-7.
- [13] Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms : sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008;33:707-16.
- [14] Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography : definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18:4-17.
- [15] Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, et al. Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma :evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology* 2008;247:451-7.
- [16] Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010;65:185-92.
- [17] Cornu JN, Roupert M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28:151-6.
- [18] Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis:pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol*, 2009;33:1540-6.

Traitement des tumeurs Tis/Ta/T1

- [1] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer

- using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006;49:466-77.
- [2] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second trans-urethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate and disease-specific survival : a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185-90.
- [3] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer : a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90.
- [4] Huncharek M., McGarry R., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder : results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765-9.
- [5] Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995;153:1444-50.
- [6] Bohle A, Bock PR. Intravesical bacilli Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer : formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-6.
- [7] Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group. Long-term Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin versus Maintenance Mitomycin C Instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without Carcinoma In Situ : A subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56:260-5.
- [8] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, *Calais Da Silva F, Powell PH*, et al. Long-term efficacy results of EORTC GU Group study 30 911 comparing epirubicin, bacillus Calmette-Guerin (BCG), and BCG plus isoniazid in patients with intermediate and high risk stage Ta T1 papillary carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:766-73.
- [9] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al. CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicenter randomized prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer : low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13,5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398-406.
- [10] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Update March 2008. Arnhem, the Netherlands : European Association of Urology, 2008. *Eur Urol* 2008;54:303-14. [Abstract].
- [11] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
- [12] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder : a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
- [13] Lebre T. Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de haut grade (TVNIM) : quand cystectomiser ? *Prog Urol* 2008;18:S111-4.
- [14] Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:903-10.
- [15] Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164:685-9.
- [16] Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder : International Consensus Panel. *Urology* 2005;66:108-25.
- [17] Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer : results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-9.
- [18] Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706-8.
- [19] Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344-8.

Traitement des tumeurs de la vessie T2, N0, M0

- [1] Irani J, Bernardini S, Davin JL, Guy L, Mazerolles C, Pfister C, et al, le Comité de Cancérologie de l'AFU. Les tumeurs superficielles de la vessie n'existent plus. *Prog Urol* 2008;18:204-5.
- [2] Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji J, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;1021 :802-11.
- [3] Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks : results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115:988-96.
- [4] Resorlu B, Baltaci S, Resorlu M, Ergun G, Abdulmajedim, Halioglu AH, et al. Prognostic significance of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urol Int* 2009;83:285-8.
- [5] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Devere Whight RW, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
- [6] Karl A, Carroll PR, Gshwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55:826-35.
- [7] Clark PE, Hall MC. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005;32:199-206.
- [8] Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004;172:1342-7.
- [9] Hassan JM., Cookson MS., Smith J A Jr, Chang SS. Urethral recurrence in patient following orthotopic Urinary diversion. *J Urol* 2004;172:1338-41.
- [10] Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women : is it mandatory to remove these organs routinely ? *J Urol* 2004;172:885-7.
- [11] Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2010;105:1402-12.
- [12] Lebre T. Remplacement vésical et cancer de la vessie. *Prog Urol* 2009;19:872-80.
- [13] Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S for the Bladder Cancer Cooperative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer : a collaborative group report. *J. Urol* 2004;171:1823-8.
- [14] Lebre T, Herve JM, Yonneau L, Barre P, Lugagne PM, Butreau M, et al. Etude de la survie après cystectomie pour cancer de vessie. A propos de 504 cas *Prog Urol* 2000;10:553-60.
- [15] Stenzl A, Jarolim L, Coloby P, Golia S, Bartsch G, Babjuk M, et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer* 2001;92:1864-71.
- [16] Kauffman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, 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* 2009;73:833-7.

- [17] Lagrange JL, Bascoul-Mollevis C, Geoffrois L, Beckendorf V, Ferrero JM, Joly F, et al. Study group on genitor-urinary tumors (GETUG). Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer : results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015). *Int Radiol Oncol Biol Phys* 2010 [In press].
- [18] Fahmy N, Aprikian A, Tanguay S, Mahmud SM, Al-Otaibi M, Jeyaganth S, et al. Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*, 2010;28:419-23.
- [19] Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossmabladder : a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*, 2006;175:2058-62.
- [20] Van Der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, Van Rey FS, Idema JG, Heijbroek RP, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer : a case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radioth Oncol* 2009;93:357-7.
- [14] Bochner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy : evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004;172:1286-90.
- [15] Liedberg F, Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. *Eur Urol* 2006;49:13-21.
- [16] Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer : outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19-23.
- [17] Bruins HM, Huang GJ, Cai J, Skinner DG, Stein JP, Penson DF. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol* 2009;182:2182-7.
- [18] Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007;34:122-8.
- [19] Bochner B. H, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3967-72.

Traitement des tumeurs de la vessie à haut risque de progression métastatique de stade T3 NX ou Tx-N1-2

- [1] Skinner DG. Management of invasive bladder cancer : a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982 ; 128:34-6.
- [2] 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* 2003;170:35-41.
- [3] Abdel-Latif M. Abol-Enein H., El Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy : incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-9.
- [4] Giri PG, Walsh JW, Hazra TA. Computed tomography in the management of bladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1121-5.
- [5] Wolff SJ. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:993-9.
- [6] Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, Froehlich JM, Tshering DW, Binser T, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol* 2009;55:761-9.
- [7] Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-20.
- [8] Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165:62-4.
- [9] Winkler E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder : a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9.
- [10] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005;48:202-5.
- [11] Lebreton T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer ? *Eur Urol* 2002;42:344-9.
- [12] Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, Joslyn SA. Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer : data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *J Urol* 2005;173:2085-9.
- [13] Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy : extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160:2015-9.

Prise en charge du cancer de la vessie m+

- [1] Irani J, Bernardini S, Bonnal J, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2007;17:1065-98.
- [2] Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA. Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17:553-61.
- [3] Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
- [4] Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-20.
- [5] Jessen C, Agerbaek M, Von Der Maase H. Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol* 2009;48:411-7.
- [6] Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-58.
- [7] Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma : a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-9.
- [8] Von Der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
- [9] Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. ;European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors : European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-46.
- [10] Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Heyer J, Houede N, Paz-Ares G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy ;

- EORTC30987/Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract 5030.
- [11] Von Der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11-9.
- [12] de Witt R. Overview of bladder cancer trials in the European Organization for Research and Treatment. *Cancer* 2003;97:2120-6.
- [13] Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, et al. Carboplatin-based *versus* cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966-72.
- [14] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium : results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134-41.
- [15] Lin CC, Hsu CH, Pu YS, Vogelzang NJ. Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma. *BJU Int* 2008;101:795-803.
- [16] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract, *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- [17] Vaishampayan U. Systemic Therapy of Advanced Urothelial Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:256-66.
- [18] Bradley D, Daignault S, Smith DC, Nanus D, Tagawa S, Stadler WM, et al. Maintenance sunitinib post-chemotherapy (CT) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC) : A randomized placebo controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 5073.
- [19] Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer ? The M.D. Anderson experience. *J Urol* 2004;171:145-8.
- [6] Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis ? A population-based study. *Eur Urol* 2010;57:956-62.
- [7] Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;105:812-7.
- [8] Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:612-8.
- [9] Kim DS, Lee YH, Cho KS, Cho NH, Chung BH, Hong SJ. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2010;75:328-32.
- [10] Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75:118-24.
- [11] Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma : how many lymph nodes should be removed ? *Eur Urol* 2009;56:512-8.
- [12] Roupert M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009;27:81-8.
- [13] Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy : a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;56:1-9.
- [14] Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy : a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009;55:1397-407.
- [15] Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic *versus* open nephroureterectomy : perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520-6.
- [16] Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010;183:1324-9.
- [17] Roupert M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma : recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709-14.
- [18] Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma : results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009;182:900-6.
- [19] O'Donnell PH, Stadler WM. The role of chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma. *Adv Urol* 2009:419028.
- [20] Song YS, Cho JS, Cho KS, Doo SH, Chung BH, Kim SJ, et al. Efficacy of adjuvant gemcitabine-cisplatin chemotherapy : a comparative study between locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *Urol Int* 2010;85:47-51.

Traitement des tumeurs de la voie excrétrice supérieure

- [1] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. Recommandations du CCAFU. *Prog Urol* 2007;17:1065-98.
- [2] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy : a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33.
- [3] Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010;57:1072-79.
- [4] Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Montorsi F, Kikuchi E, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy : a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009;103:307-11.
- [5] Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;1672-77.