



كلية الطب والصيدلة

+٠٢٤٧٠١٠١ | +٠١٤١١٤١٤ | +٠٠٠٠٠٠٠

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS VESICALES METASTATIQUES**

(À propos de 21 cas)

Mémoire présenté par

Docteur ED-DEGOUJ AMINE

Né le 24/02/1990 A TAOUNATE.

**Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en**

**Médecine**

**Option : Urologie**

**Dr. Soufiane MELLAS**

Chirurgien Urologue

Professeur de l'Enseignement

Supérieur

CHU Hassan II - Fès

Sous la direction du Professeur MELLAS SOUFIANE

Session Juin 2021



Professeur My H. FARIH

Chief de Service UROLOGIE  
CHU Hassan II - Fès -

## **Sommaire**

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCTION .....   | 6  |
| RAPPELS ANATOMIQUES .....                                    | 8  |
| I. La vessie .....   | 9  |
| 1. Généralités : (figure 1).....                             | 9  |
| 2. La loge vésicale :.....                                   | 10 |
| 3. Parois de la loge vésicale :.....                         | 12 |
| 4. Rapports de la loge vésicale : .....                      | 14 |
| 5. Vascularisation de la vessie ( figure 9, figure 10) ..... | 21 |
| 6. Innervation : (figure 12).....                            | 27 |
| RAPPEL HISTOLOGIQUE .....                                    | 28 |
| I. Anato-mo-pathologie du cancer de la vessie.....           | 29 |
| 1. Type histologique :.....                                  | 29 |
| 1.1. Tumeurs épithéliales :.....                             | 29 |
| 2. Grade histologique :.....                                 | 30 |
| 3. Stade tumoral.....  | 30 |
| MATERIELS ET METHODES .....                                  | 32 |
| RESULTATS .....  | 34 |
| I. Répartition selon le sexe :.....                          | 35 |
| II. Répartition selon l'âge : .....                          | 36 |

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**

---

|      |  |    |
|------|--|----|
| III. | Diagnostic.....  | 36 |
| 1.   | Clinique .....   | 36 |
| IV.  | Bilan d'extension :.....                               | 37 |
| 1.   | Clinique : .....                                       | 37 |
| 2.   | TDM :.....   | 37 |
| 3.   | Scintigraphie osseuse :.....                           | 38 |
| V.   | Traitement :.....                                      | 40 |
| 1.   | Chirurgical :.....                                     | 40 |
| 2.   | Médical .....  | 47 |
| VI.  | La récurrence : .....                                  | 51 |
| VII. | Suivi des patients à long terme .....                  | 52 |
| 1.   | Survie globale des patients .....                      | 52 |
| 2.   | Survie par sexe.....                                   | 54 |
| 3.   | Survie par classe d'âge .....                          | 55 |
| 4.   | Survie globale par chimiothérapie néo adjuvante .....  | 56 |
| 5.   | Survie globale par chirurgie.....                      | 57 |
| 6.   | Survie des patients par séjour en réanimation.....     | 59 |
| 7.   | Survie par stade anatomopathologique de la tumeur..... | 60 |
| 8.   | Survie globale par chimiothérapie adjuvante .....      | 61 |
| 9.   | Survie globale par récurrence locale.....              | 62 |
|      | .....  | 62 |

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

|   |    |
|---|----|
| 10. Survie globale par récurrence à distance .....                                  | 63 |
| 11. survie global par chimiothérapie palliative .....                               | 64 |
| .....   | 64 |
| DISCUSSION .....  | 66 |
| I. Etude épidémiologique.....   | 67 |
| 1. Incidence et mortalité.....  | 67 |
| 2. Age moyen et le sexe .....   | 67 |
| II. Diagnostique clinique .....   | 69 |
| 1. Les signes cliniques : .....   | 69 |
| 2. L'examen clinique : .....  | 70 |
| III. Paraclinique .....   | 70 |
| 1. Examens radiologiques .....  | 70 |
| 2. Cystoscopie associée à la RTUV : .....   | 72 |
| IV. Bilan d'extension.....  | 74 |
| 1. Evaluation clinique de l'extension tumorale .....                                | 74 |
| 2. Evaluation paraclinique de l'extension tumorale .....                            | 74 |
| 3. Apport de l'échographie dans la détection des métastases<br>ganglionnaires ..... | 76 |
| 4. TEP scanner (tomographie par émissions de positons) .....                        | 76 |
| 5. Scintigraphie osseuse et scanner cérébral .....                                  | 77 |
| V. Traitement.....  | 77 |

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 1. Chimiothérapie néoadjuvante ..... | 77  |
| 2. Chirurgie.....                    | 80  |
| VI. La récurrence : .....            | 104 |
| 1. La récurrence locale :.....       | 104 |
| 2. La récurrence à distance .....    | 106 |
| 3. La récurrence urétrale :.....     | 106 |
| CONCLUSION .....                     | 108 |
| RESUMES .....                        | 110 |
| REFERENCES.....                      | 118 |

# **INTRODUCTION**

## ***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

Le terme de « cancer » désigne à prolifération de cellules se multipliant de façon incontrôlée et qui envahit le tissu sain. Dans le langage courant, on parle aussi de tumeur. Il faut toutefois distinguer les tumeurs bénignes, qui ne mettent pas la vie en danger, des tumeurs malignes, qui peuvent menacer l'existence. Les tumeurs malignes sont aussi appelées néoplasmes, ce qui signifie « nouvelle formation ».

Il existe plus de deux cents types de cancers différents. On distingue les tumeurs solides, qui se développent à partir des cellules d'un organe et qui forment une masse ou un nodule (comme dans le cas de la vessie), et les cancers qui prennent naissance dans le système sanguin ou lymphatique (les leucémies par ex.)

Le cancer de la vessie est le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate. [1]

Il atteint surtout l'homme âgé, le tabac demeure le facteur de risque majeur. Au moment du diagnostic, grâce à l'étude anatomopathologique des coupeaux de résections de la tumeur, 75% à 80% des cas sont des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle – TVNIM, seul l'épithélium de revêtement ou le chorion sont envahis. Dans 15% à 25 % des cas, les tumeurs de la vessie se présentent d'emblée au stade de tumeur de la vessie infiltrant le muscle – TVIM (T2 ou plus) et sont dotées d'un potentiel évolutif et d'un risque métastatique importants avec un envahissement ganglionnaire dans 20% à 60% des cas et métastatique d'emblée dans 7% des cas [2].

Le traitement des tumeurs vésicales infiltrant le muscle repose essentiellement sur la chirurgie radicale, cystoprostatectomie radicale chez l'homme et la pelvectomie antérieure chez la femme, permettant ainsi un contrôle local dans 90% des cas.

Une chimiothérapie néo adjuvante peut être proposée chez les patients avec métastases ganglionnaire initiale sur le bilan d'extension initial (N+), et selon la réponse radiologique complète ou non, une cystectomie pourrait être réalisée [3].

Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi [4].

## **RAPPELS ANATOMIQUES**

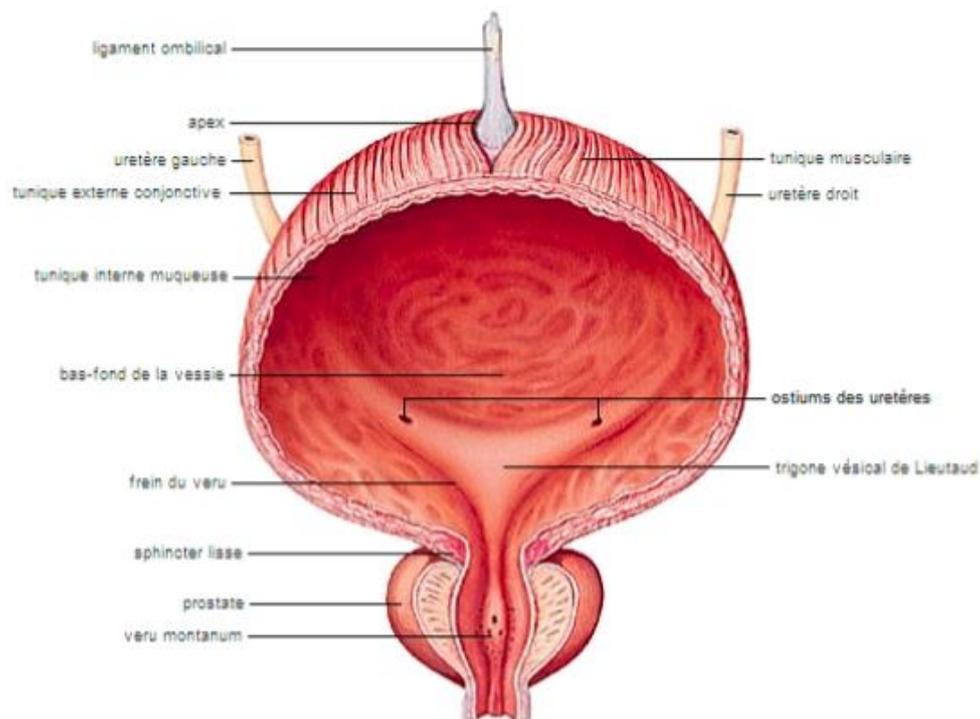
## **I. La vessie**

### **1. Généralités : (figure 1)**

La vessie est un réservoir musculo-muqueux destiné à contenir l'urine dans l'intervalle des mictions. La vessie représente l'organe le plus antérieur de l'excavation pelvi-sous péritonéales.

On distingue à la vessie vide trois faces : supérieure, antéroinférieure et postéro- inférieure ou base ; deux bords postérieurs et trois angles.

A la coupe, la vessie vide a une forme grossièrement triangulaire. Comme tout organe pelvien, la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.



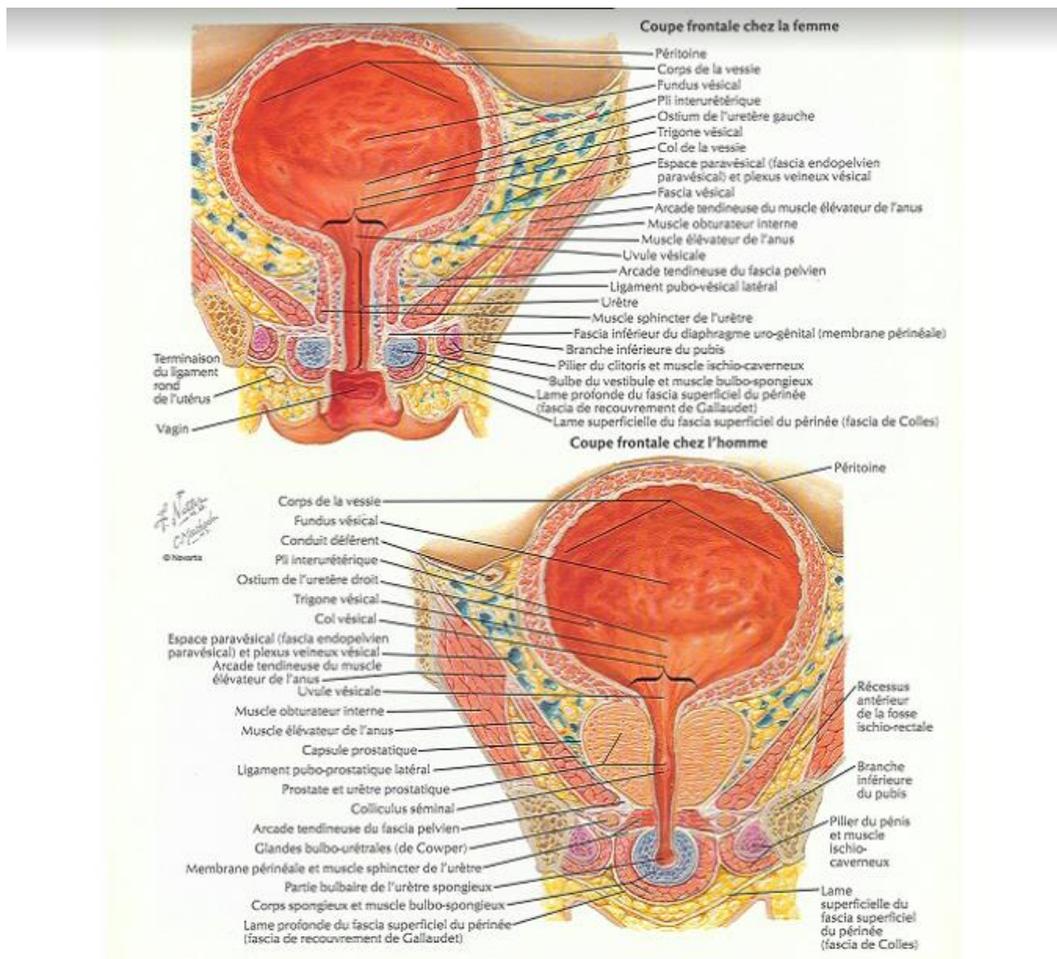
**Figure 1.coupe longitudinale de la vessie et prostate [8]**

## **2. La loge vésicale :**

### **a. Limites de la loge vésicale :**

La loge vésicale est définie comme étant la partie antérieure du compartiment viscéral du pelvis, elle est limitée par : (Figure 2, Figure 3)

- En bas : par le plancher pelvien.
- Latéralement : par la partie antérieure des lames sacro-recto-génito vésicopubiennes.
- En avant : par l'aponévrose ombilico-pré-vésicale.
- En arrière : par la cloison vésico-vaginale chez la femme ou l'aponévrose prostatopéritonéale de Denon Villiers chez l'homme.
- En haut : par le péritoine

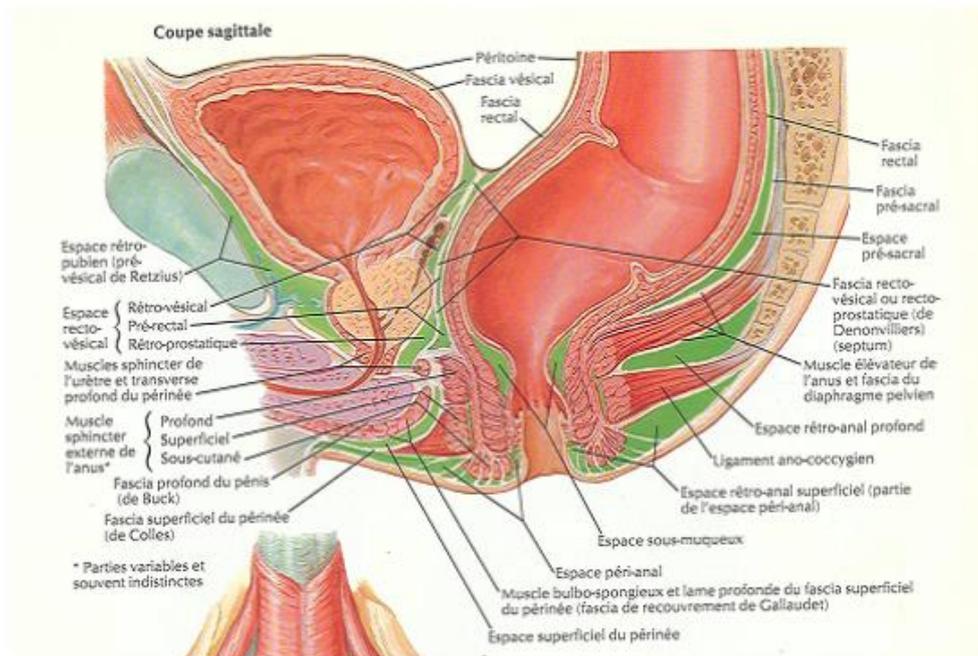


**Figure 2 : Coupe frontale chez la femme [Netter, 12]**

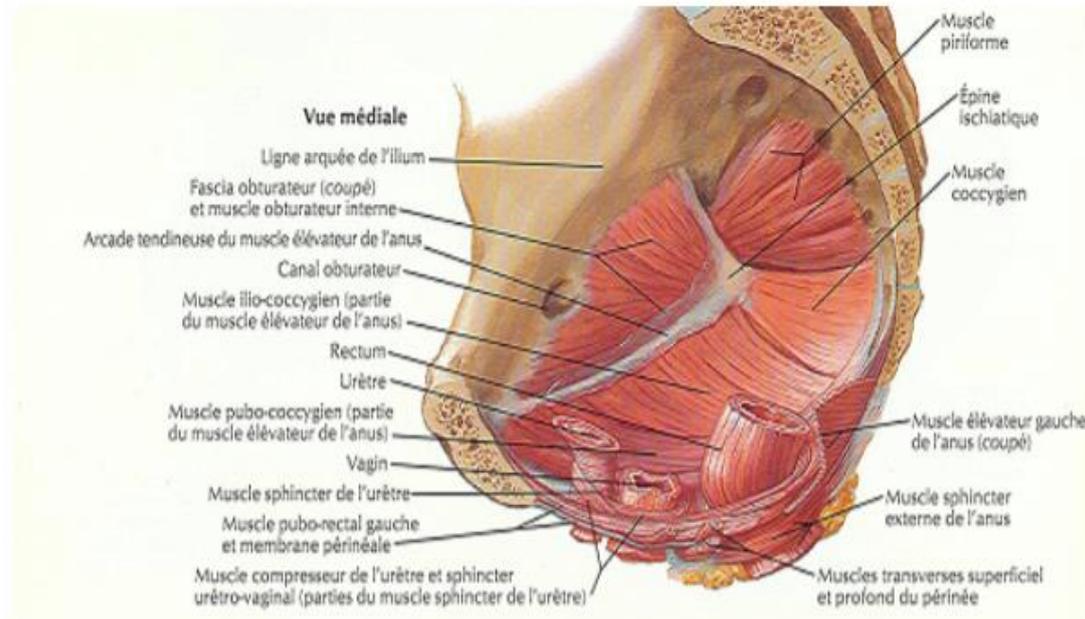
**Figure 3 : Coupe frontale chez l'homme [Netter,12]**

**b. Situation :**

La loge vésicale est donc située à la partie antérieure du pelvis, en arrière de l'arc antérieur de la ceinture osseuse pelvienne, au-dessus du plancher pelvien et chez l'homme, de la prostate, en avant des organes génitaux internes et du rectum, au-dessous du péritoine, profondément encastrée dans le pelvis dans sa partie inférieure ; elle a pour particularités de posséder une paroi antérieure souple et extensible, qui peut se distendre et se déformer au fur et à mesure de la réplétion vésicale prenant alors une situation partiellement abdominale (Figure 4, 5) .



**Figure 4 : Espaces pelvi-périnéal chez l'homme (Loge vésicale) [Netter, 12]**



**Figure 5 : Espaces pelvi-périnéal chez la femme [Netter,12]**

### **3. Parois de la loge vésicale :**

#### **3.1. Paroi antérieure :**

Constituée par l'aponévrose ombilico-pré vésicale correspondant aux tentes vasculaires des artères ombilico-vésicales qui la sous-tendent latéralement. C'est une lame cellulo-fibreuse, triangulaire, à sommet supérieur fixé à l'ombilic, la base adhère en bas aux ligaments pubo-vésicaux sur la ligne médiane :

- Latéralement, elle adhère à l'aponévrose pelvienne et aux lames sacro-recto-génito-pubiennes.
- Adhère au péritoine par ses bords postéro-latéraux qui sont sous tendus par les artères ombilico-vésicales.
- Adhère au canal de l'ouraque sur la ligne médiane.

### **3.2. Paroi inférieure :**

Elle a une constitution différente chez l'homme et chez la femme.

Chez l'homme :

La paroi inférieure n'établit qu'une séparation très incomplète et plus ou moins artificielle avec la loge prostatique sous-jacente. Cette paroi est constituée en effet :

- En avant : par les ligaments pubo-vésicaux, tendus obliquement en arrière et de bas en haut depuis la face postérieure et le bord inférieur du pubis jusqu'à la face antérieure de la vessie (Figure 6). Comme dans la prostatectomie, ces ligaments sont préservés si possible lors de la cystectomie en cas où un remplacement de vessie est prévu. Ces ligaments renforcent le néo-sphincter urétral donc un meilleur contrôle de la continence.
- Plus en arrière : la lamelle fibreuse inter-vésico-prostatique, mince lame fibreuse venue de l'aponévrose pelvienne supérieure, ne sépare que très incomplètement la face inférieure de la vessie de la base prostatique. En réalité, base vésicale, base prostatique et urètre sont étroitement solidaires et il est chirurgicalement impossible de les dissocier
- Encore plus en arrière : la paroi inférieure est formée par le feuillet antérieur de l'aponévrose prostato-péritonéale de Denon Villiers, recouvrant les vésicules séminales et les parties terminales des canaux déférents.

Chez la femme :

La constitution de la paroi inférieure est plus simple, formée par la cloison vésico- vaginale, simple lame de tissu conjonctif, émanée des tentes vasculaires des branches de l'iliaque interne [6].

- Adhère par sa face postérieure à la vessie par l'intermédiaire d'une couche cellulaire lâche, formant la gaine allantoïdienne.
- Sa face antérieure, constitue la paroi postérieure de l'espace pré vésical.

### **3.3. Les parois latérales :**

Elles sont en fait de simples bords, formés en bas par la partie toute supérieure des lames sacro-recto-génito-vésico-pubiennes et en haut par la partie postérieure de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale.

### **3.4. La paroi supérieure :**

Elle est formée par le péritoine qui a une disposition différente selon que la vessie est pleine ou vide. Lorsque la vessie est vide : le péritoine revêt la paroi abdominale antérieure, se reflétant sur la face supérieure de la vessie qu'il tapisse et à laquelle il adhère avant de redescendre sur sa face postérieure et d'aller :

Chez l'homme : former le cul de sac de Douglas

Chez la femme : former le cul de sac vésico-utérin en tapissant la face antérieure de l'utérus [6].

Lorsque la vessie est pleine : elle soulève le péritoine, déterminant la formation d'un cul de sac antérieur pré vésical qui se prolonge sur les faces latérales de la vessie et de sa loge [6].

#### **4. Rapports de la loge vésicale :**

Ils sont naturellement différents chez l'homme et chez la femme et doivent être envisagés séparément dans les deux sexes.

##### **4.1. Rapports chez l'homme : (figure 7)**

- La face supérieure : Entièrement péritonisée répond à la grande cavité péritonéale, aux anses grêles, parfois au caecum et à l'appendice, et surtout au colon sigmoïde qui est en contact direct avec le dôme vésical. La promiscuité entre la vessie et les éléments digestifs qui ne sont séparés que par le péritoine et ne sont limités que par les mésos intestinaux permet le recours aux segments intestinaux dans différentes techniques de dérivations urinaires.
- La face antéro-inférieure Répond à l'espace pré-vésical mais ses rapports sont différents selon la vessie si elle est vide ou pleine.

Lorsque la vessie est vide: elle répond à l'espace pré-vésical de Retzius [7], limité en avant par le pubis, en arrière par l'aponévrose ombilico-pré- vésical, en bas la vessie est unie à la face postérieure par les ligaments pubo-vésicaux qui séparent cet espace pré vésical de la loge pré prostatique contenant le plexus veineux de Santorini [6] ; il n'existe pas de point de passage entre les deux structures [8]. Cette face répond également aux muscles obturateurs internes et releveurs de l'anus, revêtement de l'aponévrose pelvienne.

Lorsque la vessie est pleine : la face antéro-inférieure remonte largement au-dessus du détroit supérieur et répond à la paroi abdominale par l'intermédiaire de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale.

- La base vésicale (figure 7)

Tout en avant le col vésical est en rapport avec le bord inférieur de la symphyse pubienne, se continue avec l'urètre et répond à l'échancrure antéro-supérieure de la prostate.

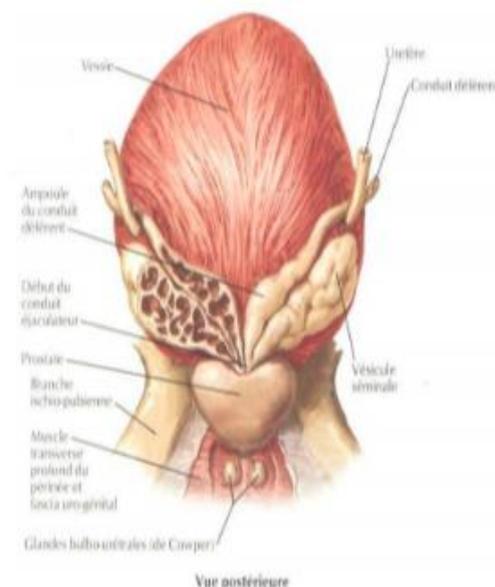
- Plus en arrière : Le trigone vésical répond à la base prostatique

## ***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

- Encore plus en arrière le bas-fond vésical répond à l'aponévrose prostatopéritonéale contenant la terminaison des deux canaux déférents qui forment à cet emplacement le sillon inter-déférentiel, les vésicules séminales et le plexus veineux séminal.
- Tout en arrière : le feuillet postérieur de l'aponévrose prostatopéritonéale sépare tous ces éléments de la face antérieure de l'ampoule rectale.
- Les bords latéraux

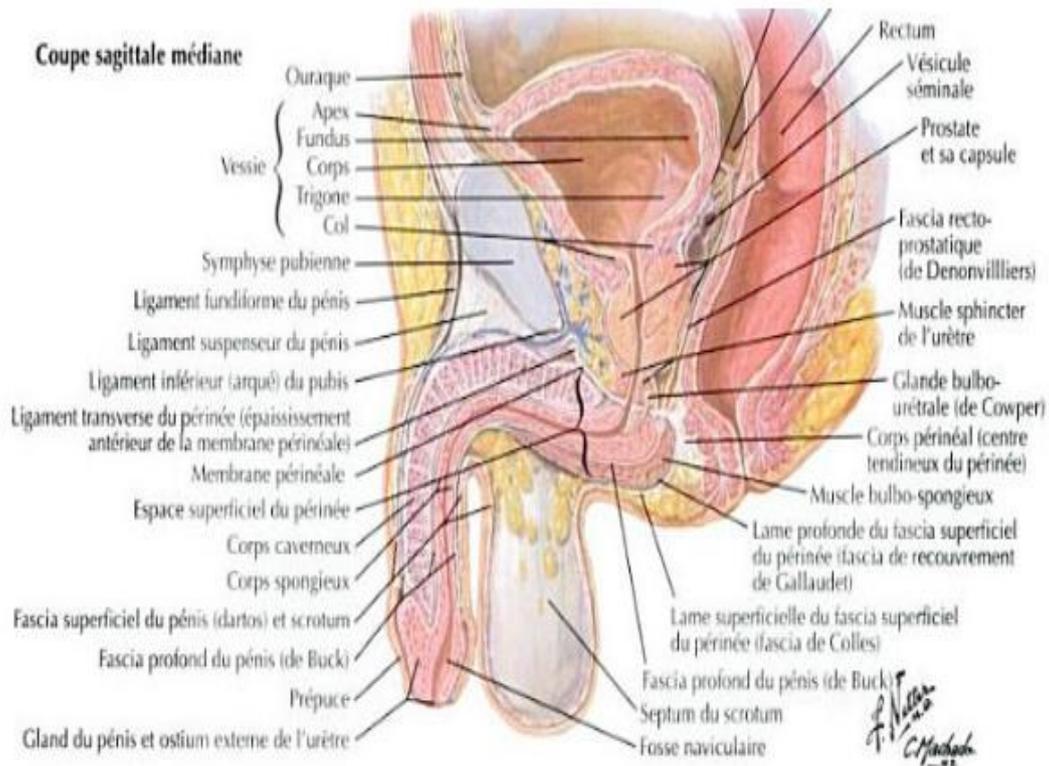
Longés en arrière par le cordon fibreux de l'artère ombilicale. Répondent à la paroi pelvienne latérale au-dessous du détroit supérieur longé par les vaisseaux iliaques externes.

Le rapport essentiel reste le canal déférent qui, après sa sortie de l'orifice profond du canal inguinal chemine sous la face inférieure du péritoine à laquelle il adhère, croise les vaisseaux iliaques externes puis le pédicule obturateur, il surcroise l'artère ombilicale sur la vessie et va croiser, plus loin la face supérieure de l'uretère et pénétrer dans la loge génitale entre les deux feuillets de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvillier pour rejoindre le bord interne de la vésicule séminale correspondante avant de se terminer au niveau de la base prostatique. (Figure 7)



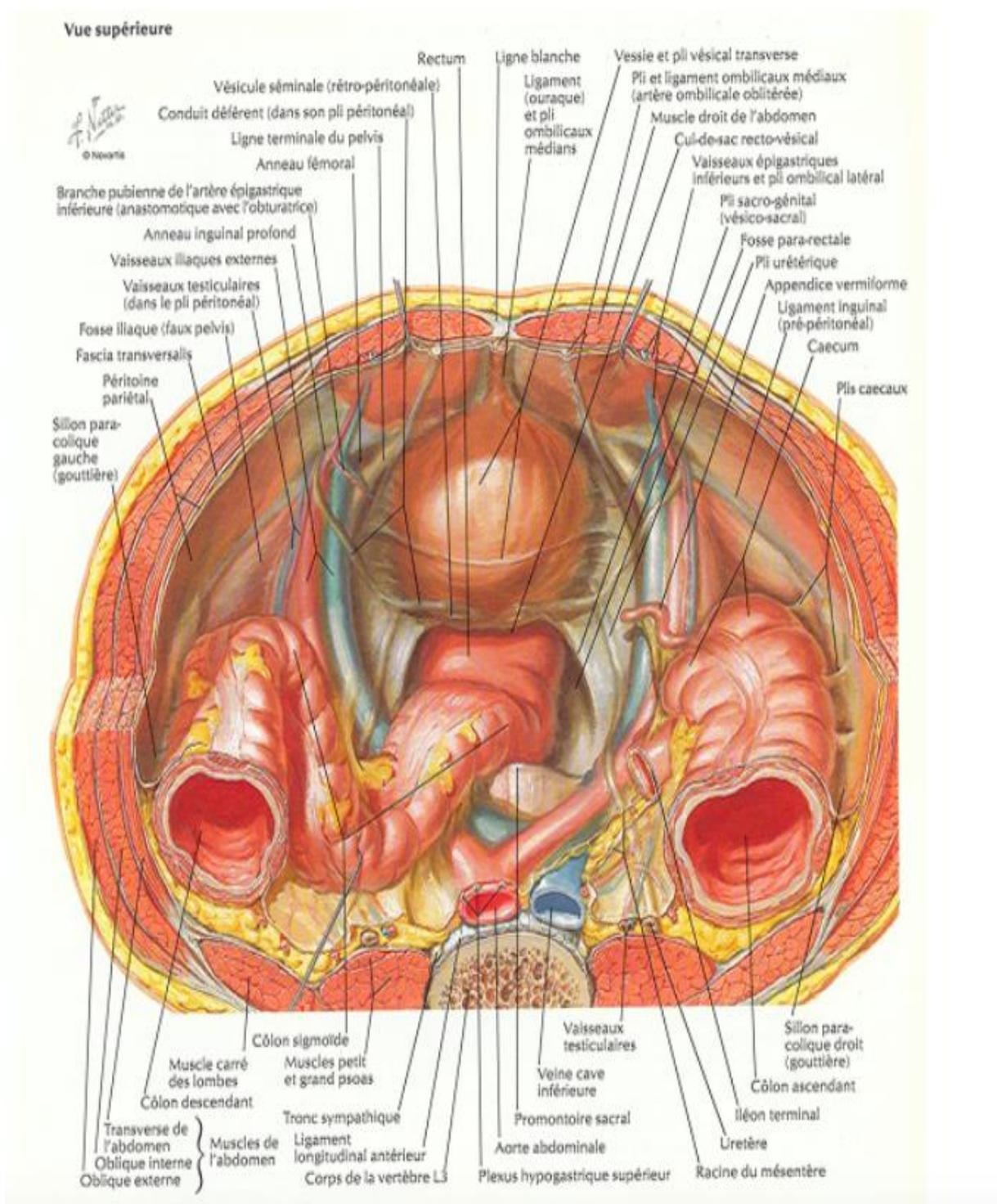
**Figure 6 : Vue postérieure de la vessie [Netter, 12]**

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**



**Figure 7. Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez l'homme [NETTER,12]**

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**



**Figure 8 : Vue supérieure du pelvis chez l'homme [Netter, 12]**

**4.2. Rapports chez la femme (fig.5, fig.8)**

- La face supérieure :

Diffère de l'homme par un colon sigmoïde séparé de la vessie par l'utérus et le ligament large. Le rapport essentiel en effet s'effectue par l'intermédiaire du cul de sac Vésico-utérin avec la face antérieure de l'utérus et latéralement avec le feuillet antérieur du ligament large.

- La face antéro-inférieure :

Lorsqu'elle est vide, elle est pelvienne et elle répond à la symphyse pubienne et l'espace pré vésical de retzius

A l'état pleine, elle devient abdominopelvienne et elle répond à la paroi abdominale antérieure et la peau et le tissu cellulaire sous cutané

- La base vésicale :

En avant, le col vésical se continue avec l'urètre.

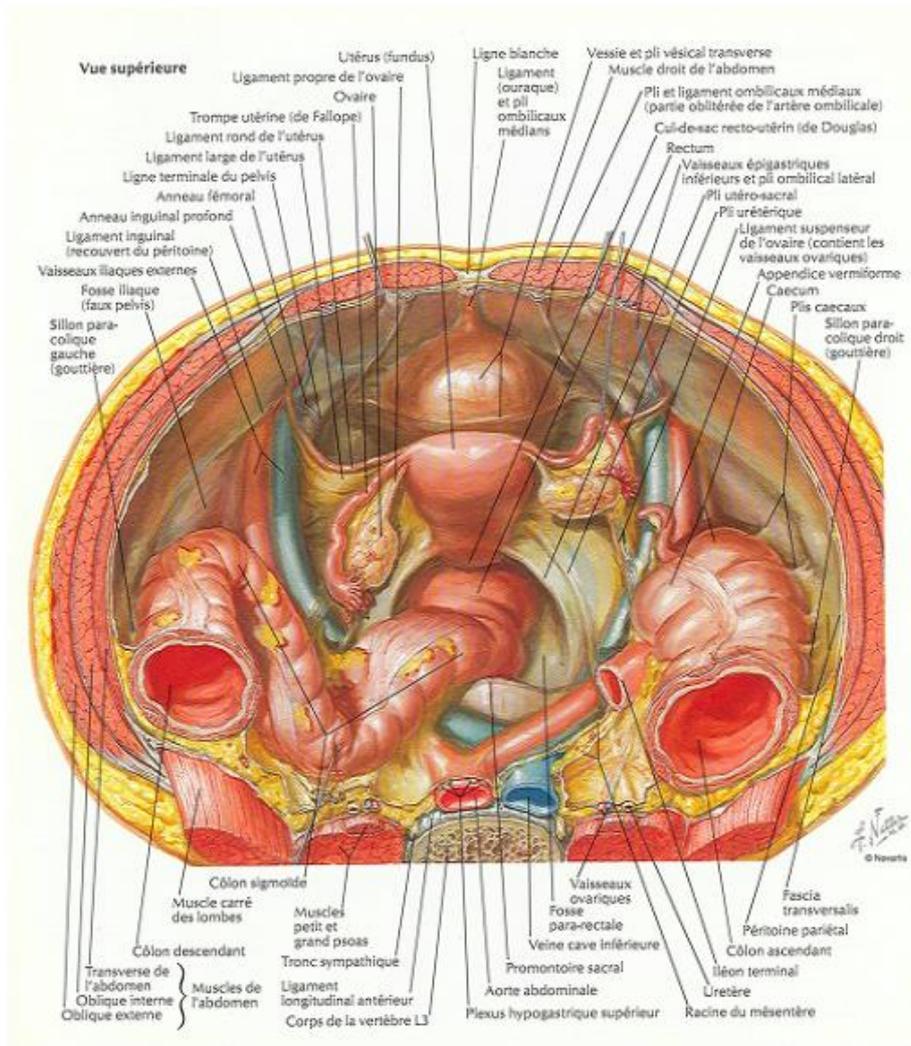
Plus en arrière, le trigone vésical répond à la cloison vésico-vaginale occupée par le tissu cellulo-fibreux du fascia d'Halban qui fournit un excellent plan de clivage, et à la paroi antérieure du vagin.

Tout en arrière enfin, le bas fond vésical répond au cul de sac vaginal antérieur et au col de l'utérus. [7,8]

- Les bords latéraux :

Longés par l'artère ombilico-vésicale dans l'épaisseur de l'aponévrose ombilico-pré vésicale entrent comme chez l'homme en rapport avec la paroi pelvienne et sont surcroisés, mais généralement à distance par le ligament rond.

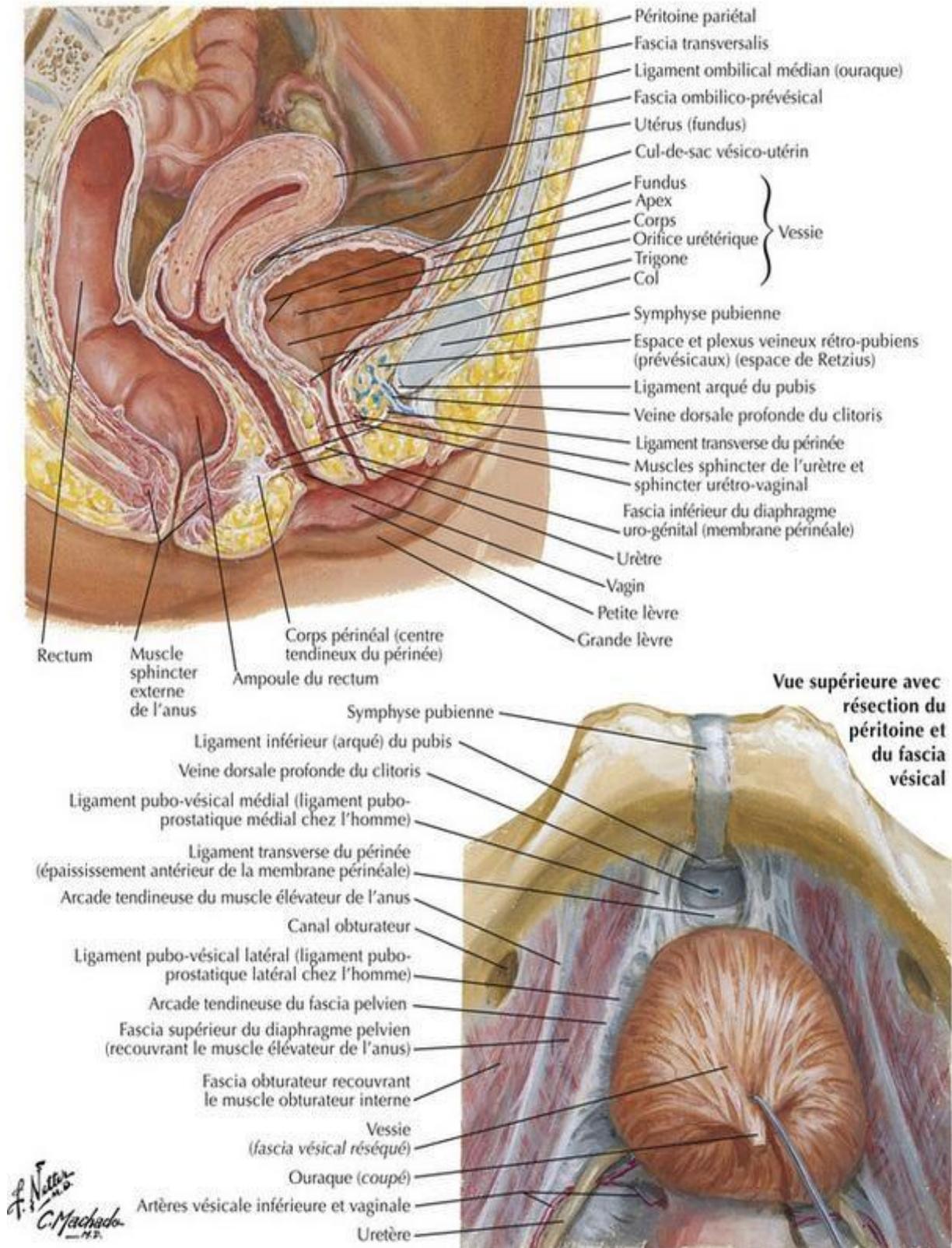
**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**



**Figure 9 : Vue supérieure du pelvis chez la femme [Netter, 12]**

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**

Femme : coupe sagittale médiane



**Figure 10. Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme[NETTER,12]**

## **5. Vascularisation de la vessie (figure 9, figure 10)**

### **5.1. Vascularisation artérielle :**

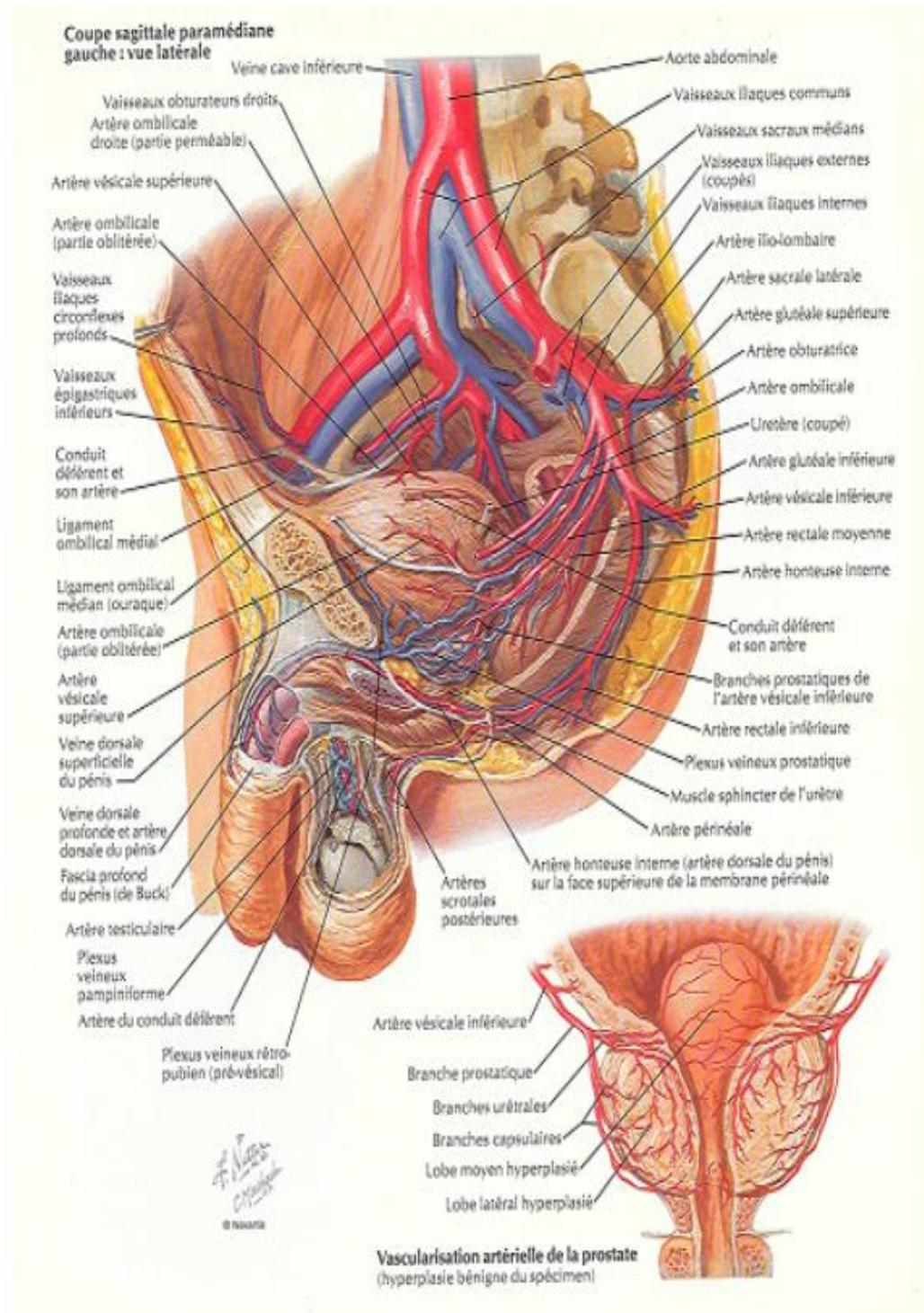
On distingue trois pédicules.

- Le pédicule supérieur : est formé par trois ou quatre branches qui naissent de la partie perméable de l'artère ombilico-vésicale ainsi que quelques rameaux nés de l'artère obturatrice.
- Le pédicule inférieur : le plus important, d'aspect et de constitution différente chez l'homme et chez la femme.
- Chez l'homme : Formé au dépend de l'artère génito-vésicale (branche du tronc antérieur de l'artère hypogastrique) qui a un trajet oblique en bas, en avant et en dedans croisant l'uretère par en avant et se divise en deux branches terminales :

La vésiculo-déférentielle : qui se ramifie à la face postérieure des vésicules séminales ; L'artère vésico-prostatique : se divise au contact de la base vésicale en une artère prostatique qui descend sur la base des faces latérales de la prostate et une branche vésicale qui s'applique sur la face postéro latérale de la vessie, c'est essentiellement l'artère du trigone vésical.

- Chez la femme : La vascularisation est assurée par les branches nées de l'artère utérine, cheminant dans la cloison elles se ramifient à la base vésicale. Ce pédicule est complété par quelques rameaux issus de l'artère vaginale longue et des artères cervico-vaginales.
- Le pédicule antérieur : moins important, est formé par l'artère vésicale antérieure qui naît de l'artère honteuse interne, gagne la face antéro-inferieure de la vessie où elle se ramifie.

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**



**Figure 11 : vascularisation des organes pelviens chez l'homme [Frank H.,  
Netter M.D.]**

**5.2.La vascularisation veineuse:**

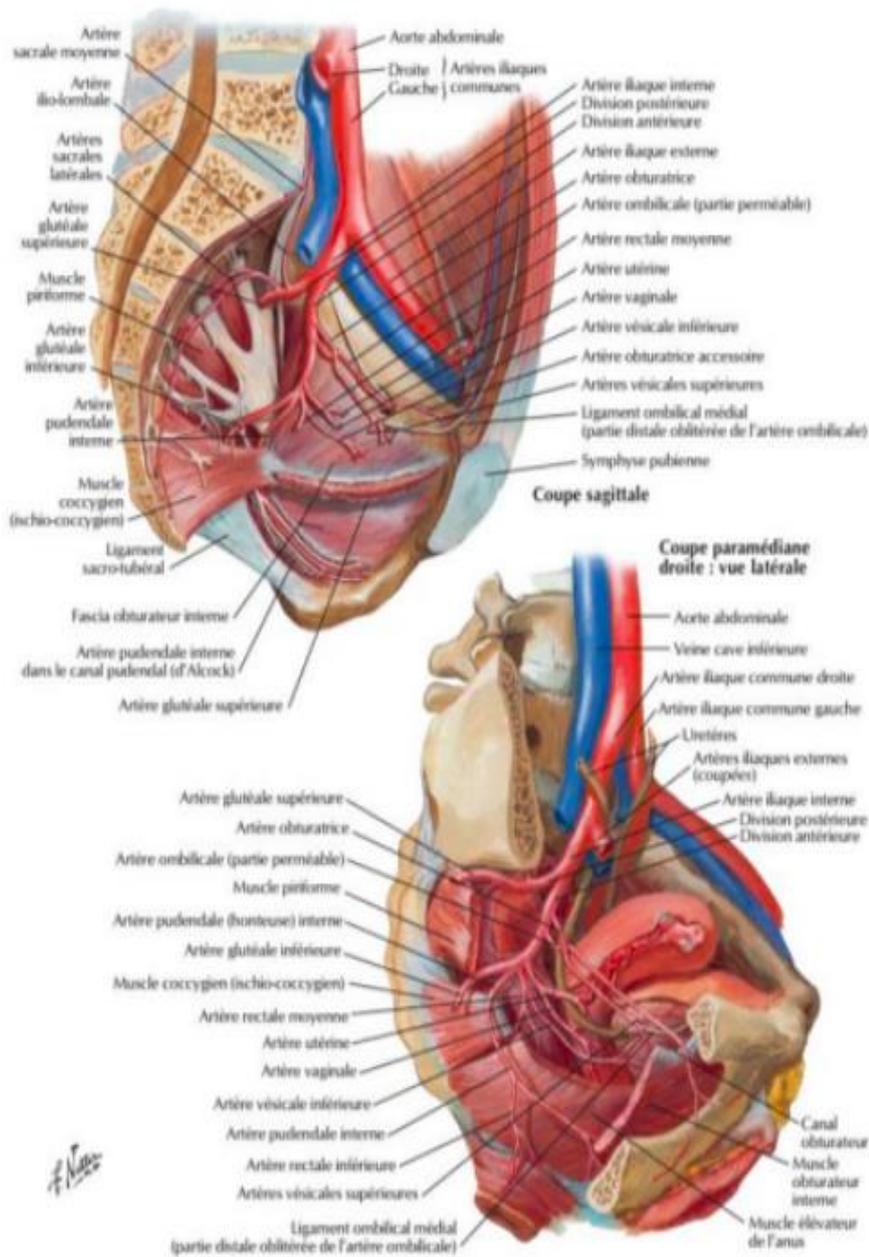
Les veines vésicales ont une disposition différente de celles des artères puisqu'il n'existe pas de veines ombilicales. Elles naissent d'un réseau superficiel, particulièrement à la face antérieure de la vessie qui se regroupe en trois pédicules:

Le pédicule antérieur : formé par deux volumineuses veines paramédianes qui se déversent en bas dans le plexus veineux de Santorini.

Le pédicule latéral : le plus important qui se jette dans le plexus veineux vésicoprostatique de là gagne les veines iliaques internes.

Le pédicule postérieur : rejoignant les veines séminales et déférentielles chez l'homme, les veines vésico-utérines chez la femme pour rejoindre plus loin les veines iliaques internes.

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**

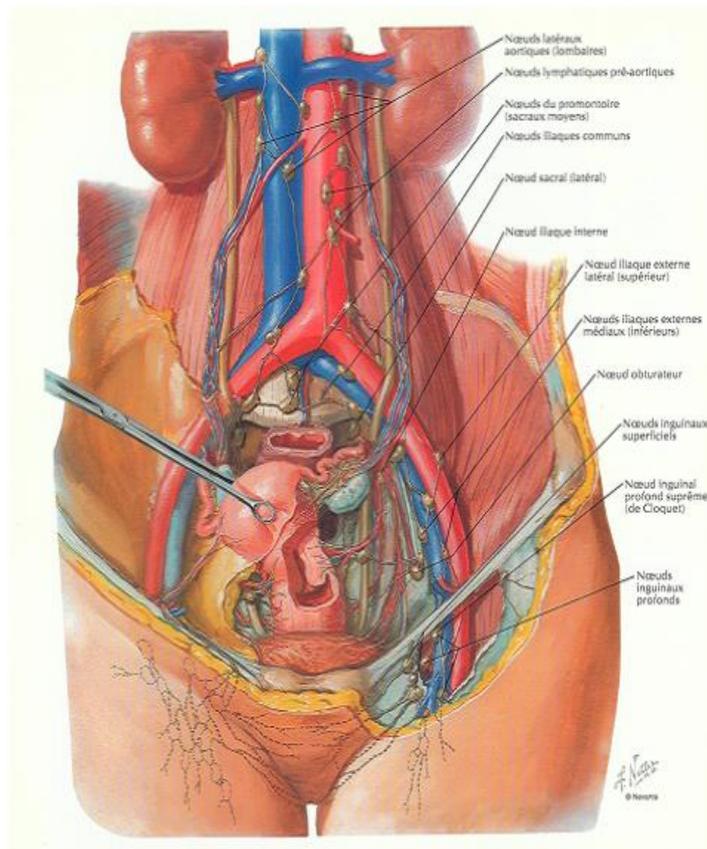


**Figure 12 : vascularisation des organes pelviens chez la femme (Frank H., Netter M.D.)**

**5.3.Lymphatique (figure 11, figure 12)**

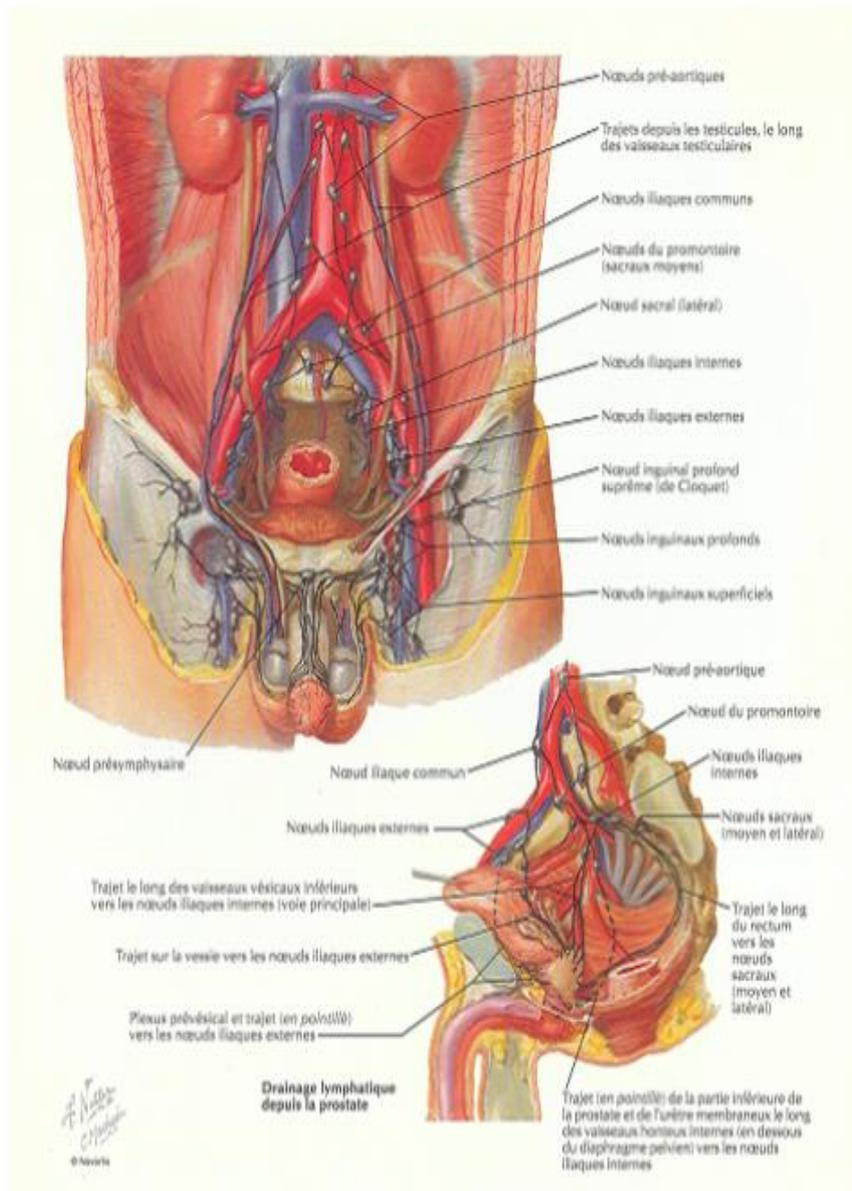
Les voies de drainage lymphatique de la vessie comportent trois groupes de ganglions dans la systématisation la plus fréquente :

- Les ganglions lymphatiques viscéraux au contact direct des viscères.
- Les ganglions lymphatiques pariétaux du bassin, second relais lymphatique et objet du curage à titre diagnostique. Ils comportent :
  - Les ganglions lymphatiques obturateurs ;
  - Les ganglions lymphatiques iliaques externes ;
  - Les ganglions lymphatiques iliaques internes ;
  - Les ganglions lymphatiques iliaques communs ;
  - Les ganglions lymphatiques pré sacrés latéraux ;
  - Les ganglions lymphatiques extra pelviens à distance pré aorto-cave.
- L'intérêt de connaître ces voies de drainage est d'effectuer un curage ganglionnaire étendu lors de la cystectomie pour cancer de la vessie.



**Figure 13 : drainage lymphatique du pelvis chez la femme, Netter**

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**

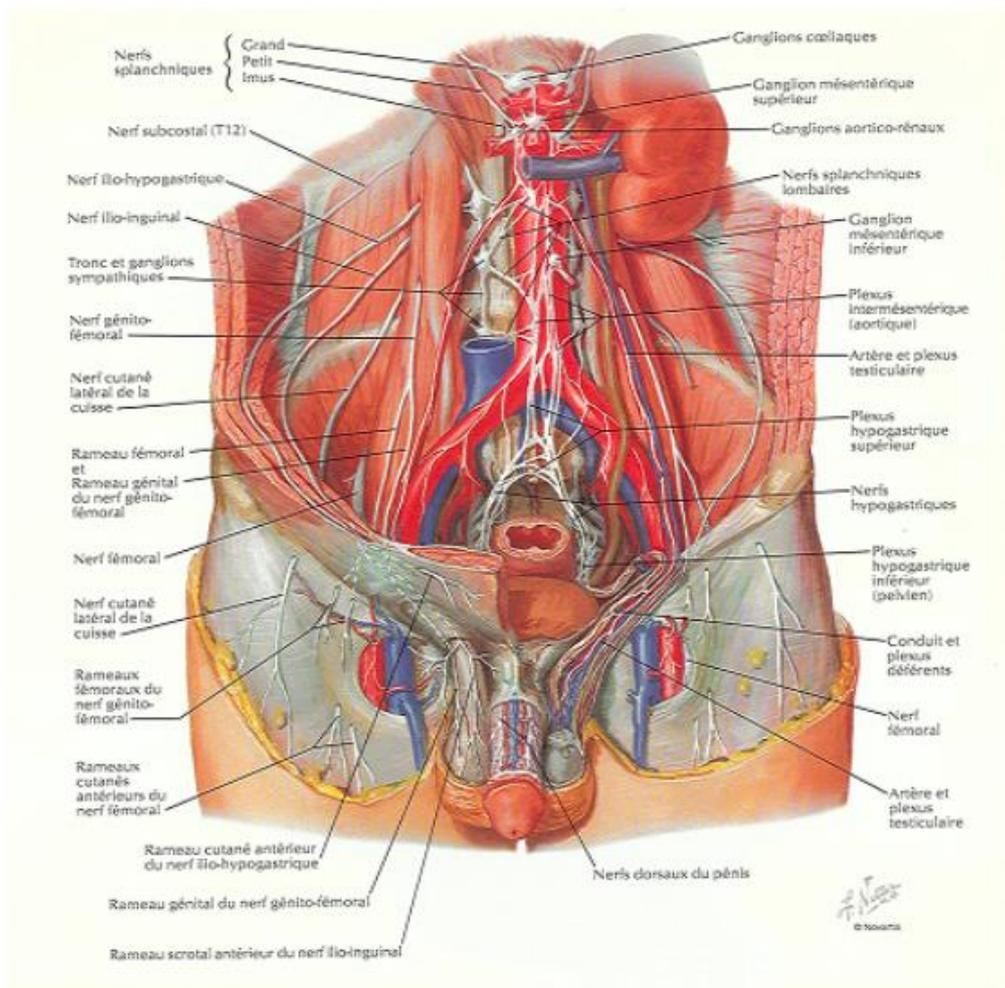


**Figure 14 : drainage lymphatique du pelvis chez l'homme [NETTER,12]**

## **6. Innervation : (figure 12)**

Elle se fait par le plexus hypogastrique inférieur qui reçoit :

- Des afférences sympathiques par des nerfs splanchniques sacrés. Les fibres sympathiques stimulent la contraction du col vésical et inhibent les contractions vésicales, elles favorisent donc la réplétion.
- Des afférences parasympathiques par des nerfs splanchniques pelviens, de S2 à S4.
- Les fibres parasympathiques provoquent la contraction de la vessie et l'ouverture du col vésical pour la miction. [9]



**Figure 15 : Innervation du pelvis masculin [Netter, 12]**

# **RAPPEL HISTOLOGIQUE**

## **I. Anatomo-pathologie du cancer de la vessie**

Le diagnostic de cancer de vessie est établi sur l'examen anatomopathologique des copeaux de résection réalisées lors de la RTUV, et pour réaliser la classification histologique de cancer de vessie, on se base essentiellement sur deux critères principaux le degré d'infiltration en profondeur et le grade tumoral.

La majorité des cancers de la vessie sont d'origine épithéliale, avec des carcinomes urothéliaux à partir des cellules transitionnelles représentant près de 90% de toutes les tumeurs diagnostiquées [10], avec de nombreuses variantes histologiques.

L'identification de certains sous-types morphologiques peut être importante pour le choix de la démarche thérapeutique ainsi que pour des raisons pronostiques [11,12].

(Tableau 1)

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| Grade 1 | Bien différencié        |
| Grade 2 | Moyennement différencié |
| Grade 3 | Peu ou indifférencié    |

**Tableau 1 : Classification de différenciation cellulaire (OMS 1973)**

### **1. Type histologique :**

#### **1.1. Tumeurs épithéliales :**

Les tumeurs épithéliales représentent la quasi-totalité des tumeurs vésicales (plus de 90%).

- Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (CCT) : encore appelé carcinome urothéliale ou carcinome para-malpighien : 75 à 90% des TV épithéliales. Ils se caractérisent par leur différenciation cellulaire (le grade histologique) et leur pénétration dans la paroi vésicale (stade).
- Carcinome Épidermoïde de la vessie : Cette tumeur est bourgeonnante, ulcérée et habituellement infiltrante au moment du diagnostic.

L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothéliale. La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante.

- Adénocarcinome (1%)

- Carinosarcomes.

### **1.2. Tumeurs non épithéliales : (rares)**

- Tumeurs conjonctives bénignes.
- Tumeurs malignes : sarcomes, lymphomes.
- Tumeurs secondaires (rectum, ovaire, prostate...).

### **2. Grade histologique :**

Récemment en 2016, une mise à jour de la classification OMS de 2004 a été publiée [13], mais les recommandations de l'EAU (European Association of Urology) sont toujours basées sur les classifications OMS de 1973 et 2004 puisque la plupart des données publiées reposent sur ces deux classifications.

Ces deux classifications séparent les tumeurs en trois grades d'agressivité qui ne sont pas strictement équivalents. C'est ainsi qu'une tumeur peut être classée « grade 2, OMS 73 » et « haut grade, OMS 2004 » Stade : (tableau 1)

|  |
|--|
| Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin (PUNLMP) |
| Carcinome urothélial papillaire de bas grade (LG)                |
| Carcinome urothélial papillaire de haut grade (HG)               |

### **Tableau 2 : Classification de différenciation cellulaire (OMS 2004) : (lésions papillaires)**

#### **3. Stade tumoral**

La classification TNM des tumeurs malignes est la méthode la plus utilisée pour Classifier l'étendue de la propagation du cancer. Le stade pathologique est parmi les facteurs pronostiques les plus importants dans le cancer de la vessie et la stadification précise est essentielle pour la gestion du patient.

La classification TNM permet de regrouper les tumeurs selon :

- Lettre T: traduit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie.
- Lettre N (Node): l'envahissement des ganglions lymphatiques situés plus ou moins loin de la tumeur.
- Lettre M: la présence ou de l'absence de métastases à distance (M).

La classification TNM 2009 approuvée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a été mise à jour en 2017, mais sans changement par rapport aux tumeurs de la vessie [14].

**Tableau 3 : classification TNM 2017 [15]**

|   |
|---|
| <b>T : Tumeur primaire</b>  |
| T x : La tumeur primaire ne peut pas être évaluée   |
| T0 : Aucune évidence de tumeur primaire   |
| Ta : Carcinome papillaire non invasif   |
| T is : carcinome in situ (flat tumor)   |
| T1: La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial   |
| T2 : La tumeur envahit le muscle  |
| T2a : La tumeur envahit le muscle superficiel (moitié intérieure)   |
| T2b : La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)  |
| T3 : La tumeur envahit le tissu péri-vésical  |
| T3a : Microscopiquement   |
| T3b : Microscopiquement (masse extra vésicale)  |
| T4 : La tumeur envahit l'un des éléments suivants: stroma de la prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale     |
| T4a : La tumeur envahit le stroma prostatique, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin  |
| T4b : La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale   |
| <b>N - Nœuds lymphatiques régionaux</b>   |
| Nx : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués   |
| N0 : Aucune métastase ganglionnaire régionale   |
| N1 : Métastase dans un ganglion lymphatique unique dans le bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacrée)                        |
| N2 : Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux dans le bassin véritable (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ou pré-sacrée) |
| N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques iliaques communs   |
| <b>M : Métastases à distance</b>  |
| M0 : pas de métastase à distance  |
| M1 :  |
| M1a : Nœuds lymphatiques non régionaux  |
| M1b : Autres métastases à distance  |

## **MATERIELS ET METHODES**

## ***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au services d'urologie CHU Hassan II de Fès incluant les patients pris en charge pour des tumeurs métastatiques de la vessie entre JANVIER 2015 et DECEMBRE 2020.

□ Objectifs de l'étude

Objectif principal

Évaluation de l'impact en termes de survie globale et spécifique de la cystectomie radicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire chez les patients et les patientes présentant une tumeur maligne métastatique de la vessie

Objectifs secondaires

- Tracer le profile démographique des patients pris en charge pour un cancer de la vessie métastatique de la vessie.
- Évaluer le taux de la mortalité de la cystectomie radicale comme une chirurgie lourde sur le terrain particulier d'un patient métastatique.
- Revoir les différents protocoles de chimiothérapie de première et de deuxième ligne ainsi que la radiothérapie chez cette population de patients.
- Définir de nouveaux axes de recherche de haut niveau dans le domaine d'onco urologie dans notre région pouvant participer aux études internationales multicentriques.

Critères d'inclusion

Tous les patients et les patientes présentant un cancer métastatique de la vessie (ganglionnaire ou viscérale) traités par cystectomie radicale associée à une chimiothérapie peri-opératoire

Tous les patients et les patientes traitées par chimiothérapie palliative seul

Critères d'exclusion

Tous les patients et les patientes dont les dossiers médicaux étaient incomplets ainsi que les patients n'ayant pas bénéficié d'une chimiothérapie (état général altéré ou clairance de la créatinine inférieure 60 ml/min).

# **RESULTATS**

**I. Répartition selon le sexe :**

Notre série compte 4 femmes (4.6% des patients) et 87 hommes (95.4% des patients) avec un sexe ratio de 21 hommes pour une femme.

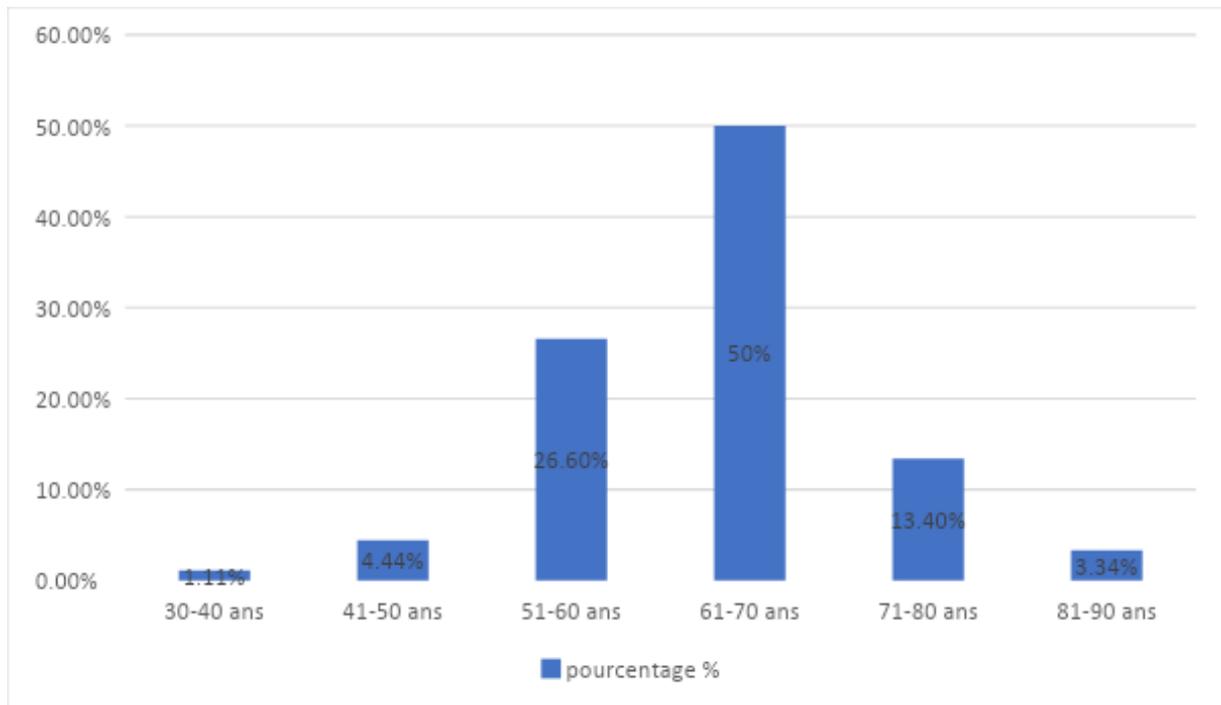


**Figure 16 : pourcentage des patients en fonction du sexe**

## **II. Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de nos patients était de 63,6 ans avec des extrêmes d'âge allant de 34 et 88 ans.

Le pic de fréquence s'est situé entre 61 ans et 70 ans.



**Figure 17 : Pourcentage des patients en fonction de l'âge**

## **III. Diagnostic**

### **1. Clinique**

- L'hématurie macroscopique était de loin le signe fonctionnel le plus fréquent chez nos patients, présente chez 82 patients (91.1%), dont la plus grande partie avait une hématurie caillotante ayant nécessité un sondage vésical avec décalottage aux urgences.
- 58 des patients avaient des troubles mictionnels du bas appareil, dont 41 (soit 45%) a types irritatifs, et 17 (soit 18.9%) a type obstructif.
- Le toucher rectal a été réalisé chez 85% des malades, ayant objective une base vésicale infiltrée mobile chez 42% et une base vésicale fixe chez 13% des malades.
- Le toucher vaginal a été réalisé chez toutes les patientes, 2 avait une base vésicale souple, et 2 une base fixe.

#### **IV. Bilan d'extension :**

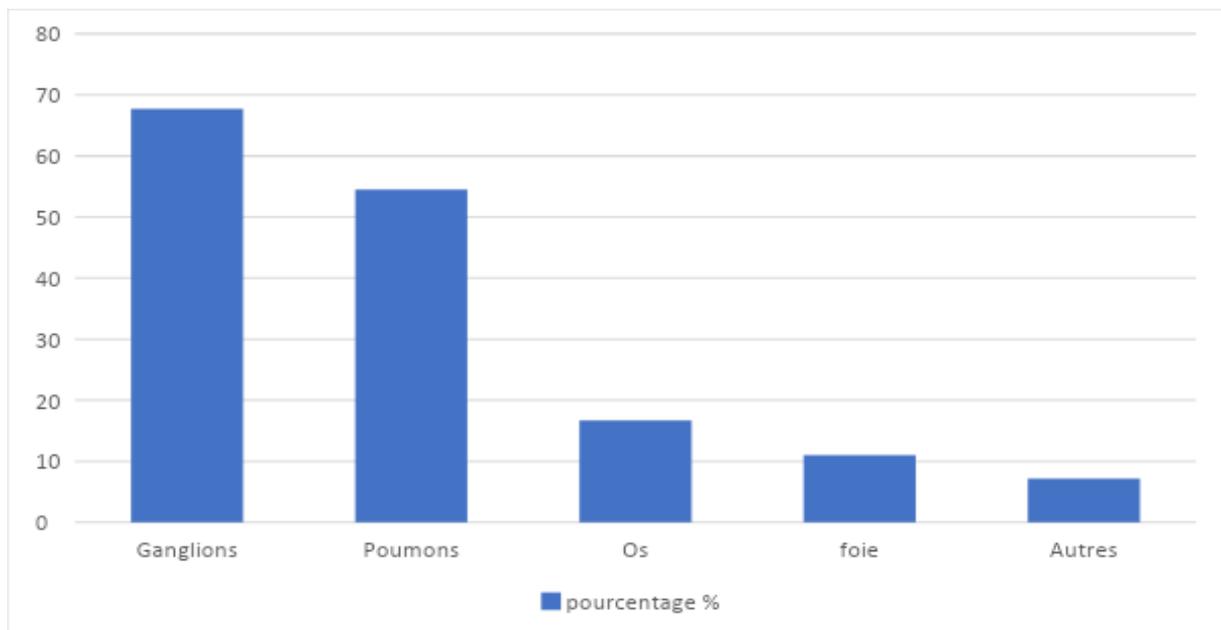
##### **1. Clinique :**

L'examen clinique avait montré :

- Une masse hypogastrique chez 8 patients, témoin d'une tumeur vésicale volumineuse envahissant la paroi abdominale antérieure (stade T4b).
- Le toucher rectal avait mis en évidence une infiltration de la base vésicale chez 32 patients.
- Le toucher vaginal avait montré chez deux femmes un envahissement tumoral de la paroi vaginale antérieure (stade T4a).
- L'examen des aires ganglionnaires avait révélé des adénopathies (ADP) inguinales chez 4 patients.

##### **2. TDM :**

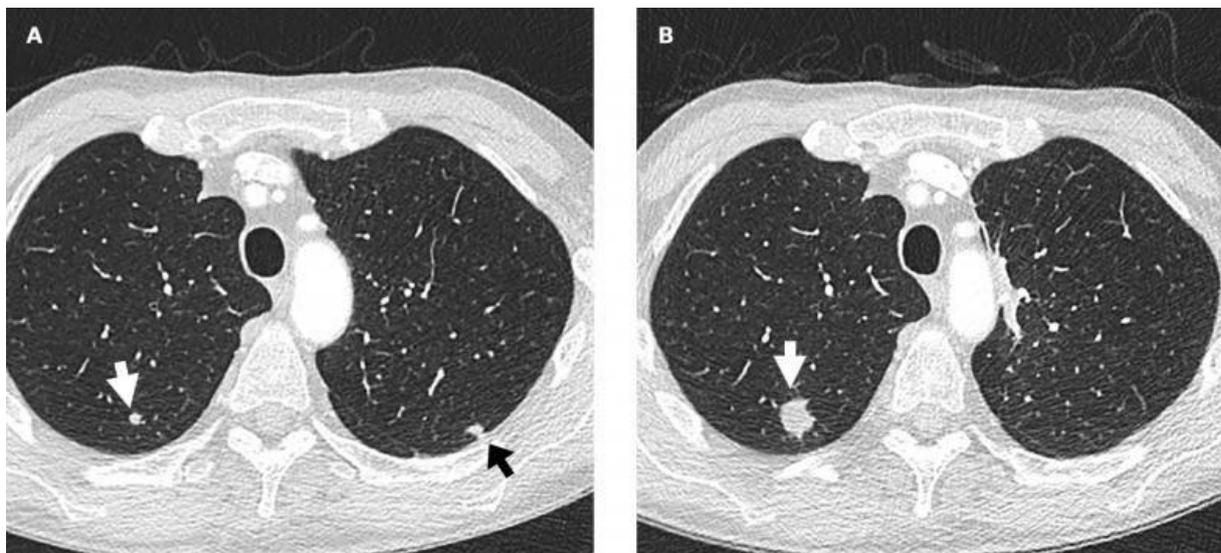
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous les patients (100%).
- Elle nous a permis de préciser le siège du processus tumoral vésical, l'infiltration de la graisse péri-vésical, l'envahissement des organes de voisinage, la présence ou non d'une dilatation des voies excrétrices supérieures, l'extension ganglionnaire et aussi bien que les métastases à distance.
- TDM abdomino-pelvienne (uroscanner) a été réalisé chez 52 patients (57,73%).



**Figure 18 : Répartition selon la localisation métastatique détectée par TDM**



**Figure 19 : coupe transversale d'une TDM abdominale montrant des localisations secondaires d'un carcinome urothelial de vessie**



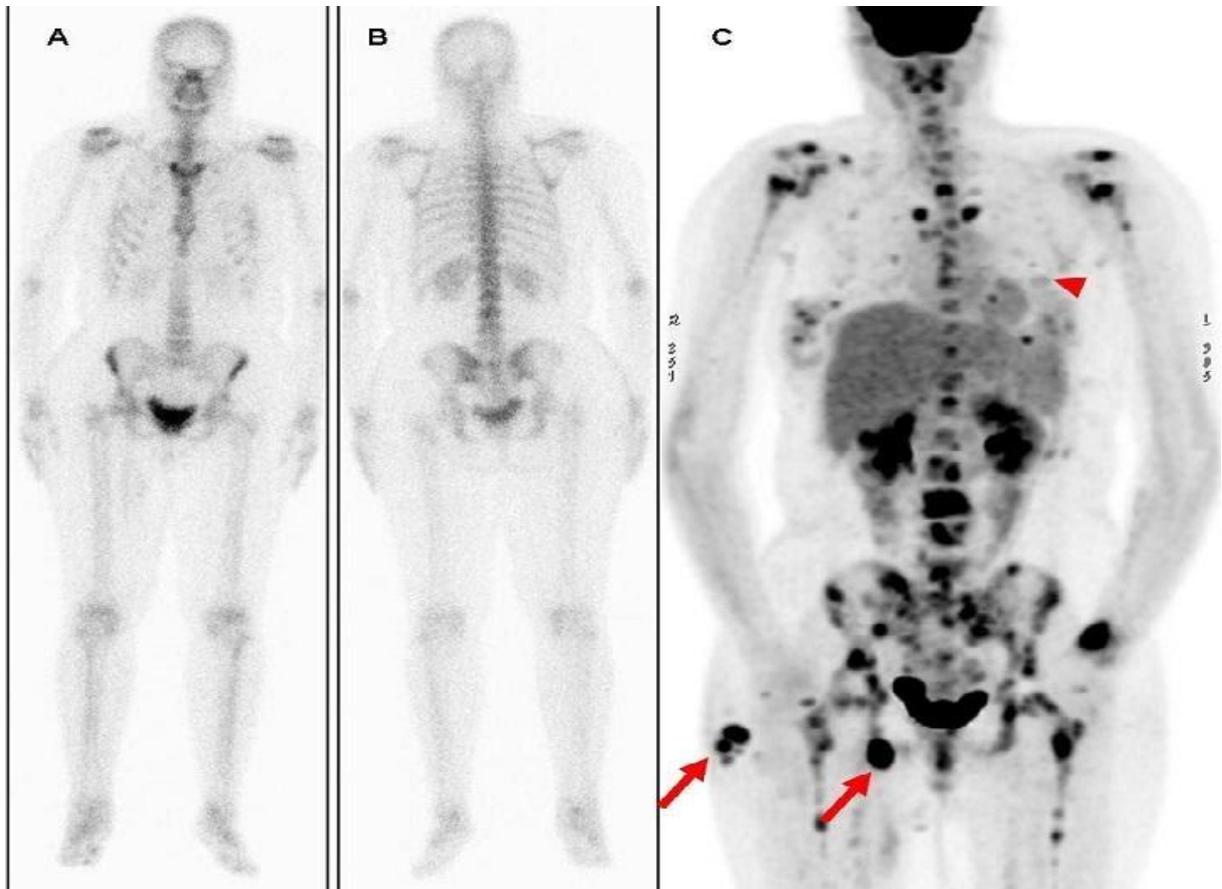
**Figure 20 : TDM thoracique d'un patient pris en charge au CHU Hassan II de Fes montrant des images de métastase pulmonaire**

### **3. Scintigraphie osseuse :**

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

La scintigraphie osseuse a été demandée chez 27 des patients (31.21%). Elle avait objectivé des métastases osseuses chez 12 des patients (13.4%).



**Figure 21: scintigraphie osseuse chez un patient montrant des localisations osseuses secondaires**

**V. Traitement :**

**1. Chirurgical :**

**1.1. Techniques opératoires :**

Dans notre série,

- la cystoprostatectomie radicale a été réalisée chez 20 patients.
- La pelvectomie antérieure a été réalisée chez 1 patiente

**1.2. Voies d'abords :**

La chirurgie à ciel ouvert par laparotomie médiane a été réalisée chez tous les patients opérés, la voie laparoscopique n'a été pratiquée chez aucun patient de notre série.

**1.3. Dérivations urinaires :**

Les dérivations urinaires peuvent être non continentes (urétérostomies cutanées ou urétérostomies cutanées Trans iléales : Bricker) ou continentes (remplacement vésical par Néo vessie iléale).

- L'urétérostomie cutanée Trans iléale Type Bricker a été réalisée chez 20 cas (19 hommes et 1 femmes.

l'entéro-cystoplastie par Néo vessie iléale a été réalisée chez 1 patient .

**Tableau 4 : Répartition selon le type de dérivation urinaire**

|                                   | <b>Nombre de cas</b> | <b>Taux de patients</b> |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| <b>Urétérostomie type Bricker</b> | 20                   | 95.23%                  |
| <b>Neovessie iléale</b>           | 1                    | 4.76%                   |
| <b>Urétérostomie cutanée</b>      | 0                    | 0                       |

**1.4. Le curage ganglionnaire :**

Dans notre série, le curage ganglionnaire réalisée était dans la majorité des cas de type ilio obturateur bilatéral chez 20 patients (95,23%)

- Étendu (région obturatrice, iliaque interne et externe) chez un seul patient (4.76%) Alors que seuls 2 patients n'avaient pas bénéficié d'un curage ganglionnaire vu l'envahissement et l'engainement des vaisseaux iliaques.

**Tableau 5 : Répartition selon le type de curage ganglionnaire**

|                           | Nombre de cas | Taux % |
|---------------------------|---------------|--------|
| Ilio-obturateur bilatéral | 20            | 95.23% |
| Etendu                    | 1             | 4.76%  |

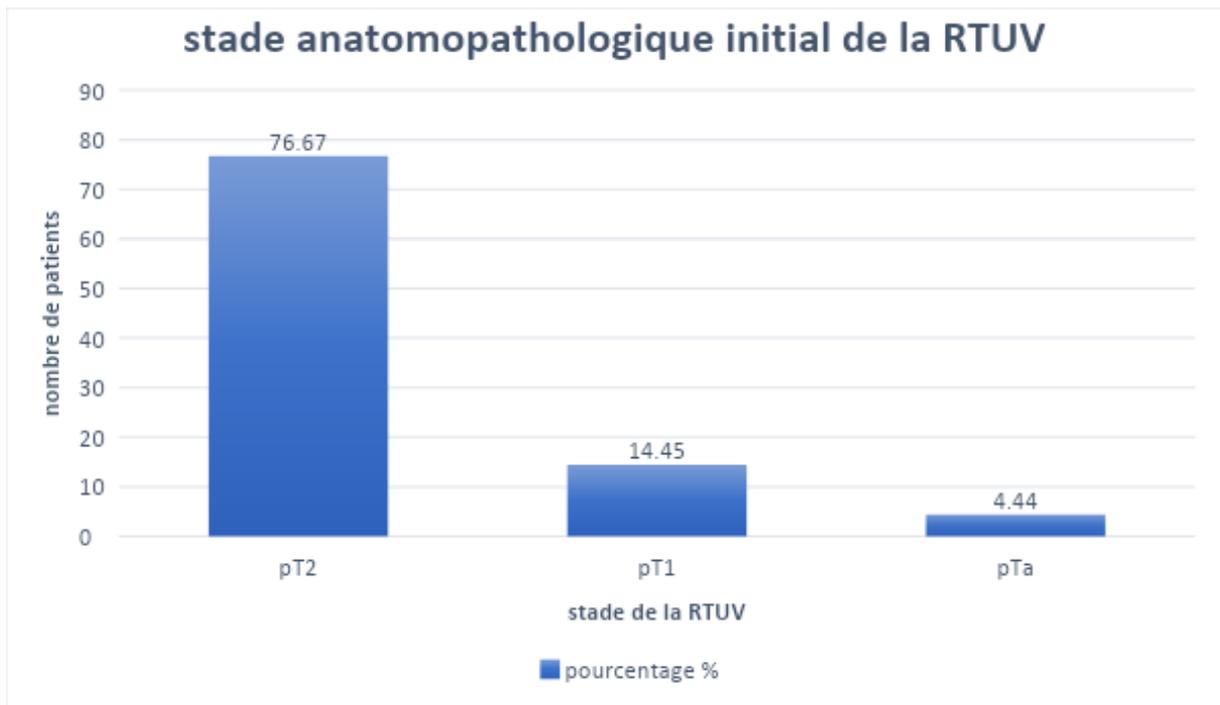
**1.5. Données anatomopathologiques**

**a. Stade de la tumeur de vessie après résection endoscopique :**

Dans notre série, on note une prédominance du stade tumoral pT2 à la 1<sup>ère</sup> résection endoscopique (RTUV) chez 69 patients (76.67%).

- pT1 chez 13 patients (14,45%).

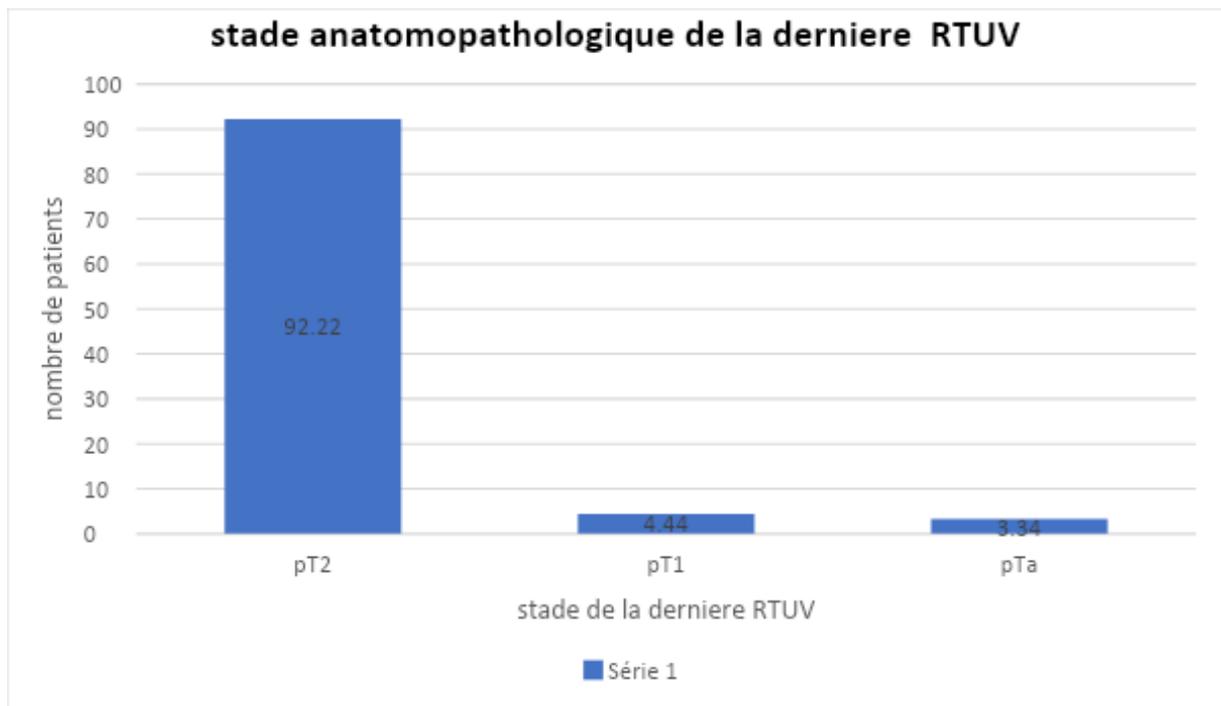
- alors que le stade pTa n'a existé que chez 4 patients (4,44%)



**Figure 22 : Stade initial de résection Trans urétrale de la vessie.**

**b. Stade de la dernière résection de la tumeur**

- Dans notre série, un nombre de patients ont bénéficié de plus d'une résection.
- Le nombre maximal de résection réalisées a été de 5 RTUV chez 1 seul patient.
- 4 patients ont eu 3 RTUV.
- 11 patients avaient bénéficié de 2 RTUV.
- Le reste n'ont eu qu'une seule RTUV au Total.



**Figure 23 : stade anatomopathologique de la dernière RTUV**

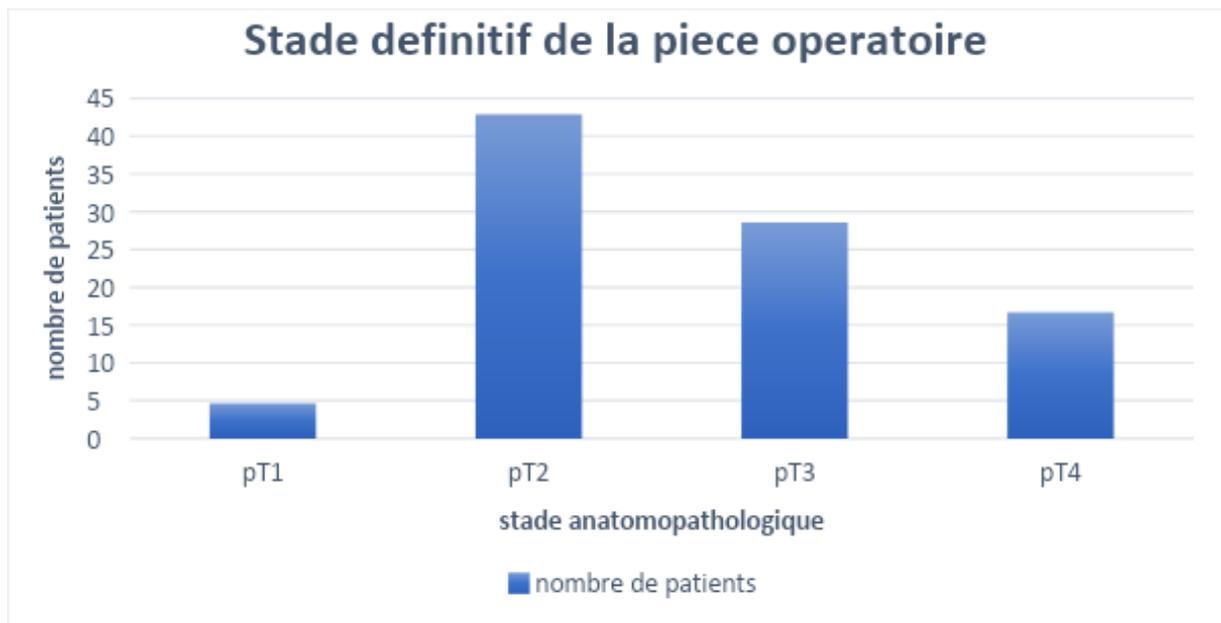
**c. Stade anatomopathologique définitif de la tumeur (pT) sur la pièce de cystectomie**

Chez les patients ayant bénéficié d'une cystectomie radicale, les résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire étaient comme suivants :

Une prédominance de stade pT2 chez 9 (42.85%) de nos patients, suivi par le stade pT3 chez 6 (28.56%) patients.

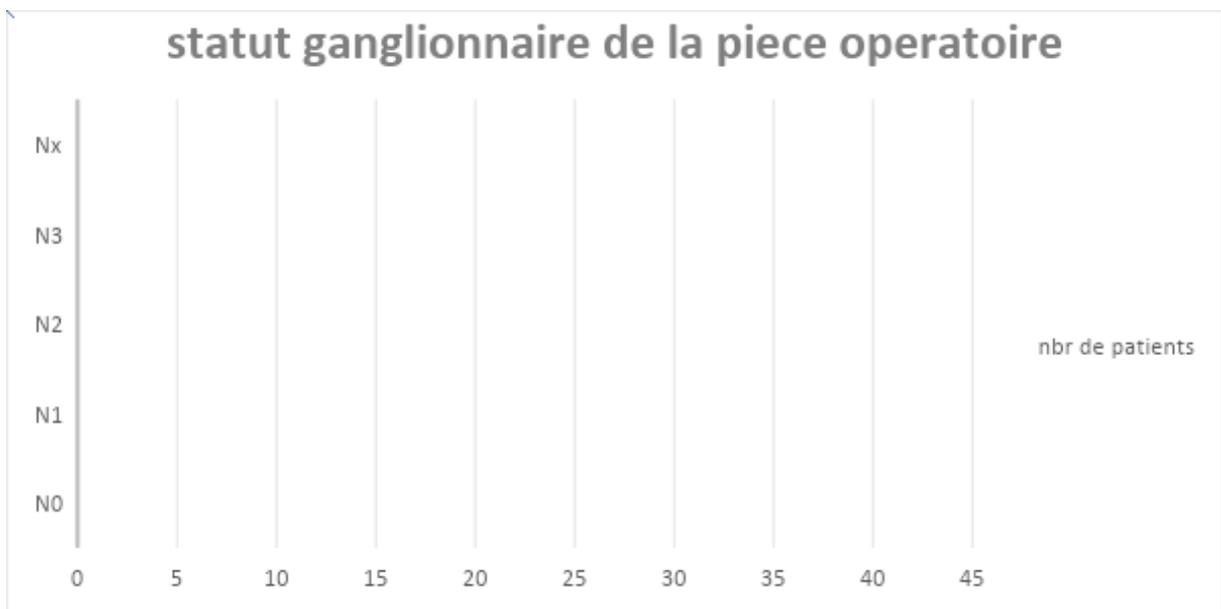
4 patients avaient un stade pT4 soit (16.67%)

Et seulement 1 patient avait un stade pT1 soit (4.67%).



**Figure 24 : stade définitif de la tumeur sur la pièce de cystectomie (pT)**

**d. Stade ganglionnaire (N) :**



**Figure 25 : répartition selon le stade ganglionnaire**

- On note une prédominance du stade ganglionnaire N2 chez 8 patients soit
- (38.1%), suivi par le stade N1 chez 6 patients soit (28.5%).
- 2 patients avaient un stade Nx (ganglions non évaluables) soit (9.52%)
- 4 patients avaient un stade N0 soit (23.8%).
- Et un seul patient avait un stade N3 soit (4.76%)

**e. Nombre de ganglions recueillis au curage :**

Dans notre série, le nombre moyen de ganglions prélevés était de 9 avec un minimum de 4 ganglions et un nombre maximal de 13 ganglions.

**f. Nombre de ganglions envahis :**

Le nombre moyen de ganglions envahis était de 3,65 avec un minimum de deux ganglions et un nombre maximal de 8 ganglions.

**1.6. La marge chirurgicale :**

Dans notre série, seulement 2 patients (9.52%) avaient une marge chirurgicale positive.

**1.7. Mortalité et morbidité péri-opératoires :**

a. **Mortalité péri-opératoire :** Aucun patient n'est décédé au cours du geste opératoire, un patient est décédé en post-opératoire dans un tableau de choc septique secondaire à une péritonite urinaire à j+9 post-opératoire.

**b. Taux de transfusion sanguine**

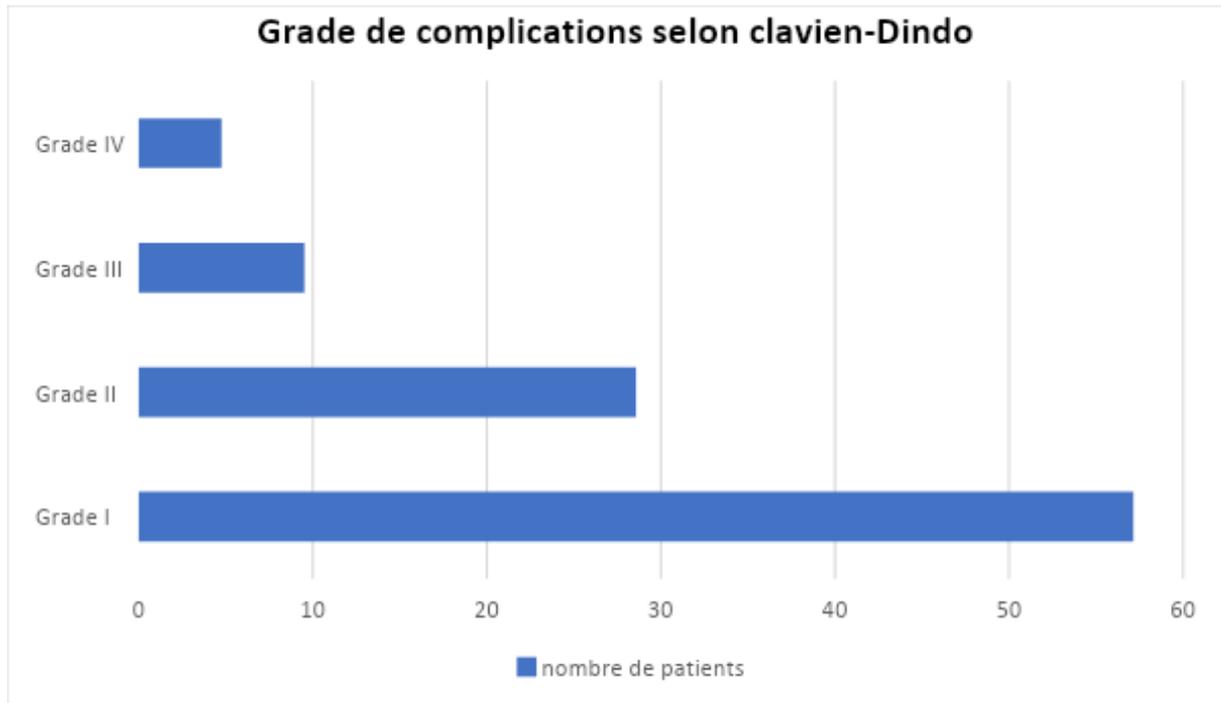
Pour un total de 21 patients opérés 9 ont nécessité une transfusion péri-opératoire (pré, per et post-opératoire) soit 42,85 %.

La moyenne du nombre des culots globulaires transfusés en péri-opératoire a été de 2 CG avec des extrêmes de 1 et 5 CG et une moyenne de 1.7 CG par patient.

**c. Morbidité post-opératoire précoce :**

- La douleur était présente chez tous les patients, la fièvre chez la majorité de nos patients.
- Les complications infectieuses ont été objectivées chez 6 patients.
- 3 patients avaient une infection de la paroi, un patient a présenté une péritonite, et un patient s'est compliqué d'un choc septique suite à une péritonite.
- Un patient avait eu une insuffisance rénale obstructive, cette complication avait nécessité une reprise opératoire du patient : mise en place d'une néphrostomie en bilatérale

**d. Grade des complications selon l'échelle Clavien-Dindo :**



**Figure 26: répartition selon le grade de complications selon l'échelle de Clavien-Dindo**

**e. Séjour hospitalier :**

Dans notre étude, 7 patients en post-opératoire ont été hospitalisés en réanimation (14.28%).

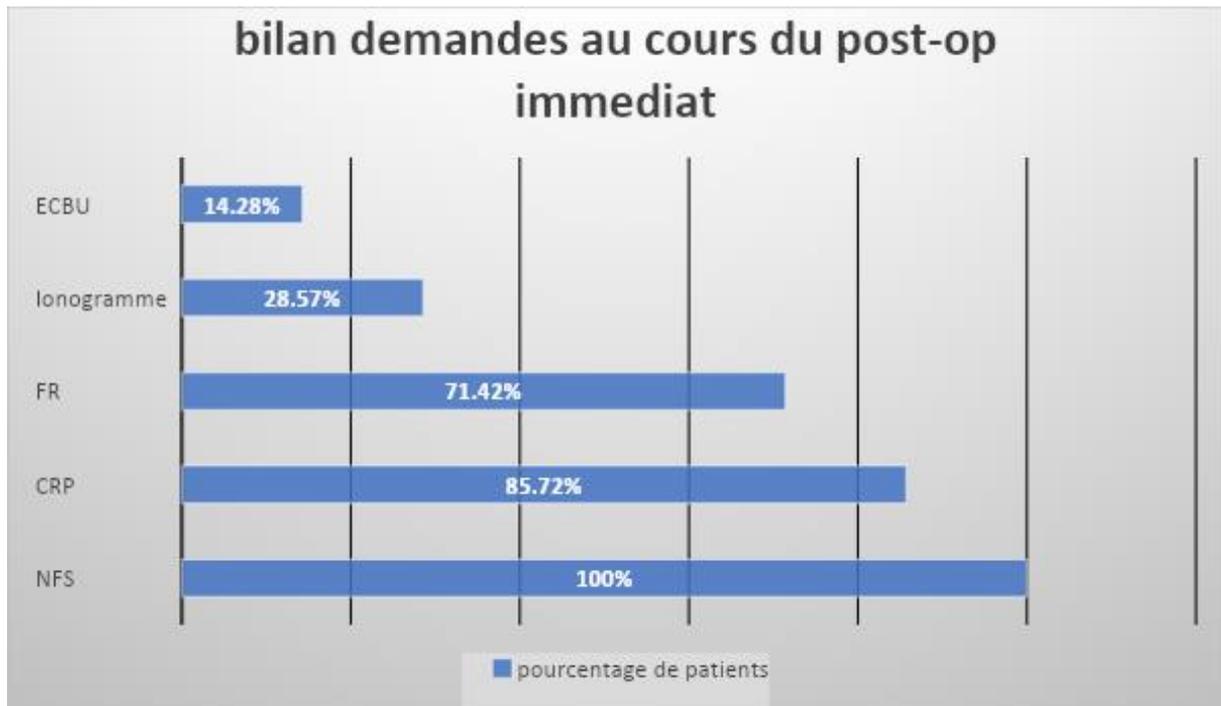
Avec une moyenne de durée de séjour en réanimation de 2.30 jours avec une durée minimale de 1 jour et maximale de 9 jours.

Alors que la durée de séjour au service d'urologie était en moyenne de 20 jours avec un maximum de 51 jours et un minimum de 7 jours.

La durée de séjour post opératoire était en moyenne de 16.43 jours avec des extrêmes de 7 et 38 jours.

**f. Bilans biologiques demandés au cours du suivi post-opératoire immédiat :**

Dans notre série la NFS a été demandée chez tous les patients, la CRP chez (86,46%), fonction rénale chez (71,42%), ionogramme chez (28.57%) et ECBU chez (14,28%).

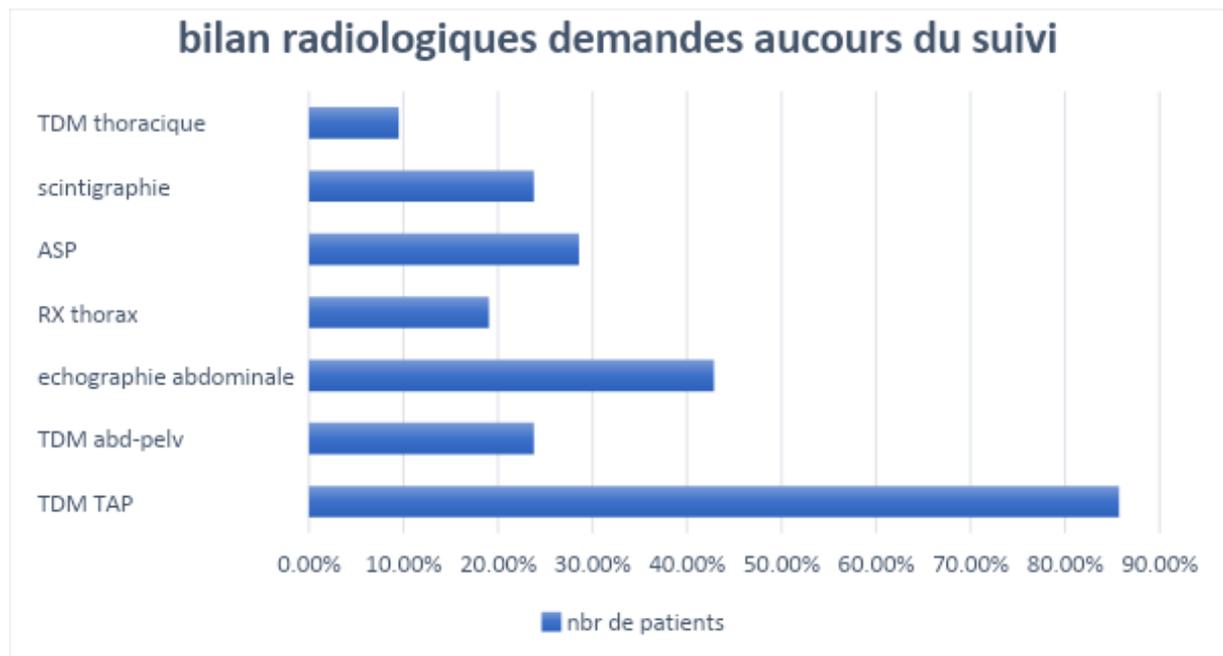


**Figure 27: répartition selon les bilans biologiques demandés au cours du suivi immédiat**

**g. Bilans radiologiques demandés au cours de suivi :**

Dans notre étude, on note que :

- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été demandée dans la majorité des cas=
- 78 patients (85.71%).
- La TDM abdomino-pelvienne chez 21 patients (23,50%).
- La radio thorax chez 18 cas (19,78%).
- L'ASP a été demandée chez 26 cas (28.57%).
- L'échographie abdominale chez 39 cas (42.85%).
- La scintigraphie osseuse chez 22 cas (23.80%)
- Et la TDM thoracique chez 9 patients (9.5%).



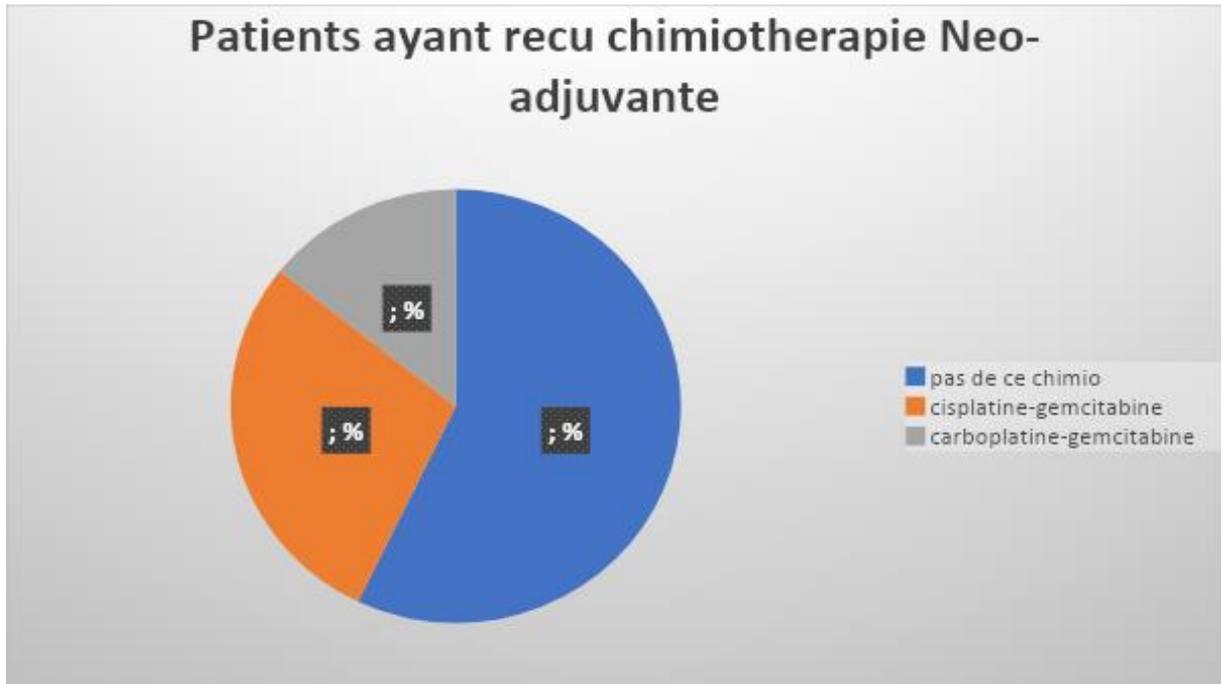
**Figure 28: répartition selon les bilans radiologiques demandés au cours de suivi à long terme**

## **2. Médical**

### **2.1. Chimiothérapie néoadjuvante :**

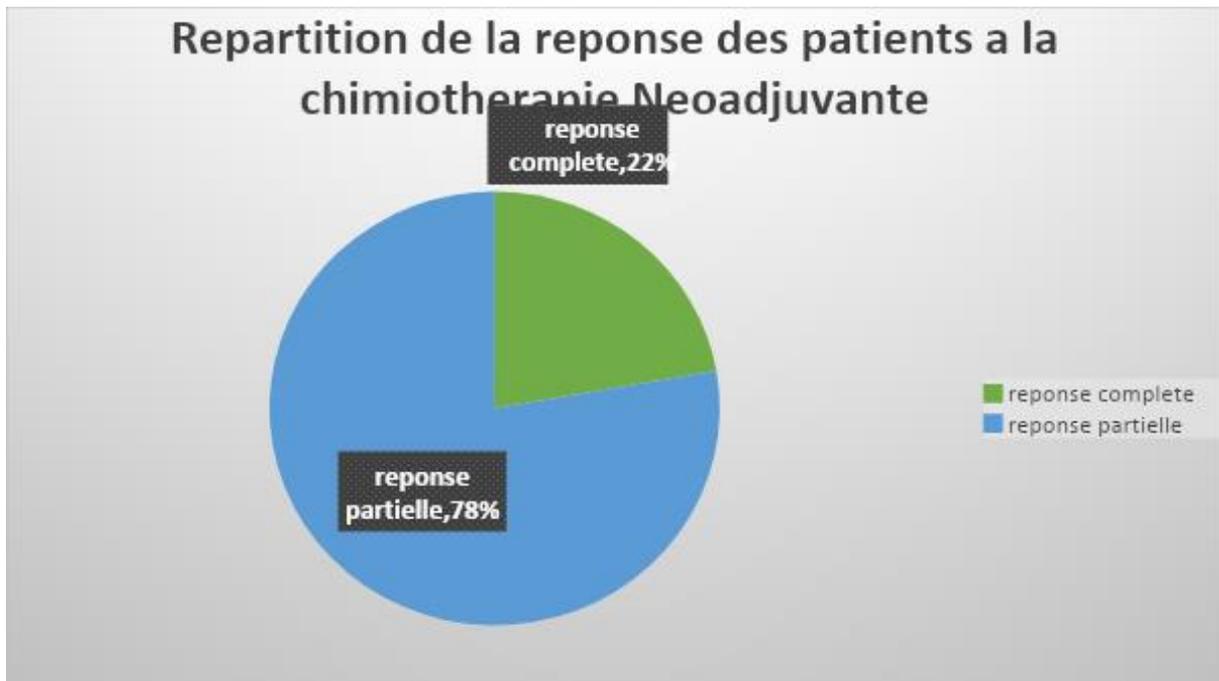
Seuls 9 (42.85 %) patients ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante dont

- 6 patients ont eu un protocole à base de Gemcitabine – cisplatine ,
- 3 patients avaient reçu un protocole à base de Gemcitabine-carboplatine



**Figure 29 : Répartition selon le type de protocole de la chimiothérapie néoadjuvante**

La réponse aux différents protocoles de chimiothérapie a été évaluée sur la base de critères scanographiques. On avait objectivé une réponse partielle chez 7 patients (77.7% des cas) et complète chez 2 patients (22.22% des cas).

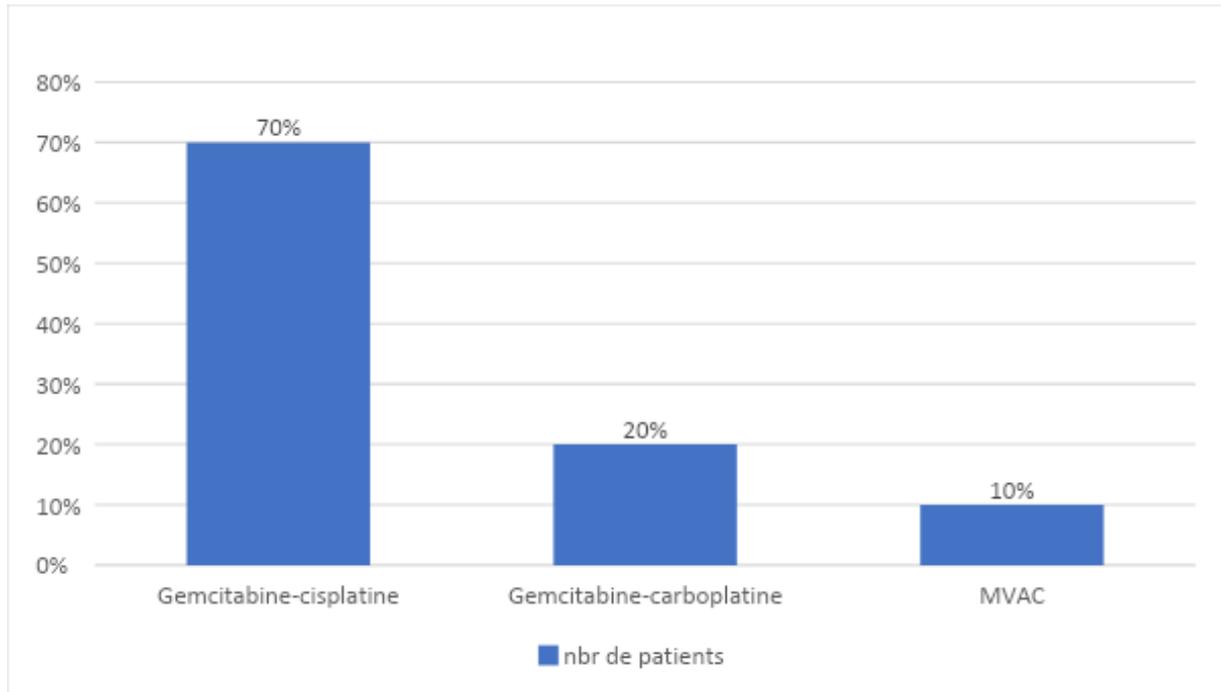


**Figure 30: Répartition selon le taux de réponse**

## **2.2.Chimiothérapie adjuvante**

Dans notre étude 10 patients ont eu une chimiothérapie adjuvante (57.14%) selon la répartition et les protocoles suivants :

- 7 cas ont reçu le protocole Gemcitabine-cisplatine
- 2 cas Gemcitabine-Carboplatine
- 1 cas ayant reçus un régime MVAC, avec un moyen de nombre de cycle de 4,21, avec un minimum de 3 cycles et un maximum de 6 cycles.



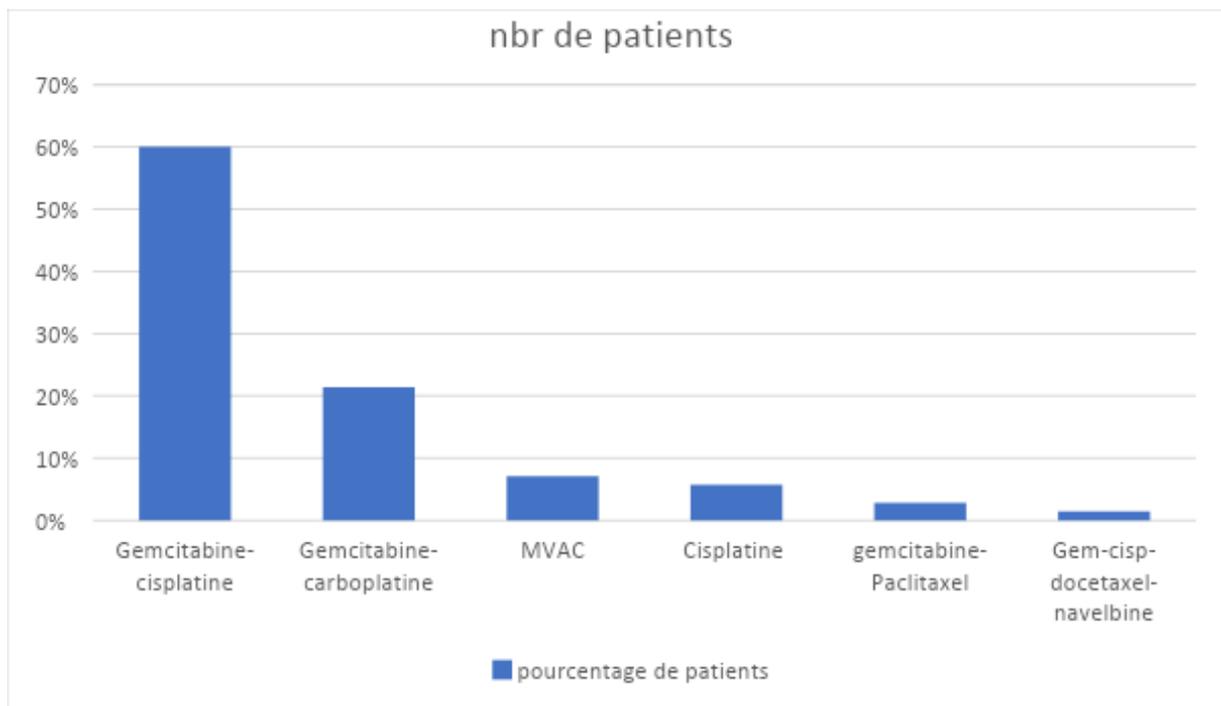
**Figure 31: répartition selon le type de protocole de chimiothérapie adjuvante**

### **2.3. Chimiothérapie palliative :**

Dans notre série 70 patients ayant reçue de la chimiothérapie palliative seul (77 %), avec :

- 42 patients ont reçu le protocole Cisplatine -Gemcitabine
- 15 patients le protocole gemcitabine -Carboplatine
- 5 patients ont reçu le protocole MVAC
- 4 patients la cisplatine seule
- 2 patients la gemcitabine + Paclitaxel
- 2 patients ont reçu la gemcitabine-cisplatine + docetaxel + navelbine

Avec un moyen de nombre de cycles de 4.



**Figure 32 :Répartition selon le type de protocole de chimiothérapie palliative**

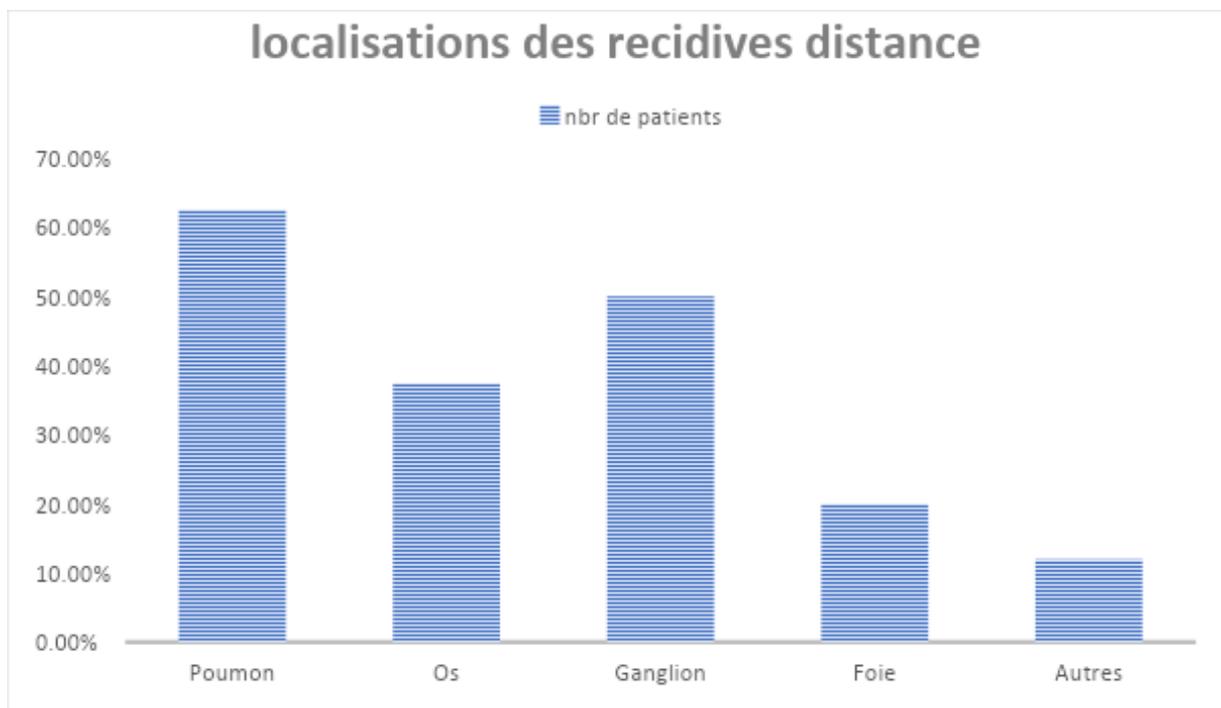
**VI. La récurrence :**

La récurrence locale après cystectomie totale est définie comme l'apparition secondaire d'une tumeur de même nature histologique que la tumeur de vessie initiale, siégeant dans le lit chirurgical ou au niveau de la lymphadénectomie ilio-obturatrice réalisée de manière contemporaine à la cystectomie.

La récurrence sous forme métastatique a été définie par la survenue d'une ou de plusieurs métastases à distance (en dehors de la cavité pelvienne).

Dans notre série 8 cas ont eu une récurrence (39.1%) :

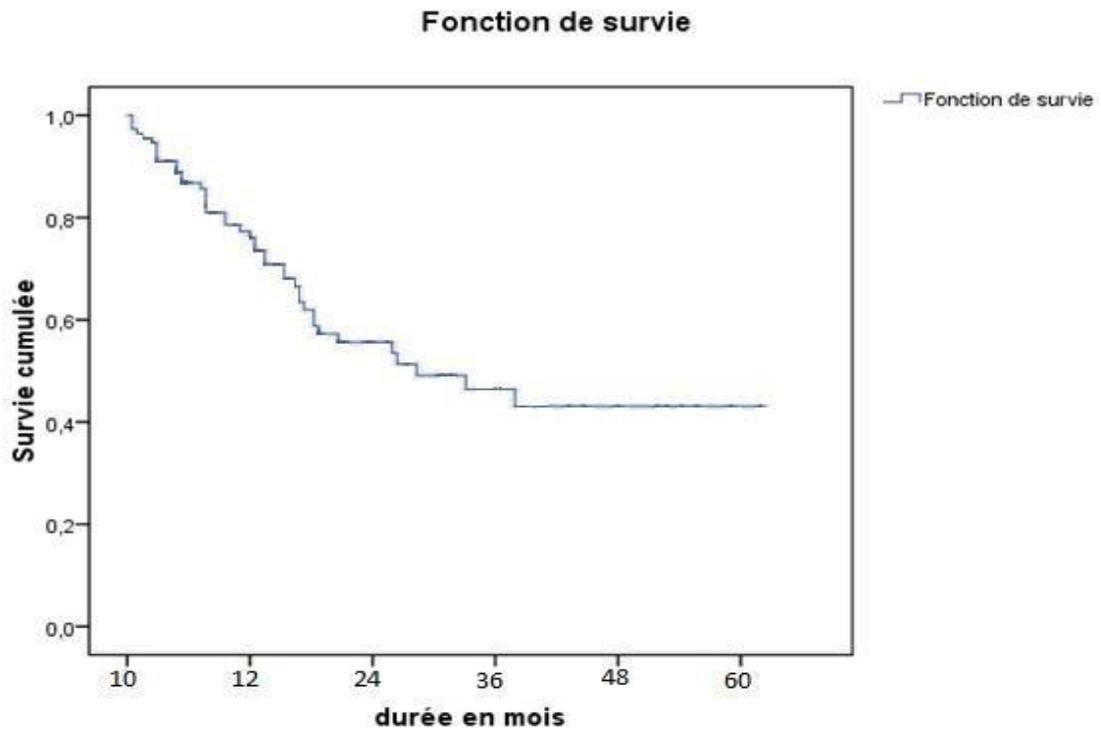
- 2 patients avaient une récurrence locale.
- 6 patients avaient une récurrence à distance.
- 2 patients avaient une récurrence locale et à distance.



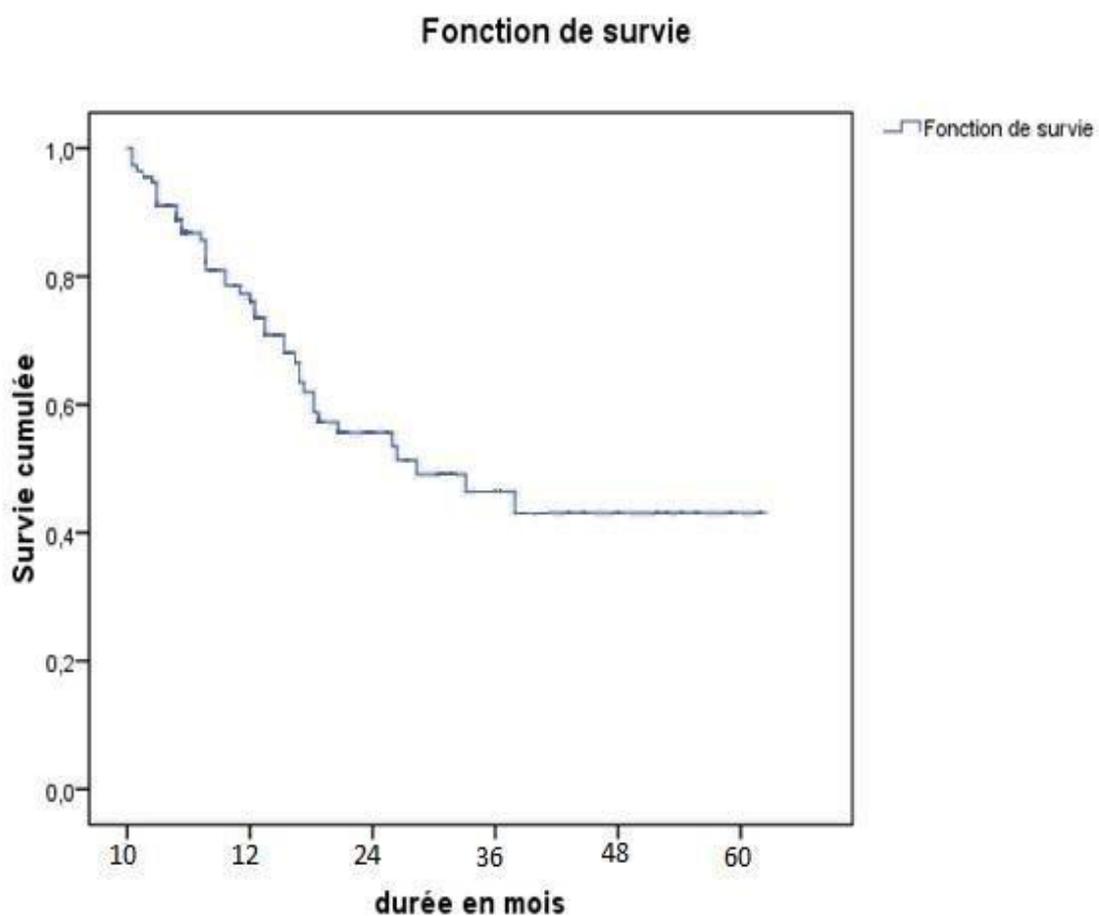
**Figure 33 : répartition selon le niveau de récurrence à distance**

**VII. Suivi des patients à long terme**

**1. Survie globale des patients**



**Figure 34 : courbe Kaplan-Meier pour la  
survie globale**



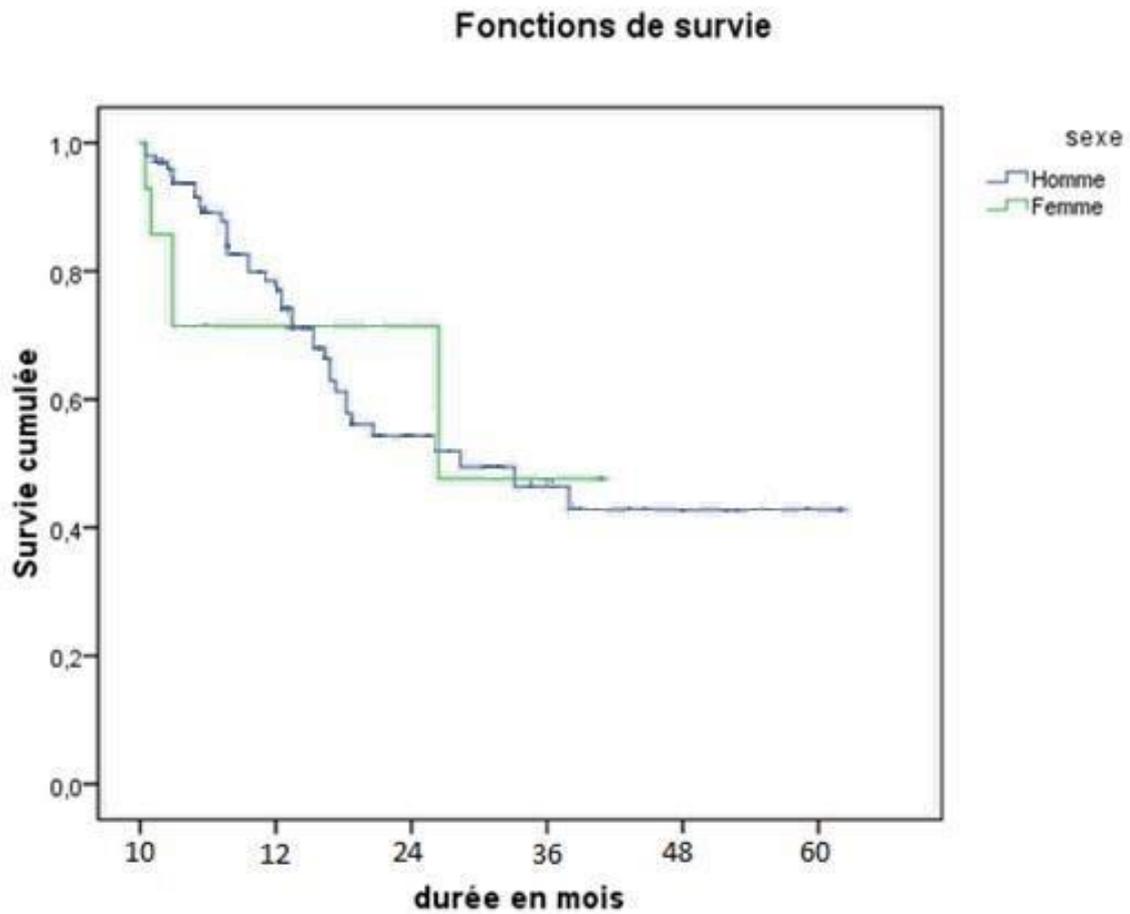
La survie médiane globale dans notre échantillon de 91 patients ayant une tumeur de la vessie métastatique est de 22 mois.

La Survie globale de chaque année a été la suivante :

**Tableau 6 : La survie globale jusqu'à 5 ans**

| Délai        | Survie |
|--------------|--------|
| <b>1 an</b>  | 69%    |
| <b>2 ans</b> | 51%    |
| <b>3 ans</b> | 44%    |
| <b>4 ans</b> | 41%    |
| <b>5 ans</b> | 39%    |

2. Survie par sexe



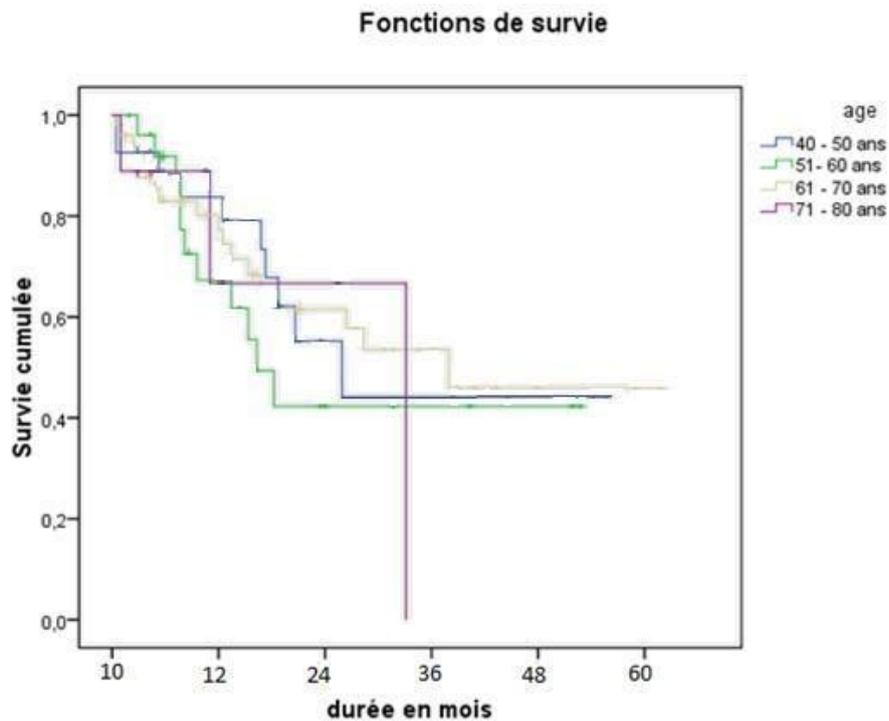
**Figure 35 : courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par sexe**

Une différence statistiquement significative entre les 2 sexes avec une même survie médiane pour les 2 sexes de 19 mois.

**Tableau 7 :La survie globale par sexe**

| Delai | Homme | Femme |
|-------|-------|-------|
| 1 An  | 77%   | 72%   |
| 2 Ans | 57%   | 68%   |
| 3 Ans | 48%   | 42%   |
| 4 Ans | 42%   |       |
| 5 Ans | 42%   |       |

**3. Survie par classe d'âge**



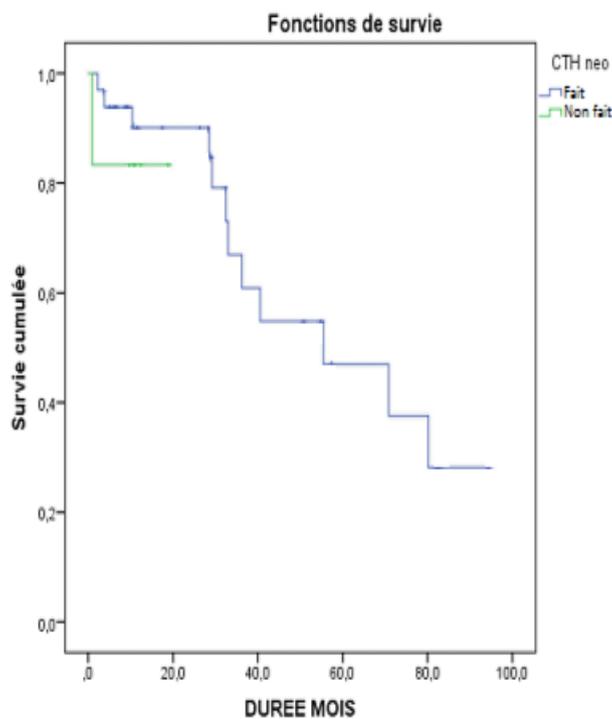
**Figure 36: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par classes d'âge**

On note que les patients âgés plus de 71 ans ne dépassent jamais dans notre échantillon 34 mois avec :

**Tableau 8: la survie globale par classe d'âge**

| Délai de survie | 40-50 ans | 51-60 ans | 61-70 ans | 71-80 ans |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>1 ans</b>    | 86%       | 66%       | 81%       | 69%       |
| <b>2 ans</b>    | 53%       | 44%       | 61%       | 64%       |
| <b>3 ans</b>    | 43%       | 41%       | 56%       | 0         |
| <b>4 ans</b>    | 42%       | 41%       | 43%       | 0         |
| <b>5 ans</b>    | 42%       | 40%       | 43%       | 0         |

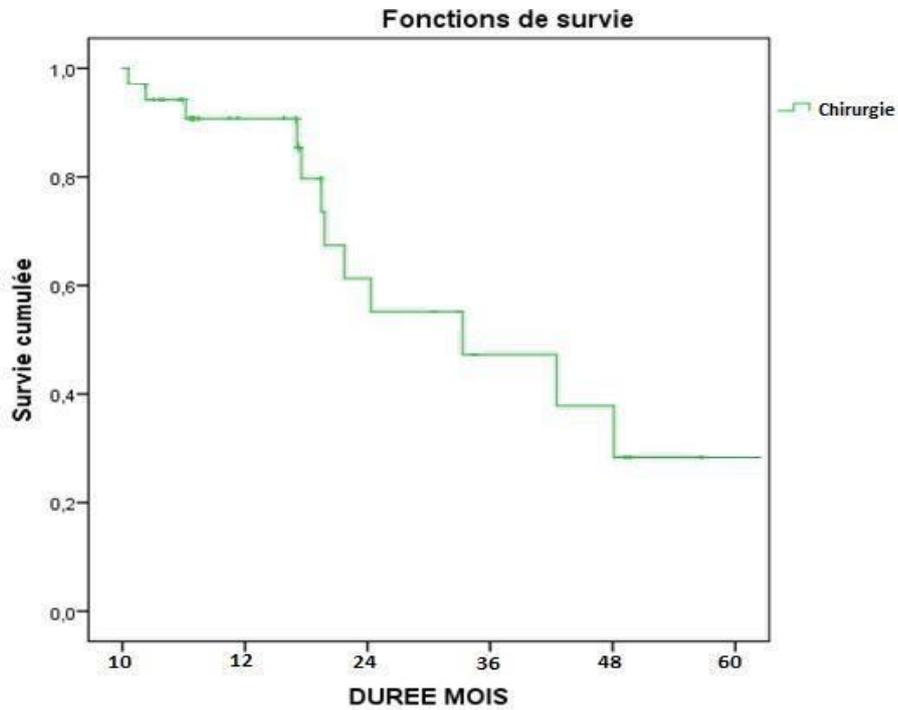
**4. Survie globale par chimiothérapie néo adjuvante**



**Figure 37 : courbe Kaplan-Meier pour la survie globale Par chimiothérapie néo-adjuvante**

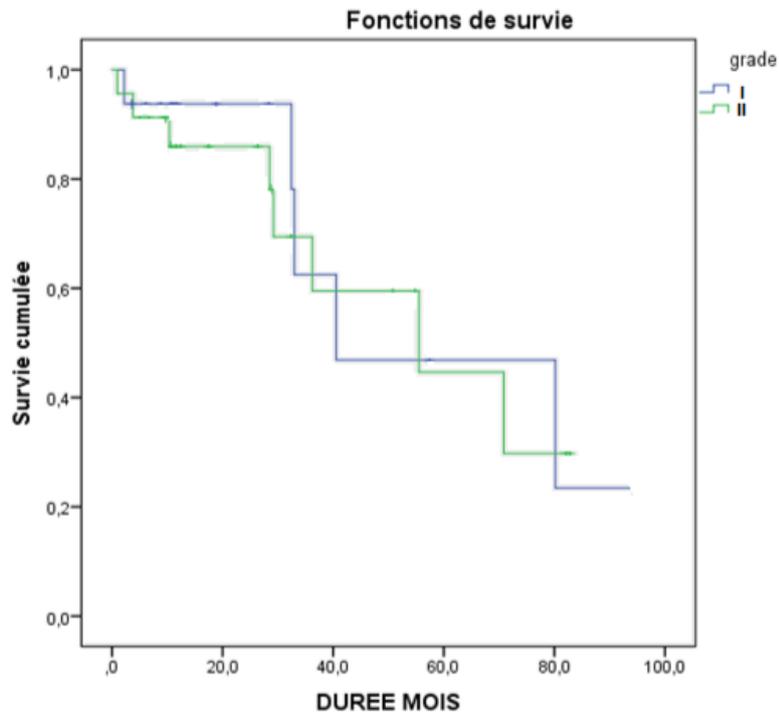
Seuls 9 patients ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante avec une survie globale moyenne de 28.8% à 5 ans.

5. Survie globale par chirurgie



**Figure 38: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par chirurgie**

La survie globale chez les patients ayant eu une chirurgie était de 52 % à 2 ans et de 29% à 5 ans .



**Figure 39: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale Par grade des complications selon l'échelle de Clavien-Dindo**

La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une complication de grade I était de 90% et à 5 ans de 46%.

Alors que la survie globale à 2 ans chez les patients ayant eu une complication de grade II était de 81% et à 5 ans de 36%, Seulement 3 patients ont présenté des complications de grade3, rendant ce paramètre statistiquement inexploitable

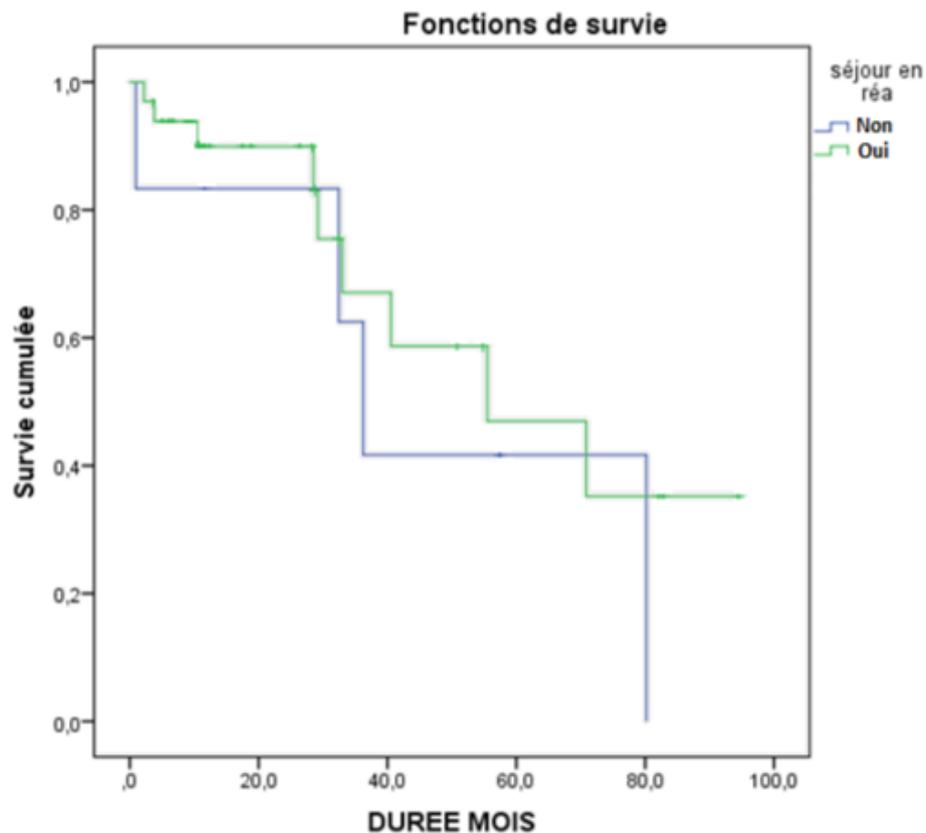
**Tableau 9: la survie globale selon le grade de complications selon l'échelle de Clavien-Dindo**

| Survie globale | Grade I | Grade II |
|----------------|---------|----------|
| 2 ans          | 90%     | 81%      |
| 5 ans          | 46%     | 36%      |

Par conséquent la survie globale chez les patients ayant un grade I de complication était meilleure que celle des patients ayant une complication de grade II.

**6. Survie des patients par séjour en réanimation**

---



**Figure 40: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par séjour en réanimation**

Une différence non significative de survie globale a été mise en évidence entre les patients qui avaient bénéficié d'un séjour en réanimation et ceux qui n'avaient pas eu le transit en réanimation.

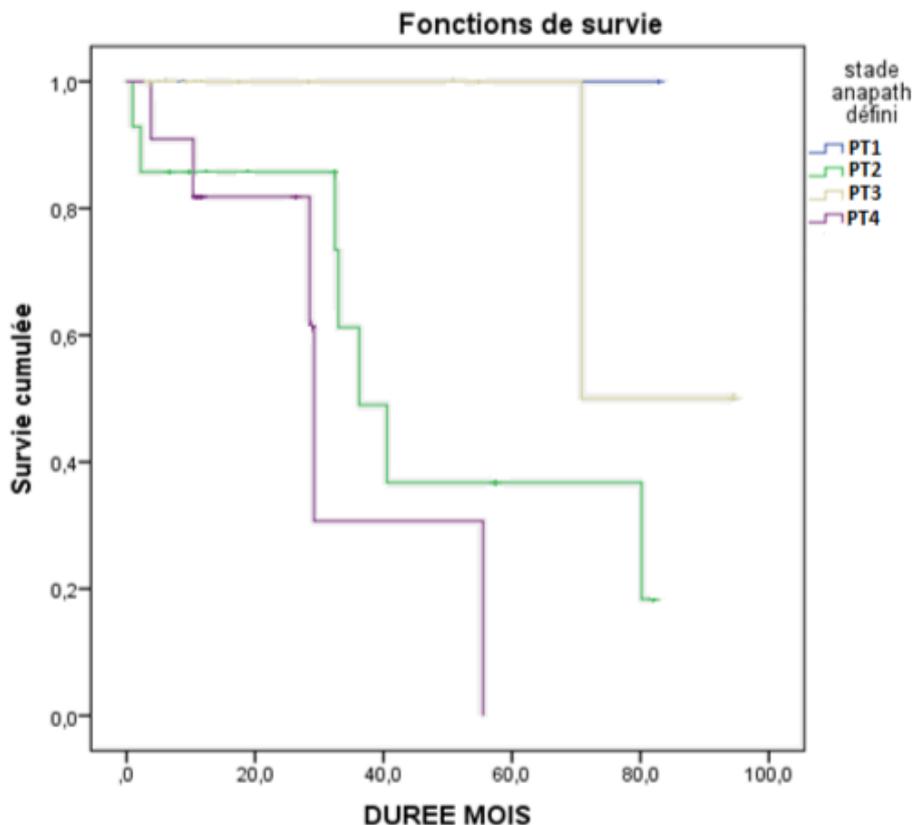
La survie globale à 2 ans chez les patients ayant bénéficié d'un séjour en réanimation était de 88% et à 5 ans de 42%.

Alors que la survie globale à 2 ans chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un séjour en réanimation était de 82% et à 5 ans de 40%.

**Tableau 10 : La survie globale par séjour en réanimation**

| Survie globale | Séjour en réanimation | Sans séjour en réanimation |
|----------------|-----------------------|----------------------------|
| 2 ans          | 88%                   | 82%                        |
| 5 ans          | 41%                   | 40%                        |

**7. Survie par stade anatomopathologique de la tumeur**



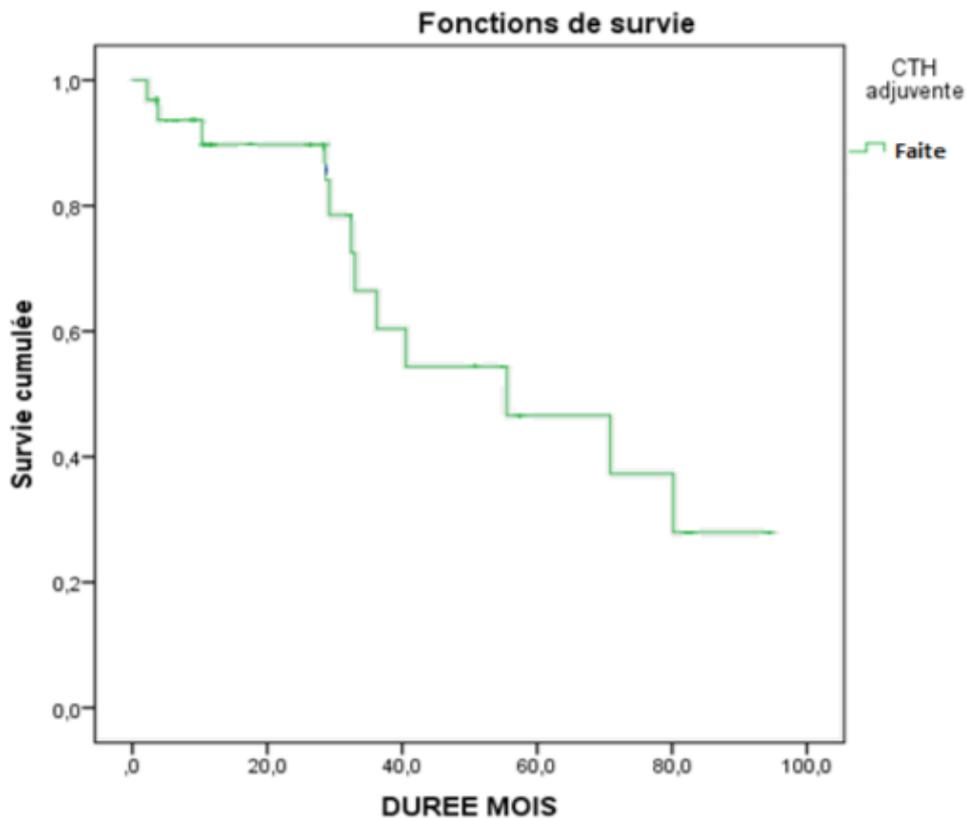
**Figure 41: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par stade pT (sur la pièce de cystectomie radicale)**

**Tableau 11 : La survie globale par stade définitif de la tumeur pT**

| Stade anatomopathologique définitif | Survie globale a 2 ans | Survie globale a 3ans | Survie globale a 5 ans |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Pt1                                 | 100%                   | 100%                  | 100%                   |
| Pt2                                 | 84%                    | 60%                   | 36%                    |
| Pt3                                 | 80%                    | 28%                   | 0%                     |
| Pt4                                 | 81%                    | 28%                   | 0%                     |

La survie à cinq ans pour l'échantillon global des patients avec les tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésicale ( $pT < pT2$ ) a été évalué à 73%, cependant, le taux de survie pour les tumeurs infiltrant le muscle ( $pT \geq pT2$ ) était de 31%.

**8. Survie globale par chimiothérapie adjuvante**

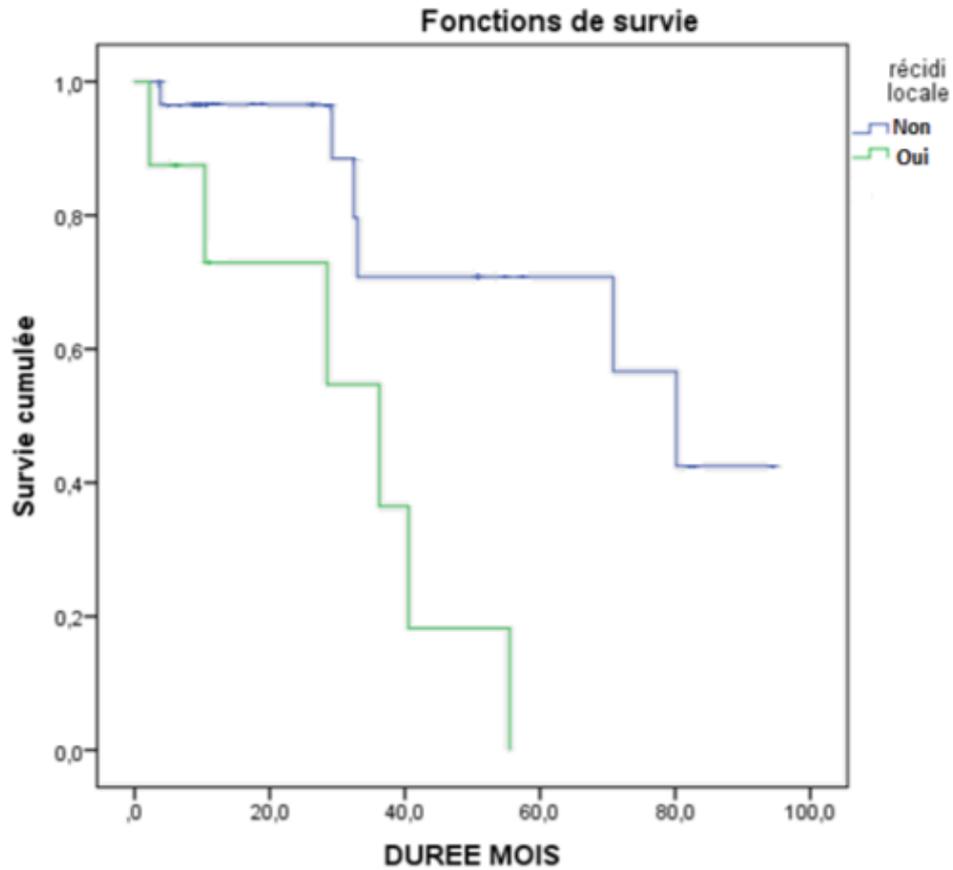


**Figure 42: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale Par chimiothérapie adjuvante**

La survie globale à 2 ans chez les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie adjuvante était de 86% et de 42% à 5 ans.

**9. Survie globale par récidence locale**

---



**Figure 43: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale Par récidence locale**

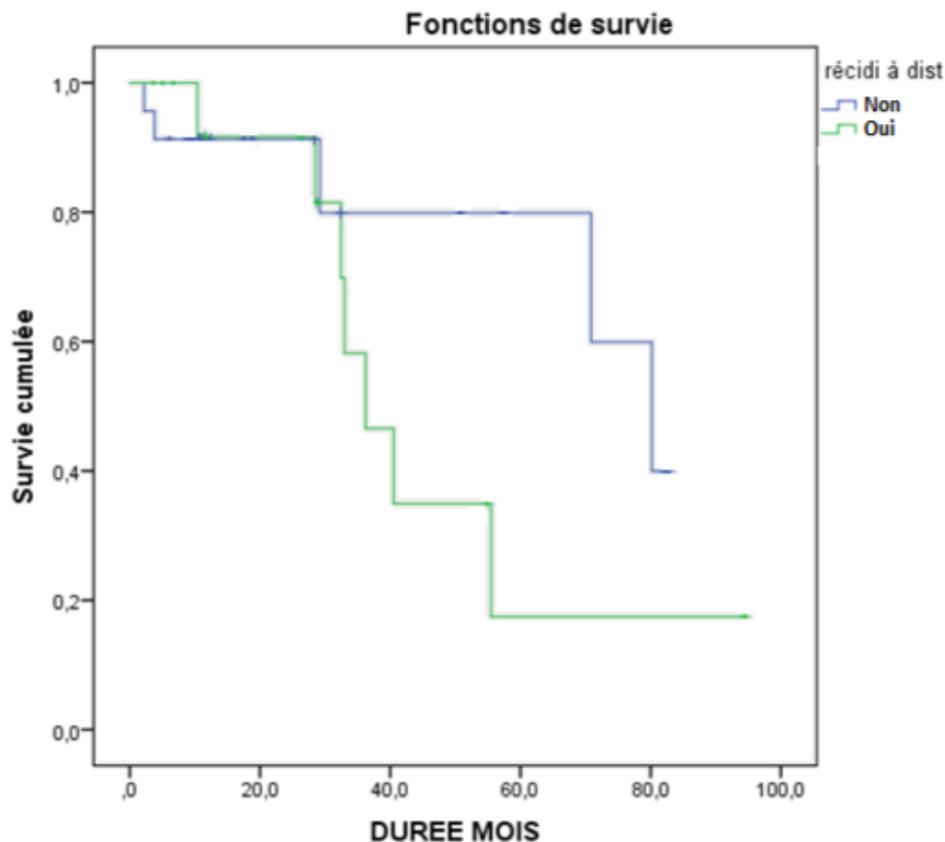
La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une récidence locale est de 73% et de 0% à 5ans.

Alors la survie globale chez les patients sans récidence locale à 2 ans était de 96% et de 71% à 5 ans.

**Tableau 12: La survie globale par récurrence locale**

| Récurrence locale | Oui | Non |
|-------------------|-----|-----|
| Survie à 2 ans    | 73% | 96% |
| Survie à 5 ans    | 0%  | 71% |

**10. Survie globale par récurrence à distance**



**Figure 44 : courbe Kaplan-Meier pour la survie globale Par récurrence à distance**

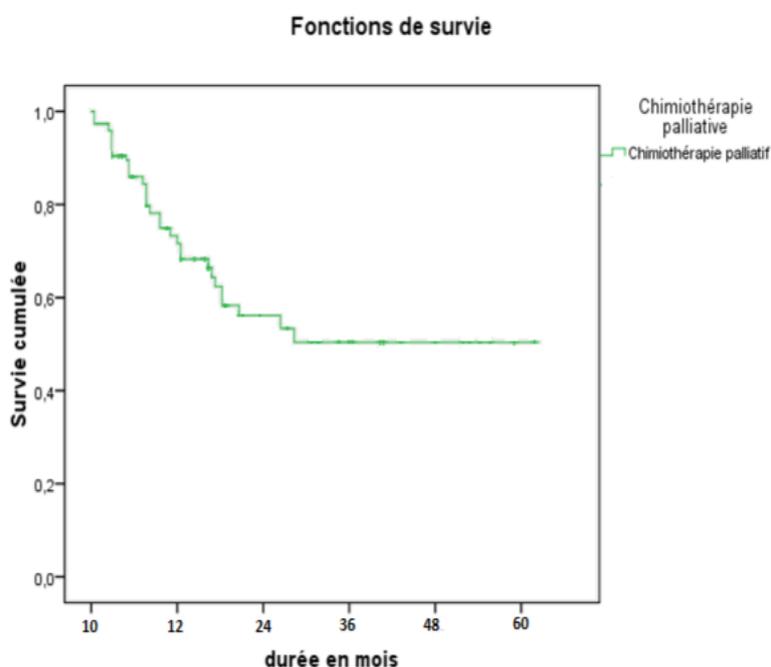
La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une récurrence à distance était de 90% et à 5ans de 12%.

Alors la survie globale chez les patients sans récurrence à distance à 2 ans était de 90% et à 5 ans de 79%.

| Recidive a distance | Oui | Non |
|---------------------|-----|-----|
| Survie a 2 ans      | 90% | 90% |
| Survie a 5 ans      | 12% | 79% |

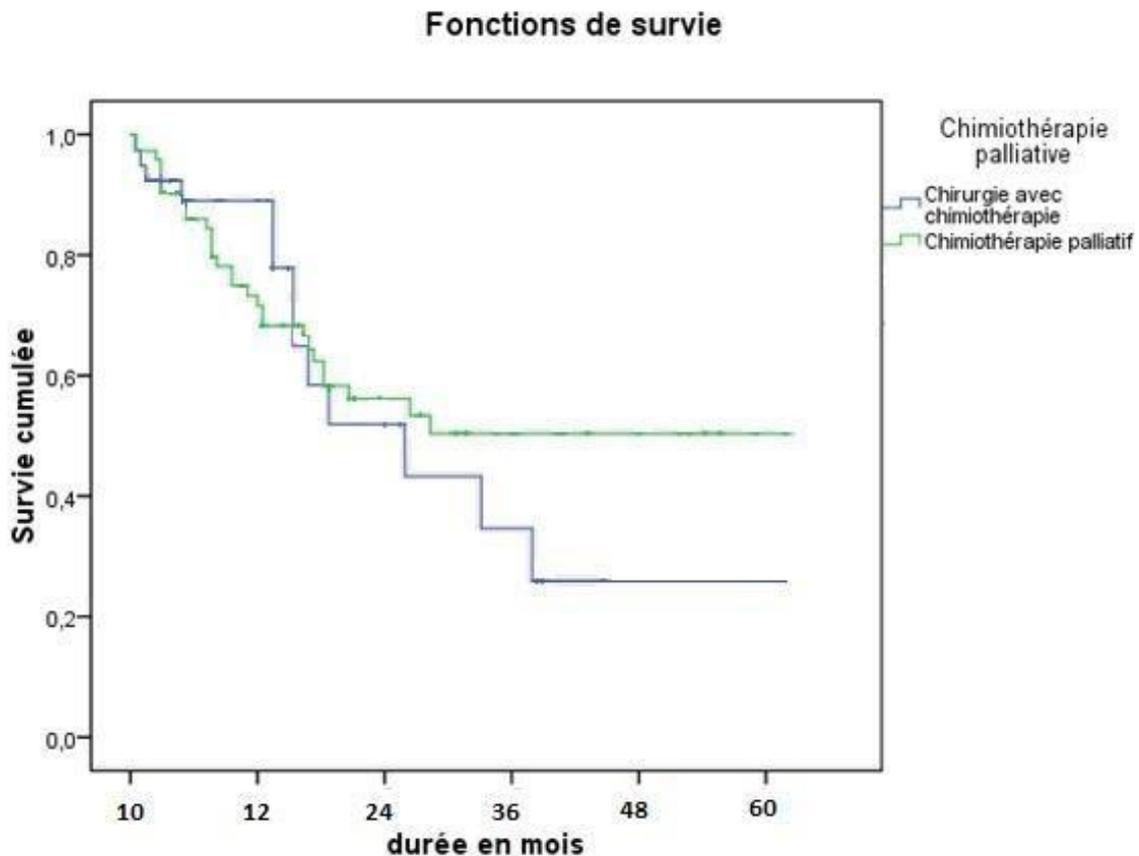
## 11. Survie globale par chimiothérapie palliative

---



**Figure 45: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale**  
**Des patients ayant eu une chimiothérapie palliative (en l'absence de**  
**chirurgie)**

La survie globale était de 55% à 2 ans et de 50% à 5 ans



**Figure 46: courbe Kaplan-Meier pour la survie globale**  
**Comparaison entre la chirurgie associée à la chimiothérapie et la**  
**chimiothérapie palliative**

Après analyse de ces résultats, on note donc une meilleure survie globale chez les patient ayant bénéficié d'une cystectomie suivie de chimiothérapie adjuvante dans les 2 premières années, alors que la survie globale était meilleure chez les patients ayant bénéficié seulement d'une chimiothérapie palliative a 5 ans

La survie médiane chez les patients ayant bénéficiés de la chirurgie était de 17.2 mois contre 21 mois chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative seule.

## **DISCUSSION**

## **I. Etude épidémiologique**

### **1. Incidence et mortalité**

Le cancer de vessie est le 9ème cancer dans le monde avec une incidence de 430 000 nouveaux cas et 165 000 décès par An en 2012, cette incidence et les taux de mortalité varient d'un pays à l'autre à cause de la répartition différente des facteurs de risque, le délai de la prise en charge, et la disponibilité des traitements. [15]

Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70% vont récidiver et 10 à 20% vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle et deviennent potentiellement métastatiques [16]

### **2. Age moyen et le sexe**

#### **1. Sexe**

La prédominance masculine retrouvée dans notre série correspond aux données de la littérature occidentale où le sexe ratio se situe aux alentours de 4 [17,18]. Ceci est en partie en rapport avec la forte exposition de la population masculine au tabagisme et aux produits professionnels liés à la genèse des cancers de vessie [19,20,21].

Néanmoins, notre série compte un sexe ratio de 7 qui est largement supérieur à celui des séries occidentales en raison d'un moindre tabagisme féminin dans notre pays notamment dans la région couverte par notre formation et éventuellement d'une hésitation à consulter chez la femme notamment en milieu rural. Le sexe ratio retrouvé dans la série marocaine de Benchekrone [22] est de 7,3.

Des études récentes qui tentent d'expliquer cette disparité entre les 2 sexes révèlent des particularités du cancer de vessie chez la femme [23] :

- Il apparaît à un âge plus avancé que l'homme.
- Il est plus souvent d'emblée infiltrant
- La mortalité et la récurrence sont plus fréquentes quand la femme est atteinte.

- Il serait hormono-dépendant avec un effet protecteur des hormones féminines contre la survenue et la progression de la maladie.

**2. Age**

**Tableau 13 : sexe ratio dans les tumeurs de vessie**

| <b>Etude</b>                       | <b>Sexe ratio</b> |
|------------------------------------|-------------------|
| <b>Richard hautmann et al.[28]</b> | 4                 |
| <b>A.Yafi et al</b>                | 3.72              |
| <b>Benchekroun[32]</b>             | 7.3               |
| <b>Notre série</b>                 | 7                 |

Le cancer de vessie atteint surtout le sujet âgé à la sixième décade avec un délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de 10.3 mois et un âge moyen lors de la cystectomie dans notre série est de 59.6 ans, celui de la série de Benchekroune est de 59 ans. La population de patients dans les 2 séries Marocaines sont légèrement plus jeune que celle de la littérature occidentale qui varie de 65 à 69 ans [24,25,26,18]. Cet âge plus avancé de nos patients contraste avec l'âge plus jeune des séries Africaines ou Diao et al. [27] et Koffi et al. [28] rapportant un âge moyen respectivement de 45,5 et 49,9 ans, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition au Bilharziose à un âge plus jeune dans les pays Africains [29,30]

**Tableau 14 : âge moyen de cystectomie selon différentes séries**

| <b>Etude</b>               | <b>Age moyen de cystectomie</b> |
|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Hautmann et al.[28]</b> | 65 ans                          |
| <b>P.stein et al [36]</b>  | 66 ans                          |
| <b>Manoharan et al[34]</b> | 69 ans                          |
| <b>Koffi et Al[40]</b>     | 49.9 ans                        |
| <b>Diao et Al[39]</b>      | 45.5 ans                        |
| <b>Benchekroune[32]</b>    | 59 ans                          |
| <b>Notre série</b>         | 59.6 ans                        |

**3. Facteurs de risques :**

Le Tabac demeure le facteur de risque le plus important, vu sa composition riche en complexes carcinogène comme les amines aromatiques et d'autres incrimines dans les mutations génétiques. Une méta-analyse de 83 études faite en 2017 supporte fortement l'association du tabagisme et la survenue du cancer de vessie avec un risque relatif (RR) pour les fumeurs contre les non-fumeurs de 3.47 et de 2.07 pour les tabagiques sevrés [31]

Les autres facteurs confirmés à ce jour sont les infections urinaires chroniques, la bilharziose, la radiothérapie pelvienne et le cyclophosphamide. D'autres sont retrouvés et sont en cours d'évaluation : Le déficit immunitaire, le papilloma virus (HPV), la ménopause précoce, des adjuvants alimentaires (inversement une alimentation riche en fruits et légumes prévient de ce cancer) la phénacétine ou bien les sucres artificiels comme la saccharine ou le cyclamate mais leur rôle exact n'a pas encore été démontré. Et enfin il existe une forme familiale de cancer de vessie mais qui est rare [23,32,33].

70% de nos patients sont ou ont été tabagiques. Toutes les séries de la littérature s'accordent sur la pathogénie du tabagisme.

**Tabelau 15: prevalence du tabgisme chez les patients**

| <b>Etude</b>                               | <b>Pourcentage du tabagisme</b> |
|--|---------------------------------|
| <b>Série de benchekroune[32]</b>           | 69.2%                           |
| <b>Série de Hôpital med V de Marrakech</b> | 62.7%                           |
| <b>Notre série</b>                         | 70%                             |

**II. Diagnostic clinique**

**1. Les signes cliniques :**

L'hématurie : demeure le premier signe d'appel et existe dans 56 à 80% des cas. Les troubles mictionnels, dominés par les signes irritatifs tel que la pollakiurie, impériosité mictionnelle ; sont présents chez 33 à 67% des patients.

En réalité, presque tous les patients atteints d'un cancer de la vessie détectable par cystoscopie ont au moins une hématurie microscopique, et elle est retrouvée chez 97.4 % des patients de la série de **B.elasla.nacere**. [35]

Dans la série de **f. saroukh [36]** l'hématurie macroscopique est retrouvée dans 15 cas soit 93,3%.

Dans la série de **z. bensadik [37]** l'hématurie macroscopique est retrouvée dans 20 cas soit 95%.

**Dans notre série** l'hématurie macroscopique est retrouvée dans 82 patients (91.1%).

Les Signes d'irritation vésicale peuvent se voir isolés ou souvent associés à l'hématurie.

Rarement des signes d'envahissement locorégionaux :

- Des douleurs lombaires, voire de coliques néphrétiques lorsque la tumeur envahie et sténose l'orifice urétéral.
- Dysurie voire rétention aigue d'urine par envahissement du col vésical.
- Œdème des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique. Exceptionnellement, découverte de la tumeur a l'occasion de métastases osseuses (douleurs osseuses) ou pulmonaires (dyspnée, hémoptysie, douleurs thoraciques)

## **2. L'examen clinique :**

Les touchers pelviens associés à la palpation abominable (le toucher rectal chez l'homme et le toucher vaginal chez la femme), est l'examen clé pour l'évaluation du volume tumoral, l'infiltration vésicales et l'extension vers les organes de voisinage. Une masse pelvienne palpable peut être trouvée chez les patients atteints de tumeurs localement avancées.

De plus, un examen clinique sous anesthésie doit être effectué avant et après la résection transurétrale de la vessie (RTUV), afin de déterminer s'il existe une masse palpable ou si la tumeur est fixée à la paroi pelvienne.

Tous nos patients ont bénéficié de toucher rectal et/ou vaginal.

## **III. Paraclinique**

### **1. Examens radiologiques**

#### **1. Examens à visée diagnostique :**

##### **a. Echographie**

L'échographie sus pubienne reste l'examen de choix réalisée systématiquement dans le dépistage des tumeurs de vessie ayant comme

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

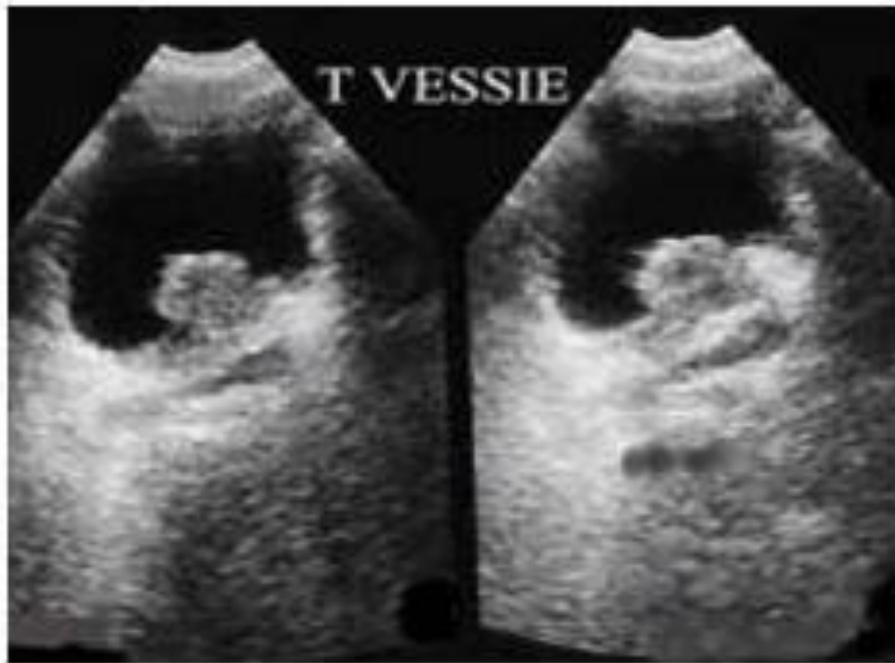
avantage son caractère non invasif avec une sensibilité de 72-87% [34,35], cependant une échographie négative n'élimine pas le diagnostic. Elle est incapable d'apporter des renseignements sur l'infiltration pariétale vésicale du fait de l'utilisation de sondes de basse fréquence pour pouvoir explorer la totalité du volume vésical [36,37].

Dans notre série L'échographie a été réalisée chez tous les patients, elle a pu révéler la tumeur chez 89 % des patients.

Elle Permet aussi de rechercher un retentissement sur le haut appareil urinaire, qui lorsqu'il existe, est en faveur d'une tumeur de vessie infiltrante ; ainsi que d'autre localisation secondaire notamment hépatique.

**Tableau 16: rôle de l'échographie dans le diagnostic des tumeurs de vessie**

| <b>Etude</b>           | <b>Patients ayant bénéficié d'échographie sus-pubienne</b> | <b>Détection de tumeur</b> |
|------------------------|--|----------------------------|
| <b>F.saroukh [48]</b>  | 16   | 100%                       |
| <b>Z.bensadik [49]</b> | 21   | 100%                       |
| <b>Notre serie</b>     | 91   | 89 %                       |



**Figure 47 : image échographique d'une tumeur de vessie**

**2. Cystoscopie associée à la RTUV :**

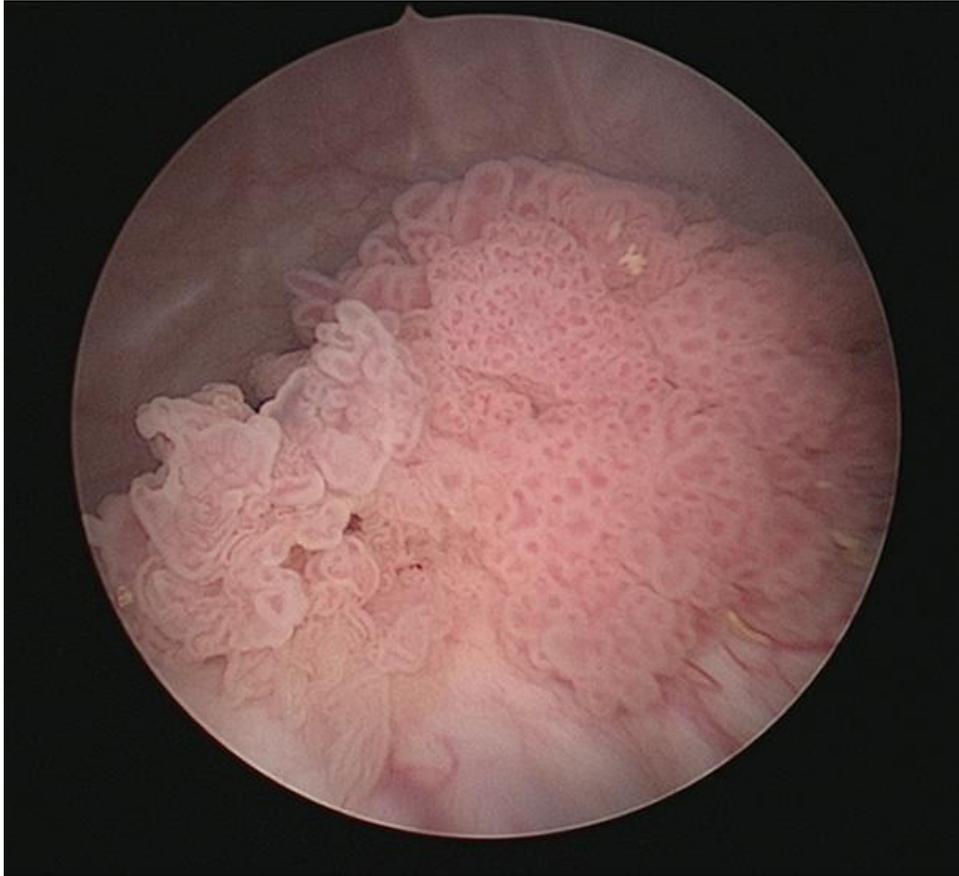
**1. Cystoscopie :**

L'examen endoscopique par cystoscopie constitue le Gold standard pour le diagnostic du cancer de vessie, et dans aucun cas un test non invasif ou des marqueurs urinaires ne peuvent prendre sa place.

Selon les recommandations de l'AUA la cystoscopie est recommandée chez tous les patients suspects de tumeur vésicale ou même présentant une hématurie microscopique asymptomatique. [38] mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile.

L'examen endoscopique doit être méthodique. Il commence par l'inspection de l'urètre, visualise le col, le trigone, les orifices urétéraux, les faces postérieures et antérieures de la vessie.

Une cartographie vésicale doit être effectuée précisant la localisation, le nombre, la taille, et l'aspect de la tumeur. L'ensemble de la muqueuse est examiné à la recherche de zones rougeâtres œdématisées pouvant correspondre à des zones de dysplasie ou de CIS associés. [39]



**Figure 48 : image de cystoscopie d'une tumeur vésicale végétante**

## **2. RTUV : Geste Diagnostique et thérapeutique.**

C'est l'examen clé pour le diagnostic de certitude d'une tumeur de vessie, elle permet de réaliser l'étude anatomopathologique avec précision du type histologique, du stade, du grade, et du type d'invasion vasculaire et/ou lymphatique.

C'est une intervention endoscopique invasive qui exige :

- Un ECBU stérile
- Une antibioprophylaxie préalable
- Une anesthésie loco régionale ou générale. Le geste doit comporter :
- Une cartographie vésicale
- Une cytologie urinaire (qui n'est pas réalisée systématiquement)
- Une résection si possible complète pour les tumeurs

- Une différenciation des copeaux par tumeur, et pour chacune d'elle des copeaux superficiels et profonds
- Une recherche de CIS associé.
- Une surveillance post opératoire attentive pour dépister le plus rapidement : une complication telle une hémorragie, une perforation vésicale ou une sténose de l'orifice urétérale est indispensable.

A noter que les éléments prédictifs d'une infiltration du muscle vésical sont: l'aspect sessile de la tumeur, une forme non papillaire, et une taille supérieure ou égale à 1 cm [39]

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une RTUV avec une prédominance du stade tumoral pT2 (92.22%).

#### **IV. Bilan d'extension**

##### **1. Evaluation clinique de l'extension tumorale**

Les touchers pelviens permettent d'évaluer le degré d'extension péri vésicale et d'apprécier la mobilité de la tumeur par rapport aux organes de voisinage, mais cette évaluation clinique présente un pourcentage d'erreur de 25 à 50% comparé aux résultats anatomopathologiques [40]

Tous nos patients ont bénéficié d'un toucher rectal ou d'un toucher vaginal pour les femmes, 15.5% avait une base vésicale souple, 33.4% avaient une base infiltrée mobile, 35.6% avait une base vésicale fixe et 15% avec carrément un blindage pelvien.

##### **2. Evaluation paraclinique de l'extension tumorale**

###### **1. Apport de la TDM dans la détection des métastases ganglionnaires et à distance**

L'uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé au scanner thoracique est l'examen de référence du bilan d'extension des TVIM. Bien que l'uro-TDM ne permette pas d'étudier les différentes couches de la paroi vésicale, il participe néanmoins à la stadification locale (T) en recherchant une atteinte de la graisse péri-vésicale et/ou des organes adjacents. L'efficacité de l'uro-TDM pour la stadification locale varie selon les études entre 55 et 92 %. [41]

La stadification ganglionnaire (N) par TDM repose uniquement sur des critères morphologiques, notamment de l'axe ganglionnaire et ne permet pas le diagnostic des micro-métastases. Ces adénopathies sont à rechercher au niveau des chaînes ganglionnaires iliaques externes, obturatrices, iliaques internes, iliaques primitives, lombo-aortiques et du promontoire, puis au niveau thoracique. Actuellement dans la classification ganglionnaire, les ganglions pelviens > 8 mm et les ganglions abdominaux > 10 mm sont considérés comme pathologiques.

Dans les études les plus récentes la Sensibilité et Spécificité pour la détection des N+ varient entre 68 et 100 % [42]

Dans notre série, la TDM TAP a été réalisée chez tous les patients.

## **2. IRM**

L'IRM est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé. Elle peut s'envisager en 1<sup>er</sup> intention ou en complément du scanner, notamment en cas de lésion volumineuse pour améliorer le bilan d'extension locale et ganglionnaire, si cela ne retarde pas la prise en charge thérapeutique). Elle semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19 % en moyenne) [43]. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale [44].

Toutes les séries publiées ont montré une amélioration des performances diagnostiques pour la détection des métastases ganglionnaires en utilisant la lymphe-IRM, avec des sensibilités et spécificités de 94% et 85%. Pour les ganglions de 5 à 10 mm, la sensibilité rapportée pour la lymphe-IRM est de 96,4% et la spécificité de 97,8% [45].

Ces résultats de la lymphe-IRM tiennent à des facteurs techniques optimisés sur une machine de dernière génération, avec lesquelles de micro métastase de 2mm de diamètre ont pu être mises en évidence [46].

Une tumeur de vessie apparaît en iso-signal par rapport à la paroi pour les séquences T1 alors qu'en T2 ; elle a un signal supérieur à l'hypo signal de la paroi et inférieur à l'hypersignal de l'urine. L'appréciation de l'infiltration pariétale est basée sur l'analyse de l'hypo signal pariétal rompu en cas d'envahissement.

La fiabilité de l'IRM est nettement supérieure à celle de la TDM, elle est de 85 à 90% grâce à de meilleures résolutions et a des antennes endo rectales, mais le problème de manque d'accessibilité persiste toujours.

Dans notre série l'IRM n'a été jamais demandé.

### **3. Apport de l'échographie dans la détection des métastases ganglionnaires**

Bien qu'il s'agît d'un examen à but diagnostique en premier lieu, le bilan d'extension peut être déjà entrepris. Il existe des signes échographiques suggérant l'envahissement pariétal.

Elle Permet aussi de rechercher un retentissement sur le haut appareil urinaire, qui lorsqu'il existe, est en faveur d'une tumeur de vessie infiltrante ; ainsi que d'autre localisation secondaire surtout la caractérisation des lésions hépatiques suspectes [26].

Elle a l'avantage de sa disponibilité pour un cout faible, mais sa sensibilité globale est très faible, d'environ 33% [46].

Plusieurs éléments sont évocateurs des métastases ganglionnaires : un grand axe du ganglion supérieur à 1,5 cm avec un rapport grande axe/petit axe inférieur à deux, ainsi que la présence de plusieurs lésions.

L'aspect pathognomonique est celui d'une ou de plusieurs masses rondes plutôt qu'ovales, supplémentaires, échogènes à hypo échogènes, entourant les structures vasculaires avec une compression extrinsèque variable [46].

### **4. TEP scanner (tomographie par émissions de positons)**

TEP (tomographie par émissions de positons) La TEP-TDM au FDG n'a pas démontré de supériorité significative par rapport à l'imagerie conventionnelle notamment pour la stadification ganglionnaire avec, dans une méta-analyse récente, des Se = 57 % et Sp = 95 % pour la détection des ganglions chez les TVIM avant cystectomie [47] IL permet de distinguer les adénopathies métastatiques, car elles fixent plus de glucose radioactif. Les limites de détection étant de 0,9 cm. Chez certains patients à risque métastatique significatif, la TEP-TDM au FDG peut être envisagée après validation en RCP avec, dans une méta-analyse récente, des Se = 82% et Sp = 89 % pour la détection des métastases à distance [48].

Le TEP scan n'a été demande chez aucun de nos patients.

## **5. Scintigraphie osseuse et scanner cérébral**

La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral ne sont recommandés qu'en cas de point d'appel clinique.

Dans notre série, la scintigraphie osseuse a été demandée chez 31.21% des patients.

Le scanner cérébral a été demandé pour 2 patients.

## **V. Traitement**

### **1. Chimiothérapie néoadjuvante**

La chimiothérapie néo adjuvante a pour objectifs [49]

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

La dernière méta-analyse publiée portant sur 3285 patients dans 15 études randomisés, confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néo adjuvante à base de cisplatine, quel que soit le stade initial de la TVIM [50]. Le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) ou le MVAC HD (intensifié) sont les deux protocoles référencés dans cette indication. Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'a jamais été déterminé précisément, et varie de 4 à 6 cycles pour le protocole MVAC HD et de 3 à 4 cycles pour le MVAC.

Le protocole gemcitabine-cisplatine n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif. Il est actuellement à l'étude dans le protocole national, mais ne peut être à ce jour recommandé hors essai thérapeutique.

Le carboplatine n'a jamais fait la preuve de son intérêt ou de son équivalence au cisplatine dans cette indication.

Une réévaluation par TDM TAP est recommandée après la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante afin de s'assurer de l'absence de progression et de valider l'indication de cystectomie (avis d'experts). En cas de tumeur T3-T4, il est possible de proposer une évaluation tomодensitométrique après les deux premières cures de chimiothérapie. Après chimiothérapie néo adjuvante, 20—40 % des patients ont une réponse complète, ce qui est associé à une amélioration de la survie globale [51,52]

La chimiothérapie néo adjuvante est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues à base de sels de platine, avec une fonction rénale satisfaisante (clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min selon la formule CKD-EPI) et un bon état général (PS  $\leq$  1). Pour des patients ayant une fonction rénale entre 50 et 60 mL/min l'indication de la chimiothérapie peut être discutée au cas par cas en RCP [53].

Dans le cas de patients dits « unfit » pour une chimiothérapie néo adjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée [53]

La plus grande analyse quantitative à examiner le bénéfice de survie de la chimiothérapie néo adjuvante dans la PEC des TVIM est une méta-analyse portant sur 1591 patients est celle de **DRABIK** [52] en 2016 et la première analyse quantitative pour comparer les résultats cliniques de l'emploi de la GC avec MVAC dans le cadre néo adjuvant. Dans ce vaste méta-analyse en deux étapes de 15 essais cliniques randomisés et 13 études rétrospectives, nous avons confirmé une survie significative bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante combinée à base de platine. Nous avons également fourni la preuve que les patients atteints d'un cancer de la vessie qui ont reçu le protocole MVAC pourraient avoir des meilleurs résultats de survie, par rapport à ceux qui ont reçu le régime GC dans le cadre néoadjuvant.

On a conclu que la Chimiothérapie néoadjuvante combinée à base de platine suivie d'une thérapie locorégionale définitive, telle que la cystectomie radicale, devrait être le pilier du traitement du TVIM. Cette étude a démontré que l'emploi de la CMT à base de platine est associé à une réduction de 16% de risque de décès, en comparaison a au traitement chirurgical seul, et un bénéfice absolu de survie de 8% à 5 ans. La question qui se pose quel est le meilleur protocole de CMT néo adjuvante, classiquement, MVAC ou CMV était le régime de choix. Récemment le protocole Gemcitabine-cisplatine est de plus en plus favorise vu la facilite de son administration et son profil toxique plus faible [50].

Depuis 2008, en l'absence de données prospectives définitives, une série d'études rétrospectives comprenant deux investigations multicentriques ont été

**PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES**

---

publiées pour comparer le protocole GC versus MVAC dans le cadre néoadjuvant [52].

On n'a pas trouvé de différence entre GC et MVAC dans les résultats cliniques, mais la plupart d'entre eux ont montré un risque de décès plus important dans le groupe GC

Une autre série a été publiée par Zargar-Shoshtari et al. dans laquelle 304 patients ont reçu une CHT d'induction.[54]

Le taux de réponse pathologique complète était de 14,5%. Cette réponse pathologique complète, les marges chirurgicales des tissus mous négatives et la CHT à base de cisplatine étaient indépendamment associés à une meilleure survie globale.

Pour notre série la chimiothérapie néoadjuvante n'a été faite que chez 9 patients avec un taux de réponse complète a 22.3%.

**Tableau 17 : rôle de la chimiothérapie néo adjuvante avec ses différents protocoles**

| <b>Etude</b>                           | <b>Nombre de patients</b> | <b>Régime de CMT néo adjuvante</b>                     | <b>Taux de réponse complète</b> | <b>Survie a 5 ans</b> |
|--|---------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|
| <b>Meijer et Al.[67]</b>               | 149                       | MVAC : 41%<br>MVAC HD :20%<br>GC : 13%<br>Autres : 26% | 26.8%                           | 29.2%                 |
| <b>ZargarShoshtari et al [64] 2016</b> | 304                       | MVAC : 42%<br>MVAC HD : 43%<br>Autres : 15%            | 27%                             | 23%                   |
| <b>Ho et al [66]</b>                   | 55                        | GC : 92.7 %<br>Autres :7.3%                            | 22%                             | 27.5%                 |
| <b>Notre série</b>                     | 9                         | GC : 66.67%<br>Autres : 33.33%                         | <b>22.22%</b>                   | <b>28.8%</b>          |

## **2. Chirurgie**

Bien que demeurant la technique de choix pour le traitement du cancer de vessie infiltrant le muscle, la cystectomie totale chez l'homme avait une médiocre réputation du fait de son caractère mutilant, actuellement elle est devenue une intervention standardisée de routine qui néanmoins n'est pas dénuée de complications malgré le perfectionnement des procédés de chirurgie et de réanimation. Les recommandations de l'AFU [55] et de l'EAU [56] préconisent idéalement de ne pas réaliser une cystectomie radicale en cas de métastases prouvées au moment du diagnostic dans la littérature, la médiane de survie de ces patients métastatiques ne dépasse que rarement 1 an [57-58]; il faut néanmoins espérer qu'avec les nouvelles drogues cette survie s'améliore.

À ce jour, il n'a jamais pu être mis en évidence de bénéfice, en termes de survie, à pratiquer l'exérèse de la tumeur initiale chez ces patients ayant une maladie déjà systémique [59].

Dans notre série la survie médiane chez les patients bénéficiés de la chirurgie est de 18 mois contre 22 mois chez les patients bénéficié de la chimiothérapie palliative seule.

Donc il y'a une dégradation de survie médiane chez les patients ayant bénéficiés de la chirurgie, ceci peut être d'une part en rapport avec l'âge avancé des patients, l'altération de l'état général, aux complications post opératoires, et d'autre part en rapport avec la perte de vue des patients.

La cystectomie peut être discutée dans 2 cas :

- La cystectomie palliative sans curage ganglionnaire est une option en cas de patient de plaignant de symptômes invalidants, très symptomatique ou susceptible de le devenir rapidement (troubles mictionnels, brûlure, hématurie non contrôlée...), des douleurs rebelles aux antalgiques, et ayant peu de localisations métastatiques. Ce geste lourd doit toujours être discuté en tenant compte du terrain (comorbidités du patient et de son état général).

L'exérèse est associée soit à une dérivation Trans iléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées. L'obstruction du haut appareil par envahissement des uretères ou par compression ganglionnaire chez les patients non opérables

peut nécessiter une dérivation urinaire palliative sans geste vésical (urétérostomie, néphrostomie).

- En cas d'une bonne réponse à la chimiothérapie néo adjuvante permettant d'espérer un contrôle locorégional et systémique de la maladie. Récemment l'équipe de Johns **Hopkins** a rapporté son expérience sur une petite série de 7 patients ayant répondu complètement à la chimiothérapie, avec des résultats satisfaisant : presque la moitié des patients ont survit sans récurrence avec une médiane de survie nettement supérieure à celle attendue : 46,5 mois [60] .

En l'absence de grande série sur l'intérêt de la cystectomie après réponse complète de la chimiothérapie chez des patients métastatiques, il est difficile de dégager une attitude recommandable. La place de la cystectomie et plus généralement de la chirurgie d'exérèse risque donc d'évoluer dans le futur avec de plus en plus une approche qui sera « multimodale » [61, 62]. Il existe certainement une place pour une étude prospective sur l'intérêt de la cystectomie après réponse complète à la chimiothérapie. **Seisen et al.** [63] ont traité des résultats du traitement local chez 3753 patients ayant eu une chimiothérapie systémique combinée pour cancer de la vessie métastatique.

297 (7,9%) patients ayant eu une CHT systémique avec un traitement local de forte intensité (cystectomie radicale ou radiothérapie  $\geq 50$ -Gy) et le reste ayant eu un traitement conservateur (pas d'exérèse chirurgicale, irradiation  $< 50$  Gy ou résection transurétrale) en plus de CHT.

ils ont rapporté un bénéfice de survie significatif pour les patients ayant un traitement local de forte intensité (14,92 mois contre 9,95 mois).

De plus, la survie globale était meilleure lorsque le traitement local était effectué après un CHT systémique (stratégie de consolidation).

Dans notre série la cystectomie radicale faite chez 21 patients dans un but d'améliorer la qualité de vie chez les patients très symptomatique (cystectomie de propreté ou de confort) ou le bilan d'extension initiale ne détecte pas les micro métastase donc on les traite comme TVIM.

**Nieuwenhuijzen et al [64]** ont évalué les résultats de la chirurgie chez des patients atteints de métastases ganglionnaire prouvées histologiquement. Cette étude a démontré que le statut ganglionnaire après chimiothérapie était un prédicteur plus puissant que le stade de la tumeur locale.

Les patients ayant cliniquement des Ganglions négatifs après induction chimiothérapie sans réponse locale de la vessie ont été indépendamment associés à une meilleure survie.

De plus, aucun patient présentant un ganglion pathologiquement positive (pN+) n'a survécu plus de 2 ans après la chirurgie, soulignant l'importance de la réponse dans les ganglions lymphatiques pour l'amélioration de la survie globale.

**H W Herret al.** Ont conclu dans leur étude portant sur 207 patients, que la cystectomie en post chimiothérapie peut améliorer la survie chez les patients, 92% des patients n'ayant pas subi de chirurgie après une réponse majeure au chimiothérapie sont morts de métastases.

Les candidats optimaux étaient les patients avec des métastases ganglionnaires limitées au pelvis et ceux ayant une réponse complète à la CMT néoadjuvante [65].

### **1. Les voie d'abords**

En cas de tumeur T2 N0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot assisté en fonction de l'expérience du chirurgien [66].

En cas de tumeur T3 et/ou N1, la cystectomie par voie ouverte reste standard ; les voies d'abord coelioscopique ou robot assistée peuvent être discutées de façon optionnelle après réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante [67].

En cas de tumeur urothéliale métastatique la cystectomie radicale par voie ouverte reste standard.

Sur le plan carcinologique, les données de la littérature semblent en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord, même si l'on ne dispose pas à l'heure actuelle de données de suivi à long terme. Dans tous les cas, la qualité

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

de vie, les avantages et inconvénients doivent être discutés avec le patient et la voie d'abord ne doit en aucun cas pénaliser le choix de la dérivation urinaire.

Chez l'homme : en pratique courante l'intervention de choix est Une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales. La préservation de la coque prostatique n'est pas recommandée, sauf pour des cas particuliers des patients, après avoir été bien informés sur les risques, préférant de garder une fonction érectile que d'assurer un contrôle carcinologique, car elle est associée à un risque important de récurrence [69].

Dans notre série, la cystoprostatectomie totale a été réalisée chez 19 patients.

Chez la femme : Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée [70]. Chez la femme jeune et non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure [71]

Dans notre série 2 patientes ont été bénéficiées de la pelvectomie antérieure.

Pour l'urètre : La technique de l'uréthrectomie, contemporaine ou réalisée à distance de la cystectomie totale repose sur des descriptions déjà anciennes, elle est recommandée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme.

**Tableau 18 : Survie des patients ayant bénéficié de la cystectomie radicale selon le résidu tumoral**

| <b>Etude</b>                      | <b>Nbr de patients ayant bénéficié de la cystectomie radicale</b> | <b>Survie globale a 5 ans<br/>R0 vs R+</b> |
|-----------------------------------|---|--|
| <b>Herr et al [78]</b>            | 268   | 58% vs 21%                                 |
| <b>H.toledano et al</b>           | 242   | 35% vs 5%                                  |
| <b>Simeone albsini et al [95]</b> | 503   | 60% vs 25%                                 |
| <b>Notre série</b>                | 21  | 42% vs 0%                                  |

## **2. Le curage ganglionnaire**

Le curage ganglionnaire lors de la cystectomie est une partie intégrale dans la PEC de la tumeur de vessie que ça soit pour définir le stade tumoral, et donc le pronostic, ou dans le traitement. De plus Le statut ganglionnaire peut conditionner le choix des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie).

Plusieurs études ont porté sur la recherche des sites métastatiques les plus fréquent des tumeurs de vessie, l'objectif principal était d'établir le meilleur choix de type de curage ganglionnaire.

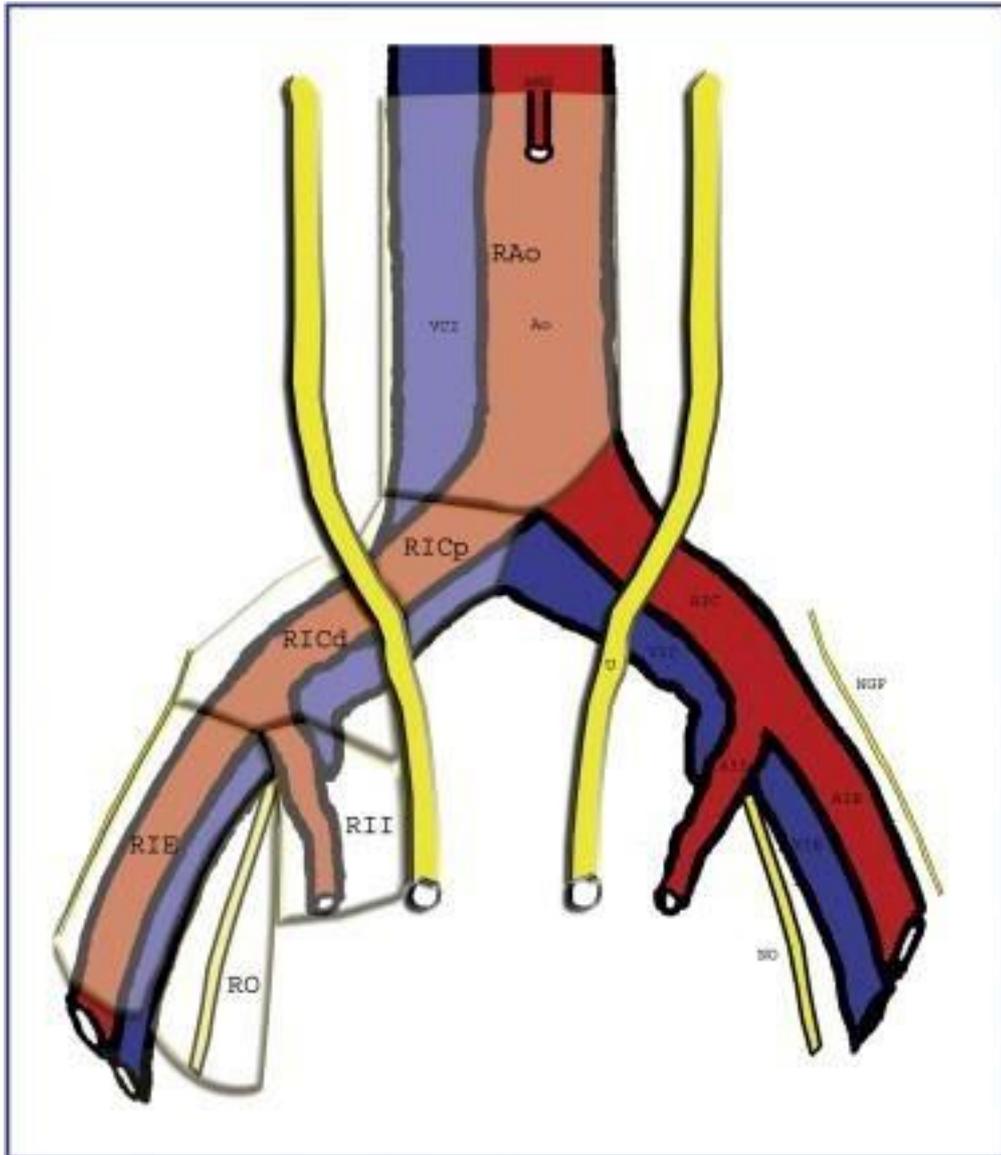
**Abol-enein et al. [72]** dans une étude portant sur 200 cas, ont rapporté que plus de 39% de métastases ganglionnaires étaient limitées au niveau de la région pelvienne en bilatéral, d'où l'intérêt d'un curage bilatérale systématique.

**Leissner et Al. [73]** dans un échantillon plus large de 290 patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire extensif, ont découvert que plus de 26% de métastases ganglionnaire étaient situés au-dessus de la bifurcation aortique, 14.1% au niveau de la région obturatrice et 8% dans la région pré sacrée. Dans cette étude les auteurs ont conclu que le curage ganglionnaire simple pourrait rater en moyenne 3 sur 4 adénopathies, et au moins 7% des patients seraient stariifiés incorrectement N-.

**Brichart et al.** Ont rapportés une évolution favorable après curage ganglionnaire bien que ce dernier n'a révélé que des micro ou macro-métastases ganglionnaires [101].

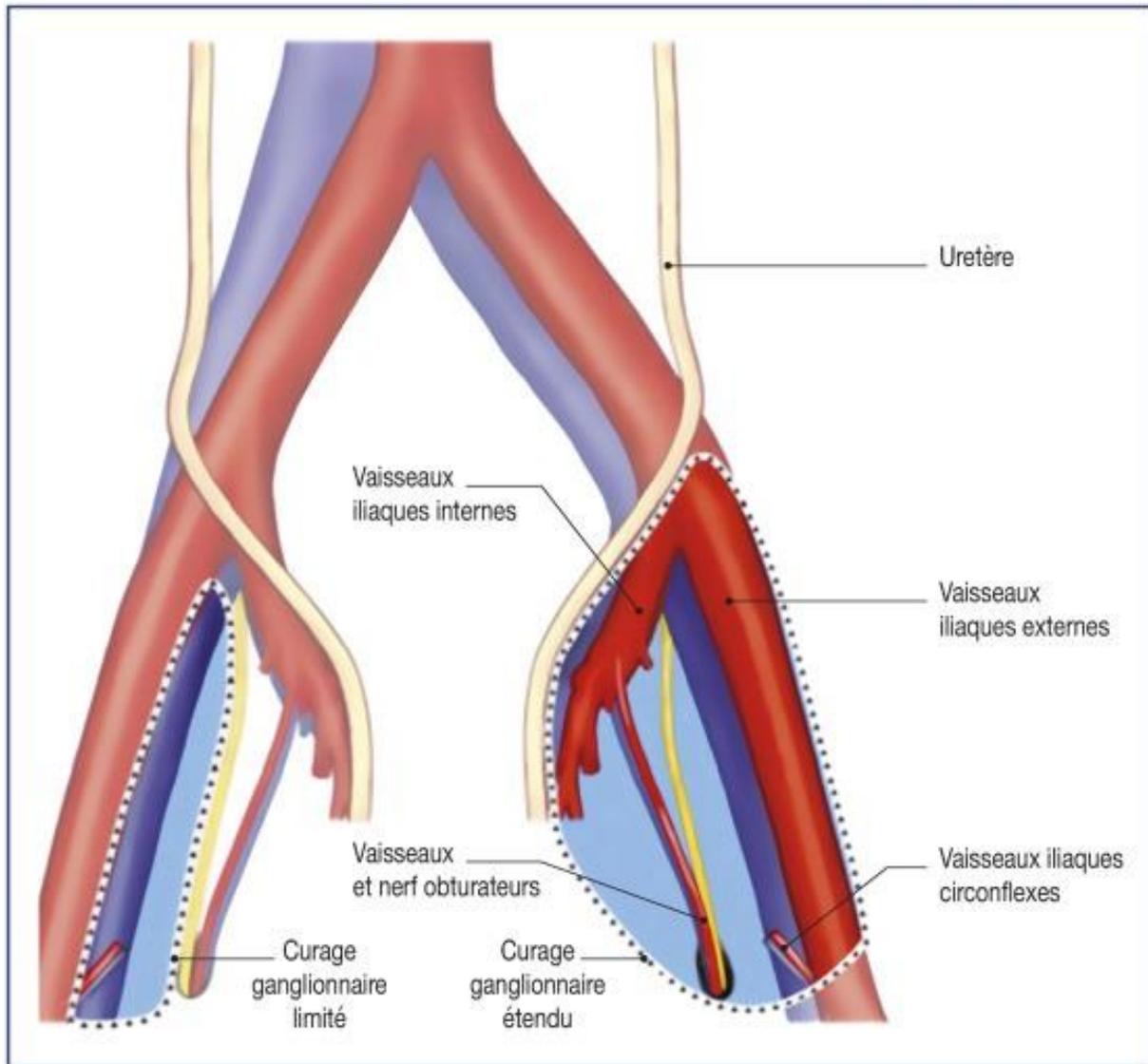
Pour ce travail, la définition classique des différents types de curage suivante a été utilisée :

- Le curage simple comprend la région obturatrice (RO).
- Le curage standard comprend les RO, région iliaque externe (RIE) et région iliaque interne (RII).
- Alors que le curage étendu comprend les RIE, RO, RII et la région iliaque commune (RIC) distale (Fig.61).



**Figure 49 : Limites anatomiques du curage des tumeurs de vessie.**

Ao : aorte ; VCI : veine cave inférieure ; AMS : artère mésentérique supérieure ; AIC : artère iliaque commune ; VCI : veine iliaque commune ; VIE : veine iliaque externe ; AIE : artère iliaque externe ; AII : artère iliaque interne ; U : uretère ; NO : nerf obturateur ; NGF : nerf génitifémoral. Régions lymphatiques : RO : région obturatrice ; RII : région iliaque interne ; RIE : région iliaque externe ; RIC : région iliaque commune (d : distale, p : proximale) ; Rao : région aortique.



**Figure 50: Limites anatomiques du curage ganglionnaire au cours de la cystectomie radicale**

Différents auteurs ont recommandé la réalisation d'un curage étendu. Le nombre de ganglions lymphatiques prélevés était très variable et la mesure du nombre de ganglions retirés n'était qu'une estimation de l'étendue du curage [74], d'autres ont même considérés qu'un curage étendu pourrait être curatif surtout chez les patients classe N1, [75]. Une comparaison du curage limité au curage étendu a montré que le curage étendu était associé à une meilleure survie spécifique au cancer en cas de tumeur localisée, de tumeur non localisée et/ou d'adénopathies positives.

Néanmoins, plus le curage ganglionnaire étendu, plus le risque de survenue de complications tel que les lymphocèle et de lymphœdème augmente

mais aussi l'incontinence secondaire aux lésions des fibres sympathiques . D'autres études ont démontré qu'un curage extensif était associé à des incisions plus larges, à une prolongation du temps opératoire , et donc une immobilisation et un séjour hospitalier plus long. [76]

Le type de lymphadénectomie et son caractère extensif, ne sont pas actuellement standardisés. L'étendue du curage ganglionnaire est un critère particulièrement variable d'une série de cystectomie à l'autre.

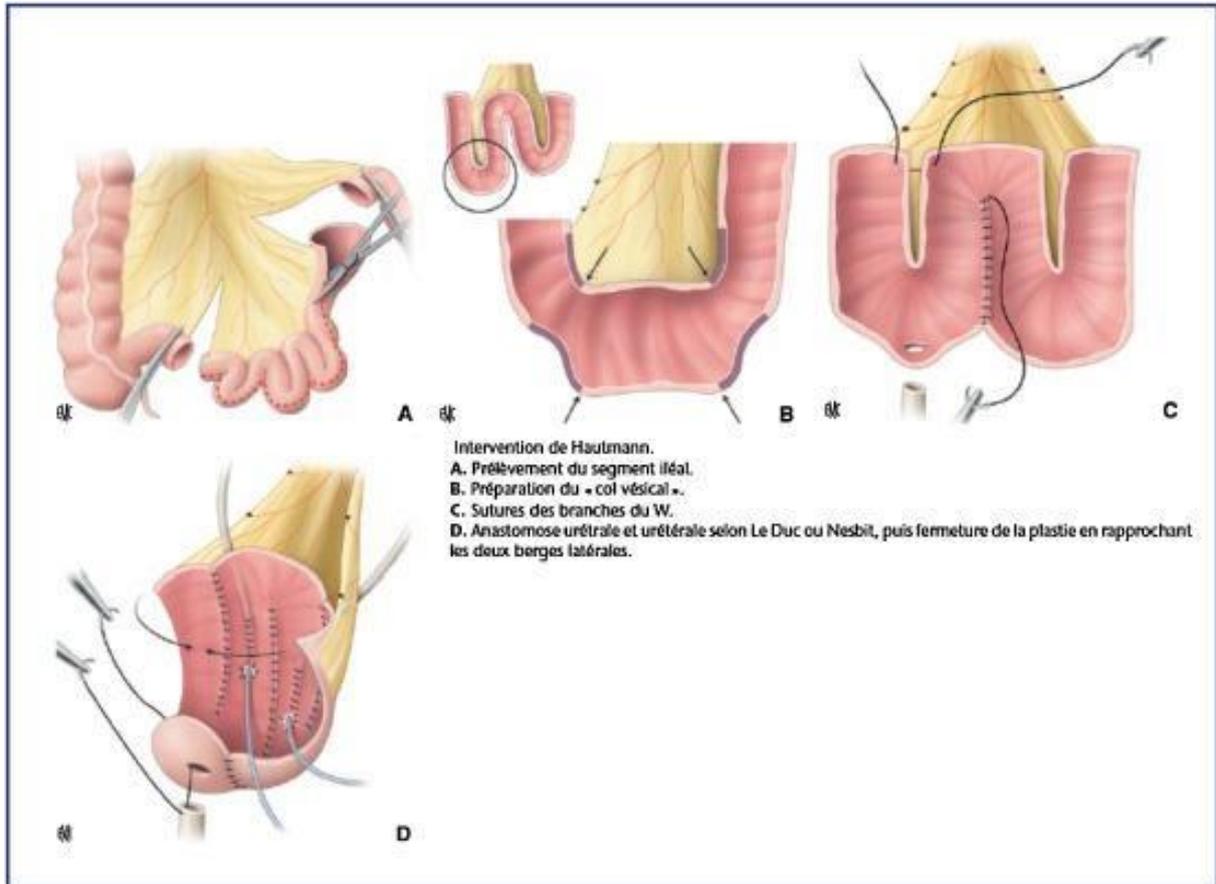
Dans notre série le curage ganglionnaire a été simple (ilio-obturateur) dans la majorité des cas 95,23%, étendu dans 4,76%.

### **3. Les dérivations urinaires**

Après cystectomie, le drainage des urines s'impose, plusieurs possibilités de dérivations urinaires existent. Le suivi et l'accompagnement des patients demeurent deux étapes des plus importantes, notamment en cas de remplacement vésical afin de surveiller (protection du haut appareil, capacité néo vésicale suffisante) et éduquer les patients (apprentissage de la continence et de la bonne vidange). Le choix parmi les nombreuses techniques chirurgicales doit être adapté aux caractéristiques du malade, après une discussion éclairée avec le patient.

D'un point de vue anatomique on distingue :

- Les dérivations urinaires non continentales : urétérostomies cutanées bilatérales ou unilatérales, urétérostomies cutanées transiléales (Bricker) ;
- Les dérivations urinaires continentales :
- « orthotopiques » ou vessies de remplacement tubulées (Camey I) et détubulées (Camey II, Hautmann, en « Z », Studer, Padoue...),
- rectosigmoïdiennes (*sigma pouch* à basse pression, Mayence II...)
- Poches cutanées (urostomies continentales : poche de Miami, Koch, Mayence.)



**Figure 51 : Néovessie type Hautman**

**a. Urétérocutanéostomie :**

Il s'agit de l'abouchement direct des uretères à la peau, elle représente la forme la plus simple de dérivation cutanée. Le temps opératoire, le taux de complications, le séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation sont plus faibles chez les patients traités par urétérocutanéostomie que chez ceux traités par voie iléale [77]. Par conséquent, chez les patients plus âgés, ou autrement compromis, qui ont besoin d'une dérivation, l'urétérocutanéostomie est la procédure préférée [78,79] Parmi les complications les plus fréquentes, on note la sténose de l'uretère au niveau de la peau et les infections urinaires ascendantes.

**b. L'urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker :**

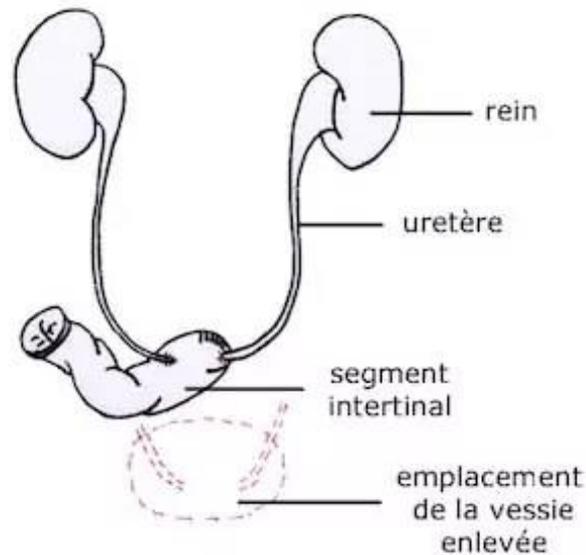
Il s'agit une technique de dérivation externe non continente, il constitue le mode de dérivation urinaire recommandé. Il consiste à drainer les urines par une stomie abdominale à travers d'un conduit iléal. Il est toujours une option établie avec des résultats bien connus et prévisibles. Cependant, jusqu'à 48% des

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

patients développent des complications précoces, y compris des infections des voies urinaires, une pyélonéphrite, une fuite urétéro-iléale et une sténose [80].

L'urétérostomie cutanée trans-iléale ou intervention de Bricker est certainement l'une des plus employées actuellement, elle permet à la fois un bon drainage, un appareillage aisé et entraîne peu de morbidité.



**Figure 52 :Technique de Briker**



**Figure 53 : Urostomie type Bricker**

**c. Dérivation urinaire cutanée continente :**

c'est une dérivation externe continente, il s'agit d'un segment intestinal détubulisé cathétérisable à basse pression avec un mécanisme d'étanchéité (valve de Kock, valve hydraulique de Benckroun, plicature extra-luminale de la dernière anse iléale [80,81], qui se vide par auto sondage.

**4. Résultat anatomopathologique**

**a. Stadification**

Selon les différents articles de la littérature, les courbes de survie sont étroitement dépendantes du stade pathologique avec une grande différence entre les tumeurs non infiltrantes (<pT2) et les tumeurs infiltrantes (>= pT2).

**Devon C. Snow-Lisya et al [82]** dans leur série rétrospective ont retrouvé des taux de survie globale à 5 ans pour les stades pT0, pTis/a, pT1, pT2, et pT3 versus pT4 de 67%, 73%, 53%, 50%, et 16% versus 0%, respectivement

**Simone Albisinni et al.[83]** dans une étude rétrospective multicentrique ont évalué la survie globale à 5 ans pour les stades pT0-T1, pT2, pT3 et pT4 de 81%, 73%, 46% et 24%, respectivement .

**Jian Huang1, et al [84]** dans une série de 171 patients ayant subi une cystectomie radicale retrouve un taux de survie globale à 5 ans pour les stades pT1, pT2, pT3 et pT4 de 92.9%,80.2%,56.6% et 33.3 % respectivement.

**Witjes JA, Leuret et al [66]** rapportent une survie globale actuelle à 5 ans de 27.5% si la tumeur est ( $\geq$ pT2 ou pN1-N2), mais en fonction du statut ganglionnaire, pour les tumeurs classée moins de pT2, la survie globale est de 30.8%. Le statut ganglionnaire est l'élément pronostique le plus déterminant dans la survie.

Dans notre série, la survie à cinq années pour l'échantillon global pour les tumeurs n'infiltrant pas le muscle (pT<pT2) a été évalué à 62 %, cependant, le taux de survie pour les tumeurs infiltrant le muscle (pT  $\geq$  pT2) est de 31%.

**Tableau 19 : survie globale selon le stade anatomopathologique de la pièce opératoire**

| <b>Etude</b>                           | <b>Stade anatomopathologique</b> | <b>Survie globale a 5 ans</b> |
|--|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Devon C. Snow-Lisya et al (162)</b> | pT<pT2                           | 64.33 %                       |
|  | pT $\geq$ pT2                    | 22%                           |
| <b>Simone Albisinni et al</b>          | pT<pT2                           | 80%                           |
|  | pT $\geq$ pT2                    | 47.6%                         |
| <b>Jian Huang1, et al [96]</b>         | pT<pT2                           | 92.2%                         |
|  | pT $\geq$ pT2                    | 56.33%                        |
| <b>witjes et al [61]</b>               | pT<pT2                           | 38.6%                         |
|  | pT $\geq$ pT2                    | 27.5%                         |
| <b>Notre serie</b>                     | pT<pT2                           | 62%                           |
|  | pT $\geq$ pT2                    | 31%                           |

**b. Nombre de ganglion prélevés**

**N. Brichart et al.** Recommandent de faire un curage ilio-obturateur, avec un nombre moyen de 8 à 19 ganglions [84]. Ce qui rejoint les données de notre série (9 ganglions).

Il est intuitivement évident que l'étendue du curage conditionne le nombre de ganglions prélevés et analysés.

Joslyn [85], a évalué dans une étude la survie en fonction du nombre de ganglions retirés par le curage lymphatique. De 1988 à 1997, 23685 patients porteurs d'un cancer primitif de vessie ont été surveillés par le programme du National Cancer Institute (NCI-SEER). Il a montré que la survie augmente avec le nombre de ganglions examinés. Cette corrélation n'est pas significative pour les patients Tis ou T1, mais il existe une augmentation significative de la survie des patients présentant une tumeur à partir de T2 en fonction du nombre de ganglions retirés [86].

**Tableau 20 : nombre de ganglions prélevés lors de la chirurgie dans différentes séries**

| ETUDE                  | Nombre de patients | Nombre moyen de ganglion prélevés |
|------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Heer et al, [117]      | 1091               | 12,5                              |
| Abdelatif et al, [118] | 418                | 17,9                              |
| Honma et al, [113]     | 146                | 13,9                              |
| Koppie et al, [114]    | 1121               | 9                                 |
| Kassouf et al, [116]   | 685                | 12                                |
| Dhar et al, [115]      | 130                | 13                                |
| Notre série            | 21                 | 9                                 |

**c. La densité ganglionnaire :**

La densité ganglionnaire et l'étendu anatomique du curage sont des notions récentes : la densité ganglionnaire est définie comme le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions total du curage [87].

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% (tableau) [88,89,90].

Dans notre série la moyenne de la densité ganglionnaire était de 26 % ; ce qui représente un facteur de mauvais pronostic.

**d. Envahissement ganglionnaire et survie :**

Plusieurs études ont démontré l'impact des métastases ganglionnaires sur la survie des patients [91,92,93].

Jian Huang dans une série de 171 patients ayant subi un curage ganglionnaire ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 27.5 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 82.6 % pour les patients de statut (N0).

**H. Toledano** et ses collègues [94] dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut ganglionnaire (pN0 versus pN+), et ils ont retrouvé un taux de survie globale de 58,8 contre 13,3 pour les patients pN+. Les différences de survie étaient statistiquement significatives.

**Stein et al.** [95] ont évalué une série de 1054 patients ayant subi une cystectomie radicale, 24% de ces patients avaient un statut ganglionnaire N+, 31% de ces cas étaient vivants à 5 ans et 23% étaient vivants à 10 ans.

**Hayn MH1 et al** [96] dans une série de 164 patients a évalué la survie globale à cinq années en fonction du statut ganglionnaire et retrouve un taux de survie qui s'étend de 31% à 38% pour les patients présentant des métastases ganglionnaires.

Ils ont constaté que la présence de ganglions lymphatiques positifs était fortement corrélée à la survie globale, les patients présentant des métastases ganglionnaires ont un risque 7 fois plus grand que les patients ne présentant pas de métastases.

**Simone Albisinni et ses collègues** [97] dans une étude rétrospective multicentrique de CRL ont évalué la survie globale en fonction du statut ganglionnaire et ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 30 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 71 % pour les patients de statut (N0).  
dans notre série les 21 patients ayant bénéficié d'une chirurgie et présentant un envahissement ganglionnaire avaient une survie globale à 5 ans de 22%.

**Tableau 21 : survie globale en fonction de l'atteinte ganglionnaire**

| <b>Etude</b>                        | <b>Nbr de patients</b> | <b>Survie globale a 5 ans<br/>p N0 vs p N+</b> |
|-------------------------------------|------------------------|--|
| <b>Jlan huang et al [96]</b>        | 171                    | 82.6% vs 27.5%                                 |
| <b>H.toledano et al [107]</b>       | 242                    | 58.8% vs 13.3%                                 |
| <b>Simeone albsini et al. [114]</b> | 503                    | 71% vs 30%                                     |
| <b>Notre serie</b>                  | 21                     | 58% vs 22%                                     |

**e. La marge chirurgicale**

Plusieurs études ont démontré que des marges chirurgicales positives étaient prédictifs de progression métastatique de la maladie (74% R+ contre 32% R0), et donc associée à une augmentation du risque de décès spécifique au cancer [98,99,100].

**Herr et al. [94]** ont traité les données de 268 patients traités par cystectomie radicale à partir du SWOG (Southwest Oncology Group), parmi lesquels 25 patients qui avaient des marges chirurgicales positives ont été associées à une survie globale moindre, avec une probabilité de récurrence significativement plus haute.

Plusieurs autres auteurs ont démontré que les patients ayant des marges positives ont un mauvais pronostic.

**H. Toledano et al. [94]** dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut des marges chirurgicales (R0 versus R+) et a retrouvé un taux de survie globale à trois ans de 35 % pour (R-) versus 5 % (R+). Les différences de survie étaient statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ). Ils en concluent qu'un statut R+ et/ou N+ impacterait péjorativement et significativement sur les survies globales.

**Simone Albisinni et al. [101]** dans une étude rétrospective ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 16 % pour les patients ayant des marges positives contre 60 % pour les patients avec des marges négatives.

**Hayn MH, Hellenthal NJ [102]** dans une série de 164 patients a évalué la survie globale à cinq ans en fonction du statut des marges Chirurgicales (R-

versus R+) et ont retrouvé un taux de survie globale 60% pour les marges négatives (R-) contre 25% pour les marges positives (R+).

**Dans notre série**, on a eu que 2 patients (9.57%) avec une marge chirurgicale positive. On a trouvé que leur survie globale à 5 ans était de 0%, contre 42% chez ceux avec des marges négatives.

### **3. Chimiothérapie adjuvante**

Jusqu'à présent, aucune évidence scientifique ne permet de définir clairement la place de la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs de vessie infiltrant le muscle, mais plusieurs études ont démontré les avantages de son emploi dans le cadre d'une prise en charge

Multimodale de la maladie, on peut citer la prévention du retard d'une potentielle chirurgie en comparaison avec la chimiothérapie néoadjuvante, réduisant ainsi le risque de survenue de micro métastases le temps entre le diagnostic et la cystectomie radicale. L'inconvénient principal de cette ligne thérapeutique étant la tolérance du traitement systémique après un geste aussi lourd que la cystectomie.

Plusieurs essais randomisés, dont le dernier publié en 2015, n'ont pas réussi à démontrer le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie à la récurrence pour les tumeurs pT3-T4 ou pN+ [103,104]

**Leow JJ martin doyle et al**, dans une méta-analyse publiée en 2014, ont démontré qu'il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale avec une amélioration significative de la survie sans progression contre la surveillance seule [105].

**Tableau 22 : intérêt de la chimiothérapie post-opératoire**

| Auteurs                   | Nombre de Patients | Stade pT<br>N             | Protocole  | Bénéfice de la Chimiothérapie |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| Otto, 2001<br>[119]       | 47<br>44           | PT3 N0-2                  | Cystectomie<br>Vs<br>Cystectomie<br>+3M-VEC              | Non                           |
| Freiha,<br>1996<br>[120]  | 25<br>25           | pT3b, pT4<br>± N+         | Cystectomie<br>Vs<br>Cystectomie<br>+4MVC                | Non                           |
| Studer,<br>1994<br>[121]  | 40<br>37           | pT1-4b,<br>ou N1-2        | Cystectomie<br>Vs<br>Cystectomie<br>+<br>3 cisplatine    | Non                           |
| Stöckle,<br>1992<br>[122] | 23<br>26           | pT3b,<br>pT4a,<br>ou N1-2 | Cystectomie<br>Vs<br>Cystectomie<br>+3M-VAC<br>ou 3M-VEC | oui                           |
| Skinner,<br>1991<br>[123] | 47<br>44           | pT3, pT4,<br>ou N+        | Cystectomie<br>Vs<br>Cystectomie<br>+<br>4 CISCA         | Non                           |

Par conséquent, la chimiothérapie adjuvante peut être proposée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment : stade pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives [106]. Elle doit être discutée au cas par cas avec les patients, en évaluant la balance bénéfice/risque. Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance <60 mL/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas.

Par ailleurs Il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie adjuvante après une chimiothérapie néo adjuvante.

#### **4. Chimiothérapie palliative**

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie à base de Cisplatine (CDDP) avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie [107]. Les deux principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales, avec une espérance de vie variant de 18,2 mois (si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent) à 4,4 mois pour les patients les plus défavorables [108,109]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de cisplatine joue également un rôle important pour la survie globale, classant le patient en « fit » ou « unfit » pour cette chimiothérapie.

##### **1. Chimiothérapie de première ligne**

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques est le MVAC (Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine), le MVAC HD (intensifié) ou le GC (Gemcitabine-CDDP) sur un cycle de quatre semaines, avec une médiane de survie globale de 13,8 et 14,8 mois pour le GC et le MVAC respectivement. Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le GC a supplanté le MVAC dans cette indication [110]. Le protocole GC a également été testé sur un cycle de 3 semaines [111] dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21. Le taux de réponse et la survie globale étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma de 3 semaines.

Néanmoins, seuls 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine, les autres étant considérés comme inéligibles (« unfit ») soit du fait d'une clairance de la créatinine <60 mL/min, soit d'une altération de l'état général (PS > 1). En cas d'altération de la fonction rénale, l'alternative est le carboplatine en combinaison avec de la gemcitabine, néanmoins le carboplatine est inférieur au cisplatine [112]. Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012 [113], comparant une association méthotrexate,

carboplatine et vinblastine (M-CAVI) au carboplatine-gemcitabine (G-Carbo), avec un taux de réponse objective de 30 % versus 41 % respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21 % et 9 % respectivement. La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 vs 9,3 mois pour le bras G-Carbo. Pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie et notamment à base de sels de platine, une mon chimiothérapie par Gemcitabine a une efficacité démontrée dans 3 essais de phase II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète [114], peu de toxicité (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois. Plus récemment deux inhibiteurs de la voie PD-1 ont été étudiés (pembrolizumab et atezolizumab) en essai de phase I/II pour ces patients « unfit », avec une survie globale allant de 9,7 à 15,9 mois [115,116] Ces résultats sont à confirmer dans des essais plus larges avant utilisation en pratique courante. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

#### ***Stratégies de seconde ligne***

Un seul cytotoxique, la Vinflunine, a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls [117] : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois. En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie grade 3/4 : 50 %, constipation grade 3/4 : 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. À ce jour, cette molécule possède une AMM dans cette indication, mais n'est pas remboursée sur la liste en sus de médicaments onéreux, rendant difficile sa prescription. Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de six mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne [118]

Un algorithme de prise en charge des TVIM est proposé sur la figure. [119]

Dans notre série 70 patients ayant reçue de la chimiothérapie palliative seul (77%), avec :

- 42 patients ont reçu le protocole Cisplatine -Gemcitabine
- 15 patients le protocole gemcitabine -Carboplatine

- 5 patients ont reçu le protocole MVAC
  - 4 patients la cisplatine seule
  - 2 patients la gemcitabine + Paclitaxel
  - 2 patients ont reçu la gemcitabine-cisplatine + docetaxel + navelbine
- Avec un moyen de nombre de cycles de 4.

**Tableau 23 : survie moyenne chez les patients ayant bénéficié de la  
chimiothérapie palliative**

| Auteur                | Nombre de patients | Survie moyenne |
|-----------------------|--------------------|----------------|
| Sengelov L,et AL[138] | 405                | 14-15mois      |
| Soulié M,et AL [139]  | 615                | 14-15 mois     |
| Notre série           | 70                 | 28 mois        |

#### **5. L'immunothérapie**

Les thérapies immunomodulatrices utilisant l'inhibition des points de contrôle, en particulier avec des anticorps dirigés contre la protéine cellulaire (PD-1), son ligand (PD-L1) ou la protéine cytotoxique associée aux lymphocytes T 4 (CTLA-4) ont montré une activité anti tumorale significative avec des profils de sécurité tolérables et durable réponse chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

De nombreux agents, après des résultats prometteurs en phase I/II, sont en cours de développement dans des essais de phase III (atézolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab...), soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, soit en deuxième ligne après progression. L'immunothérapie apparaît comme la classe thérapeutique la plus prometteuse dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques. De nombreuses cellules tumorales expriment des récepteurs PD-1 et CTLA-4.

#### **1. L'immunothérapie de première ligne pour les patients non éligibles à la chimiothérapie standard cisplatine**

Un essai de phase II a évalué le pembrolizumab inhibiteur de PD-1 chez  
370 patients

atteints de carcinome urothélial avancé ou métastatique non admissible pour le cisplatine, montrant un taux de réponse globale de 29% et réponse complétée chez 7% des patients [120].

Le profil de toxicité était favorable pour pembrolizumab ainsi que pour atezolizumab.

Depuis 2017 l'EMA a approuvé pour ce traitement comme un traitement de première ligne chez les patients inéligibles pour le cisplatine.

## **2. Immunothérapie deuxième ligne chez les patients prétraités par cisplatine**

Atezolizumab a été le premier PD-L1 inhibiteur approuvé par la FDA (mai 2016) pour les patients qui progressent pendant ou après, la chimiothérapie à base de cisplatine précédente.

Dans une étude de cohorte de phase II incluant 310 patients, le taux de réponse globale était de 15%, indépendamment de l'expression de PD-L1.

La survie globale était de 7,9 mois. Le taux de réponse dépend au taux d'expression de PD-L1, et une survie globale étaient meilleur plus chez les patients avec une forte expression, mais les réponses se sont produites aussi chez les patients sans expression de PD-L1.

Le profil de toxicité de atezolizumab était favorable [121,122].

Une étude comparant atezolizumab avec une chimiothérapie de deuxième ligne ont été signalés récemment, mais n'a pas encore été publié en tant que document complet [166].

Pembrolizumab, un inhibiteur de PD-1, a été le premier agent qui a montré un avantage chez les patients bénéficiés d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Sur la base des résultats d'un essai de phase III l'agent a été approuvé en 2017.

Dans une étude (n = 542) ont été randomisés pour recevoir soit une monothérapie pembrolizumab ou la chimiothérapie (paclitaxel, le docétaxel ou vinflunine).

La médiane de survie globale dans le bras pembrolizumab était de 10,3 mois (IC à 95%: 8,0 à 11,8) contre 7,4 mois (IC à 95%: 6/1 à 8/3) pour le bras de chimiothérapie, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1 [123].

En 2017 nivolumab, un autre inhibiteur de PD-1 / PD-L1 a été approuvée sur la base des résultats d'un essai de phase II de 270 patients. Le premier critère d'évaluation était le taux de réponse globale.

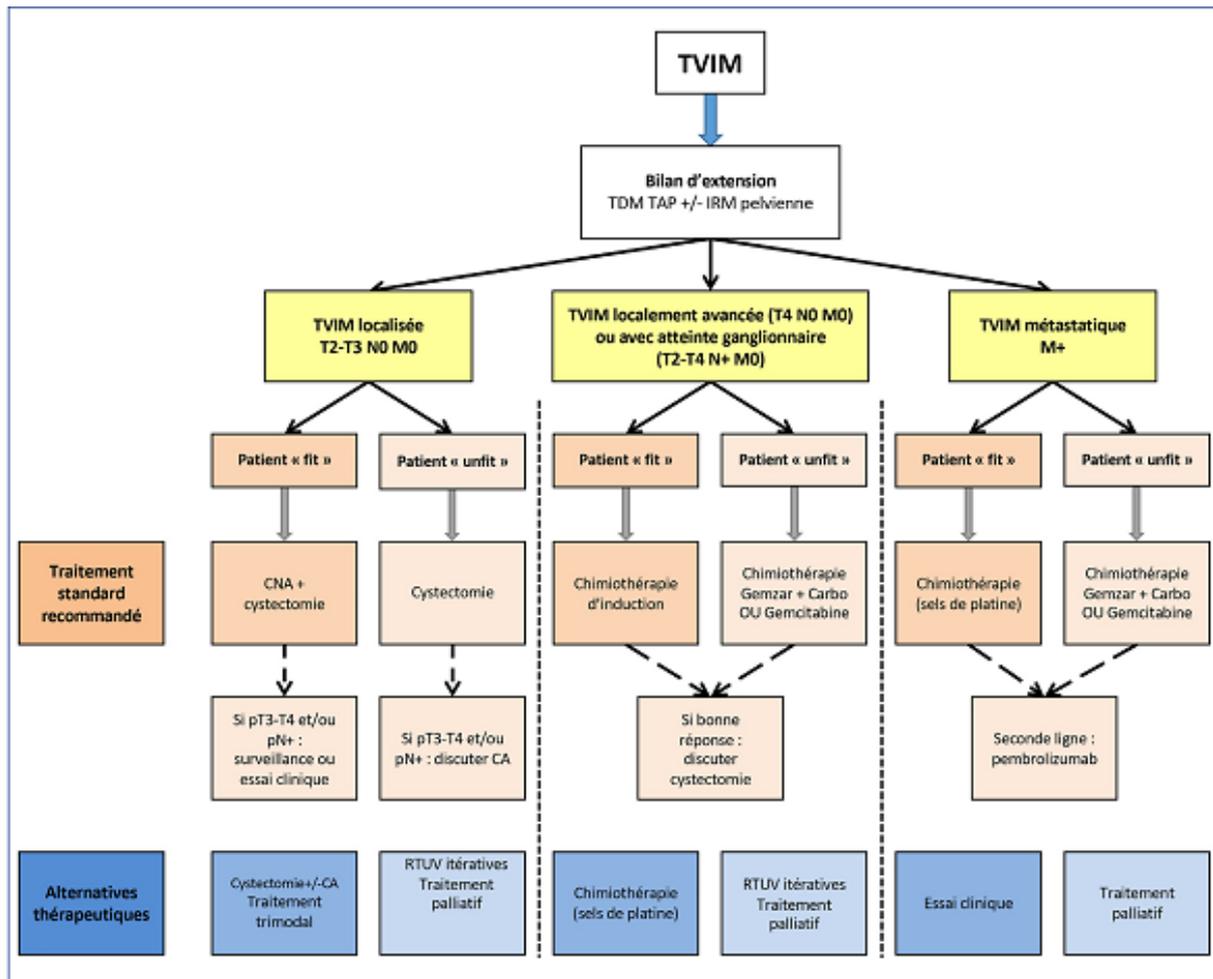
Les patients ont été stratifiés selon leur expression PD-L1 (> 5% par rapport à <5%).

Le taux de réponse objectif était de 19,6%, et survie globale était 8,74 mois pour l'ensemble du groupe [124].

Sur la base des résultats de la phase I / II et de phase Ib des essais, deux agents

supplémentaires, durvalumab et avelumab (PD-1 / inhibiteurs PD-L1) sont actuellement approuvés pour cette indication aux Etats-Unis, mais pas en Europe

Les données actuelles montrent que les patients répondeurs, PD-1 / inhibiteurs PD-L1 ne peuvent produire que des réponses durables, mais aussi offrir un avantage supérieur de survie par rapport aux régimes de chimiothérapie standard.



**Figure 54 : Algorithme de prise en charge des TVIM [135]**

## 6. Radiothérapie

### 1. Radiothérapie préopératoire :

L'utilisation d'une radiothérapie préopératoire vise à diminuer la dissémination tumorale lors du geste opératoire et à réduire l'implantation locale des cellules cancéreuses.

Une étude rétrospective réalisée en 2015 [70] a montré une diminution de la mortalité par cause et de la mortalité globale pour la radiothérapie préopératoire chez les patients T2b et T3 uniquement.

Une autre étude rétrospective récente sur la radiothérapie préopératoire dans les tumeurs cliniques T1-3 a montré que les tumeurs T0 se manifestaient > 50% chez les patients irradiés, par rapport à <10% des patients sans radiothérapie préopératoire [71].

De plus, la stadification descendante a entraîné une survie sans progression plus longue.

Six études randomisées ont été publiées jusqu'à présent, portant sur radiothérapie préopératoire, bien que toutes datent de plusieurs décennies.

Dans le plus grand essai, la radiothérapie préopératoire à la dose de 45 Gy a été utilisée chez les patients avec des tumeurs infiltrantes, entraînant une augmentation significative de la réponse complète pathologique (9% à 34%) en faveur de radiothérapie préopératoire, qui était aussi un facteur pronostique de survie [73]

Les données sur la survie excessive ont été difficiles à interpréter puisque la chimiothérapie a été utilisée dans un sous-groupe de patients seulement et plus de 50% des patients (241/475) n'ont pas reçu le traitement prévu et ont été exclus des analyses finales.

Deux études plus petites utilisant une dose de 20 Gy ont montré seulement un petit avantage de survie dans les tumeurs > T3 [74,75].

Deux autres petits essais ont confirmé l'arrêt du traitement après radiothérapie préopératoire [76,77].

Une méta-analyse des cinq essais randomisés a montré une différence de survie à cinq ans en faveur de radiothérapie préopératoire [78].

Cependant, la méta-analyse était potentiellement biaisée par les patients dans les données du plus grand essai qui n'ont pas reçu le traitement prévu.

Des preuves limitées de haute qualité soutiennent l'utilisation de la radiothérapie pré- opératoire pour diminuer la récurrence locale du cancer de la vessie envahissant les muscles après une cystectomie radicale, et aucune donnée n'existe pour soutenir que cette approche augmente la survie.

## **2. Radiothérapie adjuvante :**

La radiothérapie post cystectomie radicale est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques. Cependant, les progrès dans le ciblage et la réduction des dommages aux tissus environnants peuvent donner de meilleurs résultats à l'avenir [79]

Un essai contrôlé randomisé récent chez 100 patients, comparant la radiothérapie préopératoire à la radiothérapie postopératoire et la cystectomie radicale, a

montré des taux comparables de survie, de survie sans maladie et de complications [80].

Les résultats d'un essai de phase 2 randomisé sont en faveur d'une amélioration de la survie sans récurrence locale après radiothérapie adjuvante en association avec la chimiothérapie (Gemcitabine + Cisplatine) versus chimiothérapie adjuvante seule chez les patients  $\geq$  pT3b et/ou pN+ [155]

### **3. Radiothérapie palliative**

Elle n'est discutée qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, le stade, la taille de la tumeur, la dilatation du haut appareil, la qualité de la résection initiale et la présence de CIS [81].

La radiothérapie palliative à but hémostatique a une bonne efficacité initiale mais modeste dans le temps (médiane 3 à 6 mois). Elle n'est envisageable qu'en cas de contre-indication à l'anesthésie ou d'échec de l'hémostase endoscopique et d'espérance de vie limitée.

Dans notre série 2 patients ont bénéficié d'une radiothérapie palliative.

## **VI. La récurrence :**

### **1. La récurrence locale :**

La récurrence pelvienne après cystectomie totale est définie comme l'apparition secondaire d'une tumeur de même nature histologique que la tumeur de vessie initiale, siégeant dans le lit chirurgical ou au niveau de la lymphadénectomie ilio-obturatrice réalisée de manière contemporaine à la cystectomie.

Cette récurrence se produit habituellement au cours des 24 premiers mois, le plus souvent dans les 6 à 18 mois après la chirurgie. Le pourcentage de récurrence pelvienne est passé de 30 à 40 % dans les années 1960 à 5% à 18% dans les séries récentes, avec un taux moyen de 11.56 %.

Dans notre série le taux de récurrence locale était de 9.5%.

**Tableau 24: pourcentage des récurrences pelviennes après cystectomie  
totale**

*Tableau 1 : Pourcentages de récurrences pelviennes après cystectomie totale.*

| <b>Auteurs</b>        | <b>Années d'études</b> | <b>Récurrences pelviennes</b> | <b>%</b>       | <b>% récurrences ou M+ pour les pT3-pT4</b> |
|-----------------------|------------------------|-------------------------------|----------------|---|
| Montie, 1984 [30]     | 1960-1979              | 9 / 99                        | 9.1            | 39  |
| Herr, 1985, [21]      | 1949-1974              | 76/449                        | 17.0           |   |
| Wishnow, 1991 [49]    | 1983-1985              | 13/188                        | 6.9            |   |
| Lerner, 1992 [25]     | 1971-1978              | 9 / 100                       | 9.0            |   |
| Malkowicz, 1990 [26]  | 1978-1982              | 7 / 97                        | 7.2            |   |
| Pagano, 1991 [31]     | 1979-1982              | 16 / 141                      | 11.3           |   |
| Wishnow, 1991 [49]    | 1983-1987              | 13 / 188                      | 6.9            |   |
| Roehrborn, 1991 [36]  | 1971-1987              | 227 pTa-T3b                   | 18.0           | 53 pT3b N1-3<br>38.0                        |
| Greven, 1992 [17]     | 1977-1986              | 13/83                         | 18.0           |   |
| Pollack, 1995 [34]    | 1984-1990              | 30/232                        | 17.0           | 27.0  |
| Schoenberg, 1996 [37] | 1982-1989              | 5 / 107                       | 5.0            | 15.0  |
| Zerbib, 1998 [51]     | 1981-1988              | 23 / 122                      | 19.0           |   |
| Zerbib, 1998 [51]     | 1988-1993              | 11 / 106                      | 11.0           |   |
| Slaton, 1999 [41]     | 1985-1994              | 27/382                        | 7.0            | 40.0  |
| Tefilli, 1999 [46]    | 1991-1996              | 33/201                        | 16.4           |   |
| Hautmann, 1999 [19]   | 1986-1997              | 43 / 357                      | 12.0           |   |
| Stein, 2001 [45]      | 1971-1997              | 77/1054                       | 7.3            | 22.0  |
| <b>Moyenne</b>        |                        |                               | <b>11.56 %</b> |   |

Cependant, les récurrences tardives peuvent se produire jusqu'à cinq ans après la cystectomie radicale.

Les facteurs de risque sont :

- Le stade pathologique
- L'envahissement ganglionnaire
- Les marges chirurgicales positives
- L'étendue de curage ganglionnaire
- Et la chimiothérapie peri-opératoire

Les patients ont généralement un mauvais pronostic après une récurrence pelvienne. Même après un traitement multimodal de récurrence, la médiane de survie varie de 4 à 8 mois après le diagnostic.

Le traitement multimodal implique généralement une combinaison de chimiothérapie radiothérapie et chirurgie [125].

Dans notre série, la survie médiane chez les patients ayant une récurrence locale est de 34 mois, il est plus long de ce qui rapporte la littérature peut être expliqué par le petit nombre de cas avec récurrence locale (8 patients).

Le traitement indiqué peut prolonger la survie, mais fournit surtout la palliation significative des symptômes.

## **2. La récurrence à distance**

La récurrence à distance est observée jusqu'à 50% des patients traités par cystectomie radicale pour tumeur de la vessie infiltrant le muscle. Comme dans la récurrence locale, le stade pathologique et l'envahissement ganglionnaire sont les principaux facteurs de risque [126].

La récurrence à distance est plus fréquente dans la maladie localement avancée (pT3 /pT4), allant de 32 à 62%, et chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire (intervalle 52-70%) [127].

Les sites les plus probables pour la récurrence à distance sont les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie et les os.

Près de 90% de récurrence à distance apparaît dans les trois premières années après cystectomie radicale, principalement dans les deux premières années, bien que la récurrence tardive a été décrite après > 10 ans.

La médiane de survie des patients atteints de maladie progressive traités par une chimiothérapie à base de platine est 9-26 mois [128,129]

Dans notre série, la survie médiane chez les patients ayant eu une récurrence à distance et bénéficiant de la chimiothérapie palliative seule est de 21 mois.

Cependant, une survie plus longue (28-33% à cinq ans) a été rapportée chez des patients atteints d'une maladie métastatique minimale après un traitement multimodal, y compris métastasectomie [130,131].

## **3. La récurrence urétrale :**

L'incidence de nouvelles tumeurs urétrales après une cystectomie radicale est de 1,5- 6,0% chez les hommes, avec un intervalle moyen sans récurrence de 13.5-39.0 mois et la survie médiane de 28-38 mois, dont > 50% meurent de métastase.

Les tumeurs urétrales secondaires apparaissent principalement dans les trois premières années après la chirurgie.

Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence urétrale sont:

- Cystectomie pour tumeur de la vessie infiltrant le muscle
- La participation de la prostate
- Et une histoire de tumeur vésicale infiltrante et récurrente.

Chez les femmes, le principal facteur de risque est l'atteinte du col vésicale.

De nombreuses études ont démontré que le risque de récurrence urétrale après dérivation orthotopique (0,9 à 4,0%) est nettement inférieure après dérivation non orthotopique (06/04 à 11/01%).

Cependant, il y a un avantage significatif de la survie chez les hommes avec récurrence urétrale asymptomatique par rapport à la maladie symptomatique, donc le suivi de l'urètre masculin est indiqué chez les patients à risque de récurrence urétrale.

Le traitement dépend au stade local ; dans le CIS urétral l'instillation de BCG ont des taux de réussite de 83%.

En cas de maladie invasive, urérectomie doit être réalisée si l'urètre est le seul site de la récurrence, dans le cas contraire la chimiothérapie systémique est indiquée.

Dans notre série 8 cas ont eu une récurrence (39.1%) :

- 2 patients avaient une récurrence locale.
- 6 patients avaient une récurrence à distance.
- 2 patients avaient une récurrence locale et à distance

## **CONCLUSION**

Le cancer de vessie métastatique reste encore une maladie létale avec une légère amélioration des résultats depuis l'introduction de l'association de plusieurs molécules de la chimiothérapie à base de cisplatine.

Le rôle de la chirurgie et / ou d'autres thérapies de consolidation demeure discutable dans la gestion des patients atteints de tumeur de la vessie métastatique dans le cadre une approche multidisciplinaire.

Les résultats suggèrent une amélioration de la survie chez les patients présentant une tumeur de faible volume et après une réponse plus ou moins complète à la chimiothérapie.

Plusieurs études montrent que la résection chirurgicale est techniquement réalisable avec une morbidité acceptable et peut permettre un contrôle du cancer à long terme chez des patients bien sélectionnés.

Par ailleurs, la survie médiane globale dans notre série de 91 patients ayant une tumeur de la vessie métastatique était de 25 mois. Cependant, celle-ci été de 19 mois chez les patients qui avaient bénéficié de la chirurgie contre 28 mois chez les ceux qui ont fait la chimiothérapie palliative seule.

On a relevé que la survie globale était meilleure chez les patients bénéficiant d'une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie les deux premières années.

Cependant, la survie globale à 5 ans était meilleure chez les patients bénéficiant seulement d'une chimiothérapie palliative seule

## **RESUMES**

## **RESUME**

Le traitement chirurgical du carcinome urothélial de la vessie ou de ses métastases ne doit se concevoir que dans le cadre d'une approche multimodale afin de pouvoir garantir à nos patients les meilleures chances d'avoir des résultats optimaux en terme de survie et en terme de qualité de vie.

La chirurgie de réduction tumorale (ou chirurgie de consolidation) chez les patients métastatiques est de plus en plus considérée en urologie depuis les premiers travaux concernant le cancer du rein ou la néphrectomie est devenu la règle chez les patients métastatiques avant même d'entreprendre d'autres thérapies. Elle est identiquement utilisée, plus récemment, dans le cancer de la prostate.

Cependant, le rôle de la chirurgie dans le cancer de la vessie métastatique n'est pas encore établi dans la plupart des études rétrospectives non contrôlées. Aucun essai randomisé prospectif pertinent n'a été publié à ce sujet.

Au stade métastatique, la chimiothérapie systémique à base de platine est le traitement standard entraînant des taux de réponse initiale de 40-70%, mais une survie à long terme inférieure à 15% dans les 5 ans.

Le but de notre étude est l'évaluation de la place et de l'impact (en terme de survie globale et spécifique) de la cystectomie radicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire chez les patients et les patientes présentant un cancer de vessie avec des métastases ganglionnaires ou à distance (viscérale et/ou osseuse).

Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux services d'urologie du CHU HASSAN II de Fès, incluant les patients ayant été pris en charge pour des tumeurs métastatiques de la vessie entre janvier 2015 et septembre 2020 .

Les paramètres analysés étaient les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et le suivi chez les patients ayant un cancer de la vessie métastatique.

L'âge moyen des malades était de 60.9 ans avec une prédominance masculine (92%). La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 61 et 70 ans (50%). Le carcinome urothélial de la vessie était le plus représenté comme

type histologique. On a constaté que 42.85% des patients avaient un stade tumoral pT2, alors que 28,56% des patients avaient un stade tumoral pT3 et 16.67% avaient un stade tumoral PT4 selon la classification TNM de 2017.

Le bilan d'extension a reposé surtout sur l'examen clinique, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse en cas de douleurs osseuses.

Seulement 10 patients qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. 21 patients avaient bénéficié d'une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire et 70 patients ont eu une chimiothérapie palliative seule.

La cystectomie radicale a été complétée par un geste de curage ganglionnaire de type ilio-obturbateur bilatéral dans la majorité des cas (95,28%).

Les sites les plus fréquents pour la récurrence à distance étaient les poumons, les ganglions lymphatiques, les os et le foie.

Par ailleurs, la survie médiane globale dans notre série de 91 patients ayant une tumeur de vessie métastatique était de 25 mois. Cependant, celle-ci était de 19 mois chez les patients qui avaient bénéficié de la chirurgie contre 28 mois chez les ceux qui ont fait la chimiothérapie palliative.

On a relevé que la survie globale était meilleure chez les patients bénéficiant d'une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie des deux premières années.

Alors qu'à 5 ans la survie globale était meilleure chez les patients bénéficiant seulement d'une chimiothérapie palliative.

Cependant, faudrait-il être plus sélectif vis-à-vis du choix des patients candidats à une cystectomie radicale comme chirurgie lourde sur un terrain fragilisé par cette maladie devenant métastatique ?

Quelle est le véritable intérêt en termes de survie globale et spécifique du curage ganglionnaire dans ce contexte métastatique et quelle serait son étendue ?

Y aurait-il une place, dans l'avenir, à l'immunothérapie en adjuvant à une cystectomie radicale ?

***PLACE DE LA CYSTECTOMIE RADICALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TUMEURS MALIGNES DE VESSIE METASTATIQUES***

---

D'avantage d'études, avec des échantillons de patients plus larges, pourront contribuer à avoir une idée plus claire et pertinente à propos de la place de la cystectomie radicale chez le patient métastatique.

**ABSTRACT**

Tumor reduction surgery (or consolidation surgery) in metastatic patients is increasingly considered in urology since the first work on kidney cancer or nephrectomy has become the rule in metastatic patients even before starting to other therapies. It is identically used, more recently, in the cancer of the prostate.

However, the role of surgery in metastatic bladder cancer is not yet established in most retrospective uncontrolled studies. No relevant prospective randomized trial has been published on this subject.

In the metastatic stage, systemic platinum-based chemotherapy is the standard treatment resulting in initial response rates of 40-70%, but long-term survival of less than 15% within 5 years.

The aim of our study is to assess the place and impact (in terms of overall and specific survival) of radical cystectomy associated with perioperative chemotherapy in patients with bladder cancer with nodal or distant metastasis (visceral and / or bone).

This is a retrospective study conducted in the urology department of CHU HASSAN II in Fez, including patients who were treated for metastatic bladder tumors between January 2015 and September 2020.

The analyzed parameters were the epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and follow-up characteristics in patients with metastatic bladder cancer.

The mean age of the patients was 60.9 years with a predominance of men (92%). The most represented age group was between 61 and 70 years (50%). urothelial carcinoma of the bladder was the most represented histologic type. It was found that 42.85% of the patients had a pT2 tumor stage, while 28.56% of the patients had a pT3 tumor stage and 16.67% had a PT4 tumor stage according to the TNM classification of 2017.

The extension workup was based mainly on the clinical examination, thoraco-abdominal-pelvic CT scan and bone scintigraphy in case of bone pain.

Only 10 patients had received neoadjuvant chemotherapy.

21 patients had undergone radical cystectomy combined with perioperative chemotherapy and 70 patients had received palliative chemotherapy alone.

Radical cystectomy was completed by a bilateral ilio-obturator lymph node dissection in the majority of cases (95.28%).

The most common sites for distant recurrence were the lungs, lymph nodes, bones and liver.

Furthermore, the median overall survival in our series of 91 patients with metastatic bladder tumor was 25 months. However, this was 19 months in patients who had undergone surgery against 28 months in those who received palliative chemotherapy. Overall survival was found to be better in patients undergoing radical cystectomy combined with chemotherapy for the first two years.

While at 5 years, overall survival was better in patients receiving only palliative chemotherapy.

However, should we be more selective with regard to the choice of patients who are candidates for radical cystectomy as major surgery on a ground weakened by this disease becoming metastatic?

What is the real interest in terms of overall and specific survival of the cleaning? lymph node in this metastatic setting and what would be are extensive?

Would there be a place in the future for immunotherapy as an adjunct to radical cystectomy?

More studies, with larger patient samples, may help to gain a clearer and more relevant idea about the place of radical cystectomy in the metastatic patient

**Tableau 25. Classification des complications chirurgicales selon Clavien-  
Dindo**

| Grade     | Définition  | Exemples   |
|-----------|---|--|
| Grade I   | Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie. | Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient                      |
| Grade II  | Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I   | Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion |
| Grade III | Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.   |  |
| III a     | Sans anesthésie générale  | Ponction guidée radiologiquement   |
| IIIB      | Sous anesthésie générale  | Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause                        |
| Grade IV  | Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs  |  |
| Iva       | Défaillance d'un organe   | Dialyse  |
| IVb       | Défaillance multi-viscérale<br>Grade V  | Décès  |
| Suffixe d | Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)  |  |

**Tableau 26. Performance status de l'OMS**

| Activité   | Score |
|--|-------|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie  | 0     |
| Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail                                | 1     |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps | 2     |
| Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps                           | 3     |
| Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence                                    | 4     |

## **REFERENCES**

1. tangara S.  
Etude des tumeurs de vessie au service d'urologie du CHU Gabriel Touré.  
Thèse de médecine, Bamako 2008 P.84 N°143
2. M. Rouprêta,\*, y. Neuzilleta, A. Masson-Lecomtea, P. Colina, E. Compérata,  
F. Dubosqa,N. Houédéa, S. Larréa, G. Pignota, P. Puecha, M. Roumiguiéa, E.  
Xylinasa, A. Méjeana.  
Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la  
vessie  
Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, VogelzangNJ,Trump  
DL, et al.  
Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy  
alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;
3. Herr HW, Donat SM.  
Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic  
lymph node dissection and radical cystectomy. J Urol 2001;
4. AlfredWitjes, J., Lebret, T., Compérat, E.M. et al  
Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder  
Cancer. Eur Urol. 2017
5. Abufaraj M, et al.  
The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review.  
EurUrol (2017),
- 6- Cukier C.  
Extension lymphatique dans les cancers urologiques. Editions MASSON  
1990.
- 7- Benoit G, Giuiliano F.  
Anatomie chirurgicale et voies d'abords de la vessie - Editions techniques.  
EMC techniques chirurgicales -urologie-gynécologie.41160, 1991, 9p. Atlas  
d'anatomie Netter
- 8 - Rouvière H.  
Précis d'anatomie et de dissection.9ème édition, Edition MASSON.
- 9 - Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ.  
Campbell's Urology (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998

10 - Sjordahl G, et al.

A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res, 2012.

11 - Choi W, et al.

Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. Cancer Cell, 2014.

12 - Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.

WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs (4 th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.

13- Brierley JD., et al.,

TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford.

14- Simone Albisinni et al.

long-term analysis of oncologic outcomes after laparoscopic radical cystectomy in europe: results from a multicentric study of european association of urology. BJU International, Volume 115, Issue 6, pages 937–945, June 2015

15- Antoni S, et al.

Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol (2016).

16 - Christian D. Fankhauser and Hugh Mostafid

Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: nutrition and lifestyle (2017).

17- Richard E. Hautmann, Robert C. de Petriconi, Christina Pfeiffer, Bjoern G. Volkmer

Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients  
Original Research Article

European Urology, Volume 61, Issue 5, May 2012, Pages 1039-1047

18- Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Urol Oncol.

Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. 2012  
Mar;30

19- F.H. Sarkar (ed.),

Nutraceuticals and Cancer chapter 8 , DOI 10.1007/978-94-007-2630-7\_8, Springer

Science+Business Media B.V. 2012

20- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M.

EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update.

21-A Bencheikroun, H.A El Alj, H Essayegh, A Iken, Y Nouini, A Lachkar, L Benslimane, Z

Belahnech, Marzouk, M Faik

Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas  
Original

Research Article Annales d'Urologie, Volume 37, Issue 5, October 2003, Pages 279-283

22-V.B. Lokeshwar et al,

Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug  
Discovery and  
Development chapter 1,

23- Manoharan, Murugesan; Ayyathurai, Rajinikanth; Soloway, Mark S.  
Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of  
perioperative

and survival outcomes. BJU International vol. 104 issue 9 November 2009. p.  
1227-1232

24- Leuret T., Herve J.M., Yonneau L., Barre P., Lugagne P.M.

Étude de la survie après cystectomie pour cancer de vessie à propos de 504  
cas. ProgUrol  
2000;10:553-560.

25- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.

Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term  
results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;

26-Stojewski M :

Results of radical cystectomy for management of invasive bladder cancer with special reference to prognostic factors and quality of life depending on the type of urinary diversion.

27- Brennan .

The contribution of cigarette smoking to Bladder cancer in women (Pooled European in data)

Cancer causes and control. 2001;

28. Diao, T. Amath, B. Fall, P.A. Fall, M.J. Diémé, N.N. Steevy, et al.

Les cancers de vessie au Sénégal: particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques .Progrès en urologie (2008) ; 18: 445-448

29. A. Koffi; T. Kodjo; D. Tchin; M. A. Abdel-Kadre; N.K. Gado

Tumeurs de la vessie au Togo : aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé. Annales de pathologie (2010).

30. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C.

The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks.

31. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith

Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures.2012 Mar;30(2):

32 F.H. Sarkar (ed.),

Nutraceuticals and Cancer chapter 8 , DOI 10.1007/978-94-007-2630-7\_8, Springer

Science+Business Media B.V. 2012

33. Nicolau C, Bunesch L, Peri L, Salvador R, Corral JM, Mallofre C, et al.

Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer. Br J Radiol. 2011;84(1008):1091-9.

34 Stamatiou K, Papadoliopoulos I, Dahanis S, Zafiroopoulos G, Polizois K.

The accuracy of ultrasonography in the diagnosis of superficial bladder tumors in patients presenting with hematuria. Ann Saudi Med. 2009;29(2):134-7.

35. JOSLYN S. A. , KONETY B. R.  
Lymph node dissection and survival in bladder cancer.  
J Urol, 2002, 167 (Suppl 4): Abstract 1034.
- 36 Bensadik et al.  
La chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle.
- 37 Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al.  
Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. The Journal of urology.
- 38 E., et al Solsona:  
Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder:  
long-term follow up of a prospective study.. Urol., 1998 Jan., Vol. 159, pp. 95-99.
- 39 Kiraksi Z. ,Algaba F. , Muschter R. :  
Bladder cancer : epidemiology , staging and grading Urology 2005, Dec. 66 (supp.) : 4-34
- 40-Rouprêt M, et al.  
Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. Prog Urol (2018),
41. Horn T, Zahel T, Adt N, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al.  
Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. Urol Int 2016;
42. Chakiba C, Cornelis F, Descat E, Gross-Goupil M, Sargos P, Roubaud G, et al.  
Dynamic contrast enhanced MRI-derived parameters are potential biomarkers of therapeutic response in bladder carcinoma. Eur J Radiol 2015;
43. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJG.  
Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clin Radiol

44. C. Roy , S. Tetekpor

Imagerie dans l'étude des metastases ganglionnaire des tumeurs génito-urinaires

pelviennes de l'adulte

EMC (2006) 34-624 : 1-20

45. Roy C, TUCHMANN, GUTHS, SAUSSINE.

Pathologie de la vessie performance et limites des méthodes d'urgence  
Programme

Urologique 2002 : 12 : 833-856

46- Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J,  
Jha G, et al.

The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. World J Urol 2016

47. Lu Y-Y, Chen J-H, Liang J-A, Wang H-Y, Lin C-C, Lin W-Y, et al.

Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2012;

48. Witjes JA, Lebet T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al.

Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2017;

49. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al.

Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-Step meta-analysis. Oncologist 2016;21:708—15,

50. Lavery HJ, Stensland KD, Niegisch G, Albers P, Droller MJ

Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. J Urol 2014

51. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al.

Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;

52. Rouprêt M, et al.

Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. Prog Urol (2018),

53. Ho PL, Willis DL, Patil J, et al.

Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Urol Oncol 2016

54. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW, et al.

Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. Urology 2014

55. Stenzl A, Cowan NC, et al.

Guidelines on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic. EAU guidelines office.

2008 March, 1-59.

56. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG.

Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999;17(10):3173- 81.

57. Sternberg CN, Vogelzang J.

Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2003;46:S105-15.

58. Casey M.

How I treat invasive bladder carcinoma. Prog Clin Biol Res 1984;162B:231-5.

59. Guzzo TJ, Rogers CG, Deng CY, Bivalacqua TJ, Palapattu GS, Bastian PJ, Eisenberger MA,

Schoenberg MP, Gonzalgo ML.

Outcomes of patients after aborted radical cystectomy for intraoperative findings of metastatic disease. BJU Int. 2008 Aug 22. [Epub ahead of print].

60. Coptcoat MJ, Oliver RT.  
The role of surgery in the multimodality treatment of bladder cancer.  
Cancer Surv 1998
61. Dreicer R.  
Locally advanced and metastatic bladder cancer. Curr Treat Options Oncol  
2001
62. Seisen, T., Sun, M., Leow, J.J. et al.  
Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial  
carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the  
National Cancer Data Base.
63. Nieuwenhuijzen, J.A., Bex, A., Meinhardt, W. et al.  
Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for  
histologically proven lymph node positive bladder cancer. J Urol. 2005;
64. Herr, H.W., Donat, S.M., and Bajorin, D.F.  
Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally  
metastatic bladder cancer. J Urol. 2001
65. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP,  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bladder Cancer Surgical Trials G.A  
randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. N Engl  
J Med 2014.
66. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebet T, et al.  
EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer:  
summary of the 2013 guidelines. EurUrol 2014.
67. Hani Nour; Omar Abdelrazak; Mohamed Wishahy; Seif Elkatib; Henry Botto  
Prostate-sparing cystectomy: Potential functional advantages and objective  
oncological risks; a case series and review(2011).
68. 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
69. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd-El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghonheim

Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study—a single center experience. J Urol

70. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H et al.

Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 171:139–144

71. Wright JL, Lin DW, Porter MP.

The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer 2008

72. Rink M, Hansen J, Cha E, Shariat SF et al.

(2013) Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy

73. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W .

Does extended pelvic lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int 93:64–66

74. Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al.

Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy.

BJU Int 2016;

75. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A.

Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit Urology 2005

76. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al.

Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int 2006.

77. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al.

Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications, and functional results of four different diversions. Eur Urol 2008;

78. Benson MC, Olsson CA.  
Continent urinary diversions. *Urol Clin North Am* 1999;26:125-47..
79. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E et al. (2001)  
Long-time experience with the Kockileal reservoir for continent urinary diversion.  
*Eur Urol* 40:632-40
80. Devon C. Snow et al.  
Robotic and Laparoscopic Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Long-term Oncologic Outcomes 2013 Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association of Urology.
- 81 Simone Albisinni et al.  
long-term analysis of oncologic outcomes after laparoscopic radical cystectomy in europe: results from a multicentric study of eau-section of uro-technology1  
*BJU International*, Volume 115, Issue 6, pages 937-945, June 2015
82. Jian Huang<sup>1</sup>, , Tianxin Lin<sup>1</sup>, Hao Liu, Kewei Xu, Caixia Zhang, Chun Jiang, Hai Huang,  
Yousheng Yao, Zhenghui Guo, Wenlian Xie  
Laparoscopic Radical Cystectomy with Orthotopic Ileal Neobladder for Bladder Cancer: Oncologic Results of 171 Cases With a Median 3-Year Follow-up  
*European Urology* Volume 58, Issue 3, September 2010, Pages 442-449
83. N. Brichart, O. Haillet  
Curages ganglionnaires dans les cancers de prostate et de vessie : Technique et indications .Vol. 20 - Septembre 2010 - N° 3 *Progres en Urologie - FMC*
84. JOSLYN S. A. , KONETY B. R.  
Lymph node dissection and survival in bladder cancer.  
*J Urol*, 2002, 167 (Suppl 4): Abstract 1034.

85.M. ZERBIB ; O. BOUCHOT

Résultats des cystectomies totales : D. Envahissement ganglionnaire pN+ et cystectomie

totale Progrès en Urologie (2002),

86,M. Buscarin ; Y. Josephson ; P. Stein

Lymphadenectomy in Bladder Cancer: A Review Urol Int 2007;79:191-199

87.H. HERR, CH. LEE, S. CHANG

standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report journal of urology vol. 171

88. 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

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE.

Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 2005.

89.Heidenreich, A., Wilop, S., Pinkawa, M., Porres, D., and Pfister, D.

Surgical resection of urological tumor metastases following medical treatment. DtschArztebl, Int. 2012.

90.Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt

EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update.

91.Lebret T., Herve J.M., Yonneau L., Barre P., Lugagne P.M.

Étude de la survie après cystectomie pour cancer de vessie à propos de 504 cas.

ProgUrol

2000;

92.Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al.

Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications, and functional results of four different diversions.

EurUrol 2008;

93. Benson MC, Olsson CA.

Continent urinary diversions. UrolClinNorth Am1999;26:125-47.

94. Kiraksi Z, Algaba F, Muschter R. :

Bladder cancer : epidemiology , staging and grading Urology 2005, Dec.

95. Kalble T, et al.

Induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. UrolRes, 1995.

96. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG et al: Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000;

97. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G,

Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;

98. Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H and Donat SM:

Does body mass index affect survival of patients undergoing radical or partial cystectomy for bladder cancer? J Urol 2005;

99. Simone Albisinni, Jens Rassweiler, Clement-Claude Abbou, Xavier Cathelineau,4

Piotr Chlosta, Laurent Foisson, Franco Gaboardi, Peter Rimington,

long-term analysis of oncologic outcomes after laparoscopic radical cystectomy in europe: results from a multicentric study of european section of uro-technology1 BJU International, Volume 115, Issue 6, pages 937-945, June 2015

100. Hayn MH1, Hellenthal NJ, Seixas-Mikelus SA, Mansour AM, Stegemann A, Hussain A, Guru KA.

Is patient outcome compromised during the initial experience with robot-assisted radical cystectomy? Results of 164 consecutive cases.

101 Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;

102 Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fosså SD, Agerbæk M, et al.

Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;

**103.** Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al.

Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;

104. Otto T, Börgermann C, Krege S, et al.

Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/pN1-2,M0). A phase III study. *Eur Urol* 2001

105. Freiha F, Reese J, Torti FM.

A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer.

*J Urol* 1996

106. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al.

Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Clin Oncol* 1999;

107. Sonpavde G, Galsky MD, Bellmunt J. A new approach to second-line therapy for urothelial cancer? *Lancet Oncol* 2013;
108. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fosså SD et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006,
109. Als AB, Sengeløv L, von der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2008;
110. 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;
111. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate /carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;
112. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;
113. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;
114. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;

**115.** Rouprêt M, et al.

Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. Prog Urol (2018)

**116.** O'Donnell, P.H., et al.

Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB

study. J Clin Oncol 2015.

**117.** Powles, T., et al.

MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer.

Nature, 2014.

**118.** von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al.

Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin,

with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder

cancer. J Clin Oncol 2005;

**119.** Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, et al.

Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU : diagnostic, traitement

et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme. Prog Urol 2013

**120.** Sharma, P., et al.

Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 312

**121.** Diaz D.A, et al.

Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis.

Clin Genitour in Cancer 2015.

**122.** Granfors T., et al.

Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for

patients with invasive bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2009.

**123.** Slack NH, Bross ID, Prout GR Jr.

Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;

**124.** Smith J.A, et al.

Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study.

*J Urol* 1997.

**125.** Cagiannos, I., et al.

Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009.

**126.** Bekku, K., et al.

Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110

**127.** Lehmann, J., et al.

Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009.

**128.** Huguet, J.

Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013.

**129.** Varol, C., et al.

Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*, 2004.

**130.** Witjes, A.J., et al.

Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2017.

131.Sternberg, C.N., et al.

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.