

Traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de la vessie invasif

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Juillet 2011

Direction québécoise du
cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments – établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2011

Bibliothèque et Archives Canada, 2011

ISBN : 978-2-550-62550-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2011

Le guide *Traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de la vessie invasif* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS)

Docteur Wassim Kassouf, urologue, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Docteur Louis Lacombe, urologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Docteur Marc Lalancette, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS)

Révision externe

Docteur Frédéric Pouliot, urologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Docteur Denis Soulières, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Docteur Simon Tanguay, urologue, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Docteur Daniel Taussky, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique en oncologie

Exécutif :	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Monsieur Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CSSS Drummond) (jusqu'au 31 mars 2011) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise du cancer (MSSS)
Membres :	Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Nicole Déry, coordonnatrice scientifique, représentante de la Direction scientifique de l'inscription du médicament, INESSS Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de la Direction de l'ETMIS, INESSS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

RÉSUMÉ

La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que, en 2011, 2 480 nouveaux cas de cancer de la vessie seront diagnostiqués au Québec et 440 décès seront enregistrés. Le cancer de la vessie est diagnostiqué environ trois fois plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes, et 80 % de tous les cancers de la vessie surviennent dans la population âgée de 60 ans ou plus. Environ 90 % des cancers de la vessie présentent une histologie à cellules transitionnelles, les autres cancers étant d'origine non urothéliale ou mésoenchymateuse.

Environ 20 % à 40 % des patients présentent d'emblée un cancer invasif (stades II, III et IV non métastatique) ou vont le voir se développer à la suite d'un cancer superficiel. S'ils ne sont pas traités, plus de 85 % des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif vont décéder dans les deux ans suivant le diagnostic. Le traitement standard du cancer de la vessie invasif est la cystectomie radicale, bien qu'une radiothérapie radicale ou une stratégie de préservation de la vessie puissent également être offertes à certains patients. Malgré le fait qu'un traitement local permette un bon contrôle initial de la maladie, un nombre élevé de patients présentent une récurrence et en décèdent. Afin de tenter de prolonger la survie de ces patients, de nouvelles avenues thérapeutiques complémentaires au traitement radical, incluant la chimiothérapie et la radiothérapie péri-opératoires, peuvent être envisagées.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 1985 à février 2011, inclusivement, a été effectuée dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés dont les patients présentaient en majorité un cancer à cellules transitionnelles. Les études rétrospectives, celles portant sur le traitement du cancer de la vessie superficiel ou métastatique, celles évaluant l'efficacité d'un traitement local seul et celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

Trente-quatre (34) publications rapportant les résultats de 20 études randomisées de phase III et de 6 méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de la vessie invasif ont satisfait aux critères de sélection du présent guide. La littérature retenue a permis de démontrer qu'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine confère un avantage de survie globale modeste, mais significatif, comparativement au traitement local seul. Au contraire, bien qu'un certain avantage d'une chimiothérapie adjuvante ait été observé dans les études répertoriées, leur faiblesse méthodologique ne permet pas de recommander l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante comme traitement standard. De même, l'efficacité d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie en contexte néoadjuvant ou adjuvant n'a pas été démontrée.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) Qu'une chimiothérapie néoadjuvante soit considérée chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif de stade clinique T2 à T4, avec ou sans atteinte ganglionnaire locorégionale non extensive et présentant une bonne classe fonctionnelle (ECOG de 0 à 2), dans l'optique d'un gain de survie statistiquement significatif (grade de recommandation A) ;
- 2) Qu'une chimiothérapie adjuvante puisse être envisagée chez certains patients atteints d'un cancer de la vessie invasif de stade clinique T2 à T4, avec ou sans atteinte ganglionnaire locorégionale non extensive et présentant une bonne classe fonctionnelle (ECOG de 0 à 2), dans l'optique d'un gain de survie probable mais incertain (grade de recommandation C) ;

- 3) Qu'une combinaison à base de cisplatine soit utilisée lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante est considérée (grade de recommandation A) ;
- 4) Qu'une radiothérapie ou chimioradiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ne soit pas considérée pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la vessie invasif en dehors d'un contexte de recherche clinique (grade de recommandation D).

SUMMARY

The Canadian Cancer Society and the National Cancer Institute of Canada estimate that in 2011, 2,480 new bladder cancer cases will be diagnosed in Québec and 440 deaths will be reported. Bladder cancer is diagnosed about three times more often in males than in females, and 80% of all bladder cancers occur in patients aged 60 or older. About 90% of bladder cancers present transitional cell histology, with the balance being non-urothelial or mesenchymal in origin.

About 20% to 40% of patients present with an invasive cancer at diagnosis (stages II, III, and IV non-metastatic) or see it arise following a superficial cancer. If they are not treated, more than 85% of patients suffering from invasive bladder cancer will die within two years of diagnosis. The standard treatment for invasive bladder cancer is radical cystectomy, although radical radiation therapy or a bladder-conserving strategy can be offered to certain patients. Though local treatment allows good initial control of the disease, an elevated number of these patients fatally relapse. In order to prolong these patients' survival, new therapeutic avenues complementary to radical treatment, including perioperative chemotherapy and radiation therapy, can be considered.

A review of the scientific literature from January 1985 to February 2011 inclusively was carried out using the *PubMed* search tool. The search was limited to prospective studies of patients a majority of whom presented transitional cell cancers. Retrospective studies, those dealing with superficial or metastatic bladder cancer, those evaluating the efficacy of local treatment alone, and economic studies were not included. Abstracts presented at major international conferences were also consulted, as were websites of organizations performing systematic reviews, expert-issued clinical guidelines and consensus.

Thirty-four (34) publications reporting the results of 20 randomized phase III studies and 6 meta-analyses on the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant treatment of invasive bladder cancer met the selection criteria for this guide. The literature selected demonstrated that cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy provides a modest but significant global survival advantage compared to local treatment alone. Conversely, while a certain advantage from adjuvant chemotherapy was observed in the selected studies, their methodological weaknesses do not allow a recommendation to be made for adjuvant chemotherapy as a standard treatment. Likewise, the efficacy of radiation therapy or chemoradiotherapy in a neoadjuvant or adjuvant context was not demonstrated.

Considering the evidence available to date, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends:

- 1) That neoadjuvant chemotherapy be considered in patients with invasive bladder cancer of clinical stage T2 to T4, with or without non-extensive local-regional lymph node involvement and with a good performance status (ECOG 0-2), with a view to a statistically significant improvement in survival (grade A recommendation);
- 2) That adjuvant chemotherapy may be considered in certain patients with invasive bladder cancer of clinical stage T2 to T4, with or without non-extensive local-regional lymph node involvement and with a good performance status (ECOG 0-2), with a view to possible but uncertain improvement in survival (grade C recommendation);
- 3) That when neoadjuvant or adjuvant chemotherapy is considered, a cisplatin-based combination be used (grade A recommendation);
- 4) That neoadjuvant or adjuvant radiation therapy or chemoradiotherapy not be considered for treatment of patients with invasive bladder cancer outside a clinical trial (grade D recommendation).

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer l'efficacité de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chimioradiothérapie, en contexte néoadjuvant et adjuvant, comparativement au traitement local seul (cystectomie ou radiothérapie radicale) chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif ou localement avancé non métastatique et résécable (stades T2-T4a, N0-N+, M0).

2. INTRODUCTION

Le cancer de la vessie représente le sixième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la huitième plus importante cause de décès par cancer au Canada. La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que, en 2011, 2 480 nouveaux cas de cancer de la vessie seront diagnostiqués au Québec (7 200 cas au Canada) et 440 décès seront enregistrés (1 850 décès au Canada) [1].

Le cancer de la vessie est diagnostiqué environ trois fois plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes, et 80 % de tous les cancers de la vessie surviennent dans la population âgée de 60 ans ou plus. L'incidence de ce type de cancer est associée à des facteurs environnementaux, tels que la cigarette et l'exposition à certains produits chimiques (p. ex. : aniline, cyclophosphamide). La cystoscopie constitue la méthode diagnostique privilégiée, accompagnée d'une biopsie excisionnelle ou d'une résection transurétrale lorsqu'une lésion est détectée. Environ 90 % des cancers de la vessie présentent une histologie à cellules transitionnelles, les autres cancers étant d'origine non urothéliale (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites cellules) ou mésoenchymateuse [2].

Une fois le cancer diagnostiqué, son stade est déterminé en fonction de la classification TNM (*tumor-node-metastasis*) de l'*American Joint Committee on Cancer* et de l'Union internationale contre le cancer (voir l'Annexe I). La survie des patients atteints d'un cancer de la vessie est dépendante du stade de la maladie. Selon les données du *National Cancer Institute*, la survie à 5 ans est évaluée à 88 % pour les cancers de stade I, à 63 % pour les cancers de stade II, à 46 % pour les cancers de stade III et à 15 % pour les cancers de stade IV [3].

On distingue également le stade clinique du stade pathologique. Le stade clinique est déterminé grâce aux observations issues d'une combinaison d'examen qui peuvent inclure la cystoscopie, la palpation bi-manuelle sous anesthésie générale, la biopsie, le pyélo-scan, l'échographie, la radiographie thoracique et la tomodensitométrie. Le stade clinique est toutefois sous-estimé pour environ 30 % à 50 % des patients [4]. Le stade pathologique est quant à lui déterminé à la suite de la résection de la vessie et des ganglions avoisinants.

La stratégie thérapeutique est établie en fonction du stade de la maladie. Au diagnostic, environ 70 % des patients présentent un cancer de la vessie superficiel (stade Ta, Tis ou T1). Pour ces patients, les options de traitement disponibles incluent une résection transurétrale associée ou non à une thérapie adjuvante intravésicale à base du bacille Calmette-Guérin, à une chimiothérapie telle que la mitomycine C, ou à une immunothérapie tel que l'interféron, ou encore une thérapie plus agressive comme la cystectomie chez les patients présentant un cancer de haut grade [5].

Bien que la majorité des patients atteints d'un cancer de la vessie présentent une maladie superficielle, environ 20 % à 40 % présentent une maladie plus avancée ou en progression après le traitement d'un cancer superficiel. S'ils ne sont pas traités, plus de 85 % des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif vont décéder dans les deux ans suivant le diagnostic [5]. Le traitement classique du cancer invasif est la cystectomie radicale, qui consiste en la résection de la vessie, des ganglions pelviens régionaux et

des uretères distaux. La cystectomie radicale devrait également inclure la résection de la prostate, des vésicules séminales et de l'urètre proximale chez l'homme et de l'urètre, de l'utérus, des trompes de Fallope, de la paroi vaginale antérieure et du fascia environnant chez la femme. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à la chirurgie, la radiothérapie radicale peut être envisagée. Une méta-analyse de trois essais randomisés comparant l'efficacité de la cystectomie et de la radiothérapie radicales a montré un taux de survie globale à 5 ans de 36 % et de 20 %, respectivement [6]. Il est à noter qu'à la sélection des patients, le stade de la maladie n'a pas été déterminé de la même façon chez ceux ayant bénéficié d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Une récente analyse rétrospective d'une cohorte de 458 patients atteints d'un cancer de la vessie invasif n'a démontré aucune différence significative de la survie globale à 10 ans chez les patients ayant bénéficié d'une cystectomie ou d'une radiothérapie radicale (24 % contre 22 %) [7]. On note également un intérêt croissant dans la littérature pour les stratégies de préservation de la vessie, qui consistent notamment en une résection transurétrale combinée à une chimioradiothérapie [8].

Malgré le fait qu'un traitement local permette un bon contrôle initial du cancer de la vessie invasif, un nombre élevé de patients présentent tout de même une récurrence et en décèdent. À cet effet, une étude rétrospective de 1 054 patients publiée en 2001 a démontré qu'à la suite d'une cystectomie radicale, les probabilités de survie sans récurrence et de survie globale à 5 ans sont évaluées respectivement à 80 % et à 74 % pour les tumeurs confinées à la vessie (stades T0-T3a), ainsi qu'à 46 % et à 37 % pour les tumeurs extra-vésicales (stades T3b et T4)¹. Chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire, les probabilités sont de 35 % et de 31 %, respectivement. Parmi les patients ayant présenté une récurrence, 75 % ont développé une récurrence à distance et 25 %, une récurrence locale confinée à la région pelvienne ; la proportion des patients chez qui s'étaient développées des récurrences locale et à distance n'était pas indiquée [9]. Afin de tenter de prolonger la survie des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif, de nouvelles avenues thérapeutiques complémentaires à la cystectomie ou à la radiothérapie radicale ont été recherchées.

Par ailleurs, les études réalisées en contexte métastatique ont démontré que les tumeurs urothéliales répondent à la chimiothérapie et que l'utilisation d'une combinaison de chimiothérapie comme le M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et, dans les études plus récentes, la gemcitabine et la cisplatine, permettent de prolonger la survie globale médiane [10]. De plus, une étude de phase III randomisée a démontré que 13 % à 15 % des patients étaient toujours en vie cinq ans après avoir bénéficié de cette modalité thérapeutique [11]. Ces résultats encourageants ont conduit à considérer l'utilisation de thérapie néoadjuvante ou adjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif ou localement avancé non métastatique et résecable.

En contexte de maladie non métastatique, la chimiothérapie est offerte en complémentarité du traitement local et peut être administrée en néoadjuvant ou en adjuvant. Les objectifs d'un traitement néoadjuvant consistent à éradiquer les micro-métastases potentielles, à réduire la taille de la tumeur, à diminuer le risque d'implantation de cellules tumorales en circulation au moment de la chirurgie et, ultimement, à améliorer la survie [4]. Les avantages de cette modalité thérapeutique sont nombreux. La thérapie peut être initiée très tôt dans l'évolution de la maladie, alors que la charge de la maladie est minimale. Le traitement est généralement mieux toléré avant qu'après la chirurgie, donc des doses et un nombre de cycles plus élevés peuvent être administrés. La réponse à la chimiothérapie peut être évaluée au moment de la chirurgie et, dans certains cas, la tumeur peut régresser en réponse au traitement, ce qui facilite la procédure chirurgicale. Une des limites du traitement néoadjuvant est que le stade de la tumeur est déterminé par l'examen clinique, qui différerait du stade pathologique dans au moins 30 %

¹La classification du TNM de 1987 a été utilisée pour le stade pathologique de la tumeur primaire et des ganglions.

des cas [12]. Il en résulte que la sélection des patients admissibles au traitement néoadjuvant est imprécise. De plus, l'administration de chimiothérapie néoadjuvante chez les patients qui ne répondent pas à ce traitement retarde inutilement la chirurgie [12, 13].

Lorsqu'un traitement adjuvant est considéré, la cystectomie radicale peut être effectuée sans délai. La disponibilité du stade pathologique permet de sélectionner uniquement les patients présentant un risque élevé de récurrence, lesquels pourraient être les plus susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante. Par contre, avec cette stratégie thérapeutique, la vessie ne peut être préservée et l'accent est mis sur le traitement de la tumeur primaire, retardant l'initiation du traitement systémique s'attaquant aux métastases potentielles. La réponse au traitement adjuvant ne peut être facilement évaluée. Enfin, les patients peuvent présenter certaines morbidités à la suite de la chirurgie et, ainsi, moins bien tolérer les toxicités d'une chimiothérapie adjuvante [12, 13].

Comparativement à d'autres sièges tumoraux pour lesquels des algorithmes de traitement sont clairement définis, la prise en charge du cancer de la vessie, et plus particulièrement le choix d'administrer ou non une thérapie néoadjuvante ou adjuvante, varie considérablement. Une étude rétrospective de plus de 7 000 patients traités pour un cancer de la vessie de stade III aux États-Unis entre 1998 et 2003 a démontré que seulement 1,2 % d'entre eux avaient bénéficié d'un traitement néoadjuvant et que 10,4 % avaient reçu un traitement adjuvant associés à une chirurgie. Les autres modalités thérapeutiques incluaient une chirurgie seule (77,2 %), une combinaison de radiothérapie, de chimiothérapie et de chirurgie (2,9 %), une chirurgie combinée à une radiothérapie (2,0 %), une radiothérapie seule (1,9 %), une chimiothérapie seule (1,0 %) et une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie (1,0 %) [14]. Une récente étude rétrospective américaine réalisée chez plus de 40 000 patients traités pour un cancer de la vessie de stades II à IV entre 2003 et 2007 a démontré que la proportion des patients ayant bénéficié d'une cystectomie (42,9 %) ou d'une radiothérapie (16,6 %) radicales est demeurée stable avec le temps tandis que celle des patients ayant reçu une chimiothérapie a augmenté de 27,0 % en 2003 à 34,5 % en 2007 en raison d'une augmentation de l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante et de la chimiothérapie sans chirurgie [15]. Une étude réalisée en Alberta chez des patients atteints d'un cancer de la vessie avec envahissement musculaire a démontré un taux de référence à un oncologue médical pour une chimiothérapie néoadjuvante de 2,3 % et un taux d'administration de chimiothérapie de 0,8 %. À la suite de la publication d'un guide de pratique favorisant la chimiothérapie néoadjuvante, ces taux ont respectivement grimpé à 23,4 % et à 14,0 % ($p < 0,01$), mais sont tout de même demeurés faibles [16].

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant à base de chimiothérapie, de radiothérapie ou de chimioradiothérapie, en complément du traitement local, chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif ou localement avancé non métastatique et résécable. Les études de conversion évaluant la capacité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie à réduire le stade d'une tumeur initialement non résécable afin de la rendre résécable ainsi que les études de préservation de la vessie n'ont pas été considérées.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *urinary bladder neoplasm (MeSH)*, *bladder cancer*, *neoadjuvant therapy (MeSH)*, *radiotherapy*, *adjuvant (MeSH)*, *chemotherapy*, *adjuvant (MeSH)*, *chemotherapy* et *radiotherapy* dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés de phase III et aux méta-analyses publiés en anglais ou en français. La période couverte s'est étendue de janvier 1985 à février 2011, inclusivement. Seules les études portant sur le cancer de la vessie invasif ou localement avancé évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant ont été répertoriées. Les études à caractère économique, celles portant sur le traitement du cancer de la vessie superficiel ou métastatique et celles évaluant l'efficacité d'un traitement local seul (cystectomie ou radiothérapie radicale) n'ont pas été retenues. De plus, seules les études dont les patients présentaient en majorité un cancer à cellules transitionnelles ont été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2008 à 2010), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2008 à 2010) et de l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO, 2009 et 2010) ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ESMO, *Cancer Care Ontario* (CCO), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), l'*Alberta Health Services*, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et l'Association européenne d'urologie (AEU). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). En ce qui concerne les abrégés de communication, le niveau des données probantes ne peut être déterminé, puisque certaines des informations requises pour juger de la qualité de l'étude ne sont pas disponibles. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier 34 publications rapportant les résultats de 20 études randomisées de phase III et de 6 méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de la vessie invasif. De plus, trois abrégés de communication ont été répertoriés. Plus spécifiquement :

- neuf études originales [17-24], trois méta-analyses [25-27] et quatre mises à jour [28-31] ont évalué une chimiothérapie néoadjuvante ;
- six études originales [32-37], deux méta-analyses [38, 39], trois mises à jour [40-42] et deux abrégés [43, 44] ont évalué une chimiothérapie adjuvante ;
- deux études originales [45, 46] et une mise à jour [47] ont évalué une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante ;
- une étude originale [48] et une méta-analyse [49] ont évalué une radiothérapie néoadjuvante ;
- aucune étude évaluant une radiothérapie adjuvante n'a été répertoriée ;
- deux études originales [50, 51] et un abrégé [52] ont évalué une chimioradiothérapie néoadjuvante ;
- aucune étude évaluant une chimioradiothérapie adjuvante n'a été répertoriée.

Dix guides de pratique clinique [13, 53-61], quatre revues systématiques [62-65] et deux consensus d'experts [12, 66] ont également été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description des études retenues, qui sont regroupées en fonction du type de traitement évalué (chimiothérapie, radiothérapie ou chimioradiothérapie, en contexte néoadjuvant ou adjuvant). Dans chaque sous-section, les études sont présentées par ordre chronologique et sont suivies des méta-analyses. Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats ont été présentées dans le texte.

4.1.1. Chimiothérapie néoadjuvante

4.1.1.1. Études de phase III

Martinez-Piñero et al. ont publié en 1990 les résultats de l'analyse intérimaire de l'étude de phase III multicentrique du groupe espagnol *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico* (CUETO) après un suivi médian de 24,5 mois (données probantes de niveau II) [17]. L'objectif principal consistait à comparer la survie à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une cystectomie radicale ou d'une cystectomie radicale seule chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stades T2 à T4a non métastatique (M0), avec ou sans atteinte ganglionnaire (NX-N2). Le traitement néoadjuvant consistait en l'administration d'une dose de 100 mg/m² de cisplatine au jour 1 d'un cycle de 21 jours, pour 3 cycles. La cystectomie radicale était effectuée entre trois et quatre semaines suivant le dernier traitement de chimiothérapie.

Entre janvier 1984 et avril 1989, 121 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la cystectomie radicale (n = 61) ou à la cystectomie radicale seule (n = 60). De ce nombre, respectivement 52 et 56 patients ont reçu un traitement complet. Un total de 30 patients, également répartis dans les deux groupes, ont été exclus des analyses de survie pour diverses raisons (tumeur non résécable, décès suivant la progression de la maladie en cours de

chimiothérapie ou dans les trois mois suivant la cystectomie radicale). Seuls les résultats relatifs à la cohorte entière (n = 121) sont présentés dans ce guide.

Une réponse objective a été obtenue chez 44,2 % (23/52) des patients ayant bénéficié de la combinaison chimiothérapie néoadjuvante et cystectomie radicale et chez 21,4 % (12/56) des patients ayant bénéficié d'une cystectomie radicale seule. Le taux de réponse complète² s'est respectivement chiffré à 17,3 % et à 7,1 %, et le taux de réponse partielle³, à 26,9 % et à 14,2 %. Le taux de survie globale a été évalué à 57,3 % à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à la cystectomie radicale et à 56,6 % à la suite de la cystectomie radicale seule. Des effets indésirables ont été observés chez tous les patients qui ont complété les trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante (n = 55). La toxicité a été principalement d'ordre gastro-intestinal et n'a nécessité l'arrêt du traitement dans aucun cas. L'administration de cisplatine n'a pas influencé l'incidence de morbidité ou de mortalité postopératoire.

Martinez-Piñero et al. ont publié en 1995 la mise à jour des résultats après un suivi médian de 78,2 mois (données probantes de niveau II) [28]. Dans leurs analyses, les auteurs ont considéré tous les patients recrutés (n = 122). Le taux de survie globale a été de 35,5 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et à la cystectomie radicale et de 37,3 % chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule (p = 0,9463). Le délai moyen avant le décès n'a pas été statistiquement différent entre les groupes (34,2 contre 23 mois, p = 0,1349). Parmi le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, la survie globale a été significativement meilleure pour les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au traitement que pour ceux sans réponse (p = 0,0142). La mortalité liée au cancer s'est chiffrée à 41,8 % à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à la cystectomie radicale comparativement à 35 % à la suite de la cystectomie radicale seule. Des taux respectifs de récurrence locale de 21,9 % et de 15 % et de récurrence à distance de 17 % et de 20 % ont également été observés dans les deux groupes. Le délai moyen avant la récurrence a été plus long chez les patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante (30,3 contre 13,1 mois, p = 0,0298).

Wallace et al. ont publié en 1991 les résultats après un suivi médian de 16 mois de l'étude de phase III multicentrique du groupe *Australian Bladder Cancer Study Group* (ABCSG) (données probantes de niveau II) [18]. L'objectif principal était de comparer la survie globale à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une radiothérapie radicale ou d'une radiothérapie radicale seule chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stades T2 à T4 non métastatique (M0). Le traitement néoadjuvant consistait en l'administration d'une dose de 100 mg/m² de cisplatine au jour 1 d'un cycle de 21 jours, pour 2 cycles. Le traitement de 6 semaines de radiothérapie radicale était amorcé environ 10 jours suivant le dernier traitement de chimiothérapie, et consistait en une dose totale de 45 à 50 Gy administrée à toute la région pelvienne en fractions de 2 Gy, suivie d'une dose supplémentaire de 10 à 15 Gy dirigée à la vessie.

Le devis de l'étude prévoyait le recrutement de 320 patients pour permettre de détecter une différence de survie à 5 ans de l'ordre de 20 % ou plus. Entre février 1985 et février 1988, seulement 96 patients ont été recrutés et assignés à recevoir la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale (n = 42) ou la radiothérapie radicale seule (n = 54). Les patients atteints d'un cancer de stade T2 ont été inclus uniquement à partir de juillet 1986, résultant en une surreprésentation des cancers de stade T3 dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante comparativement au groupe contrôle (p = 0,05). Parmi les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, 88 % ont reçu 2 cycles complets. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au risque de mortalité entre les

²Absence de tumeur à la chirurgie.

³Régression de la tumeur à un stade pTis, pTa ou pT1 à la chirurgie.

deux groupes (rapport de cotes [*odds ratio*] = 1,36 [IC 95 % : 0,72-2,21], $p = 0,41$). La survie globale médiane a été évaluée à 15 mois à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale et à 22 mois à la suite de la radiothérapie radicale seule. Le taux de survie globale à 3 ans a été estimé à 38 % et à 41 %, respectivement.

Wallace et al. ont également présenté, dans leur publication de 1991, les résultats après un suivi médian de 16 mois de l'étude de phase III multicentrique du groupe *West Midlands Urological Research Group* (WMURG) (données probantes de niveau II) [18]. L'objectif principal était le même que celui de l'étude du groupe australien ABCSG, soit de comparer la survie globale à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une radiothérapie radicale ou d'une radiothérapie radicale seule chez des patients présentant un cancer de la vessie de stades T2 à T4 non métastatique (M0). La chimiothérapie néoadjuvante consistait en l'administration d'une dose 100 mg/m² de cisplatine au jour 1 d'un cycle de 21 jours, pour 3 cycles. La radiothérapie radicale était amorcée au plus 3 semaines suivant le dernier traitement de chimiothérapie et consistait en une dose totale de 65 Gy de la zone pelvienne en 30 fractions quotidiennes sur 6 semaines.

Le devis de l'étude prévoyait le recrutement de 250 patients. Entre juin 1984 et juin 1988, seulement 159 patients ont été recrutés et assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale ($n = 83$) ou à la radiothérapie radicale seule ($n = 76$). Parmi les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, 80 % ont reçu 2 cycles complets et 75 % ont reçu les 3 cycles prévus. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au risque de mortalité entre les groupes (rapport de cotes = 1,05 [IC 95 % : 0,69-1,61], $p = 0,81$). La survie globale médiane a été évaluée à 24 mois dans les deux groupes. Le taux de survie globale à 3 ans a été estimé à 39 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale et à 40 % chez ceux assignés à la radiothérapie radicale seule.

Cooke et al. ont publié en 2000 les résultats à long terme de l'étude WMURG, après un suivi médian de 11 ans (données probantes de niveau II) [29]. La survie globale médiane a été de 24 mois pour tous les patients et la survie globale à 5 ans a été évaluée à 30 %, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,77$). Une cystectomie de sauvetage a été requise chez 28 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale et chez 20 % de ceux assignés à la radiothérapie radicale seule ($p = 0,24$). Le délai médian entre le traitement initial et la cystectomie de sauvetage a été de 14,4 et de 11,0 mois, respectivement ($p = 0,60$). La survie globale médiane chez les patients ayant bénéficié d'une cystectomie de sauvetage a été de 15 mois et a été significativement plus longue dans le groupe assigné à la radiothérapie radicale seule comparativement au groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la radiothérapie radicale (36 contre 9 mois, $p = 0,02$). La survie globale de toute la cohorte n'a pas été influencée par le recours à une cystectomie de sauvetage ou non ($p = 0,24$).

Rintala et al. ont publié en 1993 les résultats après un suivi moyen de 18 mois de l'étude de phase III multicentrique scandinave *Nordic Cystectomy Trial 1* (données probantes de niveau I) [19]. L'objectif principal consistait à déterminer le bénéfice de survie procuré par l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante à un traitement local composé d'une radiothérapie préopératoire de court terme suivie d'une cystectomie radicale chez des patients atteints d'un cancer de la vessie présentant une histologie à cellules transitionnelles, épidermoïde ou non différenciée, de stade T1 de grade 3, T2, T3 ou T4a non métastatique (M0). Le traitement néoadjuvant consistait en 2 cycles d'une combinaison de cisplatine (70 mg/m²) au jour 1 et de doxorubicine (30 mg/m²) au jour 2, avec un intervalle de 3 semaines entre les

cycles. Tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie de la région pelvienne consistant en 5 doses quotidiennes de 4 Gy administrées sur une période d'une semaine, puis d'une cystectomie radicale une semaine plus tard. Chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, la radiothérapie était initiée trois semaines après le début du deuxième cycle.

Entre décembre 1985 et mai 1989, 311 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à recevoir une chimiothérapie néoadjuvante combinée au traitement local (n = 151) ou le traitement local seul (n = 160). Une cystectomie radicale a été effectuée chez 130 et 134 de ces patients, respectivement. Huit patients (3 %) n'ont pas reçu la radiothérapie initialement prévue en raison des toxicités liées à la chimiothérapie. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, 83 % (108/130) des patients ont reçu les 2 cycles de chimiothérapie prévus.

Chez les 311 patients admissibles, la survie globale à 5 ans a été significativement meilleure chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux ayant bénéficié du traitement local seul ($p = 0,034$; les valeurs en absolu ne sont pas présentées dans la publication). Chez les patients avec une tumeur de stades T2 à T4a (n = 253), la chimiothérapie néoadjuvante a été associée à un meilleur taux de survie ($p = 0,018$). Parmi ces derniers, la survie a été significativement plus longue chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie comparativement à ceux sans réponse ($p = 0,0005$). Après un ajustement pour l'âge, le stade de la tumeur et le statut de performance, une analyse multivariée a démontré une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 40 % chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux assignés au traitement local seul (risque relatif = 0,6 [IC 95 % : 0,4-0,9], $p = 0,01$). La principale complication liée à la chimiothérapie néoadjuvante a été une diminution de la fonction rénale (n = 8).

Malström et al. ont publié en 1996 la mise à jour des résultats de l'étude originale de 1993 [19] après un suivi minimal de cinq ans (données probantes de niveau I) [30]. Chez les 311 patients admissibles, la survie globale à 5 ans a été évaluée à 59 % dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante combinée au traitement local et à 51 % dans le groupe assigné au traitement local seul ($p = 0,10$). La survie liée au cancer a été évaluée à 64 % et à 54 %, respectivement ($p = 0,07$). Parmi les 249 patients n'ayant présenté aucun signe de maladie après la cystectomie radicale, une récurrence a été rapportée chez 71 d'entre eux (17 % locorégionale, 73 % à distance et 10 % locorégionale et à distance). Une récurrence a été rapportée chez 31 patients (20,5 %) assignés à la chimiothérapie néoadjuvante (délai médian de 23 mois) et chez 40 patients (25 %) assignés au traitement local seul (délai médian de 14 mois ; $p = 0,42$).

Des analyses de sous-groupes ont démontré que l'amélioration de la survie globale conférée par la chimiothérapie néoadjuvante a été statistiquement significative uniquement pour les cancers de stades T3 à T4a ($p = 0,03$). Chez ces patients, une amélioration de 15 % de la survie globale spécifique au cancer à 5 ans a été évaluée en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante (52 % contre 37 %). Après un ajustement pour le stade de la tumeur, une analyse multivariée a démontré une diminution statistiquement significative du risque relatif de mortalité de 31 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée au traitement local comparativement à ceux assignés au traitement local seul (risque relatif = 0,69 [IC 95 % : 0,49-0,98]).

Shipley et al. ont publié en 1998 les résultats après un suivi médian de 60 mois de l'étude de phase III multicentrique américaine du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (données probantes de niveau II) [20]. L'objectif global consistait à évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une chimioradiothérapie locale comparativement à une chimioradiothérapie locale seule, chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stades T2 à T4 non métastatique (M0). Les objectifs

spécifiques concernaient la capacité à préserver la vessie, la survie sans métastase à distance, la survie globale et la survie avec une vessie fonctionnelle.

Le traitement néoadjuvant consistait en 2 cycles de chimiothérapie de 28 jours avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m^2) aux jours 0, 14 et 21, de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 1 et de vinblastine (3 mg/m^2) aux jours 1, 14 et 21. Tous les patients ont bénéficié d'une chimioradiothérapie consistant en une dose de radiothérapie de 39,6 Gy de la zone pelvienne en fractions quotidiennes de 1,8 Gy et en l'administration de cisplatine (100 mg/m^2) aux jours 1 et 22 de la radiothérapie. Les auteurs n'ont pas précisé le délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et le début de la chimioradiothérapie. Après une pause de quatre semaines, une réévaluation urologique était effectuée (examen sous anesthésie, cystoscopie avec biopsie et cytologie urinaire) et le traitement subséquent était choisi en fonction de la réponse obtenue. Pour les patients présentant une réponse complète, une radiothérapie de consolidation était administrée consistant en une dose supplémentaire ciblée au niveau de la vessie jusqu'à 64,8 Gy, accompagnée d'une troisième dose de cisplatine (100 mg/m^2) au jour 1 de ce traitement. Pour les patients présentant une réponse incomplète, une cystectomie radicale était prévue. En cas de récurrence, les patients assignés aux deux groupes pouvaient recevoir des traitements additionnels, incluant une chimiothérapie systémique ou une cystectomie radicale.

En raison d'un taux élevé de neutropénie sévère et de septicémie, le recrutement a été interrompu prématurément, alors que 71 % du nombre de patients planifié avait été atteint. Entre avril 1990 et décembre 1993, 123 patients ont été recrutés et assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée à la chimioradiothérapie ($n = 61$) ou à la chimioradiothérapie seule ($n = 62$). Respectivement 67 % et 81 % des patients ont reçu un traitement complet ou avec déviations mineures. Les 2 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ont été complétés avec des doses complètes ou réduites dans 93 % des cas pour la cisplatine, dans 57 % des cas pour le méthotrexate et dans 64 % des cas pour la vinblastine.

Au moment de l'analyse, 49 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et 50 % des patients assignés au traitement local seul étaient vivants. La survie globale actuarielle à 5 ans a été évaluée à 48 % et à 49 %, respectivement. La survie à 5 ans avec une vessie fonctionnelle a été évaluée à 36 % et à 40 %, respectivement. Le taux de réponse complète à la chimioradiothérapie a été de 61 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 55 % chez ceux assignés au traitement local seul. L'incidence de métastase à distance s'est respectivement chiffrée à 33 % et à 39 % et l'incidence de récurrence dans la région pelvienne, à 9,8 % et à 14,5 %.

Les taux de toxicités de grades 3 et 4 et de complications létales (liées à une leucopénie ou à une septicémie) associées à la chimiothérapie néoadjuvante ont été de 42,6 %, de 14,8 % et de 4,9 %, respectivement. Les principales toxicités de grades 3 et plus rapportées en cours de traitement ont été la fièvre neutropénique (23 %), les nausées et les vomissements (23 %), la leucopénie (21 %), les infections (8 %) et la thrombocytopénie (5 %).

Le **Medical Research Council (MRC)** et l' **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)** ont publié en 1999 les résultats d'une étude de phase III multicentrique internationale après un suivi médian de quatre ans (données probantes de niveau I) [21]. L'objectif principal consistait à comparer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à un traitement local (cystectomie radicale, radiothérapie radicale, ou radiothérapie préopératoire et cystectomie radicale) ou d'un traitement local seul, chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stade T2 de grade 3, T3 ou T4a, sans atteinte ganglionnaire (N0 ou NX) et non métastatique (M0). Le traitement néoadjuvant consistait en 3 cycles de 21 jours avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m^2) et de vinblastine (4 mg/m^2) aux jours 1 et 8, et de cisplatine (100 mg/m^2) au jour 2. De plus,

l'administration de 4 doses d'acide folinique (15 mg/m²) aux 6 heures était initiée 24 heures suivant l'administration de chaque dose de méthotrexate. Le traitement local a été sélectionné avant la randomisation pour tous les patients.

Entre novembre 1989 et juillet 1995, 976 patients ont été recrutés et assignés à recevoir la chimiothérapie néoadjuvante combinée au traitement local (n = 491) ou le traitement local seul (n = 485). Le traitement local radical a consisté en une cystectomie pour 50 % des patients, en une radiothérapie pour 43 % des patients et en une combinaison de radiothérapie et de cystectomie pour 8 % des patients ; ces pourcentages étaient similaires dans les deux groupes. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, 20 % des patients n'ont pas reçu les 3 cycles de chimiothérapie initialement prévus incluant 5,7 % n'ayant reçu aucune chimiothérapie. La cystectomie radicale n'a pu être réalisée chez 13,5 % (76/561) des patients pour qui cette intervention était planifiée. De même, 23 % (95/415) des patients pour qui une radiothérapie était planifiée n'ont pu la recevoir pour diverses raisons (difficultés techniques, refus du patient, progression de la maladie, effets toxiques de la chimiothérapie, etc.). Aucune restriction n'a été émise quant aux traitements administrés en cas de récurrence et 36 % des patients ont pu bénéficier d'une certaine forme de traitement. Davantage de patients assignés au traitement local seul ont bénéficié de chimiothérapie en cas de récurrence (67 contre 21 patients).

L'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante a été associée à une diminution du risque de mortalité de 15 % (*hazard ratio*, HR = 0,85 [IC 95 % : 0,71-1,02], p = 0,075). La survie globale à 3 ans a été évaluée à 55,5 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante combinée au traitement local et à 50,0 % chez ceux assignés au traitement local seul (différence de 5,5 % [IC 95 % : -0,5-11,0]). La survie globale médiane a été de 44 mois et de 37,5 mois, respectivement. Une réduction statistiquement significative du risque combiné de récurrence locorégionale, de métastase ou de mortalité de 18 % a été rapportée en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,70-0,97], p = 0,019). La survie sans maladie à 3 ans a été évaluée à 46 % pour les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante et à 39 % pour les patients n'en ayant pas bénéficié. La survie médiane sans maladie a été de 20 mois et de 16,5 mois, respectivement.

Les effets indésirables sévères liés à la chimiothérapie n'ont pas été fréquents. Cinq patients (1 %) sont décédés en raison de la toxicité de la chimiothérapie. Les toxicités de grades 3 et 4 rapportées ont été la leucopénie (16 %), la fièvre neutropénique (10 %) et la thrombocytopénie (6,5 %). Au total, 18 décès (3,7 %) ont été attribués à l'intervention chirurgicale (6 dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et 12 dans le groupe traitement local seul). L'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante n'a pas eu d'impact sur le taux de complications postopératoires observé, ni le taux de morbidité associée à la radiothérapie.

Sherif et al. ont publié en 2002 les résultats de l'étude de phase III multicentrique scandinave *Nordic Cystectomy Trial 2* après un suivi médian de 5,3 ans (données probantes de niveau I) [22]. L'objectif principal consistait à déterminer si l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante à une cystectomie radicale pouvait conférer un avantage de survie, chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stades T2 à T4a non métastatique (M0). Les patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome étaient exclus. Le traitement néoadjuvant consistait en 3 cycles de 21 jours avec l'administration de cisplatine (100 mg/m²) et de méthotrexate (250 mg/m²), accompagnée de 8 doses de leucovorin de 15 mg aux 6 heures, débutée 24 heures après l'infusion de méthotrexate.

Entre avril 1991 et septembre 1997, 309 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la cystectomie radicale (n = 155) ou à la cystectomie radicale

seule (n = 154). Parmi les patients du groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, 9 % (14/155) n'ont reçu aucune dose, 6,4 % (9/155) ont reçu 1 cycle et 9 % (14/155) ont reçu 2 cycles. En contrepartie, un patient assigné au traitement local seul a reçu trois cycles de chimiothérapie. De plus, 15 patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et 23 patients assignés à la cystectomie radicale seule n'ont pas bénéficié de la cystectomie radicale.

Le taux de survie globale à 5 ans a été de 53 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 46 % chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ($p = 0,2375$). Aucune différence de survie globale n'a été démontrée lorsque les deux groupes étaient comparés en fonction du stade de la maladie (T2 : $p = 0,5336$ et T3-T4a : $p = 0,2740$). Une diminution du risque de mortalité de 20 % a été associée à la chimiothérapie néoadjuvante ($HR = 0,8$ [IC 95 % : 0,6-1,1]) ; des résultats similaires ont été rapportés selon le stade de la maladie. La régression tumorale a été évaluée au moment de la cystectomie radicale. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante et à la cystectomie radicale, la tumeur de 26,4 % des patients (37/140) a régressé au stade pT0, alors que dans le groupe assigné à la cystectomie radicale seule, cette proportion s'est chiffrée à 11,5 % (16/139) ($p = 0,001$). Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, des métastases locorégionales se sont développées chez 9,7 % des patients, des métastases à distance, chez 12,9 % des patients et des métastases à la fois locorégionales et à distance, chez 5,8 % des patients. Dans le groupe assigné à la cystectomie radicale seule, ces taux ont respectivement été de 9 %, de 15,6 % et de 7,8 %. Aucune de ces différences n'a été statistiquement significative.

Sengeløv et al. ont publié en 2002 les résultats d'une étude de phase III danoise basée sur deux protocoles (DAVECA 8901 et 8902) (données probantes de niveau II) [23]. L'objectif principal consistait à comparer la survie globale, le délai avant la récurrence et le contrôle local à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une cystectomie (DAVECA 8901) ou une radiothérapie radicale (DAVECA 8902) ou d'un traitement local seul chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stades T2 à T4b non métastatique (M0), avec ou sans atteinte ganglionnaire (NX-N3). Le traitement néoadjuvant consistait en 3 cycles de 21 jours avec l'administration de cisplatine (100 mg/m^2) et de méthotrexate (250 mg/m^2) accompagnée de 8 doses de leucovorin de 15 mg aux 6 heures, débutée 24 heures après l'infusion de méthotrexate. Le traitement local était choisi par l'urologue en fonction du stade de la tumeur et de l'atteinte ganglionnaire. La cystectomie radicale était effectuée entre trois et quatre semaines suivant le dernier traitement de chimiothérapie. La radiothérapie radicale dirigée à la région pelvienne était initiée 3 semaines après le dernier traitement de chimiothérapie et consistait en une dose totale de 60 Gy administrée en fractions quotidiennes de 2 Gy.

Initialement, le recrutement de 300 patients était prévu, mais l'étude a été interrompue prématurément à cause d'une diminution continue du taux de recrutement au cours des dernières années de l'étude. Entre mars 1989 et novembre 1993, 153 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à une chimiothérapie néoadjuvante combinée à un traitement local (n = 79) ou au traitement local seul (n = 74). Trente-trois (33) patients ont bénéficié de la cystectomie radicale (DAVECA 8901) et 120 patients ont bénéficié de la radiothérapie radicale (DAVECA 8902). La majorité des patients (89 %) ont complété le protocole tel que spécifié ou avec déviations mineures. Dans le protocole DAVECA 8901, 6 % des patients (1/17) assignés à la chimiothérapie néoadjuvante n'ont reçu aucune dose et 12 % (2/17) ont eu une réduction de dose. De plus, deux patients n'ont pu bénéficier de la cystectomie radicale planifiée en raison de la progression de la maladie. Dans le protocole DAVECA 8902, 13 % des patients (8/61) assignés à la chimiothérapie néoadjuvante ont reçu un seul cycle et 28 % (17/61) ont eu une réduction de dose. Au total, 93 % (111/120) des patients ont reçu la radiothérapie radicale conforme au protocole.

Après un suivi minimal de 42 mois, l'analyse combinée des résultats des deux protocoles a démontré un délai médian avant la récurrence de 14,2 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 11,4 mois chez ceux assignés au traitement local seul. La survie globale médiane a été évaluée à 22,1 mois et à 22,7 mois, respectivement. Le taux de survie à 5 ans a été de 29 % dans les deux groupes ($p = 0,87$).

Dans le protocole DAVECA 8901, la survie globale médiane a été évaluée à 82,5 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la cystectomie radicale et à 45,6 mois chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ($p = 0,76$). Le taux de survie globale à 5 ans s'est respectivement chiffré à 64 % et à 46 %, et le taux de survie sans progression à 5 ans, à 41 % et à 36 %. Dans le protocole DAVECA 8902, le délai médian avant la progression a été évalué à 12,1 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la radiothérapie radicale et à 7,6 mois chez ceux assignés à la radiothérapie radicale seule ($p = 0,82$). La survie globale médiane a été de 19,2 mois et de 16,3 mois, respectivement. Le taux de survie globale à 5 ans a été de 19 % chez les patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante et de 24 % chez ceux ayant bénéficié de la radiothérapie radicale seule ($p = 0,98$).

Grossman et al. ont publié en 2003 les résultats de l'étude de phase III multicentrique américaine du groupe *Southwest Oncology Group* (SWOG) après un suivi médian de 8,7 ans (données probantes de niveau I) [24]. L'objectif principal consistait à déterminer l'avantage de survie conféré par une chimiothérapie néoadjuvante combinée à une cystectomie radicale comparativement à une cystectomie radicale seule chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stades T2 à T4a non métastatique (M0) et sans atteinte ganglionnaire (N0). Le traitement néoadjuvant consistait en 3 cycles de chimiothérapie de 28 jours, avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m^2) aux jours 1, 15 et 22, de vinblastine (3 mg/m^2) aux jours 2, 15 et 22, et de doxorubicine (30 mg/m^2) et de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 2.

Entre août 1987 et juillet 1998, 307 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à une chimiothérapie néoadjuvante combinée à la cystectomie radicale ($n = 153$) ou à la cystectomie radicale seule ($n = 154$). La cystectomie radicale a été réalisée telle que prévue chez 82 % et 81 % des patients, respectivement. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, 87 % des patients ont reçu au moins un cycle complet. Le délai médian entre la randomisation et la chirurgie a été de 113 jours chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 16 jours chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule.

Selon une analyse en intention de traiter, la survie globale médiane a été de 77 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la cystectomie radicale et de 46 mois chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ($p = 0,06$, analyse primaire stratifiée selon l'âge et le stade de la tumeur). À 5 ans, le taux de survie globale a été évalué à 57 % et à 43 %, respectivement ($p = 0,06$). Des analyses stratifiées ont démontré que les patients assignés à la cystectomie radicale seule avaient un risque de mortalité augmenté de 33 % comparativement aux patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante ($\text{HR} = 1,33$ [IC 95 % : 1,00-1,76]). Une analyse exploratoire a démontré une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité liée au cancer de 66 % chez les patients ayant bénéficié de la cystectomie radicale seule comparativement à ceux ayant bénéficié également d'une chimiothérapie néoadjuvante ($\text{HR} = 1,66$ [IC 95 % : 1,22-2,45], $p = 0,002$). L'effet d'une chimiothérapie néoadjuvante sur la régression de la tumeur a été évalué au moment de la cystectomie radicale. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, la tumeur de 38 % des patients (48/126) a régressé au stade pT0, alors que dans le groupe assigné à la cystectomie radicale seule, cette proportion s'est chiffrée à 11,5 % (15/121) ($p < 0,001$).

Parmi les 150 patients ayant reçu au moins un traitement de chimiothérapie néoadjuvante, 33 % ont présenté une neutropénie de grade 4. Des toxicités gastro-intestinales de grade 3 (nausées et vomissements, stomatite, diarrhée, constipation) ont été observées chez 26 % des patients. Aucun décès attribuable à la chimiothérapie n'a été rapporté et la fréquence ainsi que la sévérité des complications postopératoires n'ont pas été augmentées suivant l'administration d'une chimiothérapie.

4.1.1.2. Méta-analyses

Gherzi et al. ont publié en 1995 une méta-analyse de l'*Advanced bladder cancer overview collaboration* visant à évaluer l'efficacité d'un traitement à base de cisplatine néoadjuvant ou concomitant à un traitement local définitif pour le traitement du cancer de la vessie localement avancé (données probantes de niveau I) [25]. Les études retenues devaient être randomisées, publiées ou non et comparer l'efficacité d'un traitement local seul ou combiné à une chimiothérapie néoadjuvante ou concomitante. Quatre publications présentant les résultats de cinq études ont été retenues [18, 19, 28, 67]. Les données individuelles de 479 patients provenant de 4 études ont servi aux analyses avec un suivi médian approximatif de 3 ans [18, 28, 67]. Aucune différence n'a été démontrée quant au risque de mortalité associée à l'utilisation ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,81-1,26], $p = 0,845$; hétérogénéité⁴, $p = 0,377$). Lorsque les résultats de la cinquième étude [19] pour laquelle les données individuelles n'étaient pas disponibles ont été inclus pour une analyse supplémentaire, aucune différence de la survie globale n'a été démontrée entre les groupes chimiothérapie néoadjuvante et traitement local seul (HR = 0,91 [IC 95 % : 0,75-1,10], $p = 0,33$).

L'*Advanced bladder cancer overview collaboration* a publié en 2003 les résultats d'une méta-analyse validant les résultats obtenus lors de la méta-analyse initiale de 1995 [25] en fonction des nouvelles données disponibles (données probantes de niveau I) [26]. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à un traitement local (cystectomie radicale, radiothérapie radicale, ou radiothérapie préopératoire et cystectomie radicale) comparativement au traitement local seul. Les données individuelles de 2 688 patients ont été considérées dans les analyses et provenaient de 10 études, sélectionnées selon les critères suivants : études randomisées, publiées ou non, incluant des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif (stades T2 à T4a) et comparant l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à un traitement local ou d'un traitement local seul (voir le Tableau 1).

Aucune différence du risque de mortalité n'a été démontrée selon l'utilisation ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,91 [IC 95 % : 0,83-1,01], $p = 0,084$). La survie globale à 5 ans a été évaluée à 48 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et à 45 % chez les patients assignés au traitement local seul. Les données de survie sans maladie (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,76-0,93], $p = 0,001$), de survie sans récurrence locorégionale (HR = 0,89 [IC 95 % : 0,80-0,99], $p = 0,032$) et de survie sans métastase (HR = 0,86 [IC 95 % : 0,77-0,95], $p = 0,004$) ont démontré un bénéfice statistiquement significatif en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Des analyses de sous-groupes ont démontré que l'amélioration de la survie globale en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante n'était statistiquement significative que lorsqu'une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine avait été administrée (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,78-0,97], $p = 0,016$).

⁴Le test d'hétérogénéité détermine si les résultats obtenus par chacun des essais cliniques répertoriés dans une méta-analyse peuvent être considérés comme similaires. Si la valeur p associée au test d'hétérogénéité est significative, cela signifie qu'il existe au moins un essai clinique dont le résultat ne peut être considéré comme identique aux autres.

Tableau 1. Résultats d'efficacité selon la chimiothérapie néoadjuvante et le traitement local [26]

Sous-groupes	n	Résultat d'efficacité, HR (IC 95%)			
		Survie globale	Survie sans maladie	Survie sans récurrence locorégionale	Survie sans métastase
Selon la chimiothérapie néoadjuvante					
Cisplatine en mono-chimiothérapie [18, 28]	376	1,15 (0,90-1,47) p=0,264	1,14 (0,83-1,55) p=0,42	1,12 (0,82-1,52) p=0,49	1,21 (0,88-1,67) p=0,25
Poly-chimiothérapie à base de cisplatine [21-23, 30, 68] ¹	2 116	0,87 (0,78-0,97) p=0,016	0,81 (0,74-0,90) p=0,0001	0,87 (0,77-0,97) p=0,012	0,82 (0,73-0,92) p=0,001
TOTAL	2 492	0,91 (0,83-1,01) p=0,084 hétérogénéité, p=0,508	0,84 (0,76-0,93) p=0,001	0,89 (0,80-0,99) p=0,032	0,86 (0,77-0,95) p=0,004
Selon le traitement local (avec chimiothérapie néoadjuvante combinée)					
Cystectomie radicale [21-23, 68] ¹	1 191	0,89 (0,76-1,03) p=0,121	0,79 (0,69-0,91)	0,86 (0,73-1,01)	0,82 (0,70-0,96)
Radiothérapie radicale [21, 23, 30]	526	0,90 (0,74-1,11) p=0,334	0,92 (0,76-1,11)	0,96 (0,79-1,16)	0,87 (0,71-1,06)
Cystectomie radicale et radiothérapie préopératoire [21]	387	0,77 (0,58-1,02) p=0,068	0,71 (0,54-0,94)	0,73 (0,55-0,96)	0,73 (0,56-0,97)

¹Une étude non publiée de Cortesi *et al.* était incluse dans les analyses.

Une réduction du risque de mortalité en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante de 11 % chez les patients ayant bénéficié d'une cystectomie radicale (HR = 0,89 [IC 95 % : 0,76-1,03], p = 0,121), de 10 % chez ceux ayant bénéficié d'une radiothérapie radicale (HR = 0,90 [IC 95 % : 0,74-1,11], p = 0,334) et de 23 % chez ceux patients ayant bénéficié d'une radiothérapie préopératoire suivie d'une cystectomie radicale (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,58-1,02], p = 0,068) a été démontrée ; les différences n'étaient pas statistiquement significatives. L'avantage de survie conféré par la chimiothérapie néoadjuvante ne variait pas significativement en fonction du traitement local administré (p = 0,628).

L' Advanced bladder cancer overview collaboration a publié en 2005 la mise à jour de la méta-analyse de 2003 [26] afin d'inclure les résultats d'une étude supplémentaire publiée entretemps (SWOG [24]) (données probantes de niveau I) [31]. Les données individuelles de 3 005 patients provenant de 11 études ont été considérées dans les analyses, ce qui correspond à 98 % des patients de toutes les études admissibles (voir le Tableau 2). Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 11 % en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante a été démontrée (HR = 0,89 [IC 95 % : 0,81-0,98], p = 0,022). Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 14 % a été démontrée lorsque seules les études ayant utilisé une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine ont été analysées (HR = 0,86 [IC 95 % : 0,77-0,95], p = 0,003), correspondant à un avantage absolu de survie globale de 5 % à 5 ans (50 % contre 45 %). Un bénéfice statistiquement significatif d'une chimiothérapie néoadjuvante sur la survie sans maladie a été démontré (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,74-0,89], p < 0,0001) spécifiquement en faveur de la poly-chimiothérapie à base de cisplatine (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,74-0,89], p < 0,0001) avec un avantage absolu de survie sans maladie de 9 % comparativement au traitement local seul.

Tableau 2. Mise à jour des résultats d'efficacité selon la chimiothérapie néoadjuvante [31]

Chimiothérapie	Survie globale			Survie sans maladie		
	n ¹	HR (IC 95%)	Bénéfice absolu à 5 ans (IC 95%)	n ¹	HR (IC 95%)	Bénéfice absolu à 5 ans (IC 95%)
Cisplatine en mono-chimiothérapie [18, 28]	376	1,15 (0,90-1,47), p=0,264	-5% (-14-4%)	217	1,14 (0,83-1,55), p=0,42	-5% (-16-7%)
Poly-chimiothérapie à base de cisplatine [21-24, 30, 68] ²	2 433	0,86 (0,77-0,95), p=0,003	5% (2-9%)	2629	0,78 (0,71-0,86), p<0,0001	9% (5-12%)
TOTAL	2 809	0,89 (0,81-0,98), p=0,022	4% (0-7%)	2846	0,81 (0,74-0,89), p<0,0001	8% (4-11%)

¹Nombre de patients dont les données étaient disponibles.

²Une étude non publiée de Cortesi *et al.* était incluse dans les analyses.

Winquist et al. ont publié en 2004 une méta-analyse visant à déterminer si l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante au traitement local confère un avantage de survie (données probantes de niveau I) [27]. Seize essais randomisés et quatre revues systématiques, dont trois avec méta-analyse, comparant l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante combinée à un traitement local (cystectomie ou radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante) à celle d'un traitement local seul, chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade II ou III (T2-T4a, N0 ou NX), ont été recensés. Les données de 2 605 patients provenant de 11 études ont démontré une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 10 % en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,90 [IC 95 % : 0,82-0,99], p = 0,02) et une amélioration de la survie globale absolue de 5 % (55 % contre 50 %) (voir le Tableau 3). Cette amélioration de la survie globale en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante n'a été démontrée que lorsqu'une combinaison d'agents de chimiothérapie à base de cisplatine a été administrée comparativement à la cisplatine seule avec une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 13 % (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,78-0,96], p = 0,006) et un gain en valeur absolue de 6,5 %.

Tableau 3. Résultats de survie globale selon le régime de chimiothérapie néoadjuvante [27]

Étude	Survie globale HR (IC 95%)
Cisplatine seule	
CUETO, Espagne [28]	0,97 (0,62-1,53)
WMURG, Angleterre [18, 29]	1,11 (0,76-1,61)
ABCSG, Australie [18]	1,33 (0,80-2,23)
<i>Sous-total</i>	<i>1,11 (0,86-1,43), p=0,41 ; hétérogénéité (p=0,66)</i>
Chimiothérapie combinée à base de cisplatine	
Nordic I, Scandinavie [30]	0,84 (0,61-1,15)
Intergroup 0080 (résumé, ASCO 2001) [69]	0,78 (0,58-1,04)
GISTV, Italie [70]	0,70 (0,44-1,12)
International Collaboration of Trialists [21, 71]	0,85 (0,72-1,00)
DAVECA 89-01, Danemark [23]	1,90 (0,24-15,15)
DAVECA 89-02, Danemark [23]	0,84 (0,56-1,25)
GUONE, Italie [68]	1,01 (0,82-1,25)
RTOG 89-03 [20]	0,86 (0,52-1,43)
<i>Sous-total</i>	<i>0,87 (0,78-0,96), p=0,006 ; hétérogénéité (p=0,78) Valeur absolue : 56,5% vs 50% = 6,5% (IC 95% : 2-11%)</i>
TOTAL	0,90 (0,82-0,99), p=0,02 ; hétérogénéité (p=0,63) Valeur absolue : 55% vs 50% = 5% (IC 95% : 0,5-9%)

4.1.2. Chimiothérapie adjuvante

4.1.2.1. Études de phase III

Bono et al. ont publié en 1989 l'analyse préliminaire et en 1997 l'analyse finale des résultats d'une étude multicentrique de phase III après un suivi moyen de 69,2 mois (données probantes de niveau II) [32, 40]. L'objectif principal était de comparer le délai avant la progression et la survie chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie localement avancée et bénéficiant d'une cystectomie radicale, suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante. À la suite de la cystectomie radicale, les patients étaient stratifiés en fonction de l'absence (pN0) ou de la présence (pN+) d'atteinte ganglionnaire ; les patients avec une tumeur pN0 étaient randomisés entre recevoir ou non la chimiothérapie, alors que tous les patients avec une tumeur pN+ étaient assignés à la chimiothérapie. La chimiothérapie adjuvante était initiée entre 15 et 21 jours suivant la cystectomie radicale et consistait en 4 cycles de 21 jours avec l'administration de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 1 et de méthotrexate (40 mg/m^2) aux jours 8 et 15.

Entre décembre 1984 et décembre 1987, 125 patients ont été recrutés ; 11 patients ont été exclus lors de l'analyse finale, laissant un total de 114 patients. Parmi ceux-ci, 31 patients ont présenté une tumeur pN+ et ont reçu la chimiothérapie adjuvante, et 83 patients ont présenté une tumeur pN0 et ont été aléatoirement assignés à la chimiothérapie adjuvante ($n = 35$) ou au traitement local seul ($n = 48$). La chimiothérapie a dû être cessée chez 4 patients avec une tumeur pN+ (13 %) et chez 3 patients avec une tumeur pN0 (9 %).

Le taux de survie globale a été de 49 % (17/35) pour le groupe pN0 assigné à la chimiothérapie adjuvante, de 38 % (18/48) pour le groupe pN0 assigné au traitement local seul et de 32 % (10/31) pour le groupe pN+. La mortalité liée au cancer a atteint des taux de 46 %, de 52 % et de 58 %, respectivement. Au moment de l'analyse finale, 49 % des patients avec une tumeur pN0 assignés à la chimiothérapie adjuvante, 44 % de ceux avec une tumeur pN0 assignés au traitement local seul et 42 % de ceux avec une tumeur pN+ n'avaient toujours pas présenté de progression de leur maladie. Les toxicités de grade 3 ou plus associées à la chimiothérapie adjuvante les plus fréquemment observées ont été la mucosité (20 %), la toxicité rénale (17 %) et les nausées et les vomissements (13 %).

Skinner et al. ont publié en 1991 les résultats d'une étude randomisée de phase III américaine après un suivi médian de 32 mois (données probantes de niveau II) [33]. L'objectif principal consistait à comparer le délai avant la progression et la survie après une cystectomie radicale suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade pT3, pT4 ou pN+ et M0. La chimiothérapie adjuvante consistait en 4 cycles de 28 jours avec l'administration de cisplatine (100 mg/m^2), de doxorubicine (60 mg/m^2) et de cyclophosphamide (600 mg/m^2 au jour 1) et était initiée 6 semaines après la cystectomie radicale. Pour les dix-sept premiers patients, le régime de chimiothérapie a été sélectionné sur une base individuelle.

Le devis de l'étude avait initialement prévu le recrutement de 150 patients, mais les résultats encourageants obtenus lors d'une analyse intérimaire effectuée après que 75 patients aient été recrutés ont mené à la décision de continuer le recrutement pour une période fixe de 2 ans. Entre juillet 1980 et décembre 1988, 160 patients ont été considérés admissibles et 91 patients ont finalement été inclus et aléatoirement assignés à la chimiothérapie adjuvante ($n = 44$) ou à l'observation ($n = 47$) suivant la cystectomie radicale. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients assignés à la chimiothérapie adjuvante et 70 % des patients assignés au traitement local seul présentaient une histologie pure à

cellules transitionnelles. Parmi le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante, 25 % des patients n'ont reçu aucun traitement et 27 % ont reçu moins de 4 cycles.

La probabilité de récurrence à 3 ans a été évaluée à 30 % à la suite d'une chimiothérapie adjuvante comparativement à 54 % à la suite de la cystectomie radicale seule ($p = 0,011$). La probabilité de mortalité liée au cancer à 3 ans s'est chiffrée à 29 % dans le groupe chimiothérapie adjuvante et à 50 % dans le groupe cystectomie radicale seule, et la probabilité de mortalité globale s'est chiffrée à 34 % et à 50 %, respectivement ($p = 0,099$). Les patients ont été prospectivement stratifiés selon le statut ganglionnaire (aucun, un et deux ou plus ganglions atteints) et des analyses multivariées ont démontré un bénéfice significatif conféré par la chimiothérapie adjuvante en ce qui concerne le délai avant la récurrence ($p = 0,0010$) et la survie ($p = 0,0062$), et ce, dans les trois groupes. Le délai médian avant la progression a atteint 6,58 ans chez les patients assignés à la chimiothérapie adjuvante comparativement à 1,92 ans chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ($p = 0,011$). La survie médiane globale a été de 4,25 ans et de 2,41 ans, respectivement ($p = 0,099$).

Les complications liées à la chimiothérapie adjuvante ont nécessité dix hospitalisations pour sept patients, les principales raisons étant la leucopénie, la fièvre et la déshydratation. Aucun décès et aucune séquelle à long terme liés à la toxicité d'une chimiothérapie n'ont été rapportés.

Stöckle et al. ont publié en 1992 les résultats d'une étude randomisée de phase III allemande réalisée dans deux centres, après un suivi médian de 24 mois (données probantes de niveau II) [34]. L'objectif principal consistait à évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante combinée à une cystectomie radicale comparativement à une cystectomie radicale seule chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade pT3b, pT4a et/ou pN1 ou pN2. Les patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome pur ont été exclus. La chimiothérapie adjuvante consistait en 3 cycles de 28 jours avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m^2) aux jours 1, 15 et 22, de vinblastine (3 mg/m^2) aux jours 2, 15 et 22, de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 2, et de doxorubicine (30 mg/m^2) (M-VAC) ou d'épirubicine (45 mg/m^2) (M-VEC) au jour 2⁵. Les auteurs n'ont pas spécifié le délai entre la cystectomie radicale et le début d'une chimiothérapie adjuvante.

Le recrutement a été interrompu prématurément après qu'une analyse intérimaire ait démontré un avantage de survie sans maladie statistiquement significatif en faveur d'une chimiothérapie adjuvante ($p = 0,0015$). Au total, 49 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la cystectomie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante ($n = 26$) ou à la cystectomie radicale seule ($n = 23$). Parmi les patients assignés à la chimiothérapie adjuvante, 8 patients (31 %) n'ont reçu aucune dose et 2 patients (8 %) ont reçu 2 cycles.

Le taux de progression a été de 27 % (7/26) chez les patients assignés à la cystectomie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante et de 78 % (18/23) chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule. Les courbes de survie sans récurrence ont démontré un avantage statistiquement significatif en faveur d'une chimiothérapie adjuvante ($p = 0,0012$). Les principales toxicités de grade 2 ou 3 liées à la chimiothérapie ont été l'alopécie, la neutropénie, les infections et la stomatite.

Stöckle et al. ont publié en 1995 la mise à jour des résultats après un suivi moyen de 54 mois (données probantes de niveau II) [41]. Au moment de l'analyse, 42 % (11/26) des patients assignés à la chimiothérapie adjuvante comparativement à 87 % (20/23) de ceux assignés à la cystectomie radicale

⁵Aucune information sur la posologie des chimiothérapies M-VAC et M-VEC n'était mentionnée dans la publication originale [34] ni dans la mise à jour de 1995 [41]. La posologie décrite provient de la mise à jour à long terme publiée par Lehman et al. en 2006 [42].

seule avaient présenté une progression de la maladie ($p = 0,0005$). Le délai médian avant la progression a été évalué à 19 mois et à 15 mois, respectivement.

Lehman et al. ont publié en 2006 les résultats à long terme avec un suivi médian de 160 mois chez les patients sans progression de la maladie (données probantes de niveau II) [42]. Selon le principe en intention de traiter, la chimiothérapie adjuvante a été associée à une amélioration statistiquement non significative de la survie globale (HR pour le risque de mortalité du groupe chimiothérapie adjuvante comparativement au groupe cystectomie radicale seule = 1,75 [IC 95 % : 0,95-3,23], $p = 0,069$). La probabilité de survie globale à 5 ans a été évaluée à 38,5 % chez les patients assignés à la chimiothérapie adjuvante et à 17,4 % chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ; à 10 ans, la probabilité de survie a été de 26,9 % et de 17,4 %, respectivement. La survie globale médiane a été de 35,1 mois et de 20,4 mois, respectivement. L'amélioration de la survie sans progression (HR = 2,84 [IC 95 % : 1,46-5,54], $p = 0,002$) et de la survie liée au cancer (HR = 2,52 [IC 95 % : 1,28-4,99], $p = 0,007$) ont été statistiquement significatives en faveur d'une chimiothérapie adjuvante.

Studer et al. ont publié en 1994 les résultats de l'essai clinique randomisé multicentrique suisse SAKK après un suivi médian de 69 mois (données probantes de niveau II) [35]. L'objectif principal consistait à comparer la survie à la suite d'une chimiothérapie adjuvante combinée à une cystectomie radicale à celle d'une cystectomie radicale seule chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stade pT1 récidivant ou pT2 à pT4a, sans atteinte ganglionnaire extensive (pN0-pN1) et non métastatique (M0). La chimiothérapie était initiée à l'intérieur de 8 semaines suivant la cystectomie radicale et consistait en 3 cycles de 28 jours avec l'administration de cisplatine à raison d'une dose totale de 90 mg/m² sur 3 jours.

Le devis de l'étude prévoyait le recrutement de 120 patients, mais l'étude a été interrompue après qu'une analyse intérimaire ait démontré une différence plus faible que planifiée entre les deux traitements et un taux de recrutement trop faible ($n = 80$). De ce nombre, 77 patients ont été considérés admissibles et assignés à la chimiothérapie adjuvante ($n = 37$) ou à la cystectomie radicale seule ($n = 40$). Parmi le groupe assigné à la chimiothérapie, 65 % ont reçu les 3 cycles prévus et 19 % en ont reçu aucun.

Aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre les deux groupes ($p = 0,65$). Le taux de survie globale à 5 ans a été de 57 % dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante et de 54 % dans le groupe assigné à la cystectomie radicale seule. De même, 40 % et 45 % des patients ont présenté des métastases à distance, respectivement. Les principales toxicités de tous grades confondus associées à la chimiothérapie adjuvante ont été les nausées et vomissements (63 %), la détérioration permanente de la fonction rénale (17 %) et la neuropathie périphérique permanente (10 %).

Freiha et al. ont publié en 1996 les résultats d'un essai clinique randomisé américain après un suivi médian de 62 mois (données probantes de niveau II) [36]. L'objectif principal était d'évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante combinée à une cystectomie radicale comparativement à celui d'une cystectomie radicale seule chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stade pT3b ou pT4, avec ou sans atteinte ganglionnaire (pN0 ou pN+) et non métastatique (M0). La chimiothérapie consistait en 4 cycles de 21 jours avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m²) et de vinblastine (4 mg/m²) aux jours 1 et 8, et de cisplatine (100 mg/m²) au jour 2. La chimiothérapie était initiée à l'intérieur de six semaines suivant la cystectomie radicale. Les patients assignés à la cystectomie radicale seule pouvaient bénéficier de chimiothérapie à la première évidence de récurrence.

Entre avril 1986 et avril 1993, 55 patients ont été recrutés. Les données de 50 patients étaient disponibles pour les analyses, incluant 25 patients assignés à la cystectomie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante et 25 patients assignés à la cystectomie radicale seule. Parmi ceux assignés à la chimiothérapie adjuvante, 88 % ont reçu les 4 cycles planifiés. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été démontrée en faveur d'une chimiothérapie adjuvante ($p = 0,01$), avec un délai médian avant la progression de 37 mois et de 12 mois, respectivement. La survie sans maladie a été évaluée à 52 % à la suite d'une chimiothérapie adjuvante et à 33 % à la suite de la cystectomie radicale seule. La survie globale médiane a été de 63 mois et de 36 mois, respectivement ($p = 0,32$).

Un patient est décédé d'une neutropénie avec septicémie à la suite du premier cycle de chimiothérapie et deux patients sont décédés d'un infarctus du myocarde 40 et 72 jours après la cystectomie radicale. Une neutropénie consécutive à la chimiothérapie est survenue chez dix patients, dont deux cas accompagnés de fièvre et nécessitant une hospitalisation. Les principaux effets indésirables, tous grades confondus, ont été les toxicités gastro-intestinales, la diminution de la fonction rénale, la thrombose veineuse profonde et l'insuffisance cardiaque.

Lehman et al. ont publié en 2005 les résultats après un suivi médian de plus de 3 ans d'une étude de non-infériorité de phase III multicentrique allemande visant à comparer l'efficacité et la toxicité de deux régimes de chimiothérapie adjuvante chez des patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie de stade pT3a à pT4a, avec ou sans atteinte ganglionnaire (pN0 ou pN+) (données probantes de niveau I) [37]. L'objectif primaire concernait la survie sans progression, alors que les objectifs secondaires concernaient la survie globale et la survie liée au cancer. Le traitement expérimental (CM) consistait en un maximum de 3 cycles de 21 jours avec l'administration de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 1 et de méthotrexate (40 mg/m^2) aux jours 8 et 15. Le traitement de référence (M-VEC) consistait en un maximum de 3 cycles de 28 jours avec l'administration de méthotrexate (30 mg/m^2) aux jours 1, 15 et 22, de vinblastine (3 mg/m^2) aux jours 2, 15 et 22, et d'épirubicine (45 mg/m^2) et de cisplatine (70 mg/m^2) au jour 2.

Entre janvier 1994 et septembre 2000, 327 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés au traitement expérimental CM ($n = 163$) ou au traitement de référence M-VEC ($n = 164$). Le délai médian entre la cystectomie radicale et l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante a été de 56 jours dans les deux groupes. Dans les groupes CM et M-VEC, 75,5 % et 68,9 % des patients ont respectivement complété les 3 cycles de chimiothérapie.

Une récurrence a été rapportée chez 46 % des patients du groupe CM et chez 44,5 % de ceux du groupe M-VEC. Le délai médian avant la progression a été de 43,4 mois et de 49,7 mois, respectivement. La chimiothérapie adjuvante de type CM a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de progression de 13 % comparativement au régime M-VEC ($\text{HR} = 1,13$ [IC 90 % : 0,86-1,48], $p = 0,0403$). Au cours de la période de suivi, 39,9 % des patients du groupe CM comparativement à 37,8 % patients du groupe M-VEC sont décédés. La survie médiane reliée au cancer a été de 57,3 mois et de 63,3 mois, respectivement. Une augmentation du risque de mortalité liée au cancer de 13 % a été démontrée chez les patients ayant reçu CM comparativement à ceux ayant reçu M-VEC ($\text{HR} = 1,13$ [IC 90 % : 0,84-1,51], $p = 0,0528$). La survie globale médiane a été de 47,1 mois et de 51,8 mois dans les groupes CM et M-VEC, respectivement. Le régime CM a été associé à une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité globale de 10 % ($\text{HR} = 1,10$ [IC 90 % : 0,88-1,44], $p = 0,0255$). Le taux de survie globale à 5 ans a été de 46,1 % pour le groupe CM et de 45,1 % pour le groupe M-VEC.

Les principales toxicités ont été de nature hématologique avec une fréquence plus élevée de leucopénie de grades 3 et 4 avec le traitement M-VEC qu'avec le traitement CM (22,2 % contre 7,0 %, $p < 0,0001$). Une plus grande proportion de patients traités avec le M-VEC ont présenté une alopécie de grade 3 (24,7 % contre 1,9 %, $p < 0,0001$). La fréquence des autres types de toxicités, autant hématologiques que non hématologiques, n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes. La mortalité liée au traitement s'est chiffrée à 2,5 % chez les patients du groupe CM comparativement à 0,6 % chez ceux du groupe M-VEC ($p = 0,371$).

À l'ASCO de 2008, un abrégé de **Cognetti et al.** a présenté les résultats d'une étude randomisée de phase III multicentrique italienne après un suivi médian de 32,5 mois [43]. L'objectif principal consistait à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante combinée à une cystectomie radicale comparativement à une cystectomie radicale seule chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif (pT2 de grade 3, pT3-pT4, pN0-pN2). Les patients étaient initialement randomisés à la cystectomie radicale seule (bras A) ou à la chimiothérapie adjuvante (bras B). Les patients du bras B étaient ensuite randomisés en fonction de la chimiothérapie assignée, qui consistait en 4 cycles de 28 jours avec l'administration de gemcitabine (1 000 mg/m²) aux jours 1, 8 et 15, et de cisplatine (70 mg/m²) au jour 2 (bras B2) ou au jour 15 (bras B15).

Entre septembre 2001 et juillet 2007, 194 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la cystectomie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante ($n = 102$; B2, $n = 50$ et B15, $n = 52$) ou à la cystectomie radicale seule ($n = 92$). Dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante, 64 % des patients ont reçu les 4 cycles prévus et 77 % des patients ont bénéficié d'au moins 3 cycles. Aucune différence statistiquement significative quant à la survie globale et la survie sans progression n'a été démontrée entre les groupes. La survie globale à 3 ans a été évaluée à 48 ± 6 % chez les patients assignés à la chimiothérapie adjuvante et à 67 ± 6 % chez les patients assignés à la cystectomie radicale seule. La survie sans maladie à 3 ans a été de 35 ± 6 % et de 47 ± 6 %, respectivement. Aucun décès lié à la chimiothérapie n'a été rapporté. Les toxicités observées ont été similaires dans les groupes B2 et B15, à l'exception de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 qui est survenue à une fréquence plus élevée dans le groupe B2 (25 % contre 5 %, $p = 0,01$).

À l'ASCO de 2010, un abrégé de **Paz-Ares et al.** a présenté les résultats de l'étude randomisée de phase III du groupe *Spanish Oncology Genitourinary Group* (SOGUG) après un suivi médian de 30 mois [44]. L'objectif principal consistait à évaluer la survie globale à la suite d'une chimiothérapie adjuvante comparativement à l'observation chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade pT3 ou pT4 ou avec atteinte ganglionnaire (pN+), et ayant bénéficié d'une cystectomie radicale. La chimiothérapie consistait en 4 cycles de 21 jours avec l'administration de paclitaxel (80 mg/m²) et de gemcitabine (1 000 mg/m²) aux jours 1 et 8, et de cisplatine (70 mg/m²) au jour 1.

L'étude a été interrompue prématurément en juillet 2007 en raison du faible taux de recrutement, après que 142 patients aient été recrutés et assignés à la chimiothérapie adjuvante ($n = 68$) ou à l'observation ($n = 74$) suivant la cystectomie radicale. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante, 76 % des patients ont reçu les 4 cycles prévus. Au moment de l'analyse, 24 patients assignés à la chimiothérapie (35 %) et 45 patients assignés à l'observation (61 %) étaient décédés. La survie globale a été significativement prolongée dans le groupe ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante comparativement au groupe observation (médiane : non atteinte contre 26 mois ; à 5 ans : 60 % contre 31 %) ($p = 0,0009$). La survie sans maladie ($p < 0,0001$), le délai avant la progression ($p < 0,0001$) et la

survie liée au cancer ($p < 0,0002$) ont été statistiquement meilleurs dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante.

Les principales toxicités de grades 3 et 4 liées à la chimiothérapie ont été la neutropénie (41 %), la thrombocytopénie (14 %), la fatigue (14 %), l'alopecie (10 %), la neutropénie fébrile (8 %), les vomissements (8 %), l'anémie (5 %) et la toxicité rénale (5 %). Un décès lié à la toxicité de la chimiothérapie (septicémie) a été rapporté.

4.1.2.2. Méta-analyses

L' *Advanced bladder cancer overview collaboration* a publié en 2005 une méta-analyse visant à comparer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante combinée à un traitement local à celle d'un traitement local seul chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif (stades pT2 à pT4a) (données probantes de niveau I) [38]. Les données individuelles de 491 patients provenant de 6 études ont été considérées dans les analyses, ce qui correspond à 66 % des patients de toutes les études admissibles connues (voir le Tableau 4). Dans tous les cas, le traitement local a été la cystectomie radicale et toutes les études ont utilisé une chimiothérapie à base de cisplatine seule ou en combinaison. Une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 25 % en faveur d'une chimiothérapie adjuvante a été démontrée (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,60-0,96], $p = 0,019$), équivalant à une amélioration absolue de la survie globale à 3 ans de 9 %. Des données pour la survie sans maladie étaient disponibles pour 383 patients provenant de 5 études. Une réduction statistiquement significative du risque de progression et de mortalité de 32 % a été associée à la chimiothérapie adjuvante (HR = 0,68 [IC 95 % : 0,53-0,89], $p = 0,004$), correspondant à une amélioration absolue de la survie sans maladie à 3 ans de 12 %. Des analyses de sous-groupes planifiées ont démontré que l'efficacité d'une chimiothérapie n'était pas influencée selon l'âge, le sexe et le stade.

Tableau 4. Résultats d'efficacité selon le régime de chimiothérapie adjuvante [38]

Chimiothérapie	n	Survie globale HR (IC 95 %)	Survie sans maladie HR (IC 95 %)
Cisplatine en mono-chimiothérapie [35]	91	1,02 (0,57-1,84), $p=0,945$	Non rapportée
Polychimiothérapie à base de cisplatine [36, 40, 41, 72] ¹	400	0,71 (0,55-0,92), $p=0,010$	0,62 (0,46-0,83), $p=0,001$ (n=383)
Total	491	0,75 (0,60-0,96), $p=0,019$, hétérogénéité ($p=0,814$) Bénéfice absolu à 3 ans : 9% (1-16%)	0,68 (0,53-0,89), $p=0,004$ hétérogénéité ($p=0,308$) Bénéfice absolu à 3 ans : 12% (4-19%)

¹Une étude non publiée de Otto *et al.* (n = 108) était incluse dans les analyses de survie globale seulement.

Ruggeri *et al.* ont publié en 2006 une méta-analyse dont l'objectif principal était de comparer la survie sans maladie et la survie globale à la suite d'une cystectomie radicale, avec ou sans chimiothérapie adjuvante, chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif (données probantes de niveau I) [39]. Cinq études randomisées de phase III ont été répertoriées et les auteurs ont calculé le risque relatif de survie globale et de survie sans maladie selon les données rapportées ou par extrapolation des courbes présentées dans les études originales (voir le Tableau 5). La chimiothérapie adjuvante a été associée à une amélioration statistiquement significative de la survie globale (n = 350, risque relatif de mortalité = 0,74 [IC 95 % : 0,62-0,88], $p = 0,001$) et de la survie sans maladie (n = 273, risque relatif de progression = 0,65 [IC 95 % : 0,54-0,78], $p < 0,0001$) avec des bénéfices absolus à 5 ans de 11 % et de 16 %, respectivement.

Tableau 5. Résultats d'efficacité avec une chimiothérapie adjuvante [39]

Étude	n	Ctx	Survie globale		Survie sans maladie	
			Risque relatif (IC 95%)	Absolue	Risque relatif (IC 95%)	Absolue
Skinner <i>et al.</i> 1991 [33]	91	CISCA	0,712 (0,521-0,973), p=0,027	À 3 ans 71% vs 50%	0,413 (0,245-0,699), p<0,001	À 3 ans 70% vs 46%
Stockle <i>et al.</i> 1992 [34]	49	MVA(E)C	0,624 (0,386-1,010), p=0,048	À 3 ans 58% vs 15%	0,590 (0,369-0,941), p=0,021	À 3 ans 66% vs 15%
Studer <i>et al.</i> 1994 [35]	77	Cisplatine	0,961 (0,581-1,590), p=0,877	À 5 ans 57% vs 54%	Non disponible	Non disponible
Freiha <i>et al.</i> 1996 [36]	50	CMV	0,706 (0,433-1,151), p=0,152	Médiane 63 vs 36mois	0,545 (0,354-0,841), p=0,002	Médiane 37 vs 12 mois
Bono <i>et al.</i> 1989 [32, 40]	83	CM	0,823 (0,557-1,215), p=0,313	À 5 ans 51% vs 62%	0,914 (0,608-1,374), p=0,663	À 5 ans 51% vs 56%
Total	350		0,74 (0,62-0,88), p=0,001 hétérogénéité (p=0,80)	Bénéfice à 5 ans = 11%	0,65 (0,54-0,78), p<0,001 hétérogénéité (p=0,10)	Bénéfice à 5 ans = 16%

CISCA : cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide ; CM : cisplatine et méthotrexate ; CMV : cisplatine, méthotrexate et vinblastine ; Ctx : chimiothérapie ; MVA(E)C : méthotrexate, vinblastine, doxorubicine (épirubicine) et cyclophosphamide.

4.1.3. Combinaison de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante

4.1.3.1. Études de phase III

Shearer *et al.* ont publié en 1988 les résultats préliminaires de l'étude de phase III multicentrique britannique du *Cooperative Urological Cancer Group* (CUCG) (données probantes de niveau I) [45]⁶. L'objectif principal était d'évaluer le rôle d'une chimiothérapie néoadjuvante et de maintien comparativement à un traitement local seul (radiothérapie radicale ou cystectomie radicale précédée d'une radiothérapie préopératoire) chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade T3 non métastatique. Au total, 97 % des patients présentaient un carcinome à cellules transitionnelles. La chimiothérapie néoadjuvante consistait en l'administration de méthotrexate (100 mg/m²) aux jours 0, 7 et 14, avec l'administration d'une dose de 15 mg de leucovorin 24 heures plus tard. La radiothérapie était initiée au jour 21. La première phase du traitement consistait en une dose de 44 Gy administrée en 22 fractions sur 4,5 semaines. Par la suite, le patient pouvait bénéficier soit d'une cystectomie radicale, effectuée 3 semaines après la radiothérapie, ou d'une deuxième phase de radiothérapie à une dose totale de 20 Gy administrée en 10 fractions sur 2 semaines. La chimiothérapie de maintien était initiée un mois après la fin du traitement local. Une dose de méthotrexate ajustée en fonction du taux de filtration glomérulaire (50 ou 100 mg) était administrée toutes les 2 semaines pour 3 mois, puis tous les mois pour 9 mois.

Les données de 376 patients ont été analysées, dont 188 ont été assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de maintien et 188, au traitement local seul (dont 72 ayant reçu la cystectomie radicale précédée de la radiothérapie préopératoire). Parmi les 305 patients ayant reçu la radiothérapie radicale, 93 % ont complété le traitement et 34 % ont nécessité des réductions de doses. La capacité à recevoir la dose complète de radiothérapie, de même que la fréquence d'apparition des effets secondaires liés à la radiothérapie, ne semblaient pas être affectées par l'administration de méthotrexate. Parmi les patients assignés à la chimiothérapie, 13 % n'ont pu recevoir le traitement néoadjuvant et des réductions de doses ont été requises pour 21 % des patients. Parmi les patients ayant reçu le traitement néoadjuvant (n = 164), 41 % n'ont pas reçu la chimiothérapie de maintien et le traitement a été interrompu ou les doses réduites pour 36 % des patients.

⁶Les résultats finaux n'ont pas été publiés.

Le taux de survie globale à 3 ans a été évalué à 38,6 % pour les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de maintien et à 37,3 % pour les patients assignés au traitement local seul ; à 5 ans, les taux ont été de 27,9 % et de 25,5 %, respectivement. La survie globale médiane a été de 23 mois dans le groupe assigné à la chimiothérapie et de 20 mois dans le groupe assigné au traitement local seul. Au total, 52 % des patients ont développé des métastases, et la proportion de patients dans chaque groupe était similaire. L'administration d'une chimiothérapie n'a pas augmenté les toxicités liées à la radiothérapie.

Logothetis et al. ont publié en 1996 les résultats intérimaires d'une étude de phase III randomisée dans deux centres américains après un suivi médian de 31,7 mois (données probantes de niveau I) [46]. L'objectif principal consistait à comparer l'efficacité d'une chimiothérapie en contexte néoadjuvant et/ou adjuvant chez des patients atteints d'un cancer invasif à cellules transitionnelles de la vessie (stade T3b ou T4a) et bénéficiant d'une cystectomie radicale. La chimiothérapie consistait en la combinaison de méthotrexate (30 mg/m²), de vinblastine (3 mg/m²), de doxorubicine (30 mg/m²) et de cisplatine (70 mg/m²) pour des cycles de 28 jours. Les patients assignés à la thérapie néoadjuvante recevaient 2 cycles en préopératoire et 3 cycles suivant la cystectomie radicale, alors que les patients assignés au traitement adjuvant recevaient 5 cycles de chimiothérapie entre 4 à 6 semaines suivant la cystectomie radicale.

Entre novembre 1986 et janvier 1994, 100 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante (n = 52) ou à la chimiothérapie adjuvante seule (n = 48). Tous les patients assignés au traitement néoadjuvant ont reçu au moins deux cycles. De plus, 70 % de tous les patients ont bénéficié d'un minimum de 4 cycles de chimiothérapie, avec des proportions équivalentes dans les 2 groupes. Dans le groupe assigné au traitement néoadjuvant, 2 patients (4 %) ont présenté une tumeur non résécable et 1 patient (2 %) a présenté des marges positives à la suite de la chirurgie, alors que respectivement 2 (4 %) et 6 patients (13 %) ont présenté ces conditions dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante seule (p = 0,09).

Une corrélation entre le stade de la tumeur déterminé cliniquement et pathologiquement a été effectuée. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante seule, le stade clinique a été confirmé par le stade pathologique dans 40 % des cas (19/48). Le stade clinique a permis de sélectionner correctement les patients admissibles à la chimiothérapie dans 96 % des cas (46/48). Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, le nombre de patients dont le stade pathologique s'est avéré inférieur au stade clinique a été plus de 2 fois plus important que dans le groupe assigné au traitement adjuvant seul (53 % contre 23 %). Plus particulièrement, 28 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante n'ont eu aucune évidence de tumeur au moment de la chirurgie (stade pT0) et 37 % des patients ont présenté une tumeur de stade pT0 à pTa, comparativement à 2 % et 4 % des patients assignés au traitement adjuvant, respectivement (p = 0,00043 et p = 0,00006).

Le taux de survie sans maladie a été de 49 % dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante et de 52 % dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante seule. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, 22 % des patients ont présenté une réponse clinique complète⁷ et 41 %, une réponse partielle⁸. Les toxicités associées à la chimiothérapie les plus

⁷Réponse complète, c'est-à-dire la disparition de toute lésion palpable de même que de toute évidence radiographique et/ou endoscopique de la maladie.

⁸Réponse partielle démontrée par une réduction, unidimensionnelle ou bidimensionnelle, de plus de 50 % de la lésion viable par cystoscopie et radiographie (si pertinent) avec une réduction de la maladie (évaluée par examen sous anesthésie).

fréquemment rapportées ont été l'augmentation de la concentration sérique de créatinine (6-29 %) et les épisodes d'infection (6-19 %), leur incidence étant similaire dans les deux groupes.

Millikan et al. ont publié en 2001 l'analyse finale après le recrutement de 140 patients et un suivi médian de 6,8 ans (données probantes de niveau I) [47]. La survie globale médiane a été de 4 ans et n'a pas été différente entre les deux groupes ($p = 0,54$). Au moment de l'analyse, 56 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante et 60 % des patients assignés à la chimiothérapie adjuvante seule ne présentaient toujours pas de récurrence. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie néoadjuvante, 40 % des patients n'avaient aucune évidence de tumeur résiduelle envahissant la paroi musculaire au moment de la cystectomie radicale, et de ces derniers, seulement 12 % (3/25) ont présenté une récurrence. Au contraire, 86 % des patients qui avaient présenté une atteinte ganglionnaire au moment de la cystectomie radicale, malgré la chimiothérapie néoadjuvante, ont présenté une récurrence.

4.1.4. Radiothérapie néoadjuvante

4.1.4.1. Étude de phase III

Smith et al. ont publié en 1997 les résultats de l'étude randomisée de phase III multicentrique du groupe américain *Southwest Oncology Group* (données probantes de niveau I) [48]. L'objectif était de comparer la survie globale à la suite d'une cystectomie radicale précédée ou non de radiothérapie préopératoire chez des patients atteints d'un cancer de la vessie superficiel de haut grade à récurrence rapide, ou avec évidence d'envahissement musculaire. La radiothérapie consistait en une dose totale de 20 Gy délivrée dans la région pelvienne à raison de 5 fractions quotidiennes de 4 Gy. La cystectomie radicale était effectuée à l'intérieur d'une semaine suivant la dernière dose de radiothérapie.

Un total de 140 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à la radiothérapie néoadjuvante suivie de la cystectomie radicale ($n = 68$) ou à la cystectomie radicale seule ($n = 72$). Seize patients ont été exclus laissant 60 patients dans le groupe radiothérapie néoadjuvante et 64 patients dans le groupe cystectomie radicale seule pour les analyses. Au total, 87 % des patients présentaient un cancer de la vessie invasif. La survie globale à 5 ans a été évaluée à 43 % chez les patients assignés à la radiothérapie néoadjuvante suivie de la cystectomie radicale et à 53 % chez ceux assignés à la cystectomie radicale seule ($p = 0,23$). Le délai médian avant le décès a été de 2,2 ans et de 5,3 ans, respectivement.

4.1.4.2. Méta-analyse

Huncharek et al. ont publié en 1998 une méta-analyse visant à comparer une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une cystectomie radicale à une cystectomie radicale seule dans le traitement du cancer de la vessie invasif (données probantes de niveau I) [49]. Une revue de la littérature de langue anglaise couvrant la période de 1970 à 1997 a été effectuée et les critères d'inclusion des études étaient : 1) études randomisées recrutant des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif ; 2) études avec un bras contrôle consistant en une cystectomie radicale seule et un bras expérimental consistant en une radiothérapie préopératoire et une cystectomie radicale ; 3) dix patients ou plus dans chaque groupe ; 4) études présentant des résultats de survie à trois ou à cinq ans.

Cinq études ont été répertoriées ($n = 796$) [48, 73-76]. Les doses de radiation reçues ont varié entre 20 et 54 Gy. Au total, 58 % des patients assignés à la radiothérapie préopératoire suivie de la cystectomie radicale et 43 % des patients assignés à la cystectomie radicale seule ont été exclus des analyses finales pour diverses raisons. Quatre études ont présenté des résultats de survie à 5 ans, et aucune d'entre elles n'a démontré individuellement de différence significative entre les groupes [48, 73-75]. L'analyse

regroupée des données de ces 4 études a démontré une réduction du risque relatif de mortalité à 5 ans de 29 % en faveur de la radiothérapie préopératoire (rapport de cotes = 0,71 [IC 95 % : 0,48-1,06]) ; la réduction n'était pas statistiquement significative. La survie globale à 5 ans a varié entre 32 % et 53 %. Une analyse de sensibilité excluant les données d'une étude (n = 475) [75], qui présentait un biais dû au fait qu'environ 50 % des patients n'avaient pas complété le traitement assigné, n'a démontré aucune différence de survie globale à 5 ans entre les deux groupes (rapport de cotes = 0,94 [IC 95 % : 0,57-1,55]). Une analyse supplémentaire a évalué la survie globale à 3 ans incluant les données des 5 études répertoriées et n'a démontré aucune différence entre les deux groupes (rapport de cotes = 0,91 [IC 95 % : 0,64-1,30]).

4.1.5. Radiothérapie adjuvante

Aucune étude comparant l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante à un traitement local seul n'a satisfait aux critères d'inclusion du présent guide.

4.1.6. Chimioradiothérapie néoadjuvante

4.1.6.1. Études de phase III

Ozono et al. ont publié en 1991 les résultats d'une étude de phase III randomisée multicentrique japonaise visant à comparer l'efficacité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante précédant une cystectomie radicale à celle d'une cystectomie radicale seule chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stades T2 à T3 avec ou sans atteinte ganglionnaire (N0-N3) et non métastatique (M0) (données probantes de niveau II) [50]. La chimiothérapie consistait en l'administration de cyclophosphamide (500 mg/m²) et de doxorubicine (50 mg/m²) au jour 1, et de cisplatine (30-70 mg/m²) au jour 2. La radiothérapie préopératoire consistait en une dose de 14 à 20 Gy répartie sur 7 à 10 jours. Tous les patients ont bénéficié d'une cystectomie radicale et d'une chimiothérapie adjuvante à base de cyclophosphamide, de doxorubicine et de cisplatine.

Un total de 40 patients ont été recrutés ; 4 patients ont été exclus de l'étude, de sorte que 18 patients ont été assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et 18 patients, à la cystectomie radicale seule. La réponse a été évaluée chez 17 patients traités avec la chimioradiothérapie ; 2 patients (11,8 %) ont présenté une réponse complète et 7 patients (41,2 %) ont présenté une réponse partielle. Une régression du stade de la tumeur (stade pathologique inférieur au stade clinique) a été observée chez 92,9 % (13/14) des patients chez qui une telle évaluation a été effectuée. La survie à 3 ans a été évaluée à 93,8 % dans le groupe assigné à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à 83,6 % dans le groupe assigné à la cystectomie radicale seule (p = non significatif).

Les toxicités de tous grades associées à la chimioradiothérapie néoadjuvante ont toutes été transitoires et ont inclus les nausées et vomissements (77,8 %), la leucopénie (77,8 %), la thrombocytopénie (44,4 %), la néphrotoxicité (16,7 %) et l'anémie requérant une transfusion (5,6 %).

Coppin et al. ont publié en 1996 les résultats d'une étude de phase III multicentrique du groupe *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC-CTG) après un suivi médian de 6,5 ans (données probantes de niveau II) [51]. L'objectif consistait à déterminer si l'addition d'un traitement concomitant de chimiothérapie à une radiothérapie préopératoire ou radicale permettait d'obtenir une meilleure survie, un meilleur contrôle local et une incidence moindre de métastase chez des patients atteints d'un

cancer de la vessie de stades T2 à T4b, avec ou sans atteinte ganglionnaire (N0-N3) et non métastatique (M0). Le traitement local, qui consistait en une radiothérapie pelvienne, suivie d'une cystectomie ou d'une radiothérapie radicale, était déterminé avant la randomisation en fonction de l'opérabilité de la tumeur et des préférences du patient. Tous les patients recevaient une dose totale de radiation pelvienne de 40 Gy administrée en 20 fractions sur 4 semaines. En fonction du traitement de consolidation choisi, les patients recevaient immédiatement une dose de radiothérapie de 20 Gy administrée en 10 fractions sur 2 semaines ou ils étaient mis au repos pour une période de 4 semaines avant de bénéficier d'une cystectomie radicale. Les patients assignés à la chimiothérapie recevaient également, de façon concomitante à la radiation pelvienne, une dose de 100 mg/m² de cisplatine administrée à l'intérieur de 3 jours suivant l'initiation de la radiothérapie. L'administration de cisplatine était répétée toutes les deux semaines pour trois cycles.

Le devis de l'étude prévoyait le recrutement de 160 patients, mais l'étude a été interrompue prématurément à cause d'un recrutement trop faible, de sorte que 99 patients admissibles ont été recrutés et aléatoirement assignés à la chimioradiothérapie (n = 51) ou à la radiothérapie seule (n = 48). Il a été tout de même possible de conserver une puissance adéquate, du fait qu'une fréquence plus élevée d'événements qu'initialement prévue a été observée. Au total, 47 patients (47 %) ont été dirigés vers la radiothérapie préopératoire suivie de la cystectomie radicale, et 52 patients (52 %) ont été dirigés vers la radiothérapie radicale. Tous les patients ont complété la radiothérapie pelvienne telle que planifiée. Tous les patients assignés à la radiothérapie radicale sauf quatre ont reçu le traitement tel que prévu ; de même, tous les patients assignés à la cystectomie radicale sauf trois ont été opérés. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie, 78 % des patients ont reçu les 3 cycles prévus.

Une réponse clinique complète a été observée chez 47 % (24/51) des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à chez 31 % (15/48) des patients assignés à la radiothérapie seule (p = 0,16). La survie globale n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes (p = 0,34). À 3 ans, la survie globale a été évaluée à 47 % et à 33 %, respectivement. Après un ajustement pour le stade de la tumeur et l'absence de leucocytose, l'effet du traitement de cisplatine sur la survie n'a pas été significatif (HR = 0,75 [IC 90 % : 0,50-1,12]). Aucune différence de survie sans progression n'a été démontrée entre les deux groupes (p = 0,082). La survie sans progression pelvienne a été meilleure dans le groupe assigné à la chimioradiothérapie (p = 0,038). À 5 ans, la proportion de patients ayant présenté une récurrence dans la région pelvienne s'est chiffrée à 40 % à la suite d'une chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à 59 % à la suite de la radiothérapie seule. Lorsqu'ajusté pour le stade et le grade de la tumeur, l'effet bénéfique de la cisplatine sur l'incidence de récurrence pelvienne est demeuré significatif (HR = 0,50 [IC 90 % : 0,29-0,86], p = 0,036).

À l'ASTRO de 2010, **James et al.** ont publié les résultats d'une étude de phase III randomisée multicentrique britannique évaluant l'efficacité d'une chimioradiothérapie radicale comparativement à une radiothérapie radicale seule chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif (T2-T4a, NO, MO) [52]. L'objectif primaire était la survie sans récurrence locorégionale et les objectifs secondaires, la survie globale, le taux de cystectomie de sauvetage et la toxicité. La radiothérapie était administrée à raison de 64 Gy en 32 fractions sur 6,5 semaines ou de 55 Gy en 20 fractions sur 4 semaines. La chimiothérapie consistait en l'administration de mitomycine C (12 mg/m²) au jour 1, et de 5-fluorouracile en continu (500 mg/m²/24 hrs) au jours 1 à 5 et 16 à 20 de la radiothérapie.

Un total de 458 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement selon un schéma factoriel 2 x 2 à la chimioradiothérapie (n = 182) ou à la radiothérapie (n = 178) et/ou une dose usuelle de radiothérapie (tumeur et vessie complète avec des marges de 1,5 cm, n = 108) ou une radiothérapie avec un volume limité mais recevant la pleine dose (tumeur avec des marges de 1,5 cm irradiée à 100 ± 5 % de la dose

visée et le reste de la vessie irradiée à 80 % de la dose visée, n = 111). La chimiothérapie a été administrée per protocole chez 91 % et chez 68 % des patients à la semaine 1 et 4, respectivement.

Après un suivi médian de 40 mois, une amélioration statistiquement significative de la survie sans récurrence locorégionale a été démontrée en faveur d'une chimioradiothérapie comparativement à la radiothérapie seule (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,42-0,90], p = 0,01). Le taux de survie sans maladie à 2 ans a été de 71 % et de 58 %, respectivement. Aucune différence de survie globale n'a été démontrée avec l'administration d'une chimioradiothérapie (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,34-2,2], p = 0,10). Le taux de survie globale à 2 ans a été de 63 % et de 58 %, respectivement. Aucune différence de survie sans récurrence locorégionale et de survie globale n'a été notée selon la dose de radiothérapie. Le taux global de recours à une cystectomie de sauvetage a été de 10 % sans différence entre les groupes. Au total, 49 patients (11,2 %) ont rapporté des toxicités de grades 3 et 4 et aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes (chimioradiothérapie contre radiothérapie : 6,6 % contre 11,8 %, p = 0,07 et radiothérapie à dose usuelle contre volume limité mais recevant la pleine dose : 10,2 % contre 14,4 %, p = 0,31).

4.1.7. Chimioradiothérapie adjuvante

Aucune étude comparant l'efficacité de l'ajout d'une chimioradiothérapie adjuvante à un traitement local seul n'a satisfait aux critères d'inclusion du présent guide.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Guide de pratique clinique

4.2.1.1. Association italienne d'urologie

En juillet 2010, Puppo et *al.* de l'Association italienne d'urologie ont publié un guide de pratique sur la prise en charge du cancer de la vessie, basé sur la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2004 [53]. En ce qui concerne le traitement adjuvant du cancer de la vessie invasif non métastatique, il est recommandé de discuter avec le patient de la possibilité de recourir à une chimiothérapie néoadjuvante en fonction du ratio coût-bénéfice. L'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.

4.2.1.2. European Society for Medical Oncology

En mai 2010, l'ESMO a publié une mise à jour de ses recommandations cliniques pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer de la vessie [54]. Les recommandations pour le traitement du cancer de la vessie de stades II et III sont les suivantes :

- Deux larges essais randomisés et une méta-analyse soutiennent l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante précédant la cystectomie radicale pour les cancers de stades T2 et T3. Le bénéfice de survie démontré encourage l'utilisation d'une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine avant la cystectomie radicale ou la radiothérapie définitive (niveau de preuve I, recommandation de grade A⁹) ;

⁹Niveau d'évidence et grade de recommandation selon les critères de l'ASCO (Annexe II). Les énoncés sans grade sont considérés par les auteurs et la faculté de l'ESMO comme étant un standard justifié de la pratique clinique.

- Les preuves disponibles à ce jour sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante dans la pratique clinique de routine (niveau de preuve I, recommandation de grade A) ;
- Sur la base d'études rétrospectives ayant démontré un certain bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cancer de la vessie sans atteinte ganglionnaire, ce traitement additionnel peut être considéré dans ce contexte.

4.2.1.3. Association européenne d'urologie

En avril 2010, l'AEU a publié une mise à jour en ligne de son guide de pratique sur le cancer de la vessie invasif et métastatique selon les données probantes disponibles [13]. Les recommandations sur l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, d'une chimiothérapie adjuvante et d'une radiothérapie adjuvante sont les suivantes :

- Une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine devrait être considérée, quel que soit le traitement définitif (recommandation de grade A)¹⁰ ;
- Une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée chez les patients présentant un statut de performance ≥ 2 et/ou une fonction rénale détériorée (recommandation de grade B)¹¹ ;
- Une radiothérapie préopératoire n'est pas recommandée dans un objectif d'augmenter la survie (recommandation de grade B) ;
- Une radiothérapie préopératoire permet une diminution du stade de la tumeur après quatre à six semaines chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif résécable (recommandation de grade B) ;
- Une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans le cadre d'essais cliniques, mais non pour l'utilisation courante, étant donné le manque d'études sur le sujet (recommandation de grade A).

4.2.1.4. Association japonaise d'urologie

En février 2010, l'Association japonaise d'urologie a publié un guide de pratique pour le traitement du cancer de la vessie à tous les stades cliniques, adapté à la pratique japonaise [55]. Pour le cancer de la vessie de stades II et III, il est mentionné que l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, telle que le M-VAC, a été rapportée (recommandation de grade A)¹². Cependant, ce type de traitement ne peut être considéré comme un standard pour la pratique clinique courante. Aucune étude n'a démontré clairement l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante.

4.2.1.5. Alberta Health Services

En juin 2009, l'*Alberta Health Services* a publié la mise à jour de son guide de pratique clinique sur le traitement du cancer de la vessie [56]. Pour les cancers de stades cliniques T2a à T4a, N0-NX et M0, les énoncés et recommandations sont les suivantes :

- Une méta-analyse a démontré un avantage de survie d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Pour obtenir un bénéfice, la chimiothérapie habituellement administrée est la combinaison de cisplatine (70 mg/m² au jour 1) et gemcitabine (1 000 - 1 250 mg/m² aux jours 1 et 8) pour un cycle de 21 jours. Pour les patients présentant une contre-indication à la cisplatine, la combinaison carboplatine-gemcitabine peut être considérée ;

¹⁰Recommandation de grade A : basée sur des études cliniques de bonne qualité et concordantes traitant des recommandations spécifiques et incluant au moins une étude randomisée.

¹¹Recommandation de grade B : basée sur des études cliniques bien construites mais sans étude randomisée.

¹²Recommandation de grade A : le panel recommande fortement cette action.

- Les preuves solides portant sur l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante sont limitées. Toutefois, le traitement standard serait d'offrir le même régime de chimiothérapie néoadjuvante en contexte adjuvant pour les cancers minimalement de stade T3.

Pour les cancers de stade pathologique pT3, pT4 et/ou pN1-pN3 et M0, les énoncés et recommandations sont :

- Si au moment de la cystectomie radicale le patient se présente avec une maladie localement avancée ou des métastases ganglionnaires, une chimiothérapie adjuvante peut être considérée ;
- Si la cystectomie radicale est abandonnée en raison d'une maladie localement disséminée, une chimioradiothérapie concomitante peut être considérée comme une approche de préservation de la vessie, combinée à une chimiothérapie adjuvante de quatre cycles. Le patient doit être informé que l'utilisation de chimiothérapie adjuvante est controversée dans le traitement du cancer de la vessie.

4.2.1.6. British Columbia Cancer Agency

En avril 2008, la BCCA a mis à jour ses recommandations concernant le traitement du cancer de la vessie de stades T2b, T3 et T4a [57]. Il est mentionné que la chimiothérapie néoadjuvante pourrait être indiquée chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif sans évidence d'atteinte ganglionnaire ou de métastase à l'examen clinique, présentant un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une fonction rénale adéquate, et admissibles à la cystectomie curative. Par opposition, étant donné l'étendue limitée des données disponibles, l'utilisation de routine d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Lorsque possible, les patients devraient être recrutés dans des essais cliniques. La chimiothérapie adjuvante pourrait toutefois être considérée chez un nombre limité de patients à haut risque (extension extra-vésicale, atteinte ganglionnaire), susceptibles de tolérer une chimiothérapie à base de platine et qui comprennent l'étendue limitée des données disponibles.

4.2.1.7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network

En décembre 2005, SIGN a publié un guide de pratique sur le traitement du cancer à cellules transitionnelles de la vessie [58]. Les recommandations émises sont les suivantes :

- Qu'une chimiothérapie néoadjuvante soit offerte aux patients atteints d'un cancer à cellules transitionnelles de la vessie de stades T2 à T4, préalablement au traitement radical définitif (recommandation de grade A)¹³ ;
- Qu'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine soit utilisée (recommandation de grade A) ;
- Qu'une chimiothérapie adjuvante soit offerte dans le contexte d'essais cliniques. Lorsque la participation à une étude clinique n'est pas possible, certains patients peuvent vouloir discuter de la possibilité d'un traitement adjuvant ; les patients doivent être clairement informés du manque de preuve soutenant son utilisation¹⁴.

¹³Recommandation de grade A : basée sur au moins une méta-analyse, une revue systématique d'études cliniques randomisées ou une étude randomisée de très bonne qualité avec un très faible risque de biais et directement applicable à la population ciblée ; ou un groupe de preuve constitué principalement de méta-analyses, revues systématiques ou d'études cliniques randomisées bien construites avec un faible risque de biais, directement applicable à la population ciblée et démontrant une cohérence des résultats.

¹⁴Recommandation de bonne pratique sur la base de l'expérience clinique du groupe impliqué dans le développement du guide de pratique.

4.2.1.8. Cancer Care Ontario

En mai 2005, CCO a publié un guide de pratique sur l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement du cancer à cellules transitionnelles de la vessie de stade II ou III [59]. Les recommandations émises sont les suivantes :

- Une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine est recommandée préalablement à la cystectomie radicale, à la radiothérapie radicale (avec ou sans chimiothérapie concomitante) ou à la radiothérapie préopératoire suivie de la cystectomie, dans l'objectif d'améliorer la survie globale et la survie sans maladie ;
- L'état actuel des preuves ne permet pas d'émettre de recommandations à propos d'une combinaison optimale de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine. Cependant, les essais randomisés les plus larges ont utilisé les combinaisons M-VAC ou cisplatine-méthotrexate-vinblastine pour trois cycles, ce qui en fait des options de traitement raisonnables ;
- L'utilisation de la cisplatine seule comme chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée.

En janvier 2003, CCO a publié un guide de pratique portant sur l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante à la suite de la cystectomie chez les patients atteints d'un cancer invasif à cellules transitionnelles de la vessie [60]. Les recommandations émises sont les suivantes :

- Une chimiothérapie adjuvante ne devrait pas être offerte de routine chez les patients atteints d'un cancer de la vessie de stade pT2b ou pT3 ou pT4 et pN0-pN2 ;
- Il est raisonnable de considérer l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients à haut risque dans l'objectif de prolonger la survie sans maladie, à condition que l'absence de bénéfice de survie démontré et les risques et toxicités associés soient clairement discutés.

4.2.1.9. National Institute for Health and Clinical Excellence

En septembre 2002, NICE a publié un guide de pratique sur les services pour les cancers urologiques [61]. Dans ce guide, il est mentionné que le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'est pas encore clairement démontré chez les patients atteints d'un cancer de la vessie. Toutefois, les patients à haut risque de progression, tel que ceux présentant une atteinte ganglionnaire, devraient être encouragés à participer dans les essais cliniques évaluant ce type de traitement.

4.2.2. Revue systématique

Izawa *et al.* ont publié en 2006 une revue systématique visant à évaluer le meilleur moment pour l'administration de chimiothérapie chez les patients présentant une tumeur à cellules transitionnelles de la vessie [62]. Les questions spécifiques couvertes étaient 1) la relation entre le stade TNM et la survie ; 2) l'impact des délais d'attente pour la chirurgie sur le stade de la tumeur et la survie ; 3) les bénéfices d'une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante ; et 4) les caractéristiques des patients bénéficiant le plus d'une chimiothérapie. Les données recensées ont permis de proposer l'administration immédiate de chimiothérapie néoadjuvante, équivalent à trois mois d'une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine, chez les patients chez qui une extension extra-vésicale est soupçonnée. Pour les patients chez qui une tumeur confinée à la vessie est soupçonnée, une cystectomie radicale immédiate est recommandée avec une chimiothérapie adjuvante en fonction du stade pathologique. Si une chirurgie ne peut être effectuée à l'intérieur de douze semaines chez ces patients, un traitement néoadjuvant pourrait être offert.

Nilsson et al. ont publié en 2001 une revue systématique sur les effets de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de la vessie [63]. Ces résultats sont tirés d'une revue systématique plus globale portant sur la chimiothérapie dans divers types de tumeurs, effectuée par le *Swedish Council of Technology Assessment in Health Care*, dont la méthodologie a été publiée dans un autre article [77]. Les auteurs ont répertorié 36 études portant sur la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer invasif (1 méta-analyse, 9 essais contrôlés, 25 études prospectives et 1 étude rétrospective). À partir de ces données, les auteurs concluent que :

- La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine induit une réponse objective dans 20 % à 75 % des cas, incluant un taux de rémission pathologique complète de 20 % à 40 % ;
- Le taux de réponse des tumeurs primaires à la chimiothérapie néoadjuvante varie inversement selon le stade de la tumeur avant l'initiation du traitement ;
- L'induction d'une rémission pathologique complète est corrélée à un meilleur pronostic ;
- À l'exception d'une étude randomisée, aucune donnée concluante n'est disponible concernant un bénéfice de survie possible d'une chimiothérapie néoadjuvante administrée avant la cystectomie ou la radiothérapie radicale chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif.

Concernant la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer invasif, 19 études ont été répertoriées (7 essais contrôlés, 11 études prospectives et 1 étude rétrospective) et ont démontré que :

- La chimiothérapie adjuvante peut être administrée de façon sécuritaire chez la majorité des patients à la suite d'un traitement curatif pour le cancer de la vessie ;
- Bien que les résultats obtenus jusqu'à présent soient prometteurs, les études publiées ont une faible puissance statistique et il est donc impossible de conclure sur le bénéfice potentiel de survie obtenu grâce à la chimiothérapie adjuvante.

Sylvester et Sternberg ont publié en 2000 une revue systématique visant à évaluer si l'utilisation d'une combinaison de chimiothérapie adjuvante à la suite d'une cystectomie radicale dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé est justifiée [64]. Quatre essais cliniques randomisés ont été répertoriés [33, 34, 36, 40]. Les auteurs ont identifié plusieurs limites méthodologiques dans ces études, incluant leur faible taille, l'arrêt prématuré du recrutement, des analyses statistiques non standard et la description confuse des résultats. Ainsi, la faiblesse méthodologique des études ne leur permet pas de réaliser une revue objective ou une méta-analyse, et ils concluent qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour soutenir l'utilisation de routine d'une chimiothérapie adjuvante dans la pratique clinique.

Dimopoulos et Moulopoulos ont publié en 1998 une revue systématique visant à évaluer si les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif peuvent bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante [65]. La revue de littérature a inclus toutes les études de phases II et III publiées au cours des vingt dernières années. Six études non randomisées, deux études comparatives et quatre essais randomisés évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à la suite de la cystectomie radicale ont été répertoriés. Les auteurs concluent que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante ne peut être clairement établi, étant donné que l'interprétation des données est compromise par le faible nombre de patients inclus dans les études, l'arrêt prématuré du recrutement, le peu d'adhésion des patients au traitement planifié et le manque d'uniformité dans les traitements administrés en cas de récurrence. Les études publiées n'ont démontré aucun avantage en faveur d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un cancer confiné à la vessie (pT2, pT3a), alors que pour les patients présentant une extension extra-vésicale ou une atteinte ganglionnaire, les données suggèrent qu'une combinaison de chimiothérapie adjuvante à

base de cisplatine pourrait prolonger la survie sans progression. Une chimiothérapie adjuvante M-VAC pourrait donc être offerte à ces patients.

La revue de la littérature a également couvert les études évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à la suite de la radiothérapie radicale ou d'une résection transurétrale, de même que les études chez des patients présentant un cancer de la vessie non à cellules transitionnelles. Les auteurs concluent que la chimiothérapie adjuvante ne peut être recommandée à la suite de la radiothérapie radicale, et qu'elle ne devrait être utilisée que dans un contexte de recherche à la suite d'une résection transurétrale. De plus, aucune preuve scientifique ne soutient l'utilisation de chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome, alors que les patients présentant un carcinome à petites cellules pourraient possiblement bénéficier d'un tel traitement, sur la base des résultats de petites études rétrospectives.

4.2.3. Consensus d'experts

4.2.3.1. National Comprehensive Cancer Network

En 2011, NCCN a publié la mise à jour de son consensus d'experts sur le traitement du cancer de la vessie [66] dans lequel il est mentionné que :

- Concernant la chimiothérapie néoadjuvante, une combinaison à base de cisplatine soit considérée (recommandation de grade 1 pour les cancers de stade T3 et de grade 2A pour les cancers de stade T2)¹⁵. La chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée pour les patients présentant un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2 ou plus. Chez les patients présentant une fonction rénale détériorée, une combinaison de chimiothérapie à base de carboplatine ou de taxane, ou un agent de chimiothérapie seul peut être considéré ;
- Aucune étude randomisée de taille suffisante n'a démontré de façon définitive un avantage de survie avec une chimiothérapie adjuvante. Cependant, les preuves disponibles suggèrent que la chimiothérapie adjuvante peut augmenter le délai avant la récurrence, ce qui pourrait justifier son utilisation chez les patients à risque élevé de récurrence. Chez ces patients, un minimum de trois cycles d'une combinaison à base de cisplatine, telle que le M-VAC ou la gemcitabine-cisplatine, pourraient être administrés ;
- Aucune donnée ne soutient l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour le traitement des cancers qui ne sont pas à cellules transitionnelles, peu importe le stade ;
- De même, les patients présentant un cancer de stade pathologique inférieur ou égal à T2 et aucune atteinte ganglionnaire sont considérés à risque plus faible et ne requièrent pas nécessairement de chimiothérapie adjuvante.

4.2.3.2. Organisation mondiale de la santé et Société internationale d'urologie

En janvier 2007, l'OMS et la Société internationale d'urologie ont publié un consensus d'experts sur l'utilisation d'une chimiothérapie pour le traitement du cancer de la vessie [12]. Concernant le rôle d'une chimiothérapie néoadjuvante, les conclusions sont les suivantes :

¹⁵ Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de haut niveau ; recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

- Lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante est considérée, des discordances entre le stade pathologique et le stade clinique peuvent être attendues (recommandation de grade B)¹⁶ ;
- La toxicité et la mortalité associées à la chimiothérapie néoadjuvante sont acceptables (recommandation de grade B). Cependant, peu de données sur la qualité de vie sont disponibles ;
- Une méta-analyse des études évaluant une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine a révélé une différence modeste en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante (recommandation de grade B) ;
- Les données disponibles suggèrent que pour les patients à risque moyen (cT2), le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante au traitement local est au plus modeste. Par ailleurs, toutes les études disponibles suggèrent un bénéfice plus substantiel d'une chimiothérapie néoadjuvante chez les patients à haut risque, tels que ceux présentant un cancer de stade cT3b (recommandation de grade B).

Concernant le rôle d'une chimiothérapie adjuvante, les recommandations sont les suivantes :

- Lorsqu'une chimiothérapie est administrée après la cystectomie, le traitement local est administré immédiatement, et le choix du traitement peut être basé sur des critères pathologiques. La disponibilité d'une quantité suffisante de tissu pour les analyses de marqueurs moléculaires prédictifs constitue également un avantage (recommandation de grade D)¹⁷ ;
- Les études disponibles fournissent un niveau de preuve insuffisant pour soutenir l'utilisation de routine d'une chimiothérapie adjuvante dans la pratique clinique (recommandation de grade B) ;
- Des études internationales à plus grande échelle sur le rôle d'une chimiothérapie adjuvante sont requises pour que la valeur réelle d'une chimiothérapie adjuvante puisse être évaluée (recommandation de grade D).

¹⁶Recommandation de grade B : cohérence dans les preuves de niveau 2 (étude randomisée de faible qualité ou méta-analyse d'études de cohorte prospectives de bonne qualité) ou 3 (étude rétrospective de bonne qualité ou série de cas) ou la majorité des preuves provenant d'essais cliniques randomisés.

¹⁷Recommandation de grade D : aucune recommandation possible en raison de preuves inadéquates ou contradictoires.

5. DISCUSSION

Parmi les patients atteints d'un cancer de la vessie, environ 20 % à 40 % se présentent d'emblée avec un cancer invasif ou vont en développer un à la suite d'un cancer superficiel. Le traitement standard du cancer de la vessie invasif est la cystectomie radicale, bien qu'une radiothérapie radicale ou une stratégie de préservation de la vessie puisse également être offerte à certains patients. Malgré qu'un traitement local seul permette un bon contrôle initial de la maladie, un nombre élevé de patients présentent tout de même une récurrence de leur cancer et en décèdent. Afin de tenter de prolonger la survie de ces patients, de nouvelles avenues thérapeutiques complémentaires au traitement radical, incluant la chimiothérapie et la radiothérapie péri-opératoires, peuvent être envisagées. Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant aux applications possibles de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chimioradiothérapie, en contexte néoadjuvant ou adjuvant, dans le traitement du cancer de la vessie invasif, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

5.1. Chimiothérapie

Chez les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique, plusieurs études ont démontré que les tumeurs urothéliales répondent à une chimiothérapie et que cette avenue thérapeutique permet de prolonger la survie des patients. Les résultats encourageants obtenus en contexte métastatique ont soulevé l'hypothèse qu'une chimiothérapie pourrait également démontrer une certaine efficacité chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif.

Plusieurs études ont évalué le rôle d'une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif. Une variété de traitements locaux ont été administrés aux patients dans le cadre de ces essais cliniques, incluant la cystectomie radicale, la radiothérapie radicale, la cystectomie radicale accompagnée de radiothérapie préopératoire et la chimioradiothérapie. Plusieurs études ont comparé l'efficacité de la cystectomie et de la radiothérapie radicales dans le traitement du cancer de la vessie, mais ces études n'ont pas fait l'objet du présent guide. La pratique québécoise est davantage orientée vers l'utilisation de la cystectomie radicale comme standard de traitement local. La validité externe des résultats présentés dans ce guide peut donc être compromise par l'inclusion d'une variété de traitements locaux non standards à la pratique locale. Cependant, dans une méta-analyse effectuée par l'*Advanced bladder cancer overview collaboration*, aucune preuve d'une différence de bénéfice conféré par la chimiothérapie néoadjuvante en fonction du traitement local n'a été observée ($p = 0,628$) [26]. Il est donc raisonnable de croire que les résultats observés chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie radicale puissent s'appliquer aux patients bénéficiant d'une cystectomie radicale.

5.1.1. Chimiothérapie néoadjuvante

Neuf études randomisées de phase III ont évalué l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à un traitement local seul (cystectomie radicale, radiothérapie radicale, cystectomie radicale précédée de radiothérapie préopératoire, chimioradiothérapie) pour le traitement du cancer de la vessie invasif [17-24]. Ces études présentent une taille, des critères d'inclusion, une valeur méthodologique et des résultats variables. Trois études ont évalué le rôle d'un traitement néoadjuvant de cisplatine en agent seul et aucune d'entre elles n'a démontré de différence significative de survie globale entre les groupes expérimental et contrôle [17, 18, 28]. Ces études présentent certaines faiblesses méthodologiques, incluant l'exclusion d'un nombre élevé de patients dans les analyses de survie et l'interruption prématurée du recrutement.

Six études ont évalué le rôle d'une combinaison de plusieurs agents de chimiothérapie en contexte néoadjuvant [19-24]. Quatre de ces études se démarquent par leur grande taille ($n > 300$) et leur qualité

méthodologique. L'étude *Nordic Cystectomy Trial 1* a démontré que l'ajout d'un traitement néoadjuvant de cisplatine et de doxorubicine préalablement à la cystectomie radicale permettait d'améliorer la survie globale à cinq ans ($p = 0,034$) [19]. Cependant, comme les patients de cette étude ont également reçu une radiothérapie préopératoire, et afin d'exclure l'effet confondant possible de ce traitement sur le bénéfice observé, les investigateurs ont conduit l'étude *Nordic Cystectomy trial 2*, dans laquelle les patients étaient assignés à la cystectomie radicale accompagnée ou non d'un traitement néoadjuvant de cisplatine et de méthotrexate. Le bénéfice de survie globale à 5 ans conféré par la chimiothérapie néoadjuvante observé dans la première étude n'a pu être reproduit avec ce devis (HR = 0,8 [IC 95 % : 0,6-1,1], $p = 0,2375$) [22].

Le MRC et l'EORTC ont publié les résultats de la plus grande étude randomisée ($n = 976$) ayant évalué le rôle d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif [21]. Une meilleure survie sans maladie à 3 ans a été observée chez les patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,70-0,97], $p = 0,019$). La différence de survie globale à 3 ans en faveur d'une chimiothérapie n'était quant à elle pas statistiquement significative (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,71-1,02], $p = 0,075$). Quoique cette étude soit en globalité méthodologiquement bien construite, davantage de patients assignés au traitement local seul ont pu bénéficier d'une chimiothérapie en cas de récurrence, ce qui constitue une limite de cette étude pour l'analyse des résultats de survie globale. L'étude plus récente réalisée par le groupe SWOG a également démontré une meilleure survie liée au cancer (HR = 1,66 [IC 95 % : 1,22-2,45], $p = 0,002$) et une tendance vers une meilleure survie globale à 5 ans (57 % contre 43 %, $p = 0,06$) en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante [24]. La principale limite de cette étude concerne le recrutement des patients, qui s'est effectué sur une période de onze ans.

Deux groupes ont effectué une méta-analyse afin d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement du cancer de la vessie invasif. Dans la plus récente mise à jour de la méta-analyse du groupe *Advanced bladder cancer overview collaboration*, l'analyse regroupée de 11 études ($n = 3\,005$) a permis de mettre en évidence un avantage de survie globale (HR = 0,89 [IC 95 % : 0,81-0,98], $p = 0,022$) et de survie sans maladie (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,74-0,89], $p < 0,0001$) en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante. Ces résultats correspondent à un avantage absolu de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans de 5 % et de 9 %, respectivement [31]. Winquist et *al.* ont obtenu des résultats similaires, se traduisant par une réduction statistiquement significative du risque relatif de mortalité de 10 % en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,90 [IC 95 % : 0,82-0,99], $p = 0,02$) [27]. L'étendue des preuves scientifiques disponibles permet donc de conclure qu'une chimiothérapie néoadjuvante confère aux patients atteints d'un cancer de la vessie invasif un avantage de survie globale significatif.

5.1.2. Chimiothérapie adjuvante

Cinq études randomisées de phase III ont évalué l'efficacité de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante comparativement à la cystectomie radicale seule pour le traitement du cancer de la vessie invasif [32-36]. Parmi celles-ci, trois études ont démontré un avantage de survie sans maladie conféré par une chimiothérapie adjuvante [33, 34, 36] et aucune n'a démontré un avantage de survie globale. Toutefois, les cinq études répertoriées présentent de nombreux biais, notamment leur petite taille ($n = 49$ à 114) et l'interruption prématurée du recrutement avant que le nombre de patients requis par le devis de l'étude n'ait été atteint. Les autres critiques concernent la rigueur des analyses statistiques effectuées, le manque de clarté dans la façon de rapporter les résultats, le faible taux d'adhésion des patients au traitement expérimental planifié et le manque d'uniformité dans les traitements administrés en cas de récurrence [64, 65]. Les résultats de ces cinq études ont été regroupés dans deux méta-analyses ($n = 491$ et

350) [38, 39]. Ces dernières ont démontré un avantage absolu de la survie globale de l'ordre de 9 % à 3 ans et de 11 % à 5 ans, et un avantage absolu de survie sans maladie de l'ordre de 12 % à 3 ans et de 16 % à 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. La méta-analyse de Ruggeri *et al.* a également calculé les risques relatifs pour les cinq études individuellement et a démontré un avantage significatif de survie sans maladie pour les mêmes trois études originales. Par contre, contrairement à ce que les études primaires rapportent elles-mêmes, cette méta-analyse a permis d'obtenir un bénéfice significatif de survie globale pour deux études [39]. Cependant, les deux méta-analyses ne peuvent complètement corriger les faiblesses méthodologiques des études individuelles incluses. D'ailleurs, les auteurs concluent qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes sur lesquelles appuyer la décision thérapeutique. Ainsi, bien qu'un certain avantage d'une chimiothérapie adjuvante ait été observé dans les études répertoriées, leur faiblesse méthodologique ne permet pas de recommander l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante comme traitement standard.

Une sixième étude a été élaborée selon un devis de non-infériorité et visait à comparer l'efficacité de deux régimes de chimiothérapie adjuvante [37]. Le traitement considéré comme la référence était le M-VEC. Or, comme l'efficacité de ce traitement en contexte adjuvant chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif n'a pas été clairement établie dans la littérature, aucune conclusion quant à l'efficacité de l'un ou l'autre des traitements évalués ne peut être tirée.

Deux études publiées sous forme d'abrévés se sont ajoutées aux données scientifiques disponibles [43, 44]. Cagnetti *et al.* ont présenté en 2008 les résultats préliminaires d'une étude randomisée visant à évaluer l'efficacité d'un traitement de gemcitabine et de cisplatine en contexte adjuvant [43]. Contrairement aux études publiées antérieurement, celle-ci présentait une tendance vers de plus faibles survie globale et survie sans maladie chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, quoique les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats finaux de cette étude n'ont toujours pas été publiés, limitant ainsi la mise en contexte de cette étude dans l'ensemble de la littérature disponible. En 2010, Paz-Ares *et al.* ont présenté les résultats préliminaires d'une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité d'un traitement de paclitaxel, de gemcitabine et de cisplatine en contexte adjuvant [44]. Dans cette étude, la survie globale, la survie sans maladie, le délai avant la progression et la survie liée au cancer étaient statistiquement meilleurs dans le groupe assigné à la chimiothérapie adjuvante ($p < 0,0001$ à $p < 0,0009$). La publication des résultats finaux de cette étude devrait permettre de réévaluer la place d'une chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif, quoique cette étude fasse l'objet des mêmes critiques méthodologiques que les études antérieures, le recrutement des patients ayant été arrêté prématurément.

5.1.3. Combinaison de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante

Deux études ont évalué l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif [45, 46]. Leur devis limite cependant l'interprétation des résultats et la généralisation des conclusions à la pratique clinique courante. L'étude de Shearer *et al.*, qui visait à évaluer le rôle d'un traitement de méthotrexate néoadjuvant et de maintien comparativement à un traitement local seul, n'a démontré aucun avantage de survie en faveur d'une chimiothérapie [45]. Une deuxième étude randomisée a comparé deux schémas de chimiothérapie soit deux cycles en néoadjuvant combinés à trois cycles en adjuvant comparativement à cinq cycles en adjuvant [46]. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été rapportée relativement à la survie globale ($p = 0,54$). L'absence d'un groupe comparateur adéquat, incluant des patients assignés au traitement local seul, rend difficile l'interprétation des résultats obtenus. Cette étude a tout de même permis de démontrer que l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter la résécabilité des tumeurs de stades T3b et T4a.

5.1.4. Choix des agents de chimiothérapie

Bien que le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement du cancer de la vessie invasif semble démontré, des interrogations demeurent quant au protocole de chimiothérapie optimal à utiliser. Les méta-analyses de l'*Advanced bladder cancer overview collaboration* ont différencié les résultats obtenus avec l'utilisation de la cisplatine en agent seul de ceux obtenus avec une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine [26, 31]. Aucun bénéfice de survie significatif n'a été obtenu lorsqu'un traitement néoadjuvant de cisplatine en agent seul était ajouté au traitement local, mais un tel bénéfice a été obtenu avec l'utilisation d'une combinaison de plusieurs agents, incluant la cisplatine. Lorsqu'un traitement néoadjuvant est considéré, seules les combinaisons à base d'au moins deux agents de chimiothérapie, incluant la cisplatine, devraient donc être envisagées.

Trois études individuelles ont démontré un avantage de survie avec l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante. Les traitements utilisés consistaient en deux cycles d'une combinaison de cisplatine et de doxorubicine [19], en trois cycles d'une combinaison de méthotrexate, de vinblastine et de cisplatine [21], ou en trois cycles de M-VAC [24]. Ces trois combinaisons semblent donc des options raisonnables à considérer.

En contexte métastatique, des résultats provenant d'études randomisées ont démontré qu'un traitement à base de gemcitabine et de cisplatine permettait d'obtenir une survie similaire au M-VAC, tout en affichant un profil de toxicité moindre et une meilleure tolérance pour les patients, ce qui en fait un traitement de choix [11]. Pour le traitement du cancer invasif ou localement avancé non métastatique aucune étude n'a évalué cette combinaison en contexte néoadjuvant et une seule étude, publiée sous forme d'abrégié, a utilisé cette forme de traitement en contexte adjuvant [43]. Quoique ce choix thérapeutique semble prometteur, celui-ci ne devrait donc être réservé qu'à la recherche clinique en attente de preuves plus solides.

5.1.5. Innocuité

La fréquence d'apparition et la sévérité des toxicités attribuées à la chimiothérapie néoadjuvante sont demeurées à un niveau acceptable dans toutes les études sauf une, qui a dû être interrompue prématurément en raison d'un taux élevé de neutropénie sévère et de septicémie ayant conduit à trois décès. Cette étude est la seule à avoir employé une chimioradiothérapie locale [20]. Une autre étude a rapporté des décès liés à la toxicité d'une chimiothérapie chez 1 % des patients [21]. Les principales toxicités de grades 3 et 4 rapportées dans les études répertoriées étaient gastro-intestinales (nausées et vomissements, stomatite, diarrhée, constipation), la diminution de la fonction rénale, la leucopénie, la neutropénie, la fièvre neutropénique, les infections et la thrombocytopénie. Dans trois études où cet aspect a été considéré, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante n'a pas augmenté la morbidité postopératoire ou associée à la radiothérapie [17, 21, 24].

La nature des toxicités rapportées associées à la chimiothérapie adjuvante était similaire à celles observées à la suite d'un traitement néoadjuvant. De plus, Logothetis et al. ont rapporté une incidence similaire de toxicités associées à la chimiothérapie dans le groupe recevant deux cycles en néoadjuvant combinés à trois cycles en adjuvant et celui recevant cinq cycles en adjuvant [46]. Cependant, dans les études répertoriées en général, l'adhésion au traitement adjuvant semblait moins élevée comparativement à l'adhésion au traitement néoadjuvant. Effectivement, alors que dans les études portant sur la chimiothérapie néoadjuvante au moins 75 % des patients étaient généralement en mesure de compléter le traitement planifié [17-19, 21, 22, 24], quatre des études portant sur la chimiothérapie adjuvante ont rapporté des taux de complétion variant de 47 % à 65 % [33-35, 43]. Dans trois de ces

études, entre 19 % et 31 % des patients pour qui un tel traitement était planifié n'ont jamais reçu de chimiothérapie [33-35].

5.2. Radiothérapie et chimioradiothérapie

Seulement une étude de phase III et une méta-analyse évaluant le rôle de la radiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif ont satisfait aux critères d'inclusion du présent guide [48, 49]. Quelques autres études de phase III sur le sujet ont été réalisées et ont été incluses dans la méta-analyse répertoriée. Toutefois, comme elles ont été publiées avant 1985, elles n'ont pas été considérées dans ce guide. En effet, compte tenu de l'évolution des technologies utilisées en radio-oncologie, les résultats publiés dans les années 1970 ou 1980 sont difficilement applicables à la pratique actuelle. Les résultats peu concluants obtenus dans ces études ont probablement découragé la poursuite de la recherche dans ce domaine. Aucune étude évaluant le rôle de la radiothérapie adjuvante n'a été répertoriée. L'état actuel des preuves scientifiques ne permet donc pas de d'émettre une recommandation sur l'utilisation de la radiothérapie, que ce soit en contexte néoadjuvant ou adjuvant, pour le traitement du cancer de la vessie invasif.

De même, seulement trois études évaluant le rôle d'une chimioradiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer de la vessie invasif ont été répertoriées [50-52]. Ozono *et al.* ont évalué l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie préopératoires. Cette étude était de petite taille ($n = 40$) et aucune différence significative de survie à 3 ans n'a pu être démontrée entre le groupe assigné à la chimioradiothérapie préopératoire et celui assigné à la cystectomie radicale seule (93,8 % contre 83,6 %, $p =$ non significatif) [50]. Coppin *et al.* ont évalué l'impact de l'ajout d'un traitement de cisplatine concomitant à une radiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer de la vessie invasif et bénéficiant d'une radiothérapie ou d'une cystectomie radicales. Dans cette étude, l'ajout du traitement de cisplatine n'a pas amélioré la survie globale ($p = 0,34$) ou la survie sans progression ($p = 0,082$) [51].

En 2010, James *et al.* ont publié sous la forme d'abrégé les résultats d'une étude de phase III et ont démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie locorégionale (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,42-0,90], $p = 0,01$) en faveur d'une chimioradiothérapie comparativement à la radiothérapie néoadjuvante seule. Toutefois, aucune différence de survie globale n'a été démontrée (HR = 0,78 [IC 95 % : 3,4-22], $p = 0,10$). L'ajout de chimiothérapie n'était pas associé à une augmentation des toxicités. De plus, l'étude a démontré qu'une dose réduite de radiothérapie n'avait aucun effet sur le contrôle local de la maladie et sur les effets indésirables comparativement à une dose usuelle [52].

Aucune étude portant sur la chimioradiothérapie adjuvante n'a été répertoriée. Sur la base de données disponibles et en attente de la publication de l'étude de James *et al.*, l'utilisation d'une chimioradiothérapie en contexte néoadjuvant ou adjuvant ne peut être recommandée.

5.3. Traitement néoadjuvant et adjuvant en fonction des stades de la maladie

Dans les études ayant évalué le rôle d'une chimiothérapie néoadjuvante, la population incluait généralement des patients atteints d'un cancer de la vessie de stades cliniques T2 à T4 non métastatique. Selon les études, les patients pouvaient présenter ou non une atteinte ganglionnaire. Cette variabilité peut possiblement s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de consensus actuellement quant à la relation entre l'atteinte ganglionnaire, surtout pour les N2 et N3, et la résécabilité des tumeurs de la vessie.

Grâce à des analyses de sous-groupes, Malmström *et al.* ont observé que l'avantage de survie conféré par la chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude *Nordic Cystectomy Trial 1* était statistiquement significatif uniquement pour les cancers de stades T3 à T4a ($p = 0,03$) [30]. Grossman *et al.* ont observé que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie globale semblait possiblement favoriser les tumeurs de stade T3 ou T4a (105 contre 75 mois) comparativement aux tumeurs de stade T2 (65 contre 24 mois) ($p = 0,05$) [24]. Au contraire, dans les analyses de sous-groupes effectuées par le MRC et l'EORTC, l'amplitude de l'effet d'une chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale n'était pas influencée par le stade de la maladie [21]. De même, les analyses de sous-groupes réalisées dans le contexte de la méta-analyse de l'*Advanced bladder cancer overview collaboration* suggèrent que l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante ne varie pas substantiellement en fonction du stade de la maladie [26, 57].

Dans les études ayant évalué le rôle d'une chimiothérapie adjuvante, des patients atteints d'un cancer de la vessie de stades pathologiques T3 à T4 non métastatique, avec ou sans atteinte ganglionnaire, étaient généralement inclus. Les analyses de sous-groupes réalisées dans le contexte de la méta-analyse de l'*Advanced bladder cancer overview collaboration* suggèrent que l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante ne varie pas substantiellement en fonction du degré d'envahissement local ou de l'atteinte ganglionnaire. Cependant, ces analyses sont extrêmement limitées en raison du faible nombre de patients inclus dans les études [38]. De même, le faible nombre d'études et de patients inclus dans les études répertoriées ayant évalué le rôle d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie néoadjuvantes ou adjuvantes ne permet pas la réalisation d'analyses de sous-groupes en fonction du stade de la maladie.

5.4. Traitement néoadjuvant et adjuvant en fonction des types histologiques

Les études répertoriées dans ce guide ont inclus exclusivement ou majoritairement des patients atteints d'un cancer de la vessie avec une composante histologique à cellules transitionnelles (cancer urothélial). Les résultats de ces études peuvent être généralisés à la population nord-américaine, puisqu'environ 90 % des cancers de la vessie diagnostiqués présentent une telle histologie [2].

Scosyrev *et al.* ont publié une analyse secondaire planifiée a posteriori de l'étude originale du groupe SWOG [24] évaluant si le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante est influencé par la présence d'une composante histologique non à cellules transitionnelles [78]. Les tumeurs ont été classées selon une histologie pure à cellules transitionnelles ($n = 236$) ou mixte avec une composante non urothéliale ($n = 61$). Un bénéfice de survie globale statistiquement significatif en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante n'a été démontré que chez les patients présentant une tumeur avec une histologie mixte avec une réduction du risque de mortalité de 54 % ($HR = 0,46$ [IC 95 % : 0,25-0,87], $p = 0,02$). Aucune différence n'a été notée chez les patients avec une tumeur présentant une histologie pure à cellules transitionnelles ($HR = 0,90$ [IC 95 % : 0,67-1,21], $p = 0,48$). Toutefois, l'interprétation de ces résultats est limitée considérant l'absence de révision pathologique centrale pour plus de 50 patients et l'absence d'information sur la proportion de la composante non à cellules transitionnelles.

Quelques études ont évalué le rôle d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant pour d'autres types histologiques, notamment chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, mais ces études n'ont pas fait l'objet du présent guide. Les recommandations issues de ce guide ne devraient donc être considérées valables que chez les patients présentant un cancer de la vessie avec une composante histologique à cellules transitionnelles.

6. CONCLUSION

Bien qu'un traitement local (cystectomie radicale, radiothérapie radicale, cystectomie radicale accompagnée de radiothérapie préopératoire, chimioradiothérapie) permette un bon contrôle initial de la maladie, un nombre élevé de patients présentent tout de même une récurrence à la suite d'un cancer de la vessie invasif et en décèdent. La revue de la littérature disponible a permis de démontrer qu'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine confère aux patients atteints d'un cancer de la vessie invasif un avantage de survie globale modeste, mais significatif, comparativement au traitement local seul. Au contraire, bien qu'un certain avantage d'une chimiothérapie adjuvante ait été observé dans les études répertoriées, leur faiblesse méthodologique ne permet pas de recommander l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante comme traitement standard. Ces conclusions sont par ailleurs appuyées par deux méta-analyses de l'*Advanced bladder cancer overview collaboration* réalisées en contexte néoadjuvant (n = 3 005) et adjuvant (n = 491). De même, sur la base des données répertoriées, l'efficacité d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie en contexte néoadjuvant ou adjuvant n'a pas été démontrée.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) Qu'une chimiothérapie néoadjuvante soit considérée chez les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif de stade clinique T2 à T4, avec ou sans atteinte ganglionnaire locorégionale non extensive et présentant une bonne classe fonctionnelle (ECOG de 0 à 2), dans l'optique d'un gain de survie statistiquement significatif (grade de recommandation A) ;
- 2) Qu'une chimiothérapie adjuvante puisse être envisagée chez certains patients atteints d'un cancer de la vessie invasif de stade clinique T2 à T4, avec ou sans atteinte ganglionnaire locorégionale non extensive et présentant une bonne classe fonctionnelle (ECOG de 0 à 2), dans l'optique d'un gain de survie probable mais incertain (grade de recommandation C) ;
- 3) Qu'une combinaison à base de cisplatine soit utilisée lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante est considérée (grade de recommandation A) ;
- 4) Qu'une radiothérapie ou chimioradiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant ne soit pas considérée pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la vessie invasif en dehors d'un contexte de recherche clinique (grade de recommandation D).

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2010*. 2010, Toronto, Canada. 132p.
2. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Am Fam Physician* 2009;80(7):717-723.
3. American Cancer Society. Bladder Cancer, survival rates by stage. <http://www.cancer.org/Cancer/BladderCancer/DetailedGuide/bladder-cancer-survival-rates>. Consulté en ligne le 8 juillet 2010.
4. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 60(4):244-272.
5. Gwynn ES, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18(3):277-283.
6. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.
7. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, Fairley L, Harrison SC, Forman D, Chahal R. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):119-124.
8. Gallagher DJ, Milowsky MI. Bladder cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(3-4):205-215.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675.
10. Gallagher DJ, Milowsky MI, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: status of first-line chemotherapy and the search for active agents in the second-line setting. *Cancer* 2008;113(6):1284-1293.
11. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-4608.
12. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, Sherif A, von der Maase H, Tsukamoto T, Soloway MS. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):62-79.
13. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. European Association of Urology 2010. Guidelines on bladder cancer - Muscle-invasive and metastatic. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Muscle%20Inv%20&%20Metastatic%20BC%202010.pdf>. Consulté en ligne le 8 juin 2010. 64p.
14. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451-454.
15. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol* 2011;185(1):72-78.
16. Miles BJ, Fairey AS, Eliasziw M, Estey EP, Venner P, Finch D, Trpkov K, Eigel BJ. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2010;4(4):263-267.
17. Martinez-Pineiro JA, Jimenez Leon J, Gonzalez Martin M, Arocena Lanz F, Ramos Roncero C, Flores N, Portillo JA, Escudero A, Jimenez Cruz F, Isorna S. Neo-adjuvant cisplatin in locally advanced urothelial bladder cancer: a prospective randomized study of the group CUETO. *Prog Clin Biol Res* 1990;353:95-103.
18. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, Dunn J, Boulas J, Latief T. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991;67(6):608-615.
19. Rintala E, Hannisdahl E, Fossa SD, Hellsten S, Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol* 1993;27(3):355-362.
20. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, Donnelly BJ, Venner PM, Perez CA, Murray KJ, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive

- bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576-3583.
21. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354(9178):533-540.
 22. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, Malmstrom PU. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer - Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419-425.
 23. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F, Barlebo H, Colstrup H, Engelholm SA, Krarup T, Madsen EL, Meyhoff HH, Mommsen S, Nielsen OS, Pedersen D, Steven K, Sorensen B. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41(5):447-456.
 24. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP, Jr., Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-866.
 25. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MK, Coppin C, Martinez-Pineiro J, Raghavan D, Wallace MA. Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Br J Urol* 1995;75(2):206-213.
 26. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-1934.
 27. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2Pt1):561-569.
 28. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, Escudero A, Jimenez Cruz F, Isorna S. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153(3Pt2):964-973.
 29. Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DM. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2000;38(3):279-286.
 30. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903-1906.
 31. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-205;discussion 205-206.
 32. Bono AV, Benvenuti C, Reali L, Pozzi E, Gibba A, Cosciani-Cunico S, Comuzzi U, Anselmo G. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1989;303:533-540.
 33. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-464;discussion 464-467.
 34. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2Pt1):302-306;discussion 306-307.
 35. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-84.
 36. 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;155(2):495-499;discussion 499-500.
 37. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thuroff J, Weining C, Albers P, Frohneberg D, Becker T, Funke PJ, Walz P, Langbein S, Reiher F, Schiller M, Miller K, Roth S, Kalble T, Sternberg D, Wellek S, Stockle M. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally

- advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005;23(22):4963-4974.
38. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-199; discussion 199-201.
 39. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, Carlini P, Felici A, Nelli F, Gallucci M, Cognetti F, Pollera CF. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006;106(4):783-788.
 40. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, Martini E, Parma G, Ferrari P, Viggiano G. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicenter study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
 41. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, Thuroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
 42. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Wellek S, Stockle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97(1):42-47.
 43. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, Massidda B, Rubagotti A, Giannarelli D, Boccardo F. Adjuvant chemotherapy with cisplatin + gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy. An Italian multicenter randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(May20Supplement):abstract 5023.
 44. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, Hevia M, de la Rosa F, Guillem V, Bellmunt J. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28(7Ssupplement):abstract LBA4518.
 45. Shearer RJ, Chilvers CF, Bloom HJ, Bliss JM, Horwich A, Babiker A. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder. A prospective trial: preliminary report. *Br J Urol* 1988;62(6):558-564.
 46. Logothetis C, Swanson D, Amato R, Banks M, Finn L, Ayala A, Ro J, Babaian R, Dinney C, Ellerhorst J, Hall C, von Eschenbach A. Optimal delivery of perioperative chemotherapy: preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996;155(4):1241-1245.
 47. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, Williams D, Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-4013.
 48. Smith JA, Jr., Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, Christie DW. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997;157(3):805-807;discussion 807-808.
 49. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18(3B):1931-1934.
 50. Ozono S, Kawata Y, Fukui Y, Fujimoto K, Iwai A, Matsuki H, Samma S, Hirao Y, Okajima E. Neoadjuvant therapy for locally invasive bladder cancer: results of randomized trials in 40 patients. *Urol Int* 1991;47(Suppl1):116-119.
 51. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-2907.
 52. James N, Hussain S, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Waters R, Huddart RA. Results of a 2 x 2 phase III randomized trial of synchronous chemo-radiotherapy (CRT) compared to radiotherapy (RT) alone and standard vs reduced high volume RT in muscle invasive bladder cancer (MIBC) (BC2001 CRUK/01/04). Proceedings of the 52nd Annual ASTRO meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3Suppl):S2.

53. Puppo P, Conti G, Francesca F, Mandressi A, Naselli A. New Italian guidelines on bladder cancer based on the World Health Organization 2004 classification. *BJU Int* 2010;106(2):168-179.
54. Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v134-v136.
55. Evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer (summary - JUA 2009 Edition). The Committee for establishment of the clinical practice guidelines for the management of bladder cancer and the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2010;17(2):102-124.
56. Alberta Health Services. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Clinical practice guideline GU-002: Bladder cancer. Développé en avril 2005 et révisé en juin 2009. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu002-bladder.pdf>. Consulté en ligne le 30 décembre 2010. 10p.
57. British Columbia Cancer Agency. Bladder cancer - 5. Management 3) Deep muscle invasion (T2b), perivesical fat (T3), or prostate glandular involvement (T4a). 2008. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Genitourinary/Bladder/Management/DeepMuscleInvasion.htm>. Consulté en ligne le 3 juin 2010.
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of transitional cell carcinoma of the bladder, a national clinical guideline. 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign85.pdf>. Consulté en ligne le 8 juin 2010. 45p.
59. Winquist E, Waldron T, Segal R, Chin J, Lukka H, and the members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. Use of neoadjuvant chemotherapy in transitional cell carcinoma of the bladder. 2005. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14058>. Consulté en ligne le 8 juin 2010. 30p.
60. Segal R, Winquist E, Lukka H, Chin J, Brundage M, Markman B, and members of the Genitourinary Disease Site Group. Use of adjuvant chemotherapy following cystectomy in patients with deep muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. 2003. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14054>. Consulté en ligne le 8 juin 2010. 21p.
61. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in urological cancers, the manual. 2002. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10889/28771/28771.pdf>. Consulté en ligne le 8 juin 2010. 141p.
62. Izawa JI, Chin JL, Winquist E. Timing cystectomy and perioperative chemotherapy in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *Can J Urol* 2006;13(Suppl3):48-53.
63. Nilsson S, Ragnhammar P, Nygren P, Glimelius B, for the SBU-group. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol* 2001;40(2-3):371-390.
64. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11(7):851-856.
65. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1601-1612.
66. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf. Consulté en ligne le 16 février 2011. 53p.
67. Coppin C, Gospodarowicz M, Dixon P, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or radical radiation. *Proceedings of ASCO* 1992;11:198-A607.
68. Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P, Monfardini S, Pagano F, Cosciani S, et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial. *J Urol* 1999;161:264A(abstract1021).
69. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, Vogelzang N, Trump DL, Speights VO, R de Vere White R, Crawford ED. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *ASCO annual meeting. Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:abstract3.
70. Italian Bladder Cancer Study Group (GISTV). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996;8(Suppl4):345-346.

71. Hall RR, on behalf of the Intl Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. ASCO Annual Meeting. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract710.
72. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M, Groshen S. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol 1990;8(4):279-284.
73. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, Whitmore WF, Jr. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol 1985;134(2):266-268.
74. Anderström C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol 1983;9(3):142-147.
75. Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J Surg Oncol 1977;9(4):393-405.
76. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. J Urol 1972;108(6):875-878.
77. Nygren P, Glimelius B, for the SBU-group. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on Cancer Chemotherapy--Project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. Acta Oncol 2001;40(2-3):155-165.
78. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, Speights VO, Grossman HB, Wood DP, De Vere White RW, Vogelzang NJ, Trump DL, Natale RB, Tangen CM, Crawford ED, Thompson IM. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). BJU Int 2010 [Epub ahead of print].
79. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC cancer staging manual, Seventh edition. American Joint Committee on Cancer, Chicago. 2010.
80. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992;102(4Suppl):305S-311S.

ANNEXE I. Système de classification TNM du cancer de la vessie, 7^e édition [79]

T : Décrit le degré d'envahissement de la tumeur primaire

- TX : Tumeur primaire ne pouvant être évaluée
- T0 : Absence de tumeur primaire
- Ta : Carcinome papillaire non invasif
- Tis : Carcinome *in situ* (tumeur superficielle)
- T1 : Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
- T2 : Tumeur envahissant la musculature
 - T2a : Tumeur envahissant la moitié interne de la musculature
 - T2b : Tumeur envahissant la moitié externe de la musculature
- T3 : Tumeur envahissant les tissus péri-vésicaux
 - T3a : Envahissement microscopique
 - T3b : Envahissement extra-vésical macroscopique
- T4 : Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
 - T4a : Tumeur envahissant la prostate, l'utérus ou le vagin
 - T4b : Tumeur envahissant la paroi pelvienne ou abdominale

N : Décrit le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

- NX : Adénopathies régionales ne pouvant être évaluées
- N0 : Absence d'adénopathie régionale métastatique
- N1¹ : Adénopathie métastatique unique dans la région pelvienne (ganglion hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
- N2² : Adénopathies métastatiques multiples dans la région pelvienne (ganglion hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
- N3³ : Adénopathie métastatique dans les ganglions iliaques communs

M : Indique si des métastases se sont développées dans d'autres organes

- M0 : Absence de métastase à distance
- M1 : Métastases à distance

Tableau 6. Stade de la tumeur en fonction de la classification TNM [3, 79]

Stade TNM	T	N	M	Survie à 5 ans
0a	Ta	N0	M0	98 %
0is	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	88 %
II	T2a, T2b	N0	M0	63 %
III	T3a, T3b, T4a	N0	M0	46 %
IV	T4b	N0	M0	15 %
	Tous T	N1, N2, N3	M0	
	Tous T	Tous N	M1	

¹Dans la 6^e édition du TNM, N1 est défini comme une adénopathie métastatique unique de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

²Dans la 6^e édition du TNM, N2 est défini comme une adénopathie métastatique unique de plus de 2 cm mais ne dépassant pas 5 cm dans sa plus grande dimension, ou adénopathies métastatiques multiples, dont aucune ne dépasse 5 cm dans sa plus grande dimension.

³Dans la 6^e édition du TNM, N3 est défini comme une adénopathie métastatique de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension.

ANNEXE II. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [80]

ANNEXE III

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.