

Guide de pratique canadien pour le traitement du cancer de la vessie sans envahissement musculaire

Wassim Kassouf, M.D.*, Ashish M. Kamat, M.D., Alexander Zlotta, M.D., Bernard H. Bochner, M.D., Ronald Moore, M.D., Alan So, M.D., Jonathan Izawa, M.D., Ricardo A. Rendon, M.D., Louis Lacombe, M.D., Armen G. Aprikian, M.D.

Université McGill (WK, AGA), Université de l'Alberta (RM), UT M.D. Anderson Cancer Center (AMK), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (BB), Université de Toronto (AZ), Université Laval (LL), Université Dalhousie (RR), Université de la Colombie-Britannique (AS), Université de London, Ontario (JI)

*Auteur-ressource : Wassim Kassouf, M.D., FRCS(C)
 Division d'urologie
 Centre universitaire de santé McGill
 1650, avenue Cedar, salle L8-315
 Montréal (Québec) H3G 1A4 Canada
 Téléphone : 514-934-8246
 Télécopieur : 514-934-8297
 Courriel : wassim.kassouf@muhc.mcgill.ca

Mots clés : cancer de la vessie sans envahissement musculaire, superficiel, guide de pratique, traitement intravésical, cystectomie, résection transurétrale

Divulgaration par les auteurs des conflits d'intérêts potentiels : Aucun

1. Introduction

En 2008, on estimait que le cancer de la vessie représentait le quatrième cancer le plus fréquent chez les hommes, comptant pour 6 % de tous les cas de cancer, et présentant le huitième taux le plus élevé de mortalité liée au cancer chez les Canadiens. Les types les plus fréquents de cancer de la vessie sont, dans l'ordre, le carcinome urothélial (> 90 %), l'adénocarcinome, le carcinome squameux et le carcinome à petites cellules. Les facteurs de risque associés au cancer de la vessie incluent le tabagisme, des modifications inflammatoires chroniques dans la vessie (en raison de la présence persistante de calculs vésicaux, d'infections récurrentes des voies urinaires, de cathéters à demeure ou d'une bilharziose), et l'exposition à des agents chimiothérapeutiques comme la cyclophosphamide¹⁻⁶. Les autres facteurs de risque incluent l'irradiation pelvienne, l'exposition professionnelle à des agents chimiques de la famille des amines aromatiques et l'emploi prolongé de phénacétine⁷⁻¹⁰. Le cancer de la vessie sans envahissement musculaire (CVSEM) représente environ 75 à 80 % de tous les cas de cancer vésical¹¹, la majorité étant de type Ta (60 %); les types T1 et Tis (carcinome *in situ*, CIS) représentent 30 et 10 % des cas, respectivement. La prévalence réelle du CVSEM est dix fois plus élevée que son incidence, ce qui entraîne un fardeau économique considérable sur tout système de santé¹². Le cancer de la vessie constitue le cancer le plus coûteux à traiter, tel que mesuré en fonction des coûts cumulatifs par patient du diagnostic jusqu'au décès¹³. La prise en charge du cancer de la vessie sans envahissement musculaire a considérablement changé au cours de la dernière décennie. L'absence de lignes directrices canadiennes sur la prise en charge de cette maladie se fait sentir. Le présent guide de pratique fournit un consensus canadien sur la prise en charge du CVSEM avec une emphase sur le traitement intravésical, après une revue approfondie de la littérature et des lignes directrices de l'AEU, de l'AUA et du NCCN¹⁴⁻¹⁶.

2. Facteurs pronostiques liés à la récurrence et la progression du CVSEM

Le taux global de récurrence du cancer de la vessie sans envahissement musculaire se situe entre 60 et 70 %, et le taux global de progression vers un stade ou un grade plus avancé est de 20 à 30 %^{17, 18}. Les deux principaux facteurs pronostiques sont le stade et le grade. Les tumeurs Ta (habituellement de faible grade) progressent rarement vers un stade plus élevé mais ont tendance à récidiver souvent. En revanche, les tumeurs T1 (habituellement de grade élevé) peuvent devenir très agressives et sont liées à des taux élevés de progression avec envahissement musculaire ou métastases. Heney et ses collègues ont montré que le risque de progression de la maladie vers un envahissement musculaire est fortement associé au grade de la tumeur¹¹. Le risque de progression des tumeurs Ta était de 2 %, 11 % et 45 % respectivement pour les grades 1, 2 et 3. Après stratification en fonction du stade, il y a toujours corrélation entre le grade de la tumeur et la progression de maladie et la mortalité à mesure de la progression vers des stades plus avancés. La plupart des études subséquentes ont aussi donné à entendre que le grade

est un meilleur facteur pronostique de la progression et de la mortalité que de la récurrence¹⁹⁻²². Cependant, la récurrence représente toujours un problème considérable dans la prise en charge du cancer vésical superficiel. Jusqu'à 60 à 90 % des cas de CVSEM connaîtront une récurrence s'ils sont traités uniquement par RTU²³. En se servant de 6 paramètres clinicopathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, taux antérieur de récurrence, présence de CIS concomitant et nombre de tumeurs), on peut calculer la probabilité de récurrence et de progression du CVSEM en se basant sur les tableaux de risque fournis par l'EORTC, élaborés en fonction de données provenant de 2596 patients ayant reçu un diagnostic de tumeur Ta/1 et randomisés dans sept essais cliniques menés par l'EORTC (www.eortc.be/tools/bladdercalculator). En général, les patients atteints de CVSEM peuvent être stratifiés en groupes à risque faible (tumeur unique, de type Ta de faible grade, < 3 cm), intermédiaire (≥ 3 cm, tumeurs multiples ou tumeurs de grade faible ou intermédiaire à récurrences multiples) et élevé (tumeur Ta de grade élevé, tumeurs T1 ou CIS).

3. Résection trans-urétrale de tumeur vésicale (RTU-TV)

La résection trans-urétrale de tumeur vésicale représente l'option de traitement de référence et de premier choix dans les cas de CVSEM. Une résection complète de la tumeur devrait être effectuée y compris de toutes les zones de CIS soupçonné et les zones anormales dans l'urètre prostatique et le col de la vessie. En présence d'un CIS important, il faut obtenir une cartographie vésicale par biopsie et procéder à la résection de toutes les lésions papillaires visibles. Lors de la RTU-TV, il faut s'assurer d'inclure le muscle détrusor dans l'échantillon afin de pouvoir écarter toute atteinte de type T2 et de minimiser le risque de sous-évaluer le stade de la maladie (**grade A**). La RTU-TV non seulement élimine toutes les tumeurs visibles, mais fournira aussi des tissus pour les analyses pathologiques, la détermination du type et du grade histologiques et le dépistage de tout envahissement avec évaluation de son étendue et de son type. La qualité de l'échantillon initial prélevé par RTU-TV est très importante²⁴. Plusieurs études ont montré que la qualité de la RTU-TV peut être améliorée à l'aide d'une cystoscopie en fluorescence. Il a été montré que le recours à la technique de cystoscopie en fluorescence pendant une RTU-TV réduisait les taux de récurrence (**niveau 2**)^{25, 26}. Cependant, le taux de faux résultats positifs associés à la cystoscopie en fluorescence peut être accru par la présence d'inflammation, le recours récent à une RTU ou à des instillations intravésicales. Même si la cystoscopie en fluorescence réduit les taux de récurrence, l'impact de cette technique sur les taux de survie sans récurrence à long terme n'est pas clair. De plus, on ne sait pas si la cystoscopie en fluorescence améliore la survie globale et la survie sans progression des patients atteints de CVSEM. À l'heure actuelle, l'emploi jumelé de RTU et de cystoscopie en fluorescence ou en lumière blanche est facultatif (**grade C**).

4. Seconde RTU-TV

Une RTU de restadification fournira d'autres tissus pour l'analyse pathologique et une meilleure stadification ainsi que des données sur les paramètres biologiques de la maladie (**niveau 2**). Chez les patients atteints de tumeurs T1 de grade 3 ou de grade élevé (T1G3/T1GÉ), une RTU de restadification a entraîné une hausse du stade de la tumeur, maintenant T2, chez 49 % des patients si la couche longitudinale était absente dans l'échantillon initial, comparativement à 14 % si l'échantillon initial de RTU montrait une lésion bénigne de la couche longitudinale²⁷. La RTU de restadification est aussi associée à un meilleur contrôle local de la tumeur (**niveau 3**). Herr a déjà signalé que 75 % des patients qui avaient subi une seconde RTU 2 à 6 semaines après la première présentaient une tumeur résiduelle. Sur ces patients, 44 % présentaient une tumeur T1 ou un envahissement musculaire. De plus, 17 % des patients ayant subi une RTU-TV pour un cancer primaire présentaient des signes histologiques de cancer au siège d'une résection antérieure malgré des résultats normaux à la cystoscopie²⁸. Après 5 ans de suivi chez 124 patients, Grimm et ses collègues ont observé que 63 % des patients ayant subi une seconde RTU avaient une vessie sans tumeur, contre 40 % des patients qui n'avaient pas subi de seconde RTU²⁹. De la même façon, une étude récente a montré qu'une RTU de restadification pouvait améliorer la réponse initiale à l'immunothérapie intravésicale²⁴. Nous recommandons le recours systématique à une seconde RTU de 4 à 6 semaines après la résection initiale lorsque cette résection initiale est incomplète ou lorsqu'une tumeur T1 est décelée en l'absence de la couche longitudinale dans l'échantillon (**grade A**). Une seconde RTU est aussi recommandée en présence de toute tumeur de grade élevé ou tumeur T1 avec lésion bénigne de la couche longitudinale dans l'échantillon (**grade C**). De façon globale, la résection de toute tumeur résiduelle lors d'une seconde RTU-TV thérapeutique permet une stadification plus précise, améliore la sélection (et donc la réponse) des patients à la thérapie par BCG, réduit la fréquence des récurrences et pourrait retarder la progression de la tumeur (**niveau 2**)²⁹.

5. Suivi

Il est recommandé que tous les patients subissent une cystoscopie 3 mois après la RTU-TV car il a été montré que les observations lors de cette cystoscopie après 3 mois représentaient un facteur pronostique de récurrence et de progression de la maladie (**grade A**)³⁰. Des études prospectives en vue de perfectionner davantage le calendrier de surveillance sont grandement nécessaires. Même si aucun consensus n'a été atteint concernant les stratégies de surveillance, notre recommandation générale est d'effectuer une cystoscopie de suivi avec cytologie urinaire (ou tout autre test de dépistage de marqueurs urinaires) tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 autres années, et une fois par année par la suite (**grade B**). La fréquence des examens par cystoscopie peut être moindre chez les patients porteurs d'une tumeur primaire

unique de faible grade de type Ta (3 mois, 9 mois et une fois par année par la suite) (**niveau 3**). Toute survenue d'une récurrence entraîne le retour au début du calendrier de surveillance. Une épreuve d'imagerie annuelle des voies urinaires supérieures est recommandée chez les patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire ou élevé (**grade C**).

6. Traitement intravésical

Le traitement intravésical peut se faire par chimiothérapie ou immunothérapie et peut être soit thérapeutique (traitement d'un CIS ou d'une tumeur résiduelle non visible), prophylactique (prévention de la récurrence et de la progression de la maladie) ou adjuvant suivant immédiatement une intervention chirurgicale.

6.1 Chimiothérapie

6.1.1 Instillation unique suivant immédiatement une intervention chirurgicale

De fortes proportions de patients atteints de CVSEM présenteront des récurrences, dont un nombre significatif 3 mois après la RTU-TV. Une RTU incomplète ou l'implantation de cellules tumorales après la RTU semblent être en cause dans les taux élevés de récurrence après 3 mois. Plusieurs études ont évalué le rôle d'une instillation intravésicale postopératoire unique de chimiothérapie. Les agents chimiothérapeutiques intravésicaux souvent utilisés sont la doxorubicine, l'épirubicine et la mitomycine C (MMC). Sylvester et ses associés ont mené une méta-analyse portant sur sept études avec randomisation (n = 1476) et évaluant les résultats d'une RTU seule et d'une RTU suivie immédiatement d'une instillation intravésicale de chimiothérapie³¹. Pendant une période de suivi médiane de 3,4 ans, les patients ayant reçu l'instillation immédiate ont présenté un taux de récurrence de 37 % comparativement à 48 % chez les patients n'ayant subi qu'une RTU. L'avantage était encore plus marqué chez les patients porteurs d'une tumeur papillaire unique de faible grade par rapport aux patients porteurs de multiples tumeurs. L'efficacité de l'instillation postopératoire immédiate est à son meilleure si l'instillation a lieu dans les 6 heures suivant la RTU et diminue de façon significative si elle est réalisée après plus de 24 heures (**niveau 2**)³². L'instillation postopératoire immédiate d'un agent chimiothérapeutique est recommandée pour tous les patients atteints de CVSEM après une RTU-TV (**grade B**); chez les patients qui doivent recevoir un traitement par BCG, le recours à une instillation postopératoire immédiate est facultatif puisque ses avantages dans de tels cas sont moins clairs (**grade D**). De façon générale, la réduction à long terme des récurrences est semblable entre les différents agents chimiothérapeutiques, se situant autour de 15 %.

L'agent chimiothérapeutique le plus souvent utilisé pour le traitement intravésical au Canada est la MMC. Comme cette molécule a un poids moléculaire élevé, son

absorption et une myélosuppression subséquente sont rares. Les patients chez qui on soupçonne une perforation vésicale ne devraient pas subir d'instillation immédiate en raison des complications graves observées dans ce type de cas³³⁻³⁵. L'efficacité de la MMC dépend de la concentration administrée. La dose habituellement utilisée est de 40 mg dans 40 mL de solution salée ou d'eau (dans certains cas, on utilise 40 mg dans 20 mL). Dernièrement, Au et ses collaborateurs ont publié un article sur une étude de phase III avec randomisation démontrant la supériorité de la MMC et une prolongation du délai médian avant la survenue d'une récurrence avec une administration « optimale » de MMC, soit une période de déshydratation (aucun liquide pendant les 8 heures précédant le traitement), une alcalinisation de l'urine, la confirmation de la vidange totale de la vessie avant l'instillation et l'emploi d'une solution très concentrée de MMC (40 mg dans 20 mL d'eau)³⁶.

6.1.2 Instillations multiples comme traitement adjuvant

Les patients porteurs d'une tumeur Ta de faible grade bénéficieront d'une chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien. Aucune étude publiée ne compare directement un traitement d'induction par MMC à un schéma comprenant un traitement d'induction par MMC suivi d'un traitement d'entretien. Cependant, une méta-analyse en cours porte à croire qu'un traitement d'entretien à long terme pourrait améliorer l'efficacité du traitement d'induction par MMC en ce qui concerne la prévention des récurrences¹⁶. Deux méta-analyses évaluant l'impact de la chimiothérapie intravésicale dans les cas de CVSEM primaire et récurrent ont montré une réduction du taux de récurrence liée à l'emploi d'une chimiothérapie; l'avantage semblait plus significatif lorsque le traitement d'entretien était poursuivi pendant au moins 1 ou 2 ans^{37, 38}. La dose d'entretien, la fréquence des doses et la durée du traitement optimales restent à déterminer. Il est important de noter qu'aucune des études n'a utilisé l'administration « optimale » de MMC qui s'est révélée avoir un impact significatif sur l'efficacité de l'agent dans un essai de phase III. De plus, aucune des études n'a directement comparé le traitement d'entretien par MMC à une instillation postopératoire immédiate unique. Les patients à faible risque qui présentent une tumeur Ta récurrente de faible grade peuvent recevoir un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien par chimiothérapie intravésicale (**grade C**). Une méta-analyse de 22 études prospectives avec randomisation évaluant le rôle de la chimiothérapie intravésicale dans la prise en charge du CVSEM n'a montré aucun avantage sur le plan de la réduction des taux de progression en comparaison avec une RTU-TV seule (**niveau 1**)³⁹. La gemcitabine et le docetaxel administrés par voie intravésicale ont fait l'objet d'études, mais les données ne sont pas suffisantes pour appuyer une quelconque supériorité par rapport aux agents chimiothérapeutiques actuellement employés par voie intravésicale.

6.2 Immunothérapie

6.2.1 BCG

La Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé l'usage du BCG dans le traitement d'un carcinome *in situ* de la vessie en 1990. Depuis, l'immunothérapie par BCG est devenue le traitement de référence avec lequel on compare tous les nouveaux traitements. Six études contrôlées menées entre 1985 et 1996 ont montré que le BCG ramène les taux de récurrence de 67 à 29 %⁴⁰⁻⁴⁶. Six méta-analyses ont comparé le BCG à une chimiothérapie intravésicale; à l'exception d'une étude⁴⁷, elles ont toutes démontré la supériorité du BCG par rapport à la chimiothérapie sur le plan de la réduction du taux de récurrences⁴⁷⁻⁵². L'emploi du BCG après une RTU donne des résultats supérieurs à la RTU seule ou à la RTU suivie d'une chimiothérapie intravésicale sur le plan de la réduction des taux de récurrence, en particulier chez les patients présentant une maladie à risque élevé (**niveau 1**).

Le BCG est le seul agent intravésical qui s'est révélé avoir un impact sur la progression de la tumeur lors de plusieurs essais avec randomisation (**niveau 1**)^{42, 43, 53}. Herr et ses collaborateurs ont évalué 86 patients atteints d'un cancer superficiel à risque élevé et ont montré que les taux de progression de la maladie et de mortalité chez les patients traités par BCG étaient passés de 35 à 28 % et de 32 à 14 %, respectivement⁵³. Cet avantage manifeste est moins significatif lors du suivi à long terme après 15 ans⁵⁴. Dans plusieurs essais, le BCG a entraîné un taux de réponse complète de plus de 70 % en présence de CIS⁵⁵. Dans une méta-analyse récente évaluant 24 essais avec randomisation et comptant 4863 patients traités par RTU suivie d'un traitement intravésical par BCG, par RTU seule ou par RTU suivie d'un traitement autre que le BCG, Sylvester et ses collaborateurs ont montré une diminution significative sur le plan statistique des taux de progression (réduction de 27 %) chez les patients qui avaient reçu le BCG par rapport au groupe témoin (9,8 % vs 13,8 %, respectivement)⁴⁸. Une analyse par sous-groupes a montré que cette réduction des taux de progression n'était significative que lors de l'utilisation d'un traitement d'entretien par BCG. En 2005, Sylvester et ses collègues ont fait état des résultats de leur analyse de 12 essais différents avec randomisation qui incluaient des patients avec CIS. Ils ont comparé le BCG à différents schémas chimiothérapeutiques intravésicaux⁵⁶. On a noté des taux de réponse complète de 68 % et 48 % respectivement pour les groupes ayant reçu le BCG et la chimiothérapie. Les taux globaux de survie sans maladie sur une période de suivi médiane de 3,75 ans étaient de 51 % et 27 % respectivement pour les groupes ayant reçu le BCG et la chimiothérapie. De la même façon, une autre méta-analyse portant sur 9 essais avec randomisation a donné des résultats semblables⁵². Takenada et ses collègues ont noté que le taux de réponse global

avec le BCG chez les patients atteints d'un CIS primaire, concomitant ou secondaire était de 86,6 % avec un taux de survie sans progression après 5 ans de 78,5 %⁵⁷. La majorité des récurrences ou des cas de progression se sont manifestés dans les cinq premières années⁵⁸. Le BCG représente la norme thérapeutique après une RTU en présence de CVSEM à risque élevé (**grade A**). Dans les cas de CVSEM à risque intermédiaire, on recommande le recours à un traitement intravésical d'induction par chimiothérapie ou par BCG suivi d'un traitement d'entretien (**grade B**). Les patients atteints de CVSEM qui ne répondent pas à la chimiothérapie intravésicale pourraient bénéficier d'un traitement d'induction par BCG suivi d'un traitement d'entretien (**grade B**).

6.2.2 Calendrier de traitement

Le BCG est administré de 2 à 4 semaines après la RTU-TV pour éviter les effets secondaires généraux. Aucun calendrier de traitement n'a été établi, mais on s'entend généralement que 6 semaines de traitement d'induction ne suffisent pas⁵⁹. Un second traitement d'induction a montré un avantage additionnel d'environ 25 % lorsqu'il était utilisé en prophylaxie et de 30 % lorsqu'il était utilisé en présence d'un CIS (**niveau 3**)^{59, 60}. Cela dit, nous disposons de suffisamment de données montrant que le traitement d'entretien par BCG ajouté au traitement d'induction entraîne des réductions dans les taux de récurrence et de progression (**niveau 1**). Lamm et ses associés ont randomisé des patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire/élevé pour recevoir 6 semaines de traitement d'induction par BCG ou 6 semaines de traitement d'induction suivies d'un traitement d'entretien (3 cycles hebdomadaires après 3 mois et 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'au mois 36)⁴¹. Les patients qui ont reçu le traitement d'entretien ont montré une amélioration de la survie médiane sans récurrence et de la survie médiane sans progression en comparaison avec les patients n'ayant pas reçu le traitement d'entretien. Dans une méta-analyse de 24 essais cliniques comptant 4863 patients, Sylvester et ses collaborateurs ont montré une supériorité claire du BCG par rapport à la chimiothérapie intravésicale⁴⁸. La survie sans progression ne s'est améliorée que chez les patients qui avaient reçu le BCG en traitement d'entretien. De même, Bohle et ses collègues sont parvenus aux mêmes conclusions dans leur méta-analyse portant sur 9 essais comptant 1328 patients atteints de CVSEM traités par MMC en traitement adjuvant en comparaison avec 1421 patients traités par BCG en traitement adjuvant^{49, 51}. Après un suivi médian de 26 mois, les taux de récurrence et de progression étaient respectivement de 46,4 % contre 38,6 %, et de 9,4 % contre 7,7 % ($p = 0,08$; RRI = 0,77). Lorsqu'on a inclus dans l'analyse uniquement les essais portant sur le traitement d'entretien (5 essais), la différence était significative ($p = 0,02$; RRI = 0,66). Les auteurs ont conclu qu'au moins 1 an de traitement d'entretien par BCG était requis pour que ce traitement soit supérieur aux autres agents chimiothérapeutiques sur le plan de la réduction des récurrences ou des taux de progression. Le calendrier optimal du traitement d'entretien par BCG n'a pas été établi. Nous recommandons que tous les

patients devant recevoir un traitement par BCG reçoivent un traitement d'induction de 6 semaines suivi du protocole d'entretien de Lamm, s'il est toléré (**grade B**). Plusieurs études européennes ont montré que la dose de BCG peut être réduite à un tiers ou un quart sans perte notable d'efficacité afin de réduire les effets toxiques^{44, 62, 63}. Cependant, Morales et son équipe ont montré que toute réduction de la dose sera associée à une perte d'efficacité chez les patients nord-américains, avançant qu'une réponse immunitaire moindre pourrait survenir chez les patients sans exposition ou inoculation préalables à la tuberculose. Nous recommandons donc d'utiliser une pleine dose de BCG chez les patients pouvant tolérer la thérapie intravésicale, particulièrement chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé, et de réserver les réductions de doses aux patients présentant des problèmes de tolérance (**grade B**).

6.3 Échec du traitement par BCG

L'échec du traitement par BCG est défini par la présence d'un CVSEM de grade élevé 6 mois après la RTU-TV (ou 3 mois si la tumeur initiale était de type T1G3/T1GÉ) ou de toute aggravation de la maladie (grade plus élevé, stade plus avancé ou nombre de récurrences, ou apparition d'un CIS) pendant le traitement par BCG malgré une réponse initiale à ce traitement (**niveau 2**)⁶⁴. Chez les patients atteints de CVSEM ayant reçu un traitement d'induction par BCG (sans traitement d'entretien) qui présentent plus tard une récurrence de la maladie, un second traitement d'induction peut permettre d'obtenir des taux de réponse de 30 à 50 %^{60, 65}. Il n'est pas recommandé d'excéder deux cycles de traitement d'induction par BCG, car chaque cycle additionnel s'accompagne d'un risque mathématique de progression de 7 %⁶⁶. Chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé qui ne répondent pas au BCG, on recommande une cystectomie radicale après discussion avec le patient (**grade B**). Herr et ses collègues ont comparé les résultats de patients atteints de CVSEM ayant subi une cystectomie radicale en raison d'une récurrence de la maladie dans les 2 ans suivant le traitement initial par BCG à des patients ayant reçu une chirurgie radicale après 2 ans; la cystectomie radicale précoce a été associée à un taux de survie significativement plus élevé dans les cas de récurrence avec ou sans envahissement musculaire⁶⁷. Après un échec du traitement par BCG, un traitement intravésical de deuxième intention avec une association de BCG à faible dose et d'un interféron alpha-2b (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien) représente une option viable dotée d'une faible toxicité mais elle pourrait être associée à un risque oncologique significatif (**niveau 3**). Lors d'une récente étude multicentrique de phase II de grande envergure, 467 patients n'ayant pas répondu au BCG ont reçu une faible dose de BCG en association avec l'interféron alpha-2b, alors que 536 patients n'ayant jamais reçu de BCG ont reçu une dose standard de BCG en association avec de l'interféron alpha-2b⁶⁸. Après un suivi médian de 24 mois, le taux de survie sans maladie était de 45 % chez les patients n'ayant pas répondu au traitement initial par BCG et de 59 % chez les patients n'ayant jamais reçu de BCG⁶⁹. Une cystectomie radicale

immédiate peut être offerte d'emblée aux patients porteurs d'une tumeur T1G3/T1GÉ, d'une tumeur de grade élevé avec CIS concomitant ou de tumeurs récurrentes multiples de grade élevé (**grade C**).

6.4 Thérapie assistée

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de thérapies assistées pour la prise en charge du CVSEM. Deux études ont montré que les patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire/élevé traités par MMC en association avec une hyperthermie (thermochimiothérapie) avaient une survie sans récurrence significativement plus longue que les patients traités par MMC en monothérapie^{22, 70}. Une autre étude de phase III a montré une réduction des taux de récurrence et de progression chez 108 patients avec tumeur T1 ayant reçu du BCG et de la MMC par administration automatisée (technique EDMA) en comparaison avec un traitement par BCG seul⁷¹. Jusqu'à ce que d'autres études soient effectuées pour évaluer davantage les thérapies assistées en première ou seconde intention, aucune recommandation ne pourra être formulée.

Références

1. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. *et al.* Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, **66**: 4, 2005
2. Chow W. H., Lindblad P., Gridley G. *et al.* Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*, **89**: 1453, 1997
3. Kantor A. F., Hartge P., Hoover R. N. *et al.* Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*, **119**: 510, 1984
4. Fioriti D., Pietropaolo V., Dal Forno S. *et al.* Urothelial bladder carcinoma and viral infections: different association with human polyomaviruses and papillomaviruses. *Int J Immunopathol Pharmacol*, **16**: 283, 2003
5. Mostafa M. H., Sheweita S. A., O'Connor P. J. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*, **12**: 97, 1999
6. Cannon J., Linke C. A., Cos L. R. Cyclophosphamide-associated carcinoma of urothelium: modalities for prevention. *Urology*, **38**: 413, 1991
7. Kaldor J. M., Day N. E., Kittelmann B. *et al.* Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, **63**: 1, 1995
8. Clayson D. B. Specific aromatic amines as occupational bladder carcinogens. *Natl Cancer Inst Monogr*: 15, 1981
9. Droller M. J. Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines. *J Urol*, **160**: 618, 1998
10. Piper J. M., Tonascia J., Matanoski G. M. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*, **313**: 292, 1985
11. Heney N. M. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*, **19**: 429, 1992
12. Botteman M. F., Pashos C. L., Redaelli A. *et al.* The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*, **21**: 1315, 2003
13. Avritscher E. B., Cooksley C. D., Grossman H. B. *et al.* Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology*, **68**: 549, 2006
14. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. *et al.* EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*, 2008
15. Montie J. E., Abrahams N. A., Bahnson R. R. *et al.* Bladder cancer. Clinical guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, **4**: 984, 2006
16. Hall M. C., Chang S. S., Dalbagni G. *et al.* Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*, **178**: 2314, 2007
17. Zlotta A. R., van Vooren J. P., Huygen K. *et al.* What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*, **37**: 470, 2000
18. Soloway M. S. Overview of treatment of superficial bladder cancer. *Urology*, **26**: 18, 1985
19. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. *et al.* The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1

- transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*, **153**:1823, 1995
20. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. *et al.* Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*, **163**: 73, 2000
 21. Flamm J., Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol*, **17**: 113, 1990
 22. van der Heijden A. G., Kiemeney L. A., Gofrit O. N. *et al.* Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, **46**: 65, 2004
 23. Lutzeyer W., Rubben H., Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol*, **127**: 250, 1982
 24. Herr H. W.: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, **174**: 2134, 2005
 25. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. *et al.* Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*, **168**:67, 2002
 26. Daniltchenko D. I., Riedl C. R., Sachs M. D. *et al.* Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*, **174**:2129, 2005
 27. Herr H. W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*, **162**: 74, 1999
 28. Schips L., Augustin H., Zigeuner R. E. *et al.* Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*, **59**: 220, 2002
 29. Grimm M. O., Steinhoff C., Simon X. *et al.* Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, **170**:433, 2003
 30. Fitzpatrick J. M., West A. B., Butler M. R. *et al.* Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol*, **135**: 920, 1986
 31. Sylvester R. J., Oosterlinck W., van der Meijden A. P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, **171**: 2186, 2004
 32. Kaasinen E., Rintala E., Hellstrom P. *et al.* Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, **42**: 167, 2002
 33. Nieuwenhuijzen J. A., Bex A., Horenblas S. Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation. *Eur Urol*, **43**: 711, 2003

34. Oddens J. R., van der Meijden A. P., Sylvester R.: One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, **46**: 336, 2004
35. Racioppi M., Porreca A., Foschi N. *et al.* Bladder perforation: a potential risk of early endovesical chemotherapy with mitomycin C. *Urol Int*, **75**:373, 2005
36. Au J. L., Badalament R. A., Wientjes M. G. *et al.* Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, **93**: 597, 2001
37. Huncharek M., Geschwind J. F., Witherspoon B. *et al.* Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol*, **53**: 676, 2000
38. Huncharek M., McGarry R., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, **21**: 765, 2001
39. Lamm D. L., Riggs D. R., Traynelis C. L. *et al.* Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, **153**: 1444, 1995
40. Lamm D. L. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*, **134**:40, 1985
41. Nseyo U. O., Lamm D. L. Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg Oncol*, **13**:342, 1997
42. Herr H. W., Pinsky C. M., Whitmore W. F. Jr. *et al.* Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*, **25**: 119, 1985
43. Herr H. W. Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors. *Urol Clin North Am*, **18**: 525, 1991
44. Pagano F., Bassi P., Milani C. *et al.* A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol*, **146**:32, 1991
45. Melekos M. D., Chionis H., Pantazakos A. *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol*, **149**: 744,1993
46. Krege S., Giani G., Meyer R. *et al.* A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics. *J Urol*, **156**: 962, 1996
47. Huncharek M., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol*, **26**: 402, 2003
48. Sylvester R. J., van der M. A., Lamm D. L. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, **168**: 1964, 2002
49. Bohle A., Jocham D., Bock P. R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, **169**: 90, 2003

50. Shelley M. D., Wilt T. J., Court J. *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, **93**: 485, 2004
51. Bohle A., Bock P. R. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, **63**: 682, 2004
52. Sylvester R. J., van der Meijden A. P., Witjes J. A. *et al.* Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, **174**: 86, 2005
53. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. I. *et al.* M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*, **139**: 461, 1988
54. Cookson M. S., Herr H. W., Zhang Z. F. *et al.* The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*, **158**: 62, 1997
55. Lamm D. L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, **19**: 499, 1992
56. Sylvester R. J., van der Meijden A., Witjes J. A. *et al.* High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, **66**: 90, 2005
57. Takenaka A., Yamada Y., Miyake H. *et al.* Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, **15**: 309, 2008
58. Herr H. W., Wartinger D. D., Fair W. R. *et al.* Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol*, **147**: 1020, 1992
59. Kavoussi L. R., Torrence R. J., Gillen D. P. *et al.* Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, **139**: 935, 1988
60. Bretton P. R., Herr H. W., Kimmel, M. *et al.* The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, **143**: 710, 1990
61. Lamm D. L., Blumenstein B. A., Crissman J. D. *et al.* Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, **163**: 1124, 2000
62. Losa A., Hurle R., Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, **163**: 68, 2000
63. Mack D., Frick J. Five-year results of a phase II study with low-dose bacille Calmette-Guerin therapy in high-risk superficial bladder cancer. *Urology*, **45**: 958, 1995
64. Herr H. W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, **169**: 1706, 2003
65. Bui T. T., Schellhammer P. F. Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology*, **49**: 687, 1997
66. Catalona W. J., Hudson M. A., Gillen D. P. *et al.* Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, **137**: 220, 1987

67. Herr H. W., Sogani P. C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*, **166**: 1296, 2001
68. Joudi F. N., Smith B. J., O'Donnell M. A. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*, **24**:344, 2006
69. O'Donnell M. A., Lilli K., Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol*, **172**: 888, 2004
70. Colombo R., Da Pozzo L. F., Salonia A. *et al.* Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **21**: 4270, 2003
71. Di Stasi S. M., Giannantoni A., Giurioli A. *et al.* Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, **7**: 43, 2006

Cancer de la vessie sans envahissement musculaire

