

Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada : Cancer de la vessie avec envahissement musculaire

D^r Girish S. Kulkarni¹; D^r Peter C. Black²; D^r Srikala S. Sridhar³; D^r Anil Kapoor⁴; D^r Alexandre R. Zlotta¹; D^r Bobby Shayegan⁴; D^r Ricardo A. Rendon⁵; D^r Peter Chung⁶; D^r Theodorus van der Kwast⁷; D^r Nimira Alimohamed⁸; D^r Yves Fradet⁹; D^r Wassim Kassouf¹⁰

¹Division d'urologie, Départements de chirurgie et d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ²Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ³Division d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁴Section d'urologie, Département de chirurgie, Université McMaster, Hamilton (Ont.) Canada; ⁵Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; ⁶Programme de médecine des radiations, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Département de radio-oncologie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁷Programme de médecine de laboratoire, University Hospital Network, Toronto (Ont.), Canada; ⁸Division d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Université de Calgary, Calgary (Alb.), Canada; ⁹Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ¹⁰Département d'urologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2019;13(8):230-8. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5902>

Publié en ligne le 31 janvier 2019 (version anglaise)

Introduction

Chaque année, en moyenne, environ 9 000 cas de cancer de la vessie sont diagnostiqués au Canada¹. Dans environ 25 % de ces cas, un envahissement musculaire est présent au moment du diagnostic. Le cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) fait intervenir des facteurs biologiques agressifs qui aboutissent souvent à une maladie métastatique. Dans l'ensemble, le taux de mortalité à cinq ans des patients ayant reçu un diagnostic de CVEM localisé est d'environ 40 à 50 %^{2,3}. La survie à long terme est rare en présence de métastases. Afin d'aider à clarifier l'algorithme de traitement et à optimiser les soins, l'Association des urologues du Canada (AUC) a commandé l'élaboration d'un guide de pratique national sur le CVEM.

Méthodologie

On a recherché tous les articles pertinents sur le CVEM et le cancer de la vessie métastatique à l'aide d'une combinaison de recherches dans Medline et EMBASE. La stratégie de recherche comprenait les mots clés anglais suivants : « bladder cancer », « urothelial carcinoma », « invasive », « muscle-invasive », et « metastatic ». Les filtres comprenaient la langue anglaise, les études menées chez l'humain et une date

d'indexation située entre 2000 et 2017, inclusivement. Les bibliographies des articles de synthèse ont été dépouillées en vue de repérer tout article manquant qui aurait pu échapper à notre stratégie de recherche. Les lignes directrices récemment publiées par l'Association européenne d'urologie⁴, l'American Society of Clinical Oncology⁵, l'American Urological Association⁶ et le National Comprehensive Cancer Network⁷ ont également été prises en considération pour ajout au contenu.

Un groupe d'experts composé de cliniciens universitaires ayant de l'expérience dans la prise en charge du CVEM et du cancer de la vessie métastatique a ensuite été réuni pour diriger l'élaboration du guide de pratique. Des énoncés de pratiques exemplaires ont été produits pour les grandes catégories suivantes : diagnostic, examen pathologique après résection transurétrale de la tumeur vésicale (RTUTV), stadification, traitement, soins palliatifs et de soutien, suivi et qualité de vie et orientations futures. Les énoncés finaux du guide de pratique ont été peaufinés par rétroaction itérative jusqu'à l'obtention du consensus du groupe d'experts. Nous incluons pour chaque catégorie une brève discussion des questions saillantes.

Dans la mesure du possible, nous avons attribué aux énoncés un niveau de preuve d'après l'Oxford Center for Evidence-based Medicine (tableau 1). Une recommandation consensuelle subjective (forte, modérée, faible) fondée sur la quantité, la qualité et l'uniformité des données probantes disponibles a également été appliquée à chaque énoncé^{8,9}. La recommandation est indiquée comme étant « forte » si des données probantes cohérentes et de haute qualité étaient l'énoncé ou dans les situations où un large consensus entre experts est présent et où des recherches supplémentaires ne risquent pas d'ébranler la confiance dans l'énoncé visé. Une « faible » recommandation, au contraire, représente le scénario où le niveau de preuve disponible est faible ou

Tableau 1. Niveaux de preuve

Question	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Diagnostic	RS d'études transversales avec application constante des normes de référence et avec insu	Étude transversale individuelle avec application constante des normes de référence et avec insu	Études non consécutives ou études sans application constante des normes de référence	Étude cas/témoins, ou norme de référence de mauvaise qualité ou non indépendante	Raisonnement fondé sur les mécanismes
Pronostic	RS d'études de cohorte prospective	Études de cohorte prospective	Étude de cohorte ou groupe témoin d'un ECRA	Série d'études de cas, étude cas/témoins ou étude de cohorte de mauvaise qualité sur le pronostic	Opinion d'experts
Traitement	RS d'ECRA, RS d'études cas/témoins nichées dans une cohorte, ECRA de haute qualité	ECRA (de mauvaise qualité) ou étude d'observation avec effet dramatique	Étude de cohorte contrôlée sans répartition aléatoire ou étude de suivi	Série d'études de cas, étude cas/témoins ou essais contrôlés de manière rétrospective	Raisonnement fondé sur les mécanismes
Dépistage	RS d'ECRA, ECRA de haute qualité	ECRA (de mauvaise qualité)	Étude de cohorte contrôlée sans répartition aléatoire ou étude de suivi	Série d'études de cas, étude cas/témoins ou essais contrôlés de manière rétrospective	Raisonnement fondé sur les mécanismes

D'après l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine⁹; ECRA : essai contrôlé avec répartition aléatoire; RS : revue systématique.

lorsqu'il existe une incertitude importante dans l'énoncé de la recommandation. Lorsque les recommandations de traitement étaient appuyées principalement par des mécanismes biologiquement plausibles sans données explicites, nous avons parlé d'« opinion d'experts ».

Synthèse des données : Énoncés et discussion

Évaluation multidisciplinaire initiale

- **Dans la mesure du possible, les patients atteints de CVEM doivent être évalués par une équipe multidisciplinaire (niveau 3, forte recommandation).**

Tous les patients chez qui on soupçonne la présence d'un CVEM doivent subir une anamnèse et un examen physique complets afin d'évaluer la fonction vésicale, la présence d'une maladie concomitante et l'indice fonctionnel général. La cystoscopie devrait faire partie de l'évaluation initiale, car elle fournit une indication de l'emplacement de la tumeur et de l'ampleur de la maladie et a une valeur inestimable pour l'évaluation initiale de tous les cancers de la vessie. Bien que la cystectomie radicale (CR) constitue le traitement classique d'un CVEM localisé, les soins devraient désormais reposer sur une approche multidisciplinaire¹⁰⁻¹². Étant donné que de nombreux patients atteints de CVEM présentent une maladie concomitante importante qui peut influencer les décisions ultérieures concernant la prise en charge multidisciplinaire, la plupart des patients atteints de CVEM pourraient bénéficier d'une consultation multidisciplinaire conjointe, où l'admissibilité à une chimiothérapie peropératoire, à une chirurgie radicale et à la radiothérapie pourra être établie. Il faut également envisager la participation aux essais cliniques pertinents dans tous les cas.

Diagnostic

- **Le CVEM doit être diagnostiqué par une RTUTV de bonne qualité incluant la musculature afin de confirmer l'envahissement musculaire (niveau 3, forte recommandation).**

Le diagnostic d'un cancer localisé de la vessie commence habituellement par une RTUTV de haute qualité¹³. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'écarter toute maladie macroscopique pour assurer une analyse pathologique optimale et pour écarter toute maladie clinique, de sorte que toutes les options thérapeutiques, y compris la préservation vésicale avec traitement trimodal, soient à la disposition du patient¹⁴. Malgré cet objectif, on reconnaît que la résection transurétrale complète représente un risque dans le cas des tumeurs particulièrement volumineuses et est donc impossible.

Dans la majorité des cas, un échantillonnage inadéquat de la musculature de la vessie nuit à l'établissement du diagnostic de CVEM. Dans ces cas, il faut sérieusement envisager de recourir à une seconde résection. Toutefois, lorsque des observations radiographiques ou cliniques claires (p. ex. examen bimanuel) appuient un diagnostic clinique précis de CVEM et lorsque 1) la taille de la tumeur ne permet pas d'effectuer sans risque une RTUTV complète et/ou 2) une RTUTV complète n'est simplement pas réalisable, il faut quand même obtenir du tissu tumoral pour poser un diagnostic de cancer de la vessie et obtenir les résultats histologiques finaux.

Évaluation pathologique de la RTUTV

- **Le type histologique (urothélial, cellules squameuses, carcinome à petites cellules, etc.) de la tumeur doit être déterminé. Pour les tumeurs mixtes sur le plan histologi-**

que, chaque type histologique présent dans l'échantillon doit être consigné (niveau 3, forte recommandation).

- D'autres données pathologiques doivent être notées, y compris la profondeur de l'envahissement, le grade, la présence d'un carcinome *in situ* (CIS) concomitant et d'un envahissement lymphovasculaire (niveau 3, forte recommandation).
- Toute différenciation divergente du carcinome urothélial (p. ex. carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde, glandulaire ou sarcomatoïde), y compris les variantes histologiques (p. ex. micropapillaire, plasmacytoïde, à type de nid), devrait être consignée, ainsi que la proportion estimée des variantes histologiques (niveau 3, forte recommandation).
- L'examen par un second pathologiste, de préférence un pathologiste spécialisé en génito-urinaire, est recommandé dans tous les cas de variante histologique (niveau 3, forte recommandation).

Bien que le carcinome urothélial représente 90 % des cas de CVEM, les types histologiques tels que l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et les types histologiques primaires plus rares méritent une attention particulière, car ces types de tumeurs sont généralement présents à un stade plus avancé et présentent donc un risque plus élevé de récurrence et un pronostic global plus sombre¹⁵⁻¹⁷. Parmi les autres facteurs négatifs établis pouvant influencer sur le traitement et la surveillance subséquents, mentionnons la présence d'un envahissement lymphovasculaire et d'un CIS. Plus précisément, la présence d'un CIS concomitant a été liée à des taux plus élevés de récurrence après une CR et à des taux plus faibles de survie spécifique au cancer chez les patients atteints d'un cancer de stade pT2 ou dont la maladie est moins étendue au moment de la CR¹⁸. Il a également été associé à une radiorésistance¹⁹. Les patients avec envahissement lymphovasculaire ont également une maladie plus agressive et la confirmation de sa présence pourrait renforcer le besoin d'une chimiothérapie néoadjuvante^{20,21}.

Les variantes histologiques du carcinome urothélial (micropapillaire, à type de nid, à type de nid à cellules géantes, plasmacytoïde, sarcomatoïde, microkystique, à petits tubules ou de type lympho-épithéliome) ou la présence d'une différenciation glandulaire/épidermoïde étendue laissent également entrevoir un pronostic plus sombre et un cancer plus avancé au moment du diagnostic. En raison de données probantes rapportées faisant état d'une variabilité importante dans la capacité des pathologistes à discerner une variante histologique, toute tumeur présentant une variante histologique devrait être réévaluée, de préférence par un pathologiste expert en génito-urinaire²².

Stadification

- L'examen sous anesthésie doit être effectué immédiatement après la RTUTV pour déterminer avec précision

le stade clinique et la résecabilité (niveau 3, recommandation modérée).

- La tomодensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis est la modalité de traitement idéale pour la stadification du CVEM localisé et du cancer métastatique de la vessie (niveau 3, recommandation modérée).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une option pour déterminer l'étendue locale de la maladie (niveau 3, recommandation modérée).
- Les scintigraphies osseuses ne sont pas considérées comme obligatoires, mais devraient être obtenues en présence d'un taux élevé de phosphatase alcaline (ALP), d'une hypercalcémie ou de douleurs osseuses (niveau 3, recommandation modérée).
- À l'heure actuelle, le rôle de la tomодensitométrie par émission de positons (TEP) dans la stadification du cancer de la vessie demeure indéterminé (niveau 4, faible recommandation).

Avant d'entreprendre le traitement, il est nécessaire de procéder à une évaluation précise du stade clinique. En plus d'un examen approfondi sous anesthésie, il faut recourir à une épreuve d'imagerie axiale (TDM ou IRM) de l'abdomen et du pelvis pour écarter la possibilité d'une atteinte ganglionnaire ou de métastases. Ces tests aident également à déterminer l'ampleur locale de la maladie, information nécessaire à la planification d'une intervention chirurgicale ou d'une radiothérapie. Dans la mesure où la fonction rénale le permet, des examens avec produit de contraste et images retardées devraient être effectués (c.-à-d. tomодensitométrie ou urographie par résonance magnétique) pour évaluer la présence d'une atteinte concomitante des voies supérieures et pour écarter la possibilité d'une hydronéphrose. L'imagerie thoracique (tomодensitométrie ou radiographie) devrait également être effectuée pour écarter la possibilité d'une maladie métastatique ou d'un cancer du poumon concomitant étant donné la prépondérance du tabagisme chez les patients atteints de carcinome urothélial, la TDM thoracique affichant la plus grande sensibilité lorsqu'il s'agit de détecter les métastases. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de suffisamment de données probantes pour recommander l'utilisation systématique de la TEP-TDM chez les patients atteints de cancer de la vessie, bien que les lignes directrices d'autres organismes aient suggéré son intégration dans la stadification et le suivi du CVEM, quoiqu'en le faisant sur la base de données de niveau inférieur⁷.

Traitement

Chimiothérapie

- Chez tous les patients admissibles atteints d'un carcinome urothélial de la vessie de stade cT2-T4a N0 M0, il faut encourager le recours à une chimiothérapie

- d'association à base de cisplatine (gemcitabine plus cisplatine [GC]; méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine [MVAC]; ou MVAC-dd [dose dense]) à titre de chimiothérapie néoadjuvante avant un traitement radical local (*niveau 1, forte recommandation*).
- Les contre-indications absolues à la chimiothérapie néoadjuvante incluent : indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou plus, perte auditive ou neuropathie de grade 2, infection non traitée, insuffisance cardiaque (classes III et IV de la NYHA) et taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) ≤ 50 mL/min/1,73m². Les contre-indications relatives comprennent un TFGe situé entre 50 et 60 mL/min/1,73 m², des antécédents d'infection récurrente et une immunosuppression concomitante (*niveau 2, forte recommandation*).
 - Les patients présentant des contre-indications à la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine doivent passer directement à un traitement radical local (*niveau 2, forte recommandation*).
 - Afin d'optimiser la fonction rénale chez les patients qui envisagent une chimiothérapie néoadjuvante ou qui y sont admissibles, il faut éliminer toute obstruction urétérale maligne par drainage par néphrostomie percutané (*opinion d'experts*).
 - Après 2 à 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante par GC ou MVAC classique, il faut procéder à une nouvelle stadification pour assurer la réponse au traitement ou la stabilité de la maladie pendant la chimiothérapie. En cas de maladie évolutive non métastatique ou d'effets toxiques importants de la chimiothérapie qui entravent l'administration de la chimiothérapie néoadjuvante, il faut interrompre cette dernière et recourir à une cystectomie dans les 4 à 6 semaines suivant la dernière dose. Les patients recevant le protocole MVAC-dd, administré toutes les deux semaines, n'ont pas besoin d'une restadification en cours de chimiothérapie, car la courte durée du traitement permet d'éviter le recours à l'imagerie (*opinion d'experts*).
 - Les patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante devraient idéalement subir une cystectomie de 4 à 6 semaines, mais pas plus de 10 semaines, après la dernière dose pour éviter tout effet délétère sur la survie (*niveau 3, recommandation modérée*).
 - Le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du carcinome non urothélial pur (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, etc.) n'est pas défini; cette thérapie ne doit donc pas être utilisée (*niveau 3, forte recommandation*).
 - Chez les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie néoadjuvante avant la cystectomie, une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (GC, MVAC ou MVAC-dd) devrait être offerte aux patients admissibles

atteints de cancer de stade pT3/T4 et/ou avec atteinte ganglionnaire (*niveau 2, forte recommandation*).

- Les patients atteints de tumeurs non métastatiques et cliniquement non résécables de stade cT4b ou cN+ doivent recevoir une chimiothérapie d'association d'induction (primaire) à base de cisplatine si ce traitement leur convient ou un autre schéma chimiothérapeutique d'association si le cisplatine ne leur convient (p. ex. GC), ou encore participer à un essai clinique, si cette option existe. Une thérapie radicale de consolidation devrait être envisagée après une chimiothérapie d'induction, dans la mesure du possible, en particulier chez les patients qui répondent au traitement ou dont la maladie est stable (*niveau 3, faible recommandation*).

Deux études cliniques de phase 3 d'envergure ont montré un avantage sur le plan de la survie avec la chimiothérapie néoadjuvante administrée avant un traitement radical local^{23,24}. Les méta-analyses groupant les données de patients individuels tirées de ces essais avec celles de nombreux essais de phase 2 semblent pointer vers un bienfait absolu sur le plan de la survie de 5 % après cinq ans (nombre de patients à traiter : 20) et une réduction de 13 % du risque relatif de mortalité chez les patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante²⁵. Il est important de noter que les données étayant le recours à une chimiothérapie néoadjuvante proviennent principalement d'études sur le carcinome urothélial, et qu'il n'y a pas de données robustes appuyant le recours à ce type de traitement en présence de types histologiques non urothéliaux purs, sauf dans le cas du carcinome à petites cellules de la vessie, où la chimiothérapie néoadjuvante figure parmi les traitements de référence.

Malgré les données de niveau 1 à l'appui de la chimiothérapie néoadjuvante, ce schéma a été peu adopté, et des données récentes indiquent encore un taux d'observance de 27 % de nos jours²⁶. Les raisons invoquées pour cette lente adoption comprennent des préoccupations concernant le retard de soins définitifs, le risque de thromboembolie veineuse pendant la chimiothérapie néoadjuvante, la mortalité liée à la chimiothérapie néoadjuvante et la nature non sélective de cette dernière. En réponse à ces préoccupations, rappelons la nature randomisée des essais appuyant la chimiothérapie néoadjuvante qui, par définition, explique déjà la thromboembolie veineuse induite par la chimiothérapie (dont le taux d'occurrence est plus élevé dans la population traitée par chimiothérapie néoadjuvante; rapport des risques [RR] : 3,39; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,39-8,24)²⁷, les décès directement attribuables à la chimiothérapie et tout retard possible du traitement radical en raison de la chimiothérapie néoadjuvante²⁸.

Malgré les lacunes potentielles susmentionnées, la méta-analyse portant sur la chimiothérapie néoadjuvante a néanmoins fait état d'un avantage sur le plan de la survie. Un certain nombre de rapports portent également à croire que

la chimiothérapie néoadjuvante n'augmente pas la morbidité peropératoire ni les taux de complications, ce qui appuie davantage son utilisation^{29,30}. Avant l'administration du traitement radical définitif, il faut laisser écouler bien du temps (habituellement 2 à 3 semaines) pour le retour à la normale des paramètres de la formule sanguine complète et l'optimisation de l'état physique du patient après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante. Le moment idéal pour un traitement radical après une chimiothérapie néoadjuvante, tel que préconisé par l'Association canadienne d'oncologie médicale génito-urinaire (CAGMO), se situe autour de 4 à 6 semaines, bien qu'il ait été montré qu'une fenêtre maximale de 10 semaines ne compromettrait pas les résultats^{31,32}.

Jusqu'à présent, il n'existe aucun essai avec répartition aléatoire comparant la chimiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie adjuvante. Bien que les données appuient l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante, le bienfait en matière de survie étant d'environ 23 % (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,77; IC à 95 % : 0,59-0,99) selon les données tirées de méta-analyses³³, aucun essai de phase 3 unique n'a montré de bienfait lié à la chimiothérapie adjuvante en matière de survie globale comparativement à l'observation. Même si l'essai de phase 3 le plus récent de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) portant sur cette question a montré un bienfait significatif en matière de survie sans progression (RRI : 0,54; IC à 95 % : 0,40-0,73), au final, il n'avait pas la puissance statistique requise pour montrer un bienfait en matière de survie globale (RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,56-1,08)³⁴. La qualité globale des données est également en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante en tant qu'option de choix en contexte peropératoire car plusieurs essais sur la chimiothérapie adjuvante avaient une population insuffisante, ont été terminés de façon précoce ou n'avaient pas une puissance statistique suffisante. De plus, de nombreux patients présentent une détérioration de la fonction rénale après une CR, ce qui entraîne un taux estimatif d'inadmissibilité à la chimiothérapie adjuvante postopératoire de 24 à 52 % selon les critères utilisés³⁵. Les complications postopératoires peuvent également limiter l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante, privant environ 30 % des patients qui auraient pu être admissibles d'un traitement qui leur est nécessaire³⁶. Comme la maladie métastatique est la cause de décès la plus probable pour les patients atteints de CVEM, une approche visant à maximiser la capacité à administrer le traitement multimodal devrait être adoptée, favorisant ainsi le recours à une chimiothérapie néoadjuvante.

Prise en charge chirurgicale

- **Le traitement de référence pour le CVEM localisé est la cystectomie radicale (CR) (niveau 1, forte recommandation).**
- **Le moment optimal de procéder à une CR en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante est dans les six semaines suivant la RTUTV (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Une optimisation préopératoire est recommandée chez les patients devant subir une CR, selon les protocoles ERAS (Enhanced Recovery after Abdominal Surgery) approuvés (niveau 2, recommandation modérée).**
- **Chez les patients de sexe masculin, la CR implique l'ablation de la vessie et de la prostate en bloc. Une intervention d'épargne nerveuse peut être offerte sans risque à certains patients qui souhaitent préserver leur fonction sexuelle (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Chez les patientes, la CR implique l'ablation de la vessie, des organes reproducteurs (utérus et ovaires) et de la paroi antérieure du vagin. Dans les cas où l'emplacement de la tumeur le permet (c.-à-d. tumeurs antérieures), une intervention chirurgicale d'épargne des organes reproducteurs féminins (utérus, ovaires et/ou vagin) peut être offerte aux femmes qui souhaitent préserver leur fonction sexuelle et/ou reproductive (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Le curage ganglionnaire pelvien bilatéral avec ablation, au minimum, des ganglions lymphatiques obturateurs, iliaques externes et iliaques internes doit être effectué chez tous les patients (niveau 3, forte recommandation).**
- **La dérivation urinaire orthotopique devrait être offerte à tous les patients admissibles comme solution de rechange à un conduit iléal. L'évaluation peropératoire d'une section congelée de la marge urétrale doit être effectuée avant la création d'une dérivation orthotopique (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Une urétrectomie doit être pratiquée chez les hommes présentant une maladie urétrale de haut grade ou invasive distale par rapport à l'urètre prostatique, et en cas de marge urétrale positive ou d'atteinte du stroma prostatique soupçonnée chez l'homme et de tumeurs du col vésical chez la femme (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Les approches laparoscopiques/par robot et les approches ouvertes sont des méthodes acceptables pour effectuer une CR et donnent des résultats comparables dans le cas du cancer (niveau 1, recommandation modérée).**
- **La cystectomie partielle est déconseillée dans le traitement d'un CVEM; il ne faut envisager cette intervention que dans des situations précises : tumeur unifocale, de petite taille (< 2 cm), tumeur située dans le dôme vésical, bonne capacité vésicale, absence d'hydronéphrose et CIS concomitant minimal ou absent. Des biopsies aléatoires de la vessie (plus une biopsie de l'urètre prostatique) devraient être effectuées avant la cystectomie partielle pour écarter toute maladie occulte. Un curage ganglionnaire pelvien doit être réalisé au moment de la cystectomie partielle (niveau 3, recommandation modérée).**

La CR est le traitement chirurgical de référence dans le cas du CVEM, et donne des résultats oncologiques établis et de longue durée³⁷. Le counseling peropératoire du patient concernant l'ampleur de l'opération et les organes spécifiques au sexe qui devront être réséqués devrait être documenté avant l'opération. Au minimum, un curage ganglionnaire pelvien standard (ganglions lymphatiques iliaques externes, obturateurs et iliaques internes) doit être effectué aux fins de traitement et de stadification³⁸⁻⁴². De nombreuses études rétrospectives semblent indiquer que le fait de repousser les limites du curage ganglionnaire pelvien associé à la cystectomie jusqu'à l'artère mésentérique inférieure procure un avantage en matière de survie^{43,44} et les données d'essais contrôlés avec répartition aléatoire pouvant confirmer définitivement cette observation devraient bientôt atteindre la maturité⁴⁵.

Le traitement du CVEM peut entraîner des effets secondaires à court et à long terme dont il faut discuter avec les patients. Dans l'une des plus grandes séries de rapports sur les complications survenues 90 jours après une cystectomie, environ 64 % des 1 142 patients présentaient une ou plusieurs complications, dont 83 % étaient jugées importantes (grades 2 à 5 selon le système de classification Clavien-Dindo)³⁸.

Étant donné le fardeau du traitement de la CR, une planification peropératoire détaillée devrait être entreprise pour optimiser les résultats. Il faut éviter de laisser passer trop de temps entre la RTUTV et la cystectomie chez les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie néoadjuvante⁴⁶. L'admissibilité à la dérivation continente devrait être déterminée pour tous les patients et les décisions finales sur le type de dérivation devraient être prises d'après les fonctions rénale et hépatique, la présence de maladies concomitantes / l'indice fonctionnel, la préférence du patient et l'emplacement de la tumeur, cette dernière orientant également les discussions concernant le recours ou non à une uréctomie concomitante à la cystectomie. De plus en plus de données appuient les protocoles ERAS comme moyen de réduire la durée du séjour à l'hôpital et les complications postopératoires liées à la CR^{47,48}. Plus précisément, un jeu de diapositives de développement professionnel continu a été créé par l'AUC pour guider la mise en application des protocoles ERAS lors d'une cystectomie⁴⁹.

Évaluation pathologique après cystectomie

- **Le rapport pathologique final doit contenir les éléments suivants : types histologiques (y compris les variantes), stade, grade, présence d'un CIS concomitant, présence d'un envahissement lymphovasculaire, nombre de ganglions lymphatiques réséqués, nombre de ganglions lymphatiques positifs et état de la marge opératoire (niveau 3, forte recommandation).**
- **L'évaluation des organes reproducteurs réséqués (prostate, utérus, col de l'utérus, ovaires, vagin) devrait être**

effectuée pour écarter la possibilité d'une tumeur maligne secondaire occulte et pour déterminer le stade pathologique final (niveau 3, recommandation modérée).

Une évaluation précise du stade pathologique des échantillons prélevés par cystectomie est de la plus haute importance. Il est conseillé de faire un rapport synoptique des données pathologiques afin d'uniformiser la nomenclature entre établissements. Les données pathologiques orientent généralement les discussions sur le pronostic, et on s'attend à des résultats plus sombres en présence d'un cancer de stade plus avancé, d'un CIS ou d'un envahissement lymphovasculaire concomitant^{18,50}. Le recours à une chimiothérapie adjuvante dépend également d'une évaluation pathologique précise et est généralement recommandée chez les patients avec atteinte ganglionnaire ou cancer de stade pT3/4³⁶. Le rapport synoptique des résultats obtenus en pathologie peut également produire des données qui pourront servir d'indicateurs qualitatifs concernant l'intervention chirurgicale (p. ex. état des marges, nombre de ganglions prélevés, pièces réséquées, etc.)

Radiothérapie

- **Le traitement trimodal (TTM; RTUTV radicale + radiothérapie externe + chimiothérapie concomitante) peut être proposé à certains patients souhaitant conserver leur vessie, ceux à qui la cystectomie ne convient pas ou ceux qui la refusent (niveau 3, forte recommandation).**
- **Les caractéristiques idéales de la tumeur et du patient pour le TTM sont les suivantes : petite tumeur (< 5 cm), unifocale, absence de CIS, absence d'hydronéphrose, bonne fonction vésicale, patient souhaitant préserver sa vessie (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Si on choisit le TTM, une RTUTV maximale/radicale doit être effectuée pour éliminer toute tumeur visible avant le début de la radiochimiothérapie (niveau 3, recommandation modérée).**
- **La radiothérapie seule dans le traitement du CVEM localisé n'est acceptable que chez les patients qui ne sont admissibles ni à la CR ni à la chimiothérapie. Sinon, la radiothérapie devrait être offerte en association avec soit le cisplatine, soit le protocole 5-FU/MMC (niveau 1, recommandation modérée) ou la gemcitabine (niveau 2, forte recommandation)**
- **À l'heure actuelle, il n'existe pas de rôle bien défini pour la radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante en présence d'un CVEM localisé (niveau 3, recommandation modérée).**

Bien que la CR soit *de facto* le traitement chirurgical de référence pour le CVEM, le TTM peut également être proposé à certains patients qui souhaitent préserver leur vessie. La sélection optimale des patients est essentielle, les critères décrits ci-dessus et la prestation des soins dans un contexte multidisciplinaire étant susceptibles de produire les résultats les plus robustes. Un rapport récent a montré

que, chez des patients soigneusement sélectionnés, le TTM offert dans une clinique multidisciplinaire de traitement du cancer de la vessie a donné à moyen terme des taux de survie spécifiques au cancer comparables à ceux de la CR (73 % pour la CR, 77 % pour le TTM)¹⁰. En fin de compte, seulement environ 20 à 25 % des patients à qui convient une intervention chirurgicale répondront aux critères d'admissibilité d'un TTM avec préservation de la vessie.

En plus d'offrir la possibilité de préserver la vessie chez certains patients en bonne santé à qui convient une intervention chirurgicale, le TTM offre la possibilité de traiter des patients qui, autrement, n'auraient pas été traités. Les données de population montrent que de nombreux patients sont de mauvais candidats à une intervention chirurgicale, ce qui mène à un sous-traitement du CVEM métastatique chez environ 50 % des patients⁵¹. Le TTM peut être offert sans risque aux patients auxquels un traitement chirurgical ne convient pas, ce qui leur procure certains avantages⁵².

Dans la mesure du possible, la radiothérapie doit être administrée avec une chimiothérapie radiosensibilisante. Un vaste essai contrôlé avec répartition aléatoire a montré que la radiothérapie seule était inférieure à la radiothérapie associée à une chimiothérapie⁵³. Un essai avec répartition aléatoire de moindre envergure mené par le NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a montré une survie similaire sans métastases à distance après trois ans, que le schéma chimiothérapeutique utilisé soit à base de 5-FU ou de gemcitabine⁵⁴.

Cancer non résecable et oligométastatique

- **Le traitement de première intention du carcinome urothélial non résecable est la chimiothérapie d'association à base de cisplatine avec GC, MVAC ou MVAC-dd. Chez les patients ne pouvant recevoir le cisplatine (c.-à-d. les cas de contre-indications absolues au cisplatine; voir la section sur la chimiothérapie néoadjuvante ci-dessus), on peut remplacer ces schémas par une chimiothérapie d'association avec carboplatine ou une monochimiothérapie de première intention (niveau 1, forte recommandation).**
- **À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer le rôle de la résection des tumeurs oligométastatiques dans le cadre du traitement primaire (cas synchrones) ou de la prise en charge des cas récurrents (cas métachrones) (opinion d'experts).**
- **Le recours à la chirurgie de consolidation (CR) associée à l'oligométastectomie dans les cas initialement non résecables présentant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) importante doit être évalué au cas par cas après une discussion de l'équipe multidisciplinaire au sujet de la tumeur (niveau 4, faible recommandation).** Les patients atteints d'une maladie non résecable ou oli-

gométastatique au moment du diagnostic doivent recevoir une chimiothérapie primaire. Dans les cas où la réponse est excellente (RC ou RP), une discussion de l'équipe multidisciplinaire sur le rôle de la thérapie de consolidation des lésions primaires et métastatiques devrait être entreprise. Aucune donnée provenant d'essais avec répartition aléatoire n'appuie l'oligométastectomie dans les cas synchrones (c.-à-d., CR plus résection des foyers oligométastatiques en parallèle), mais les données rétrospectives donnent à penser que des patients soigneusement sélectionnés qui subissent une résection de la tumeur primaire et une métastectomie limitée peuvent afficher des taux de survie à long terme durable de 10 à 20 %^{55,56}. Les foyers oligométastatiques qui ont été réséqués comprennent le plus souvent les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, les poumons et les os⁵⁷. Les facteurs à considérer avant de commencer cette importante consolidation chirurgicale incluent 1) la réponse à la chimiothérapie primaire; 2) l'ampleur de la maladie; 3) la faisabilité de la résection; 4) l'indice fonctionnel et 5) la motivation du patient.

Suivi et qualité de vie

- **À chaque visite, la qualité de vie (QdV) devrait être mesurée chez tous les patients à l'aide d'une échelle validée remplie par le patient ou d'un instrument de mesure de la QdV (niveau 3, faible recommandation).**
- **Les calendriers de suivi doivent être adaptés au stade pathologique final selon la classification TNM (niveau 3, faible recommandation).**
- **Les visites de suivi après la CR devraient comprendre un dépistage des métastases, y compris la vérification de toute récurrence dans les voies supérieures, un dépistage de l'hydronéphrose et des analyses de laboratoire pour déceler toute complication métaboliques de la dérivation (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Chez les patients à haut risque de récurrence dans l'urètre ou dans les voies supérieures, un lavage urétral +/- uréthroscope et une collecte d'urine devraient être effectués en vue d'un examen cytologique lors des visites de suivi (niveau 3, recommandation modérée).**
- **Les patients traités par une approche avec préservation de la vessie (cystectomie partielle ou radiothérapie) devraient également subir, en plus des mêmes examens effectués chez les patients ayant subi une CR, une évaluation cystoscopique à long terme à chaque visite de suivi afin d'examiner l'urothélium restant (niveau 3, forte recommandation).**
- **Les récurrences intravésicales après préservation de la vessie peuvent être prises en charge de la même manière que les tumeurs vésicales primaires d'après l'évaluation pathologique après RTUTV (niveau 3, faible recommandation). En cas de récurrence à risque élevé, il faut évaluer soigneusement la possibilité de recourir à la CR.**

- **Une biopsie endoscopique est recommandée après un TTM pour évaluer la réponse au traitement** (niveau 3, recommandation modérée).

Des données émergentes dans la littérature en oncologie confirment la nécessité d'une évaluation de la qualité de vie et des résultats rapportés par les patients en présence de cancer; une étude récente a d'ailleurs pointé vers une amélioration de la survie dans les cas où on avait utilisé une mesure des résultats rapportés par les patients⁵⁸. Les patients ayant subi une cystectomie courent un risque de dysfonction sexuelle à long terme, de complications urinaires (infections récurrentes, anastomoses urétéro-entériques, lithiase, insuffisance rénale) et de dysfonction intestinale (diarrhée ou constipation)⁶¹⁻⁶³. Les patients ayant reçu un TTM peuvent présenter des troubles sexuels, des symptômes mictionnels et de stockage dus aux sténoses urétrales, une cystite radique ou des effets toxiques intestinaux (entérite ou rectite radique)^{64,65}. Il arrive aussi que la chimiothérapie peropératoire entraîne des réactions toxiques en aval (p. ex. maladie coronarienne, neuropathie périphérique, ototoxicité)⁶⁶.

Il faut non seulement surveiller l'apparition de récurrences, mais prévoir des tests réguliers pour détecter ces complications à long terme. Bien qu'aucune donnée tirée d'un essai avec répartition aléatoire n'appuie un protocole de surveillance unique, une approche adaptée au risque fondée sur le stade tumoral (risque de récurrence urothéliale) et sur la présence de maladies concomitantes (risque concurrent de décès) pourrait permettre de mieux adapter le suivi et ainsi maximiser la détection des récurrences tout en réduisant le fardeau de la surveillance⁶⁷. À l'heure actuelle, les lignes directrices de l'EAU et du NCCN recommandent respectivement cinq ans de surveillance adaptée au risque par stade et deux ans de surveillance non adaptée au risque^{4,7}. Le Réseau canadien du cancer de la vessie recommande une stratégie fondée sur le stade pour la détection des récurrences et définit un protocole de surveillance spécifique à chaque stade⁶⁸. Peu importe le protocole de suivi choisi, il devrait idéalement être intégré dans un programme de surveillance de la survie des patients atteints de CVEM.

Soins palliatifs et de soutien

- **Pour les patients présentant un CVEM localisé et non métastatique à qui une intervention radicale (CR ou TTM) ne convient pas, on peut recourir à une approche endoscopique agressive (« RTUTV radicale ») pour obtenir une maîtrise locale de la maladie** (niveau 3, faible recommandation).
- **La consultation en soins palliatifs devrait être fixée dès le début des soins aux patients dont le cancer est incurable ou la tumeur non résecable** (niveau 3, forte recommandation).

- **La cystectomie palliative peut être effectuée dans certains cas, avec une intention non curative, pour traiter une hématurie réfractaire ou une douleur pelvienne secondaire à la tumeur de la vessie** (niveau 3, faible recommandation).

- **La radiothérapie palliative peut également être offerte en cas d'hématurie réfractaire ou de douleur osseuse secondaire à une maladie métastatique** (niveau 3, recommandation modérée).

- **La chimiothérapie palliative (p. ex. gemcitabine) peut être offerte aux patients porteurs d'une tumeur non résecable ou atteints d'un cancer métastatique qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie d'association à base de sels de platine ou chez qui ce traitement a échoué** (niveau 3, recommandation modérée).

Les patients porteurs d'une tumeur non résecable ou de métastases devraient se voir diriger rapidement vers des soins palliatifs, car un certain nombre d'essais contrôlés comparatifs avec répartition aléatoire portant sur le traitement de cancers ont montré une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et de la maîtrise des symptômes dans les cas d'aiguillage précoce⁶⁹. Les options de traitement local pour les patients dont la vessie est intacte comprennent la RTUTV palliative pour traiter l'hématurie, la cystectomie palliative ou la radiothérapie en présence d'hématurie réfractaire ou de douleur pelvienne et la radiothérapie palliative locale pour traiter des lésions métastatiques douloureuses. Les traitements par voie générale comprennent la chimiothérapie palliative avec des agents dotés d'une toxicité minimale (p. ex. gemcitabine en monothérapie) ou l'inscription à un essai clinique, si possible^{70,71}.

Conclusions

Le CVEM est un cancer potentiellement mortel qui nécessite des soins intensifs prodigués par une équipe multidisciplinaire pour maximiser la guérison tout en minimisant le fardeau et les effets toxiques du traitement. Ces lignes directrices établissent une perspective canadienne sur la prise en charge de cette maladie difficile à traiter.

Conflits d'intérêts : Le Dr Kulkarni a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de Ferring, Janssen, Merck et Theralase; il a reçu des honoraires d'AbbVie, Amgen, Astellas, Biosyent, Ferring, Janssen, Merck, Roche et TerSera; il a participé à des essais cliniques appuyés par AbbVie, Bristol Myers Squibb, Eleven Biotherapeutics, Merck et Theralase. Le Dr Black a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Asieris, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Biosyent, BMS, Janssen, Lilly, Merck, Roche, Sanofi et Urogen; il est membre du bureau des conférenciers d'AbbVie, Biosyent, Janssen, Ferring, Pfizer et TerSera; il a reçu des subventions ou honoraires de Bayer, GenomeDx Biosciences, iProgen et Sanofi; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring, Genentech, Janssen, MDx Health et Sitka; et il détient un brevet conjointement avec GenomeDx. Le Dr Sridhar a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Janssen, Pfizer, Roche et Sanofi; il a reçu des subventions ou honoraires d'Astellas, Janssen et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bayer, Janssen et Roche. Le Dr Kapoor a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche; il est membre du

bureau des conférenciers d'Esai, Ipsen, Novartis et Roche; il a reçu des honoraires de BMS, Esai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. Le D^r Zlotta a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de Janssen, Sanofi et Roche. Le D^r Shveygan a reçu des subventions ou honoraires d'Abbvie, Astellas, Janssen et Sanofi; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas et Janssen. Le D^r Rendon a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Jansen et Sanofi Aventis et il est membre du bureau des conférenciers de ces mêmes sociétés. Le D^r Chung a reçu des subventions ou honoraires de Sanofi et il a participé à un essai clinique appuyé par Abbvie. Le D^r Alimohamed a reçu des honoraires d'Astellas et Bayer. Le D^r Fradet a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Merck, Roche et Sanofi et il a reçu une subvention d'Astellas. Le D^r Kassouf a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck et Roche. Le D^r van der Kwast ne déclare aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers en lien avec le présent document.

Cet article a été revu par un comité de lecture.

Références

- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2017. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2017.
- Kulkarni GS, Urbach DR, Austin PC *et al*. Higher surgeon and hospital volume improves long-term survival after radical cystectomy. *Cancer* 2013;119:3546-54. <https://doi.org/10.1002/cncr.28235>
- Zakaria AS, Santos F, Dragomir A *et al*. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: A population-based analysis during the years 2000–2009. *Can Urol Assoc J* 2014;8:259-67. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1997>
- Alfred Witjes J, Lebrét T, Compérat EM *et al*. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>
- Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM *et al*. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:1945-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9797>
- Chang SS, Bochner BH, Chou RJ *et al*. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *Urology* 2017;198:552-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086>
- NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): Bladder cancer version 2.2018 - February 7, 2018. À l'adresse www.nccn.org. Accessed Feb. 8, 2018.
- The Grading of Recommendations: Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) working group, 2018. À l'adresse : <http://www.gradeworkinggroup.org>. Consulté le 1^{er} février 2018.
- Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), 2018. À l'adresse : <https://www.cebm.net>. Consulté le 1^{er} février 2018.
- Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y *et al*. Propensity score analysis of radical cystectomy vs. bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017; 35:2299-305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327>
- Chedgy EC, Black PC. Radical cystectomy and the multidisciplinary management of muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:855-6. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0149>
- Nayan M, Bhindi B, Yu JL *et al*. The initiation of a multidisciplinary bladder cancer clinic and the uptake of neoadjuvant chemotherapy: A time-series analysis. *Can Urol Assoc J* 2016;10:25-30. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3315>
- James AC, Lee FC, Izard JP *et al*. Role of maximal endoscopic resection before cystectomy for invasive urothelial bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:287-91. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.01.005>
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU *et al*. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705-11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>
- Moschini M, Shariat SF, Lucianò R *et al*. Pure but not mixed histologic variants are associated with poor survival at radical cystectomy in bladder cancer patients. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e603-7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.006>
- Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW *et al*. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol* 2016;34:531.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.06.009>
- Chen C, Hu L, Chen Y *et al*. The prognostic value of histological subtype in patients with metastatic bladder cancer. *Oncotarget* 2017; 8:28408-17. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16083>
- Moschini M, Shariat SF, Abufaraj M *et al*. The presence of carcinoma in situ at radical cystectomy increases the risk of urothelial recurrence: Implications for follow-up schemes. *Urol Oncol* 2017;35:151.e17-23. À l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.11.003>
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA *et al*. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120-37. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>
- Streeper NM, Simons CM, Konety BR *et al*. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumor and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2009;103:475-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08011.x>
- Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB *et al*. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014;191:40-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.061>
- Sangoi AR, Beck AH, Amin MB *et al*. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1367-76. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ec86b3>
- International Collaboration of Trialists. International phase 3 trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.3139>
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM *et al*. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13580-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13580-5)
- Booth CM, Karim S, Brennan K *et al*. Perioperative chemotherapy for bladder cancer in the general population: Are practice patterns finally changing? *Urol Oncol* 2018;36:89.e13-20. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.11.015>
- Zareba P, Patterson L, Pandya R *et al*. Thromboembolic events in patients with urothelial carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Urol Oncol* 2014;32:975-80. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.03.025>
- Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW *et al*. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.23848>
- Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J *et al*. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. *BJU Int* 2014;114:221-8. <https://doi.org/10.1111/bju.12585>
- Gandaglia G, Papa I, Abdollah F *et al*. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: A population-based study. *Eur Urol* 2014;66:561-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.014>
- Seah JA, Blais N, North S *et al*. Neoadjuvant chemotherapy should be administered to fit patients with newly diagnosed, potentially resectable muscle-invasive urothelial cancer of the bladder (MIBC): A 2013 CAGMO consensus statement and call for a streamlined referral process. *Can Urol Assoc J* 2013;7:312-8. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1506>
- Alva AS, Tallman CT, He C *et al*. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2012;118:44-53. <https://doi.org/10.1002/cncr.26240>
- Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS *et al*. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.033>
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM *et al*. Immediate vs. deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): An intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76-86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71160-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71160-X)
- Dash A, Galsky MD, Vickers AJ *et al*. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006;107:506-13. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C *et al*. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: A high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55:177-85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.018>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R *et al*. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>
- Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: Survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol* 2007;178:1218-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.160>
- Sundi D, Svatek RS, Nielsen ME *et al*. Extent of pelvic lymph node dissection during radical cystectomy: Is bigger better? *Rev Urol* 2014;16:159-66.

40. Larcher A, Sun M, Schiffman J *et al.* Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:353-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.061>
41. Abdi H, Pourmalek F, Gleave ME *et al.* Balancing risk and benefit of extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy. *World J Urol* 2016;34:41-8. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1734-x>
42. Ho PL, Willis DL, Patil J *et al.* Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol* 2016;34:59.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.08.012>
43. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008;112:2401-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.23474>
44. Wiesner C, Salzer A, Thomas C *et al.* Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int* 2009;104:331-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08403.x>
45. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J *et al.* Extended vs. limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: Survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019;75:604-11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.047>
46. Kulkarni GS, Urbach DR, Austin PC *et al.* Longer wait times increase overall mortality in patients with bladder cancer. *J Urol* 2009;182:1318-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.041>
47. Tyson MD, Chang SS. Enhanced recovery pathways vs. standard care after cystectomy: A meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70:995-1003. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.031>
48. Melnyk M, Casey RG, Black P *et al.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J* 2011;5:342-8. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11002>
49. Enhanced Recovery after Abdominal Surgery (ERAS) protocols in the urologic setting: Focus on radical cystectomy. Canadian Urological Association, 2016. À l'adresse : [https://www.cua.org/en/cpdcm](https://www.cua.org/en/cpdcm. Consulté le 1^{er} février 2018). Consulté le 1^{er} février 2018.
50. Muppa P, Gupta S, Frank I *et al.* Prognostic significance of lymphatic, vascular and perineural invasion for bladder cancer patients treated by radical cystectomy. *Pathology* 2017;49:259-66. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.12.347>
51. Gore JL, Litwin MS, Lai J *et al.* Urologic Diseases in America Project. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:802-11. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq121>
52. Caffo O, Vecchia A, Fellin G *et al.* Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: A critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:176-90. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.09.011>
53. James ND, Hussain SA, Hall E *et al.* BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>
54. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ *et al.* Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once-daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 — a randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2018;15:JCO1800537. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00537>
55. Ghadjari P, Burkhardt FC, Gautschi O *et al.* Induction chemotherapy for unresectable urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2011;107:894-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09574.x>
56. Yafi FA, Kassouf W. Management of patients with advanced bladder cancer following major response to systemic chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1757-64. <https://doi.org/10.1586/era.09.148>
57. Abe T, Matsumoto R, Shinohara N. Role of surgical consolidation in metastatic urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol* 2016;26:573-80. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000329>
58. Basch E, Deal AM, Dueck AC *et al.* Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318:197-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>
59. Garg T, Connors JN, Ladd IG *et al.* Defining priorities to improve patient experience in non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018;4:121-8. <https://doi.org/10.3233/BLC-170138>
60. Smith AB, Jaeger B, Pinheiro LC *et al.* Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU Int* 2018;121:549-57. <https://doi.org/10.1111/bju.14047>
61. Gilbert SM, Lai J, Saigal CS *et al.* Urologic Diseases in America Project. Downstream complications following urinary diversion. *Urology* 2013;190:916-22. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.026>
62. Nazmy M, Yuh B, Kawachi M *et al.* Early and late complications of robot-assisted radical cystectomy: A standardized analysis by urinary diversion type. *J Urol* 2014;191:681-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.022>
63. Shah SH, Movassaghi K, Skinner D *et al.* Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: The University of Southern California experience. *Urology* 2015;86:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.03.014>
64. Huddart RA, Birtle A, Maynard L *et al.* Clinical and patient-reported outcomes of SPARE — a randomized feasibility study of selective bladder preservation vs. radical cystectomy. *BJU Int* 2017;120:639-50. <https://doi.org/10.1111/bju.13900>
65. Feuerstein MA, Goenka A. Quality of life outcomes for bladder cancer patients undergoing bladder preservation with radiotherapy. *Curr Urol Rep* 2015;16:75. <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0547-1>
66. Boer H, Proost JH, Nuvér J *et al.* Long-term exposure to circulating platinum is associated with late effects of treatment in testicular cancer survivors. *Ann Oncol* 2015;26:2305-10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv369>
67. Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Thompson RH *et al.* Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol Oncol* 2015;33:339.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.04.017>
68. Yafi FA, Aprikian AG, Fradet Y *et al.* Surveillance guidelines based on recurrence patterns after radical cystectomy for bladder cancer: The Canadian Bladder Cancer Network experience. *BJU Int* 2012;110:1317-23. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11133.x>
69. Haun MW, Estel S, Rücker G *et al.* Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD011129. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011129.pub2>
70. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol* 2011;18:e25-34. <https://doi.org/10.3747/co.v18i1.695>
71. Vishnu P, Mathew J, Tan WW. Current therapeutic strategies for invasive and metastatic bladder cancer. *Oncol Targets Ther* 2011;4:97-113. <https://doi.org/10.2147/OTT.S22875>

Correspondance: Dr Girish S. Kulkarni, Division d'urologie, Départements de chirurgie et d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; Girish.Kulkarni@uhn.ca