

## Énoncé consensuel de l'Association des urologues du Canada et des Oncologues médicaux en génito-urinaire du Canada : Prise en charge du carcinome urothélial non résécable localement avancé et métastatique

*D<sup>r</sup> Mark Warren, MBBS, FRACP<sup>1,2</sup>; D<sup>r</sup> Michael Kolinsky, FRCPC<sup>1,3</sup>; D<sup>re</sup> Christina M. Canil, FRCPC<sup>4,5</sup>;  
D<sup>r</sup> Piotr Czaykowski, M. Sc., FRCPC<sup>6,7</sup>; D<sup>re</sup> Srikala S. Sridhar, FRCPC<sup>8</sup>; D<sup>r</sup> Peter C. Black, FRCSC, FACS<sup>9</sup>;  
D<sup>r</sup> Christopher M. Booth, FRCPC<sup>10</sup>; D<sup>r</sup> Wassim Kassouf, CM, FRCSC<sup>11</sup>; D<sup>r</sup> Libni Eapen, FRCPC<sup>5,12</sup>;  
D<sup>r</sup> Som D. Mukherjee, M. Sc., FRCPC<sup>13</sup>; D<sup>r</sup> Normand Blais, M. Sc., FRCPC<sup>14</sup>; D<sup>r</sup> Bernhard J. Eigl, FRCPC<sup>15</sup>;  
D<sup>r</sup> Eric Winquist, M. Sc.<sup>16</sup>; D<sup>r</sup> Naveen S. Basappa, FRCPC<sup>1,3</sup>; D<sup>r</sup> Scott A. North, FRCPC<sup>1,3</sup>; au nom des GUMOC*

<sup>1</sup>Département d'oncologie médicale, Cross Cancer Institute, Edmonton (Alb.), Canada; <sup>2</sup>Centre de cancérologie, Bendigo Health, Bendigo, Australie; <sup>3</sup>Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; <sup>4</sup>Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; <sup>5</sup>Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; <sup>6</sup>Cancer Care Manitoba, Winnipeg (Man.), Canada; <sup>7</sup>Université du Manitoba, Winnipeg (Man.), Canada; <sup>8</sup>Division d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>9</sup>Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; <sup>10</sup>Département d'oncologie, Université Queen's, Kingston (Ont.), Canada; <sup>11</sup>Département de chirurgie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; <sup>12</sup>Division de radio-oncologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; <sup>13</sup>Juravinski Cancer Center, Hamilton (Ont.), Canada; <sup>14</sup>Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; <sup>15</sup>BC Cancer, Vancouver (C.-B.), Canada; Université de la Colombie-Britannique (C.-B.), Canada; <sup>16</sup>Division d'oncologie médicale, Université Western et Centre des sciences de la santé de London, London (Ont.), Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2019;13(10):318-27. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.6015>

Version anglaise publiée en ligne le 26 avril 2019

*Tous les guides de pratique et énoncés consensuels sont à jour à la date de la rédaction et de la révision finale. Toutefois, le domaine médical étant en constante évolution, l'arsenal thérapeutique à notre disposition au moment de la publication peut être différent de ce qu'il était au moment où l'énoncé consensuel a été finalisé.*

### Introduction

Au Canada, le cancer de la vessie se classe au cinquième rang des cancers les plus fréquents, avec environ 8 900 nouveaux cas et 2 400 décès en 2018<sup>1</sup>. Environ 15 % des patients présentent un cancer localement avancé ou métastatique, et 40 à 50 % des personnes atteintes d'un cancer au stade précoce avec envahissement musculaire auront une récurrence après le traitement initial. La majorité des patients atteints d'un cancer de stade avancé succomberont à leur maladie. Les cancers de l'uretère, du bassinet du rein et de l'urètre proximal constituent environ 5 à 10 % des cas de carcinome

urothélial et sont pris en charge par un traitement par voie générale similaire à celui utilisé contre le cancer de la vessie.

Le groupe des GUMOC (Oncologues médicaux en génito-urinaire du Canada) est composé d'oncologues médicaux canadiens spécialisés dans le traitement des cancers génito-urinaires. En raison des récentes percées dans le traitement par voie générale, notamment l'émergence de l'immunothérapie comme option thérapeutique, un énoncé consensuel est devenu nécessaire pour guider la prise en charge du carcinome urothélial non résécable, localement avancé et métastatique.

### Méthodologie

Une analyse documentaire a été entreprise pour évaluer les études sur le carcinome urothélial non résécable, localement avancé et métastatique, en mettant davantage l'accent sur les études prospectives avec répartition aléatoire. Une recherche dans Medline, Embase et PubMed, ainsi que dans d'autres lignes directrices publiées, a été entreprise afin de repérer les études pertinentes. Un résumé des données probantes a été rédigé avec des recommandations provisoires portant sur divers aspects de la prise en charge du carcinome urothélial de stade avancé. Ce document a été distribué aux membres des GUMOC pour examen et discussion, ce qui a permis d'établir le présent énoncé consensuel.

Les énoncés ci-inclus portent principalement sur la prise en charge par voie générale, qui relève de la spécialité de l'oncologie médicale. De plus, la prise en charge du cancer urothélial avancé et non résécable est de nature multidisciplinaire, car il arrive que la chirurgie et/ou la radiothérapie aient un rôle à jouer, en particulier chez les patients atteints d'un cancer oligométastatique ou d'un cancer localement avancé. Dans le présent énoncé de consensus, un cancer localement avancé se définit comme un cancer de stade cT4b et/ou cN1-3. Les énoncés relatifs à ces aspects de la prise en charge ont pour but d'aider les cliniciens traitants à déterminer le moment où il faut envisager une discussion multidisciplinaire. Ils ne visent pas à imposer un plan de prise en charge particulier. Tous les schémas thérapeutiques par voie générale recommandés sont décrits au tableau 1.

## Traitement par voie générale d'un carcinome urothélial non résécable, localement avancé et métastatique

### Admissibilité à une chimiothérapie à base de cisplatine

- Pour pouvoir recevoir une chimiothérapie par cisplatine, un patient doit répondre à tous les critères suivants : 1) clairance de la créatinine > 60 mL/min; 2) indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1; 3) pas de perte auditive de grade ≥ 2 selon les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ; 4) pas de neuropathie grade ≥ 2 selon les CTCAE; et 5) pas d'insuffisance cardiaque de grade III/IV selon la NYHA (New York Heart Association).

- Dans certains cas, les critères d'admissibilité peuvent être élargis pour inclure les patients ayant un taux de filtration glomérulaire (TFG) de 45 à 60 mL/min et/ou un indice ECOG de 2. L'administration de doses fractionnées de cisplatine est une option pour ces patients.

Une définition consensuelle de l'admissibilité à la chimiothérapie par cisplatine a été élaborée par les membres d'un groupe de travail qui a combiné les résultats d'une enquête menée auprès de 120 oncologues médicaux participant à des études sur le carcinome urothélial et a évalué les articles publiés sur ce sujet. L'objectif était d'élaborer une définition uniforme pour l'admissibilité aux essais cliniques. Les critères établis étaient un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1), un TFG > 60 mL/min et l'absence de contre-indications au cisplatine, comme une neuropathie de grade ≥ 2, une perte auditive de grade ≥ 2 et une insuffisance cardiaque de grade III/IV selon la NYHA<sup>2</sup>. Dans plusieurs études, on a administré le cisplatine en doses fractionnées à des patients ayant un TFG aussi bas que 35 à 40 mL/min et des résultats acceptables quant à l'innocuité ont été rapportés<sup>3,4</sup>. En pratique, le cisplatine est rarement employé chez des patients ayant un TFG < 45 mL/min.

### Traitement par voie générale de première intention

#### Patients admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine

- Chez les patients qui peuvent recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine, le schéma thérapeutique standard à privilégier est le protocole gemcitabine + cisplatine (GC).
- Le protocole associant le méthotrexate, la vinblastine, la doxorubicine et le cyclophosphamide en accéléré (MVAC accéléré) avec traitement d'appoint stimulant les facteurs de croissance peut être envisagé dans certains cas, lorsqu'une approche thérapeutique plus énergique est envisagée.

Le protocole GC a été comparé au protocole MVAC, traitement de référence antérieur, dans un essai de phase III avec répartition aléatoire. Le protocole GC a montré une efficacité similaire mais avec des taux moins élevés d'effets toxiques. Dans une analyse mise à jour avec un minimum de cinq ans de suivi, la survie globale (SG) médiane était de 14 mois dans le groupe GC, avec un taux de survie de 13 % à cinq ans, ce qui n'était pas significativement différent du groupe MVAC. Le rapport des risques instantanés (RRI) du protocole GC par rapport au protocole MVAC était de 1,09 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,88-1,34;  $p = 0,66$ )<sup>5</sup>. Les effets toxiques étaient plus fréquents dans le groupe MVAC, avec un taux plus élevé de septicémie neutropénique de grade 3 ou 4 (12 % vs 1 %), de mucosite (22 % vs 1 %) et de mortalité liée aux effets toxiques (3 % vs 1 %)<sup>6</sup>.

La faible proportion de survivants à long terme est observée principalement chez les patients ayant un bon indice

**Tableau 1. Calendriers de traitement recommandés**

Schéma thérapeutique	Schedule
Gemcitabine + cisplatine (GC)	Cisplatine 70 mg/m <sup>2</sup> jour 1 (doses fractionnées : 35 mg/m <sup>2</sup> jours 1, 8) Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> jours 1, 8 Durée du cycle : 21 jours
Méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine accéléré (MVAC accéléré)	Méthotrexate 30 mg/m <sup>2</sup> jour 1 Vinblastine 3 mg/m <sup>2</sup> jour 2 Doxorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> jour 2 Cisplatine 70 mg/m <sup>2</sup> jour 2 G-CSF: jour 3-7 Durée du cycle : 14 jours
Gemcitabine + carboplatine (GCa)	Carboplatine ASC5 jour 1 Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> jours 1, 8 Durée du cycle : 21 jours
Gemcitabine (G)	Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> jours 1, 8, 15 Durée du cycle : 28 jours
Paclitaxel (P)	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Durée du cycle : 21 jours
Docetaxel (D)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Durée du cycle : 21 jours
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg par voie i.v. Durée du cycle : 21 jours

fonctionnel (ECOG de 0 ou 1, IFK > 80) et chez les patients sans métastase viscérale (os, poumon, foie)<sup>5,7</sup>. D'autres tentatives ont été faites pour améliorer ces résultats en intensifiant la posologie et en ajoutant des agents de chimiothérapie. Un schéma notable est le protocole MVAC accéléré, examiné dans l'étude de phase III EORTC 30924. Ce schéma consiste en deux administrations hebdomadaires du protocole MVAC avec traitement d'appoint stimulant les facteurs de croissance; ce schéma a été comparé au protocole MVAC standard. Le suivi après sept ans a montré une amélioration statistiquement limite de la SG, la valeur de celle-ci sur cinq ans étant de 21,8 % chez les patients traités par le protocole MVAC accéléré contre 13,5 % chez les patients traités par le protocole MVAC standard. Le RRI du protocole MVAC accéléré était de 0,76 par rapport au protocole MVAC standard (IC à 95 % : 0,58-0,99;  $p = 0,042$ ). Une réponse complète (RC) a été observée chez 21 % des patients sous MVAC accéléré contre 9 % des patients sous MVAC standard. L'ajout du traitement d'appoint stimulant les facteurs de croissance a entraîné un taux plus bas de complications neutropéniques et de mucosite dans le groupe sous MVAC accéléré comparativement au groupe sous MVAC standard; cela dit, on a tout de même observé un décès attribuable aux effets toxiques dans chaque groupe de traitement<sup>8</sup>.

Les données probantes sur d'autres schémas ne sont pas suffisamment solides pour appuyer leur inclusion parmi les traitements recommandés. Le protocole GC accéléré a été comparé au protocole MVAC accéléré dans une étude de phase III réalisée par le groupe Hellenic Oncology. Bien que le protocole GC accéléré ait montré une efficacité similaire à celle du protocole MVAC accéléré mais avec moins d'effets toxiques, l'étude n'avait pas une puissance statistique suffisante et les groupes de traitement n'étaient pas équilibrés<sup>9</sup>. Des inquiétudes concernant les effets toxiques vasculaires de

ce schéma ont été soulevées à la suite d'une étude sur le protocole GC accéléré comme traitement adjuvant du cancer de la vessie avec envahissement musculaire dans laquelle 23 % des patients ont présenté des manifestations veineuses et artérielles de grade 3 ou 4<sup>10</sup>. L'ajout du paclitaxel au protocole GC (PGC) a été étudié dans l'essai de phase III EORTC Intergroup 30987 comptant 626 patients. On a noté une amélioration non significative de la SG médiane de 3,2 mois favorisant le protocole PGC dans la population de patients en intention de traiter (ITT), amélioration qui a atteint une signification statistique lorsque 47 patients ne répondant pas aux critères d'admissibilité ont été exclus. Une analyse non planifiée de sous-groupes a révélé un bienfait chez 81 % des patients présentant une tumeur primitive à la vessie. Les cas de neutropénie fébrile étaient plus nombreux dans le groupe sous PGC (13,2 % vs 4,3 %) <sup>11</sup>.

À l'heure actuelle, aucun essai clinique terminé n'appuie l'utilisation de l'immunothérapie en première intention chez les patients admissibles à un traitement par le cisplatine. Cependant, de nombreux essais évaluent actuellement le rôle de l'immunothérapie en première intention (tableau 2).

#### *Patients non admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine*

- Chez les patients non admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine, le schéma thérapeutique à privilégier est l'association gemcitabine + carboplatine (GCa).
- Chez les patients qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie d'association, on recommande une monothérapie par gemcitabine, paclitaxel ou docetaxel.
- L'immunothérapie n'est pas systématiquement recommandée en première intention chez les patients ne pouvant recevoir de cisplatine.

**Tableau 2. Études de phase III en cours sur l'immunothérapie dans le carcinome urothélial localement avancé et métastatique**

Étude	Numéro d'identification sur ClinicalTrials.gov	Intention	Groupes de traitement	Date prévue de fin
Imvigor 130	NCT02807636	Première intention	Atézolizumab vs atézolizumab/chimiothérapie à base de sels de platine vs chimiothérapie à base de sels de platine	Novembre 2020
Keynote 361	NCT02853305	Première intention	Pembrolizumab vs pembrolizumab/ chimiothérapie à base de sels de platine vs chimiothérapie à base de sels de platine	Mai 2020
Danube	NCT02516241	Première intention	Durvalumab + trémélimumab vs durvalumab vs chimiothérapie standard	Septembre 2019
Javelin Bladder 100	NCT02603432	Entretien après la première intention	Avélumab + MSS vs MSS seuls	Juillet 2020
Checkmate 901	NCT03036098	Première intention	Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie à base de sels de platine Nivolumab/cisplatine gemcitabine vs cisplatine gemcitabine seule	Décembre 2022

MSS : meilleurs soins de soutien

### Chimiothérapie chez les patients qui ne peuvent recevoir de cisplatine

Les schémas à base de carboplatine sont inférieurs aux schémas à base de cisplatine, les taux de réponse étant plus faibles et la survie ayant tendance à être inférieure<sup>12</sup>. Néanmoins, le carboplatine exerce un effet dans le carcinome urothélial et constitue la pierre angulaire des schémas à privilégier chez les patients ne pouvant recevoir de cisplatine. Le protocole GC accéléré a été comparé au protocole M-CAVI (méthotrexate, carboplatine et vinblastine) dans l'étude de phase III EORTC 30986. La population étudiée ne pouvait recevoir de cisplatine en raison d'un TFG de 30 à 60 mL/min (55 % des patients), d'un indice fonctionnel de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) de 2 (17,6 %) ou des deux (27,3 %). Des métastases viscérales étaient présentes chez 51 % des patients. Les deux schémas ont présenté une efficacité similaire, avec une SG médiane de 9,3 mois pour le protocole GC accéléré et de 8,1 mois pour le protocole M-CAVI. Seulement 8 % des patients étaient encore en vie après un suivi médian de 4,5 ans. Les effets toxiques étaient moindres avec le protocole GC accéléré par rapport au protocole M-CAVI, avec 9 % de cas d'effets toxiques graves immédiats (contre 21 %) et deux décès liés aux effets toxiques (contre 4)<sup>13</sup>. Le protocole GC accéléré est ainsi devenu le schéma à privilégier dans ce groupe de patients généralement plus frêles.

Plusieurs autres schémas à base ou non de carboplatine ont été évalués dans des études de phase II. Bien que ces études aient produit des résultats encourageants, aucun de ces schémas n'a fait l'objet d'une évaluation plus poussée dans des études de phase III, et ils ne sont pas considérés comme des schémas standards<sup>14-21</sup>. Le paclitaxel et la gemcitabine ont produit des taux de réponse global de 37 à 70 %, mais ont été associés à des effets toxiques pulmonaires<sup>19</sup>.

Chez les patients à qui un traitement d'association ne convient pas, la gemcitabine, le paclitaxel ou le docetaxel en monothérapie ont fait l'objet de petites études de phase II à un seul groupe<sup>22-25</sup>. Les taux de réponse variaient entre 25 et 47 %, mais ces réponses étaient généralement de courte durée, la SG médiane allant de 8 à 12 mois dans ces études.

### Immunothérapie chez les patients qui ne peuvent recevoir de cisplatine

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire agissant sur l'interaction entre les cellules tumorales exprimant PDL-1 et les lymphocytes T cytotoxiques exprimant PD-1 ont montré leur efficacité en première intention chez les patients atteints de carcinome urothélial de stade avancé ne pouvant recevoir de cisplatine. Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal inhibant le récepteur PD-1 des lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires, a été évalué dans une étude de phase II à un groupe comptant 370 patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ne pouvant rece-

voir de cisplatine. Le taux de réponse global (TRG) (29 %) se situait dans l'écart observé avec la chimiothérapie, avec un avantage potentiel par rapport à la chimiothérapie, tant sur le plan de la durabilité des réponses que de la tolérabilité globale de ce traitement. Soixante-huit pour cent des réponses étaient maintenues à 12 mois et des effets toxiques de grade 3 ou 4, principalement des manifestations indésirables (MI) liées au système immunitaire, ont été observés dans 16 % des cas (tableau 3). La SG médiane était de 11,5 mois. Les réponses étaient plus probables chez les patients dont la tumeur exprimait PD-L1 selon l'épreuve d'immunohistochimie (IHC), mesurée par un score positif combiné > 10 %<sup>26,27</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'atézolizumab, qui est un anticorps monoclonal inhibant le récepteur de PD-L1 présent sur les cellules immunitaires et tumorales. Dans une étude de phase II à un seul groupe menée auprès de 119 patients, le TRG était de 23 %; 70 % des réponses étaient maintenues après un suivi médian de 17,2 mois et la SG médiane était de 15,9 mois. Des effets

**Tableau 3. Résumé des études sur l'immunothérapie de première intention chez des patients non admissibles au cisplatine atteints d'un carcinome urothélial avancé**

	<b>Pembrolizumab : Keynote 052</b>	<b>Atézolizumab : Imvigor 210 cohorte 1</b>
Type d'étude	Multicentrique, groupe unique, phase II, patients ne pouvant recevoir de cisplatine, première intention	Multicentrique, groupe unique, phase II, patients ne pouvant recevoir de cisplatine, première intention
Schéma thérapeutique	Pembrolizumab 200 mg i.v. aux 3 semaines	Atézolizumab 1200 mg i.v. aux 3 semaines
Nombre de patients	370	119
Suivi médian (mois)	11,5	17,2
IF ECOG de 2 (%)	42	27
Métastases viscérales (%)	85	66
TRG (%)	29	23
RC (%)	8	9
Durée de la réponse	Réponse continue après 12 mois : 68 %	Réponse continue au moment de l'évaluation : 70 %
SG médiane (mois)	11,5	15,9
Effets de l'expression de PD-L1	SPC : > 10 % : TRG : 47,3 % 1-10 % : TRG : 20 % < 1 % : TRG : 5 %	CI 2/3 : TRG : 28 % CI 1 : TRG : 21 % CI 0 : TRG : 21 %
Effets toxiques de grade 3/4	16 %	16 %
Référence	Balar 2017 <sup>26</sup> Vuky <sup>27</sup>	Balar <sup>28</sup>

CI : pourcentage de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI 2/3 ≥ 5 %; CI 1 ≥ 1 %; CI 0 = 0 %) IF ECOG : indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; RC : réponse complète; SG : survie globale; SPC : score positif combiné; TRG : taux de réponse global.

toxiques de grade 3 ou 4 ont été observés chez 16 % des patients. L'effet différentiel de l'expression de PD-L1 mesurée par IHC sur le taux de TRG n'était pas aussi évident (tableau 3)<sup>28</sup>. Les GUMOC n'approuvent pas l'usage de ces agents en première intention à l'heure actuelle, ce qui est discuté ci-dessous à la section « Traitements actuellement approuvés et données probantes sur l'immunothérapie dans le cancer urothélial de stade avancé ».

### Traitement par voie générale de deuxième intention

- Chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, le pembrolizumab est le traitement de choix (s'il est offert sur le marché).
- Lorsque le pembrolizumab n'est pas offert sur le marché ou que le patient ne peut le recevoir, le paclitaxel ou le docetaxel en monothérapie est à privilégier chez la majorité des patients.
- La répétition du traitement avec un schéma à base de sels de platine est une option raisonnable chez un patient dont la maladie progresse après une réponse initiale de longue durée (> 6 à 12 mois) à la chimiothérapie à base de sels de platine.

### Chimiothérapie

Avant l'arrivée des inhibiteurs de point de contrôle dans l'arsenal thérapeutique contre le carcinome urothélial non résecable, localement avancé et métastatique, il n'y avait aucun régime de chimiothérapie de sauvetage notable pour les patients dont la maladie progressait pendant ou après des schémas à base de sels de platine. La répétition du traitement par sels de platine peut être une stratégie efficace chez les patients dont la réponse initiale dure plus de 6 à 12 mois<sup>29-31</sup>. Les patients dont la maladie progresse dans cet intervalle sont susceptibles d'être réfractaires à tout autre traitement par sels de platine. La seule étude de phase III avec répartition aléatoire menée avec ce groupe de patients a comparé la vinflunine aux meilleurs soins de soutien. Bien que la SG n'ait pas été améliorée dans la population en ITT, l'analyse des patients répondant aux critères d'admissibilité a révélé une prolongation de deux mois de la SG médiane<sup>32</sup>. La vinflunine n'est pas offerte sur le marché en Amérique du Nord. Bien que les schémas de chimiothérapie avec doublet de sels de platine soient associés à des taux de réponse plus élevés, leur plus grande toxicité combinée à l'absence d'impact significatif sur la SG a limité leur utilisation<sup>33</sup>. Malgré des taux de réponse faibles d'environ 10 %, le paclitaxel et le docetaxel sont bien tolérés et sont devenus les traitements à privilégier<sup>34-36</sup>. Le nab-paclitaxel a montré son efficacité en deuxième intention et constitue une solution de rechange raisonnable<sup>37</sup>.

### Immunothérapie : Inhibiteurs de point de contrôle

Les données probantes à l'appui de l'utilisation en deuxième intention d'inhibiteurs de point de contrôle sont plus solides que les données les appuyant en première intention. Cinq inhibiteurs de point de contrôle ont été évalués dans ce contexte, dont deux dans des études de phase III avec répartition aléatoire.

Le pembrolizumab a été comparé au traitement choisi par le chercheur, soit le paclitaxel, le docetaxel ou la vinflunine en monothérapie, chez 542 patients dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine dans l'étude de phase III Keynote 045 avec répartition aléatoire. Le TRG était de 21 % chez les patients traités par le pembrolizumab, contre 11 % chez les patients traités par chimiothérapie. La survie sans progression (SSP) médiane n'était que de 2,1 mois avec le pembrolizumab contre 3,3 mois avec la chimiothérapie (RRI : 0,98; IC à 95 % : 0,81-1,19;  $p = 0,42$ ), ce qui reflète le petit nombre de patients ayant répondu au pembrolizumab. Néanmoins, les réponses ont été durables, 68 % d'entre elles se maintenant après 12 mois, contre seulement 35 % avec la chimiothérapie. La SG médiane était de 10,3 mois avec le pembrolizumab contre 7,4 mois avec la chimiothérapie (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,59-0,91;  $p = 0,002$ ). Des effets toxiques de grade 3 à 5 ont été observés chez 15 % des patients sous pembrolizumab contre 49 % sous chimiothérapie. Le bienfait a été observé indépendamment de la chimiothérapie administrée et de l'expression de PD-L1 selon le pourcentage de score positif combiné<sup>38</sup>.

L'atézolizumab a été comparé au traitement choisi par le chercheur, soit le paclitaxel, le docetaxel ou la vinflunine dans l'étude de phase III IMvigor 211, dont le plan général était semblable à celui de l'étude Keynote 045. Une différence importante dans le plan de l'étude était l'utilisation d'une procédure hiérarchique à séquence fixe pour l'analyse des résultats, en fonction de l'expression de PD-L1. La SG, principal critère d'évaluation, a été évaluée dans des sous-groupes successifs définis par l'expression de PD-L1 : CI 2/3 ( $\geq 5$  % d'expression sur les cellules immunitaires [CI] infiltrant la tumeur) suivi de CI 1/2/3 ( $\geq 1$  % d'expression sur les CI infiltrant la tumeur), puis du groupe général défini selon l'ITT. Une SG supérieure devait être mise en évidence dans chaque groupe avant que le groupe suivant puisse être évalué. Aucun avantage quant à la SG n'a été observé pour l'atézolizumab comparativement à la chimiothérapie dans le premier groupe de 234 patients du groupe CI 2/3. Dans cette population, la SG médiane était de 11,1 mois contre 10,6 mois dans le groupe sous chimiothérapie (RRI de 0,87;  $p = 0,41$ ). Un avantage sur le plan de la survie favorisant l'atézolizumab a été observé dans l'analyse exploratoire de la population en ITT comptant 931 patients (RRI de 0,85; IC à 95 % : 0,73-0,99). Dans cette étude, l'expression de PD-L1

semblait prédire un bienfait lié à la chimiothérapie et à l'immunothérapie. Des réponses durables à l'immunothérapie ont été notées dans cette étude, avec une durée médiane de réponse de 21,7 mois dans la population en ITT contre 7,4 mois pour la chimiothérapie dans la population en ITT<sup>39</sup>.

Plusieurs études de phase I et II à un seul groupe ont évalué les résultats des inhibiteurs de point de contrôle en deuxième intention (tableau 4)<sup>40-47</sup>. Les taux de réponse ont varié de 15 à 31 %, les réponses complètes allant de 2 à 11 %. La SSP médiane variait de 1,6 à 2,8 mois, ce qui reflète la proportion relativement faible de patients qui ont retiré un bienfait du traitement. Néanmoins, ceux qui répondent au traitement semblent obtenir un bienfait durable. Des effets toxiques de grade 3 à 5 ont été observés chez 8 à 22 % des patients.

### Rôle du dépistage de PD-L1 dans la sélection des patients en vue de l'immunothérapie

- En deuxième intention, le dépistage de PD-L1 par IHC ne devrait pas être utilisé pour sélectionner les patients pour l'immunothérapie.

En deuxième intention, les résultats des études de phase III Keynote 045 et IMvigor 211 avec répartition aléatoire portent à croire que les bienfaits des inhibiteurs de point de contrôle ne se limitent pas aux patients porteurs de tumeurs exprimant PD-L1 selon l'IHC. Dans l'étude Keynote 045, le TRG associé au pembrolizumab était semblable dans la population dont le score positif combiné était  $\geq 10$  % (22 %) comparativement à la population générale (21 %). Une SG supérieure avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie a été montrée dans la population dont le score

positif combiné était  $\geq 10$  % et dans la population globale de l'étude. Dans l'essai IMvigor 211, le TRG était plus élevé dans la population CI 2/3 (23 %) que dans la population en ITT (13 %). Paradoxalement, une SG supérieure avec l'atézolizumab par rapport à la chimiothérapie a été observée dans l'analyse exploratoire de la population en ITT, mais pas dans l'analyse primaire du sous-groupe CI 2/3.

Di Nunno *et al.* ont fait la méta-analyse des résultats des deux essais contrôlés avec répartition aléatoire mentionnés ci-dessus et ont constaté que l'immunothérapie améliorerait la SG dans la population en ITT mais pas chez les patients dont la tumeur exprimait fortement PD-L1. L'hétérogénéité entre les essais était plus élevée dans la population exprimant fortement PD-L1 que dans la population en ITT, ce qui fait ressortir la nécessité d'élucider davantage le rôle de PD-L1 comme biomarqueur prédictif<sup>48</sup>.

Comme l'illustrent les tableaux 3 et 4, de nombreuses études de phase I et II sur les inhibiteurs de point de contrôle ont évalué le TRG selon le statut PD-L1 en première et en deuxième intention. Dans certaines études, mais pas toutes, l'expression de PD-L1 a été associée à un TRG plus élevé. Ces résultats sont de nature exploratoire. À ce jour, aucun biomarqueur n'a permis à lui seul de prédire la réponse à l'immunothérapie en présence de carcinome urothélial<sup>49</sup>.

En première intention, le rôle de PD-L1 en tant que biomarqueur prédictif deviendra plus clair lorsque les résultats des essais contrôlés avec répartition aléatoire en cours seront publiés. Des rapports d'innocuité récents ont été publiés par les comités de surveillance des données de deux études de phase III en cours comparant les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (pembrolizumab dans l'étude Keynote 361 et atézolizumab dans l'étude IMvigor 130) au cisplatine ou au

**Tableau 4. Études de phase I/II sur les inhibiteurs de point de contrôle après un traitement à base de sels de platine**

Inhibiteur de point de contrôle	Nivolumab Checkmate 032	Nivolumab Checkmate 275	Durvalumab MEDI4736	Atézolizumab Imvigor 210 cohort II	Atézolizumab Cohort I	Avélumab Javelin Solid Tumor	Pembrolizumab Keynote 012
Type d'étude	Phase I/II	Phase II	Phase II	Phase II	Phase I	Phase I	Phase Ib
Patients	86	270	191	315	95	161	33
TRG (%) (IC à 95 %)	24 (15–35)	20 (15–24)	18 (13–24)	15 (11–19)	26 (18–36)	17 (11–24)	26 (11–46)
RC (%)	6	2	4	5	9	6	11
Durée de la réponse	Médiane : 9,4 mois	Réponse continue après 6 mois : 77 %	Réponse continue après 6 mois : 50 %	Réponse continue au suivi médian (11,7 mois) : 84 %	Médiane : 22,1 mois	Médiane : NA	Médiane : 10 mois
SSPm (mois)	2,8	2	1,4	2,1	2,7	1,6	2
SGm (mois)	9,7	8,7	18	7,9	10,1	6,5	10
Effets toxiques de grade 3–5 (%)	22	18	6,8	16	9%	8	15
Effet de PD-L1 sur le TRG (%)	$\geq 1$ % : 24 % < 1 % : 26 %	$\geq 1$ % : 24 % < 1 % : 16 %	$\geq 25$ % CI/CT : 28 % < 25 % CI/CT : 5 %	CI 2/3 : 27 % ITT : 15 %	CI 2/3 : 40 % CI 0/1 : 11 %	$\geq 5$ % : 24 % < 5 % : 14 %	CT/CI $\geq 1$ % : 24 % CT/CI < 1 % : 0 %
Référence	Sharma 2016 <sup>40</sup>	Sharma 2017 <sup>41</sup>	Massard 2016 <sup>42</sup> ; Powles 2018 <sup>43</sup>	Rosenberg 2016 <sup>44</sup>	Petrylak 2018 <sup>45</sup>	Patel 2016 <sup>46</sup>	Plimack 2017 <sup>47</sup>

IC : intervalle de confiance ; CI : cellules immunitaires ; CT : cellules tumorales ; NA : non atteinte ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; TRG : taux de réponse global.

carboplatine associés à la gemcitabine dans le traitement de première intention du carcinome urothélial. On a observé une efficacité moindre de l'inhibition de point de contrôle comparativement à la chimiothérapie chez les patients dont l'expression de PD-L1 était faible<sup>50</sup>.

### Traitements actuellement approuvés et données probantes sur l'immunothérapie dans le cancer urothélial de stade avancé

Ni le pembrolizumab ni l'atézolizumab n'ont été approuvés comme traitement de première intention par Santé Canada. (Remarque : Au moment de la rédaction du présent énoncé consensuel, Santé Canada n'avait pas approuvé le pembrolizumab comme traitement de première intention chez les patients ne pouvant recevoir de cisplatine. Depuis la finalisation du présent document, Santé Canada a accordé une approbation conditionnelle [sous réserve d'un essai de phase III produisant des données favorables] concernant le pembrolizumab comme traitement de première intention chez les patients ne pouvant recevoir de cisplatine.)<sup>51</sup>. Les deux agents ont reçu une approbation accélérée par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les patients ne pouvant recevoir de cisplatine<sup>50,52</sup> et sont approuvés par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans cette population<sup>53</sup>. Récemment, l'indication a été limitée aux patients dont les tumeurs expriment PD-L1 ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, peu importe l'expression de PD-L1. Une demande d'homologation du pembrolizumab en première intention, selon les mêmes conditions que celles approuvées par la FDA et l'EMA, a été déposée auprès du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA)<sup>54</sup>.

En deuxième intention, le pembrolizumab, l'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab ont été approuvés par Santé Canada pour utilisation chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou qui présentent une récurrence dans les 12 mois suivant une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant ou adjuvant au cours des premiers stades de la maladie<sup>50</sup>. Le comité d'experts en examen (CEE) du PPEA a recommandé l'approbation du pembrolizumab dans ce contexte à la condition que « le rapport coût-efficacité soit amené à un niveau acceptable »<sup>54</sup>. Les cinq inhibiteurs de PD-1/PD-L1 présentés ici ont tous été approuvés par la FDA dans ce contexte, et le pembrolizumab, l'atézolizumab et le nivolumab ont été approuvés par l'EMA<sup>50,52</sup>.

Il y a eu un débat animé concernant le niveau de preuves requis pour recommander ces agents, en particulier en première intention, dans le cas des patients à qui la chimiothérapie à base de sels de platine ne convient pas. Néanmoins, la majorité des membres des GUMOC a préféré maintenir la norme d'approbation des nouveaux traitements sur la base

de bienfaits statistiquement et cliniquement significatifs montrés dans des essais de phase III avec répartition aléatoire. À l'heure actuelle, ce niveau de preuve n'a pas été atteint pour le pembrolizumab ni l'atézolizumab en première intention. Selon ces mêmes critères, le pembrolizumab est le seul inhibiteur de point de contrôle à avoir montré ce niveau de preuve en deuxième intention. Les GUMOC reconnaissent que les énoncés consensuels actuels pourraient devoir être mis à jour en fonction des résultats de plusieurs essais de phase III en cours portant sur les inhibiteurs de point de contrôle (tableau 5).

### Prise en charge du carcinome urothélial de la vessie de stade cT4b et/ou cN1-3

- Les patients atteints d'un carcinome urothélial de la vessie de stade clinique T4b ou N1-3 devraient être pris en charge par une équipe multidisciplinaire incluant un urologue/uro-oncologue expérimenté et un radio-oncologue.
- Les patients atteints d'un carcinome urothélial de la vessie de stade cT4b et/ou cN1-3 peuvent être guéris à l'aide d'un traitement multimodal.
- Chez les patients à qui cela convient, l'approche à privilégier consiste à entreprendre un traitement par voie générale par 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de première intention.
- Selon la réponse à la chimiothérapie initiale, une consolidation par cystectomie radicale (CR) et curage ganglionnaire pelvien ou radiothérapie radicale (± chimiothérapie concomitante) peut être utilisée.

Dans le carcinome urothélial de la vessie, la maladie clinique de stade T4b est définie comme une tumeur qui envahit la paroi pelvienne, la paroi abdominale ou l'intestin adjacent ou le rectum et n'est pas résécable à moins de diminution significative du stade. La maladie clinique de stade N1-2 consiste en une atteinte des ganglions lymphatiques dans le petit bassin, tandis que la maladie de stade N3 consiste en une atteinte des ganglions lymphatiques iliaques communs. Ce ne sont pas tous les patients présentant une atteinte ganglionnaire régionale qui présenteront des métastases à distance, en particulier en cas de cancer de stade cN1-2. La définition des métastases ganglionnaires a changé en 2010 avec la septième édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>55</sup>. Dans les éditions précédentes, l'atteinte des ganglions lymphatiques iliaques était considérée comme métastatique et la maladie de stade N1-3 était définie par une atteinte de ganglions en nombre et taille variables dans le petit bassin.

Les données définissant le traitement optimal de la maladie de stade cT4b et cN1-3 se limitent à des études de cas rétrospectives. Ces patients ont été systématiquement exclus des essais portant sur la chimiothérapie néoadjuvante et,

**Tableau 5. Études sur le carcinome urothélial de stade cT4b et/ou cN1-3 traité par chimiothérapie d'induction (IC) suivie d'une consolidation par chirurgie ou RT à dose élevée**

	Stade clinique	Patients (n)	Chimiothérapie d'induction	Traitement de consolidation	Critères de sélection pour la CR et/ou la RTDE	Survie
Zargar-Shostari <sup>58</sup>	T1-4a N1-3	304	GC : 43 % MVAC : 42 % Autre : 15 %	CR/CGP	Non définis	SG médiane : 23 mois 50 % décédés au suivi
Herr <sup>65</sup>	T4bNx ou T3-4N2-3	80 (sélectionnés parmi 207)	MVAC : 75 % Autre : 25 %	CR ± CGP	Non définis	42 % ont survécu pendant 9 mois à 5 ans Patients traités par MVAC : SG de 32 % à 5 ans SSC à 5 ans : 23 %
Nieuwenhuijzen <sup>60</sup>	Cancer N+ confirmé par biopsie (40 % AAF, 60 % CGP)	40 (sélectionnés parmi 52)	MVAC/ MVAC accéléré	CR/CGP	Réponse à la chimiothérapie d'induction	SSC à 5 ans : 23 %
Ho <sup>66</sup>	cN1-3 : 53 % cM1: GL rétropéritonéaux 47%	55	À base de cisplatine : 93 %	CR, CGP ± CGRP	Non définis	SSC à 5 ans: 40 %
Black <sup>61</sup>	Tb4	23	Chimiothérapie préopératoire : 83 %	CR, CGP	Non définis, mais en général, réponse importante à la CI requise	SG à 5 ans : 60 %
Als <sup>62</sup>	cTb4 ou cN2-3	84 (25 observés après RC clinique, 7 CR 9 RTDE)	GC	RC : observation RP : CR/CGP ou RTDE	RC clinique : observation étroite RP clinique : CR ou RT, au choix du chercheur	SG à 5 ans : Global : 21 % RC avec observation : 42 % ASM après chirurgie ou RT : 49 %
Urakami <sup>63</sup>	cN1-3 et M1a GL seulement (30 %)	51 (sélectionnés parmi 60 : 29 voies sup., 31 vessie)	À base de sels de platine (à base de GC chez 57 %)	CR/CGP Résection de tumeurs des voies supérieures/CG étendu	Maladie stable ou réponse	SG à 5 ans (y compris les patients non opérés) : 42 %
Ghadjar <sup>64</sup>	T4, N1-3, M1 GL régionaux	30	GC/GCa	CR/CGP	Non définis	SG à 5 ans : 46 %
Meijer <sup>67</sup>	cN1-3 M1a : GL rétropéritonéaux	149 (118 CR/CGP 14 RTDE)	MVAC/ MVAC accéléré : 62 % GC/GCa 38 %	CR/CGP	Non définis mais n'incluait pas les patients avec MS	SG à 5 ans dans l'ensemble : 29 %

AAF : aspiration à l'aiguille fine; ASM : aucun signe de maladie; CG : curage ganglionnaire; CGP : curage ganglionnaire pelvien; CR : cystectomie radicale; GC : gemcitabine, cisplatine; GCa : gemcitabine/carboplatine; GL : ganglions lymphatiques; MS : maladie stable; MVAC accéléré : [méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine] accéléré; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RT : radiothérapie; RTDE : radiothérapie à dose élevée; SG : survie globale; SSC : survie spécifique au cancer.

dans la méta-analyse de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer avancé de la vessie, ils ne représentaient respectivement que 1 % et 4 % des cas<sup>56</sup>. De même, ces patients ont généralement été exclus des études portant sur la chimio-radiothérapie<sup>57</sup>. Par conséquent, le traitement optimal pour ce sous-groupe de patients n'est pas bien défini.

Un paradigme de traitement couramment utilisé dans les séries publiées a consisté en une chimiothérapie d'induction (CI) suivie d'une cystectomie radicale (CR) ou d'une radiothérapie (RT) à dose élevée chez certains patients<sup>58-67</sup>. Plusieurs études utilisant cette approche sont présentées au tableau 2. Seule l'étude de Nieuwenhuijzen nécessitait une confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire<sup>60</sup>. La CR avec curage ganglionnaire pelvien était le traitement de consolidation le plus couramment utilisé, la RT à dose

élevée n'étant utilisée que chez un sous-groupe de patients dans deux études. Parmi les 60 patients inclus dans l'étude menée par Urakami, 29 étaient atteints d'un carcinome urothélial des voies supérieures<sup>63</sup>. Toutes les autres études étaient limitées au carcinome urothélial de la vessie. La plupart des études n'ont pas défini de critères de sélection spécifiques pour la CR ou la RT à dose élevée, mais dans l'étude menée par Nieuwenhuijzen, le patient devait répondre à la chimiothérapie d'induction pour pouvoir passer à la CR, et l'étude menée par Urakami a sélectionné des patients présentant une maladie sensible ou stable. L'étude menée par Als avait un plan unique en son genre : les patients qui obtenaient une RC fondée à la fois sur la TDM et sur la cystoscopie avec biopsie faisaient l'objet d'une surveillance étroite, tandis que ceux qui avaient une réponse partielle

étaient traités par CR ou RT à dose élevée<sup>62</sup>. Bien que l'étude de Herr n'ait pas défini de critères pour la CR, 80 patients sur les 207 ayant reçu au départ une chimiothérapie sont passés à la CR, ce qui implique que les patients ont été soigneusement sélectionnés pour la chirurgie<sup>65</sup>. L'étude de Black a évalué des patients atteints de cancer de stade cT4b chez qui la chimiothérapie d'induction avait suffisamment réduit le stade de la maladie pour que la tumeur devienne réséquable<sup>61</sup>. La plupart des études ont eu recours à quatre cycles de chimiothérapie.

Les résultats des études ci-dessus montrent le potentiel de guérison, la survie spécifique au cancer à cinq ans (SSC)/SG allant de 23 à 60 %. Sur cette base, les GUMOC ont évalué qu'il était raisonnable d'approuver la stratégie de traitement ci-dessus pour ce groupe de patients. Un autre argument en faveur d'une approche thérapeutique curative est la possibilité d'une stadification clinique inexacte des ganglions lymphatiques. Dans les études portant sur des patients atteints d'un cancer de stade cN1-3 qui sont passés directement à une intervention chirurgicale, une proportion de ces patients présentaient une maladie de stade pN0, ce qui implique de faux résultats positifs à la stadification clinique<sup>68</sup>. L'un des avantages de commencer un traitement par chimiothérapie d'induction est que cela permet d'éviter aux patients qui présentent une progression significative de la maladie la morbidité associée à la chirurgie et/ou à la RT à dose élevée.

Les critères de sélection qui devraient être appliqués au moment de décider si on procède ou non à un traitement de consolidation après une chimiothérapie d'induction ne peuvent être clairement déduits des études ci-dessus. En général, les résultats sont meilleurs chez les patients présentant une réponse à la chimiothérapie d'induction; cependant, Ho et Meijer rapportent tous deux une SG de 20 % sur cinq ans chez les patients présentant une maladie stable pendant une chimiothérapie d'induction<sup>66,67</sup>, ce qui indique que ces patients peuvent encore obtenir des bienfaits. En général, il vaut mieux choisir le traitement de consolidation au cas par cas, après consultation multidisciplinaire. Néanmoins, il existe deux situations qui pourraient influencer la décision en faveur de la RT à dose élevée plutôt que de la chirurgie. La première est un patient atteint d'un cancer de stade N3 persistant après une chimiothérapie d'induction, chez qui le risque de récurrence est élevé et la RT à dose élevée représente une option thérapeutique moins efficace. La seconde concerne un patient atteint d'un cancer de stade cT4b chez qui la chimiothérapie d'induction n'entraîne pas une réduction du stade de la maladie, la chirurgie n'étant généralement pas possible dans ces cas.

## Rôle d'une prise en charge chirurgicale ou radiothérapeutique énergique d'un cancer oligométastatique

- Il n'est pas recommandé de pratiquer systématiquement une métastasectomie ou un traitement localisé de la maladie métastatique chez les patients présentant une maladie oligométastatique ou une maladie métastatique limitée. Toutefois, un tel traitement peut être approprié dans certains cas (voir la section de discussion).
- Dans le carcinome urothélial métastatique de la vessie, le recours systématique à la CR ou la RT à dose élevée ( $\pm$  chimiothérapie) pour traiter la tumeur primaire n'est pas recommandée. Toutefois, un tel traitement peut être approprié dans certains cas (voir la section de discussion).
- La décision de traiter la maladie oligométastatique par des traitements locaux devrait être prise dans un contexte multidisciplinaire avec la participation d'un oncologue médical, d'un uro-oncologue et d'un radio-oncologue expérimentés, le cas échéant.

Le ciblage de la maladie oligométastatique par résection chirurgicale et/ou radiothérapie ablative n'a été testé que sur de petites séries de patients hautement sélectionnés, et il n'y a pas d'études avec répartition aléatoire pour guider la pratique. Bien que les résultats aient été impressionnants, certaines études rapportant une SG sur cinq ans pouvant aller jusqu'à 65 %<sup>69,70</sup>, il existe une incertitude quant à savoir si les résultats favorables étaient attribuables à un biais de sélection ou à un bienfait du traitement localisé étudié. Le problème de l'application de ces études à la pratique courante est davantage amplifié par le fait que la majorité des études étaient rétrospectives et ne définissaient pas clairement les critères permettant de déterminer quels patients devaient recevoir le traitement localisé à l'étude. La même limite s'applique aux données probantes étayant le recours à un traitement localisé énergique de la tumeur pelvienne primaire par CR ou RT à dose élevée ( $\pm$  chimiothérapie concomitante) chez un patient atteint d'un cancer métastatique. Bref, la documentation ne fournit aucune preuve de niveau 1 qui soit prescriptive ou proscriptive en ce qui concerne les traitements susmentionnés et la documentation existante est sujette à des biais méthodologiques<sup>71</sup>.

L'individualisation du traitement local après un traitement par voie générale est l'approche la plus judicieuse. L'agressivité du traitement local variera en fonction du stade local initial et de la réponse locale et générale ultérieure à la chimiothérapie. Chez un patient donné, la résection transurétrale d'une tumeur de la vessie (RTUTV), la radiothérapie pelvienne avec ou sans chimiothérapie concomitante, la métastasectomie ou la radiothérapie ablative peuvent convenir. La reconnaissance de ce manque de données convaincantes souligne le fait qu'un traitement personnalisé super-

visé par une équipe multidisciplinaire est dans le meilleur intérêt du patient.

Les patients pour qui l'apport d'une équipe multidisciplinaire peut être utile sont ceux qui présentent une maladie oligométastatique ou une maladie pelvienne avancée (sans métastases hématogènes) et qui répondent au traitement par voie générale et ceux qui présentent des métastases hématogènes et affichent une réponse complète au moins en ce qui a trait aux métastases.

## Orientations futures

La prise en charge du carcinome urothélial localement avancé et métastatique est un domaine qui évolue rapidement. Le tableau 2 résume les études de phase III avec répartition aléatoire en cours sur l'immunothérapie pour le traitement du carcinome urothélial de stade avancé<sup>72</sup>. De plus, des travaux sont en cours pour cerner les biomarqueurs prédictifs qui aideront à la sélection des patients. Le carcinome urothélial des voies supérieures est associé à une instabilité des microsatellites dans 3 à 6 % des cas, ce qui peut être un biomarqueur utile pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie<sup>73,74</sup>. L'association avec le syndrome de Lynch devrait être notée et le rôle du dépistage universel et du dépistage adapté au risque pourrait être évalué dans des mises à jour ultérieures<sup>72</sup>. Des études sont également en cours sur l'utilisation de l'immunothérapie dans les stades précoces de la maladie; l'immunothérapie pourrait modifier le profil du patient atteint d'un cancer localement avancé ou métastatique subséquent. L'immunothérapie peut également modifier le profil des patients chez qui on envisage un traitement local agressif en présence de métastases. En raison de l'évolution rapide du traitement dans cet état pathologique, ces énoncés consensuels devront être mis à jour régulièrement.

**Conflits d'intérêts :** Le Dr Warren a reçu des honoraires de conférencier de BI. Le Dr Kolinsky a agi à titre de consultant pour Janssen, il a reçu des honoraires, frais de consultation et subventions de voyage d'Astellas, AstraZeneca, BMS, Ipsen, Janssen, Merck et Novartis et a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, Merck et Roche. La Dr<sup>e</sup> Canil a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Roche et Sanofi Genzyme, elle a donné des conférences pour le compte de Bayer, elle a reçu des subventions de voyage d'Amgen, Pfizer et Sanofi Genzyme, elle est membre du Conseil de recherche sur les maladies génito-urinaires parrainé par l'industrie et elle a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Eisai, Janssen et Roche. Le Dr Czaykowski a participé à des essais cliniques appuyés par Clovis, Janssen, Merck, Millenium/Takeda et MSD. La Dr<sup>e</sup> Sridhar a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck et Roche et elle a participé à plusieurs essais cliniques appuyés par l'industrie. Le Dr Black a été membre de conseils consultatifs ou l'équivalent pour le compte d'Abbvie, Asieris, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Biosyent, BMS, Janssen, Lilly, Merck, Roche, Sanofi et Urogen, il a donné des conférences pour le compte d'Abbvie, Biosyent, Ferring, Janssen, Pfizer et TerSera, il a reçu des subventions ou des 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 Kassouf a reçu des subventions ou des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck et Roche. Le Dr Eapen a reçu des honoraires d'Abbott et AstraZeneca et a participé à plusieurs essais cliniques appuyés par l'industrie. Le Dr Mukherjee a été membre du Bureau des

conférenciers d'AstraZeneca, il a reçu des honoraires d'Amgen, AstraZeneca, Merck, Novartis et Roche et a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca et Roche. Le Dr Blais a reçu des honoraires pour des consultations ponctuelles d'AstraZeneca, Bayer, BI, BMS, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi et Servier. Le Dr Eigl a reçu des honoraires et des subventions de voyage d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck et Roche. Le Dr Winquist a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, Merck et Roche et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS et Merck. Le Dr Basappa a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, BI, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer et il a reçu des honoraires d'Astellas, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer. Le Dr North a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, il a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck, Roche et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Merck, Roche et Sanofi.

Cet article a été revu par un comité de lecture.

## Références

- Canadian Cancer Statistics Advisory Committee: Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2018: Toronto, ON. À l'adresse [www.cancer.ca/en](http://www.cancer.ca/en). Consulté le 20 février 2019.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J *et al.* A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12:211-4. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8)
- Gonzalez CM, Jordan E, Zabor EC *et al.* Split-dose cisplatin as an alternative to every-3-week dosing when using cisplatin/gemcitabine to treat advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:375-373. [https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.373](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.373)
- Morales-Barrera R, Bellmunt J, Suárez C *et al.* Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer* 2012;48:1816-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.002>
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT *et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase 3 study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M *et al.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-81. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>
- Sternberg CN, De Mulder P, Schormagel JH *et al.* Seven year update of an EORTC phase 3 trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF vs. classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors. *Eur J Cancer* 2006;42:50-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.032>
- Bamias A, Dafni U, Karadimou A *et al.* Prospective, open-label, randomized, phase 3 study of two dose-dense regimens MVAC vs. gemcitabine/ cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol* 2013;24:1011-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/nds583>
- Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Kutikov A *et al.* Neoadjuvant dose-dense gemcitabine and cisplatin (DDGC) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Final results of a multicenter phase 2 study. *J Clin Oncol* 2014;32:155:4513. [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.4513](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4513)
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM *et al.* Randomized phase 3 study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979>
- Galsky MD, Chen GJ, Oh WK *et al.* Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:406-10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr156>
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G *et al.* Randomized phase 2/3 trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>
- Hussain M, Vaishampayan U, Du W. Combination paclitaxel, carboplatin and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2527>

15. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S. Phase 2 trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer* 2007;109:549-55. <https://doi.org/10.1002/cncr.22454>
16. Meluch AA, Greco FA, Burris HA *et al.* Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: A phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.12.3018>
17. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G *et al.* Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115:2652-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.24313>
18. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM *et al.* A multi-institutional phase 2 trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22:393-7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2004.01.002>
19. Li J, Juliar B, Yannoutsos C *et al.* Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase 2 Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:1185-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.089>
20. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A *et al.* Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: A phase 2 study. *Br J Cancer* 2005;92:645-50. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602378>
21. Gitlitz BJ, Baker C, Chapman Y *et al.* A phase 2 study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003;98:1863-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11726>
22. de Wit R, Kruit WHJ, Stoter G *et al.* Docetaxel (Taxotere): An active agent in metastatic urothelial cancer; Results of a phase 2 study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78:1342-5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.681>
23. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH *et al.* Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase 2 trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:2264-70. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.11.2264>
24. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS *et al.* Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3441-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.12.3441>
25. Stadler WM, Kuzel T, Roth B *et al.* Phase 2 study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.11.3394>
26. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
27. Vuky J, Balar A V, Castellano DE *et al.* Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36:15S:4524. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4524](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524)
28. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
29. Qing C, Rink M, Oechsle K *et al.* Second-line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma: Vinflunine and beyond — a comprehensive review of the current literature. *J Urol* 2016;195:254-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.115>
30. Han KS, Joung JY, Kim TS *et al.* Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer* 2008;98:86-90. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604113>
31. Kattan J, Culine S, Theodore C *et al.* Letters to the editor: Second-line M-VAC therapy in patients previously treated with the M-VAC regimen for metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol* 1993;4:793-4. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058668>
32. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T *et al.* Phase 3 trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>
33. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G *et al.* Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:49-61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv509>
34. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M *et al.* Phase 2 trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.937>
35. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RTD *et al.* Phase 2 study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75:606-7. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.106>
36. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M *et al.* Phase 2 trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1853>
37. Ko Y, Canil CM, Mukherjee SD *et al.* Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: A single-group, multicenter, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70162-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70162-1)
38. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ *et al.* Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>
39. Powles T, Durán I, van der Heijden MS *et al.* Atezolizumab vs. chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicenter, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2017;391:748-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)
40. Sharma P, Callahan MK, Bono P *et al.* Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
41. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
42. Massard C, Gordon MS, Sharma S *et al.* Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3119-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>
43. Powles T, O'Donnell PH, Massard C *et al.* Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172411. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411>
44. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T *et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
45. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J *et al.* Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer: Long-term outcomes from a phase 1 study. *JAMA Oncol* 2018;4:537-44. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5440>
46. Patel MR, Ellerton J, Infante JR *et al.* Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): Pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2)
47. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S *et al.* Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): A non-randomized, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:212-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30007-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30007-4)
48. Di Nunno V, De Luca E, Buttigliero C *et al.* Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;129:124-32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.07.004>
49. Lavoie J-M, Black PC, Eigel BJ. Predictive biomarkers for checkpoint blockade in urothelial cancer: A systemic review. *J Urol* 2019 Feb 4. Epub ahead of print.
50. U.S. Food and Drug Administration. À l'adresse <https://www.fda.gov/>. Consulté le 10 avril 2019.
51. Health Canada. À l'adresse <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>. Consulté le 20 février 2019.
52. European Medicines Agency. À l'adresse <https://www.ema.europa.eu/>. Consulté le 20 février 2019.
53. NCCN: National Comprehensive Cancer Network Practice Network. Practice Guidelines in Oncology Bladder version 1.2019 - Dec 20, 2018. À l'adresse <https://www.nccn.org>. Consulté le 21 février 2019.
54. pan Canadian Oncology Drug Review. À l'adresse <https://cathd.ca/pcodr>. Consulté le 20 février 2019.
55. Edge S, Byrd D, Compton C, (editors). AJCC cancer staging manual. <https://www.springer.com/gp/book/9780387884424>. Published 2010.
56. Advanced Bladder Cancer (ABC) 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)
57. James N, Hussain S, Hall E *et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>
58. Zargar-Shoshitari K, Zargar H, Lotan Y *et al.* A multi-institutional analysis of outcomes of patients with clinically node positive urothelial bladder cancer treated with induction chemotherapy and radical cystectomy. *J Urol* 2016;195:53-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.07.085>
59. Abufaraj M, Dalbagni G, Daneshmand S *et al.* The role of surgery in metastatic bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2018;73:543-57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.030>
60. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Meinhardt W *et al.* Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 2005;174:80-4. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162018.40891.ba>
61. Black PC, Dinney CPN, Brown GA *et al.* The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urol Oncol* 2011;29:157-61. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.12.015>
62. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: Focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol* 2007;52:478-87. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.03.016>

63. Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S *et al.* Clinical response to induction chemotherapy predicts improved survival outcome in urothelial carcinoma with clinical lymph nodal metastasis treated by consolidative surgery. *Int J Clin Oncol* 2015;20:1171-8. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0839-y>
64. Ghadjari P, Burkhard FC, Gautschi O *et al.* Induction chemotherapy for unresectable urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2010;107:894-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09574.x>
65. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001;165:811-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)66533-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)66533-0)
66. 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>
67. Meijer RP, Mertens LS, Rhijn BW Van *et al.* Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. *Urology* 2014;83:134-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.082>
68. Hermans TJN, Fransen van de Putte EE, Horenblas S *et al.* Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer — results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer* 2016;69:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.015>
69. Han WS, Kim K, Park JS. Result of surgical resection for pulmonary metastasis from urothelial carcinoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;45:242-5. <https://doi.org/10.5090/kjctcs.2012.45.4.242>
70. Cowles RS, Johnson DE, McMurtrey MJ. Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology* 1982;20:390-2. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(82\)90462-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(82)90462-9)
71. Booth CM, Karim S, Peng Y *et al.* Radical treatment of the primary tumor in metastatic bladder Cancer: Potentially dangerous findings from observational data. *J Clin Oncol* 2018;36:533-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.1759>
72. NIH U.S. National Library of Medicine. À l'adresse <https://clinicaltrials.gov>. Publié en 2019. Consulté le 21 février 2019.
73. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P *et al.* Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;199:60-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.002>
74. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS *et al.* Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1549-55. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001141>

---

**Correspondance:** Dr Mark Warren, Centre de cancérologie, Bendigo Health, Bendigo, Australie; [mwarren@bendigohealth.org.au](mailto:mwarren@bendigohealth.org.au)