



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 115

# Impact de la cystectomie radicale dans le carcinome urothélial de la vessie métastatique

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/05/2018

PAR

Mme. **Hanane MOUROUTH**

Née Le 16 Juin 1991 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES

Tumeur de vessie métastatique - Cystectomie radicale - Chimiothérapie  
- Survie et pronostic

---

JURY

Mr. **I. SARF**

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. **M. A. LAKMICH**

Professeur agrégé d'Urologie

RAPPORTEUR

M. **Z. DAHAMI**

Professeur d'Urologie

Mr. **A. EL OMRANI**

Professeur agrégé de Radiothérapie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي إنّني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIRIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018**

# *DÉDICACES*



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*Je dédie cette thèse*

*«Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux»  
De tout mon cœur Je dédie cette Thèse ...*

**Mon très cher père : DRISS**

*Tu as rempli ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Tu nous as offert les plus belles chances dans la vie dont celle d'étudier, Nous sommes fiers de toi. Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinie.*

**Ma très chère mère : FATIMA**

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposés afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.*

**Mon très cher mari : ABDERRAFI**

*Tu as œuvré pour ma réussite, de par ton amour, ton soutien, tous les sacrifices consentis et tes précieux conseils, pour toute ton assistance et ta présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

**Mon très cher fils : YASSIR**

*Quand je prononce ce simple mot « mon fils »*

*Une immense fierté m'envahit et submerge mon cœur, mon petit je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je*

*t'exprime à travers ce travail mes sentiments de maternité et d'amour.*

*A mon très cher frère: Moncef*

*Et ma très chère sœur: meriem*

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je remercie en vous les frères et les amies.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie. Restons unis et solidaires.*

*A mes grands parents,*

*Ce travail est le fruit de vos efforts, des longues années de sacrifices. Je ne trouverai jamais assez de mots pour vous exprimer toute ma gratitude et mon affection.*

*A toute la famille MOUROUTH,*

*A toute la famille ELHAYATI,*

*Et a toute famille ZOUBAIR,*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

*A mes très chères amies*

*Vous êtes pour moi plus que des amies! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

*A TOUS CEUX QUE J'AIME, A TOUS MES ENSEIGNANTS DU  
PRIMAIRE,  
SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH.*

# *REMERCIEMENTS*



**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :**

**Pr. I.SARF**

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Depuis notre arrivée dans votre service, Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie, aucun mot ne pourrait exprimer notre honneur d'appartenir à votre équipe et sachez cher maître que vous êtes et vous serez toujours avant tous un père et un exemple tout au long de notre formation. Merci énormément pour votre soutien exemplaire, pendant la réalisation laborieuse de ce travail de thèse. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :**

**Pr. M.A. LAKMICH**

*Cher maître, notre choix pour ce travail de thèse sous votre encadrement, été justifié par la pertinence du sujet que vous nous avez confié et sa valeur. Vos qualités scientifiques exemplaires et votre rigueur de travail m'ont beaucoup aidé à la réalisation d'un tel travail de qualité. Vous m'avez éblouie par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines. Je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr. Z.DAHAMI**

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE: Pr. A. EL OMRANI**

*Nous sommes très honorés de vous compter dans notre Jury et de bénéficier de votre expérience.*

*Nous avons été impressionnés par votre simplicité, votre rigueur, et votre facilité à transmettre.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre profonde estime et reconnaissance.*

**A la secrétaire du service d'urologie Asmae :**

*Merci énormément pour votre aide et ton soutien. Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.*

**A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce projet de près ou de loin**

# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>CPT</b>	: Cystoprostatectomie totale.
<b>RTUV</b>	: Résection trans-urétrale de vessie.
<b>CHT</b>	: Chimiothérapie
<b>M-VAC</b>	: Méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine.
<b>CMV</b>	: Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine.
<b>CM</b>	: Cisplatine, méthotrexate.
<b>CarboMV</b>	: Carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine.
<b>GC</b>	: Gemcitabine+cisplatine.
<b>CISCA</b>	: Cisplatine, cyclophosphamide, adriamycine.
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positrons.
<b>TVIM</b>	: Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.
<b>TVNIM</b>	: Tumeur de vessie non infiltrante le muscle.
<b>%</b>	: Pourcentage.
<b>Rx</b>	: Radiographie.
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique

*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>RAPPEL</b> .....	<b>3</b>
I. Description anatomique de la vessie .....	<b>4</b>
II. Le drainage lymphatique de la vessie.....	<b>7</b>
1. Les ganglions lymphatiques .....	<b>8</b>
III. Rappel histologique .....	<b>14</b>
IV. Anatomopathologie du carcinome urothélial de la vessie.....	<b>15</b>
1. Le grade tumoral.....	<b>15</b>
2. La classification TNM.....	<b>16</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>18</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>21</b>
I. Répartition selon le sexe .....	<b>22</b>
II. Répartition selon l'âge .....	<b>22</b>
III. Répartition selon l'IMC des patients .....	<b>23</b>
IV. Bilan d'extension .....	<b>23</b>
1. Clinique.....	<b>23</b>
2. TDM (tomodensitométrie).....	<b>24</b>
3. Scintigraphie osseuse .....	<b>26</b>
4. Autres .....	<b>27</b>
V. Le statut ganglionnaire clinique (exploration per-opératoire) .....	<b>27</b>
VI. Traitement .....	<b>27</b>
1. Chirurgie .....	<b>27</b>
2. Médicale.....	<b>34</b>
VII. La récurrence .....	<b>37</b>
VIII. suivi des patients à long terme.....	<b>38</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>57</b>
I. Etude épidémiologique.....	<b>58</b>
1. Incidence et mortalité.....	<b>58</b>
2. Age moyen et le sexe.....	<b>58</b>
3. Facteur de risque .....	<b>59</b>
II. Paraclinique.....	<b>60</b>
1. Examen biologique .....	<b>60</b>
2. Echographie.....	<b>61</b>
3. Cystoscopie associée à la RTUV .....	<b>61</b>
III. Bilan d'extension.....	<b>63</b>
1. Evaluation clinique de l'extension tumorale.....	<b>63</b>
2. Evaluation paraclinique de l'extension tumorale.....	<b>63</b>
IV. Traitement.....	<b>68</b>
1. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	<b>68</b>
2. Chirurgie.....	<b>69</b>

3. Chimiothérapie adjuvante.....	84
4. Chimiothérapie palliative.....	85
5. l'immunothérapie.....	88
6. Radiothérapie.....	92
V. La récurrence .....	94
1. La récurrence locale .....	94
2. La récurrence à distance.....	95
3. La récurrence urétrale .....	95
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>99</b>
<b>RÉSUMÉS.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>111</b>

# *INTRODUCTION*



Les tumeurs de vessie représentent au Maroc 7 à 8,6% de l'ensemble des cancers [1]. Elles atteignent surtout l'homme âgé de sexe masculin, exposé aux produits toxiques de tabac.

L'étude anatomopathologique des coupes de résections de la tumeur, permet de poser le diagnostic et de différencier les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) [2].

15% à 25% des tumeurs sont infiltrant le muscle au diagnostic, avec un pourcentage d'envahissement ganglionnaire dans 20% à 60% et métastatique d'emblé dans 7% [3].

Les patients avec atteinte ganglionnaire initiale sur le bilan d'extension (N+), Une approche multimodale peut leur être proposée, avec une chimiothérapie première. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète, une cystectomie pourra être réalisée [4]. Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi [5].

Au stade métastatique, la chimiothérapie systémique à base de platine est le traitement standard entraînant des taux de réponse initiale de 40-70%[8], mais une survie à long terme inférieure à 15% dans les 5 ans[9][10]. En plus de la réponse défavorable au CHT systémique, près de la moitié des patients sont déjà inaptes à ce régime en raison d'affections rénales et d'autres comorbidités.

Le traitement chirurgical de la tumeur primitive ou des métastases fait partie d'une approche multimodale dans diverses tumeurs malignes produisant potentiellement une meilleure survie et / ou une meilleure qualité de vie. Ce concept est de plus en plus considéré en urologie dans plusieurs tumeur telles que les testicules et les cancers du rein et plus récemment, le cancer de la prostate [6],[7].

Néanmoins, le rôle de la chirurgie dans le carcinome urothélial métastatique n'est pas encore établi dans la plupart des études rétrospectives non contrôlées. Aucun essai randomisé prospectif pertinent n'a été publié sur ce sujet [8].

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

*RAPPEL*



## **I. Description anatomique de la vessie :**

De forme ovoïde, elle est située dans le petit bassin. C'est le réservoir dans lequel s'accumule l'urine fabriquée en continu par les reins, dans l'intervalle entre 2 mictions.

La vessie est un organe sous péritonéal. Lorsqu'elle est vide elle reste dans la cavité pelvienne en arrière de la symphyse pubienne. Quand elle est pleine, elle fait saillie dans l'abdomen.

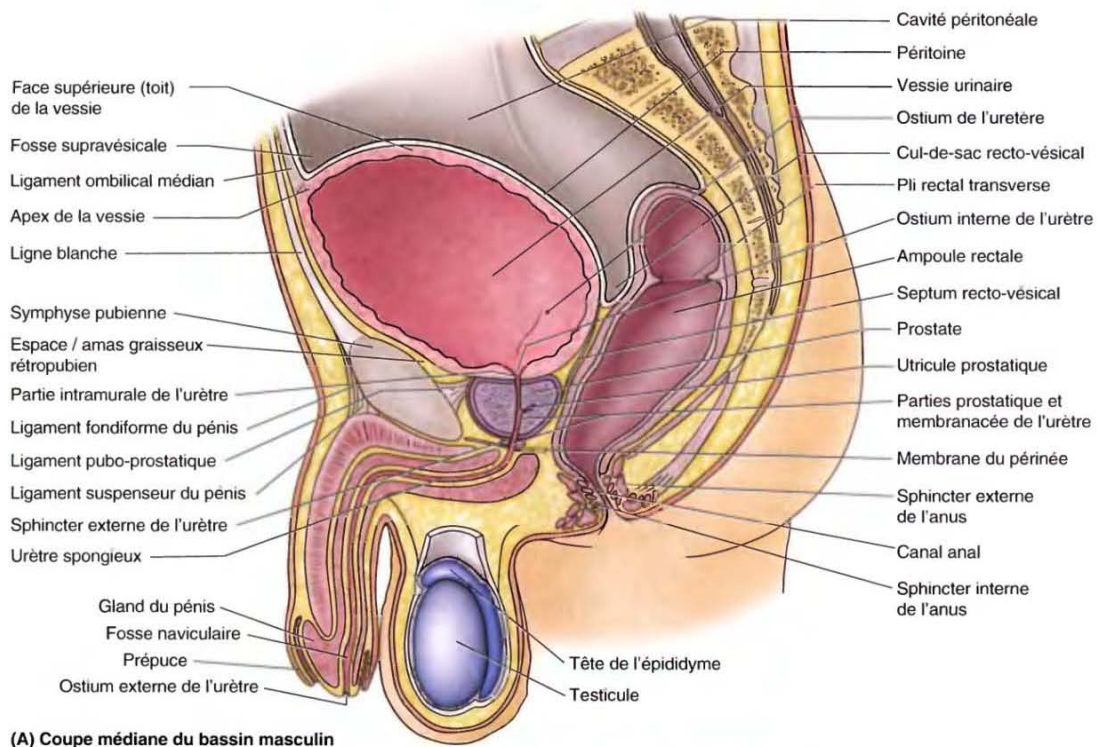
Il s'agit d'un muscle creux constitué de fibres musculaires lisses dont la myo-architecture est disposée en trois couches concentriques : une couche longitudinale interne, une couche plexiforme externe et une couche constamment circulaire moyenne qui se renforce au niveau du col vésical pour former le sphincter lisse du col.

La vessie a une partie fixe triangulaire rétro-pubienne, le trigone, dont la base est matérialisée par la barre inter-urétérale qui relie les deux méats urétéraux et le sommet, plus antérieure, par le col vésical (sphincter interne, lisse, involontaire) qui se poursuit par l'urètre. Le trigone est en rapport étroit avec la prostate chez l'homme, et le col utérin chez la femme.

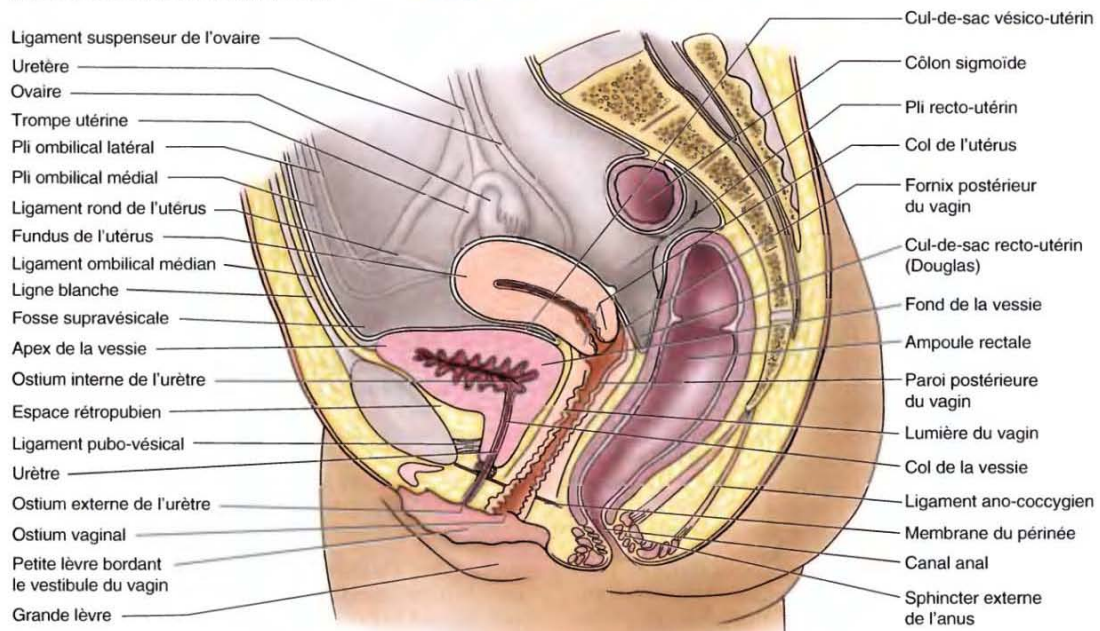
L'autre partie est mobile, c'est le dôme, très extensible séparé de la cavité abdominale par le péritoine, en rapport étroit avec le sigmoïde. Lorsqu'elle est pleine, la vessie a une capacité de 300 à 400 ml et remonte jusqu'à 3 cm au-dessus de la symphyse pubienne. (Voir figure 1).

La vessie est vascularisée par quatre groupes d'artères vésicales, supérieures, inférieures, antérieures et postérieures, venant de l'artère hypogastrique.

Les veines, satellites des artères se jettent dans la veine hypogastrique (voir figure 2).

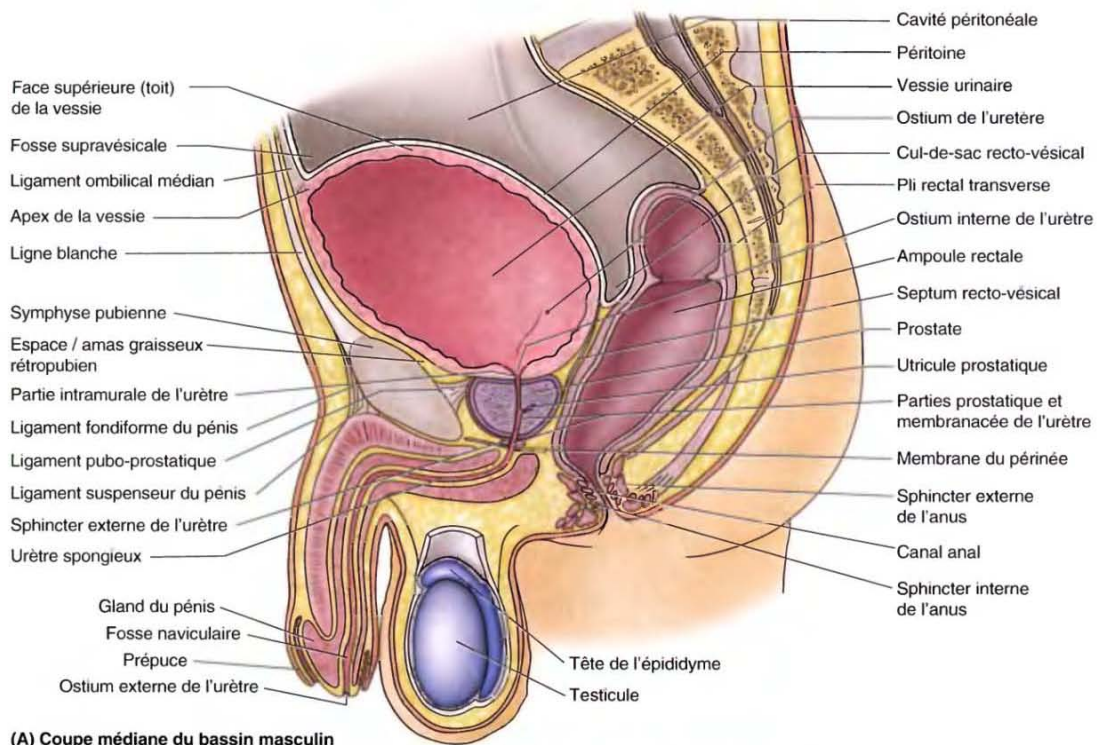


(A) Coupe médiane du bassin masculin

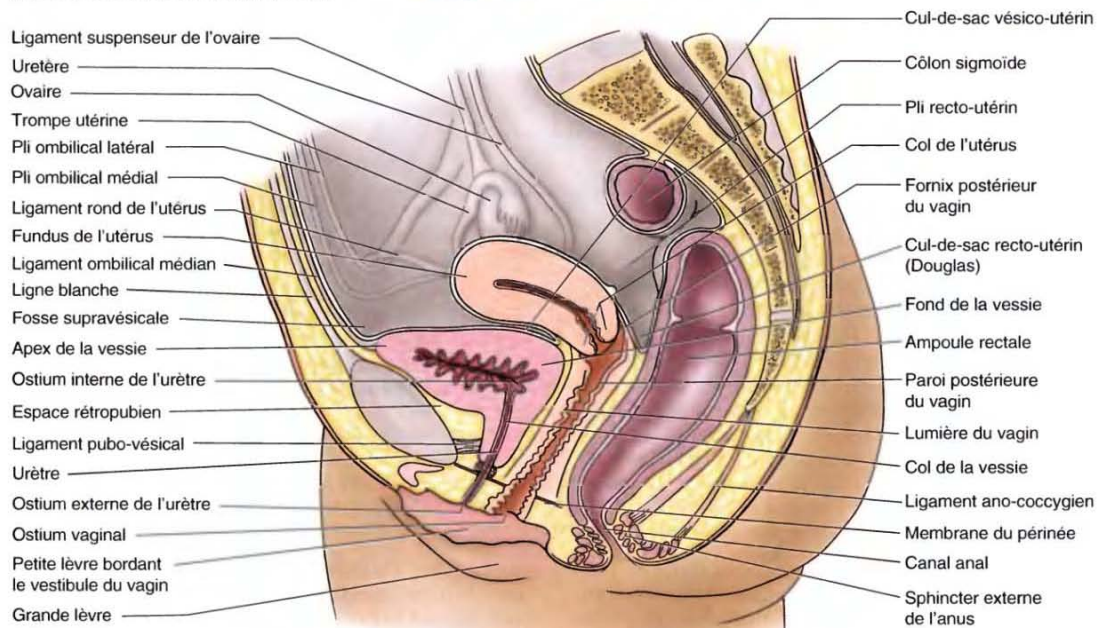


(B) Coupe médiane du bassin féminin

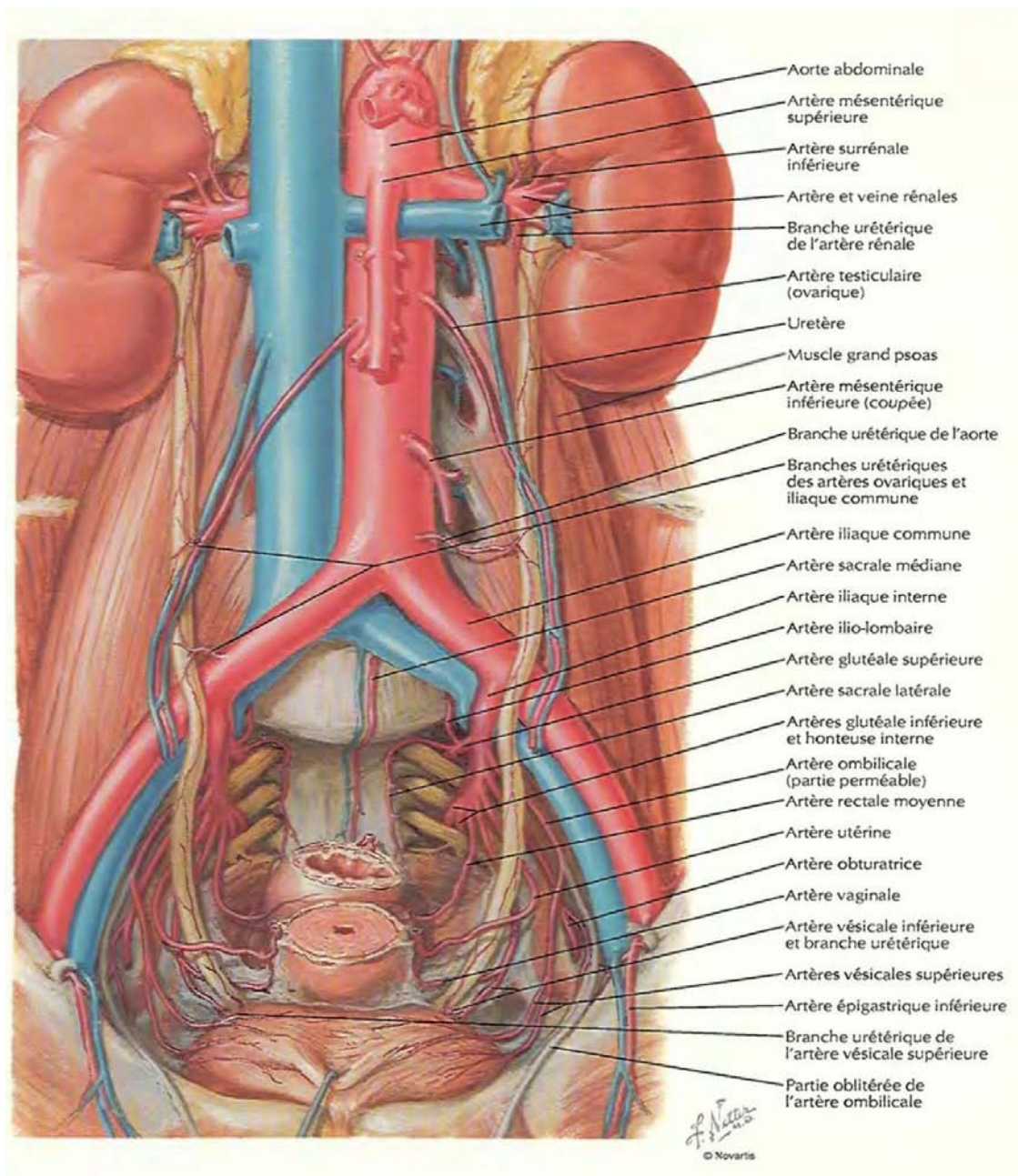
**Figure 1 : Viscères masculins et féminins sur des coupes médianes du bassin.**



(A) Coupe médiane du bassin masculin



(B) Coupe médiane du bassin féminin



**Figure 2 : vascularisation des uretères et de la vessie**

## **II. Le drainage lymphatique de la vessie**

Le drainage lymphatique comprend un réseau initial, des collecteurs pré-ganglionnaires, des ganglions groupés en chaînes autour des artères et des veines iliaques, de la veine cave et de l'aorte pour rejoindre le collecteur central que constitue le canal thoracique.

Au niveau de la vessie, il existe un réseau sous-muqueux à mailles allongées, des collecteurs perforant la musculature. Ces canaux intramusculaires sont réticulés dans le muscle profond (il s'agit du muscle superficiel que les urologues définissent par voie endoscopique).

Il existe aussi des canaux radiés dans le muscle superficiel (le muscle profond pour les urologues). Enfin il existe de volumineux canaux adventiciels qui reçoivent la lymphe de ces différents courants.

## **1. Les ganglions lymphatiques : (Figure 3 et 4)**

### **1.1. Ganglions para-vésicaux :**

Les lymphatiques de la paroi antérieure sont interrompus par de petits noeuds accolés à la paroi vésicale : ce sont les ganglions para-vésicaux. Ils sont situés dans la loge vésicale, sous le péritoine en arrière et sous l'aponévrose ombilico-pré-vésicale en avant. Ils sont répartis en trois groupes : antérieur ou pré-vésical, latéral dont les noeuds sont les plus volumineux au voisinage des branches vésicales de l'artère ombilicale et postérieur.

### **1.2. Ganglions iliaques externes :**

Le principal relai ganglionnaire des lymphatiques vésicaux est constitué par les ganglions iliaques externes, chaîne moyenne et interne (improprement appelée chaîne obturatrice).

Certains collecteurs peuvent aussi atteindre les noeuds iliaques internes ou iliaques primitifs.

Les noeuds iliaques externes sont groupés autour des vaisseaux iliaques externes où ils forment trois chaînes.

#### **a. Chaîne externe sus-veineuse :**

Elle comprend trois ou quatre noeuds qui s'insinuent entre le bord interne du psoas et l'artère iliaque externe. Le noeud inférieur est appelé noeud rétro-fémoral externe.

**b. Chaîne moyenne ou latéro-veineuse :**

Elle comprend deux ou trois noeuds situés sur la face antérieure de la veine iliaque externe : un noeud moyen situé à égale distance de l'arcade fémorale et de la bifurcation iliaque, un noeud supérieur immédiatement en avant de l'origine de l'artère iliaque interne, habituellement recouvert par l'uretère.

Ces deux noeuds sont placés sur la face interne de la veine.

Lorsqu'il existe un troisième noeud placé immédiatement derrière l'arcade fémorale dans le sillon qui sépare l'artère iliaque externe de la veine, il est désigné sous le nom de noeud rétrofémoral moyen.

**c. Chaîne interne sous-veineuse :**

La chaîne interne sous-veineuse, improprement appelée chaîne obturatrice, est formée par trois ou quatre noeuds placés au-dessous de la veine iliaque externe contre la paroi médiale du releveur de l'anus situé immédiatement au-dessus du nerf obturateur. Le noeud inférieur est situé en arrière de la partie interne de l'anneau fémoral, c'est le noeud rétro-fémoral interne ou ganglion rétro-crural. Le noeud sus-jacent est situé immédiatement au-dessus du nerf obturateur : c'est le principal relais ganglionnaire de la vessie. Le noeud le plus élevé est situé en avant de l'artère iliaque interne. Le noeud obturateur, ou ganglion obturateur, fait donc partie de cette chaîne.

Au sein des chaînes interne et moyenne, ce sont surtout les noeuds moyen et supérieur qui reçoivent les collecteurs lymphatiques vésicaux, rarement les noeuds inférieurs ou rétrocruraux.

**1.3. Ganglions iliaques internes (ou hypogastrique) :**

Les voies lymphatiques iliaques internes reçoivent le drainage des viscères pelviens. Les ganglions iliaques internes sont disposés dans les interstices de l'arborisation de l'artère iliaque interne et de ces différentes branches viscérales.

Ils sont difficiles à systématiser. Ils sont petits et peu nombreux. Ils drainent les collecteurs viscéraux qui vont ensuite aboutir vers les ganglions du groupe interne de la chaîne iliaque externe ou directement dans les ganglions iliaques primitifs. Ils drainent également les

ganglions fessiers supérieurs et du groupe sacré. Ce dernier est constitué de ganglions satellites des vaisseaux sacrés latéraux dans la région du premier trou sacré antérieur. Ils drainent accessoirement les viscères pelviens et les parties profondes de la fesse.

#### **1.4. Ganglions iliaques primitifs (ou iliaques communs) :**

Les voies lymphatiques iliaques externes, internes et présacrées se rejoignent pour constituer les voies lymphatiques iliaques communes. Elles se divisent également en trois groupes disposés autour des vaisseaux homonymes.

Le groupe externe comprend de un à trois ganglions répartis entre le bord externe de l'artère iliaque primitive et le bord interne du muscle psoas. C'est une extension de son homonyme de la chaîne iliaque externe.

Le groupe moyen est rétro-vasculaire, à hauteur de la fossette lombosacrée, dans son espace délimité en avant par les vaisseaux iliaques communs, le muscle psoas en dehors, le corps vertébral et l'aileron sacré en postéro-inférieur.

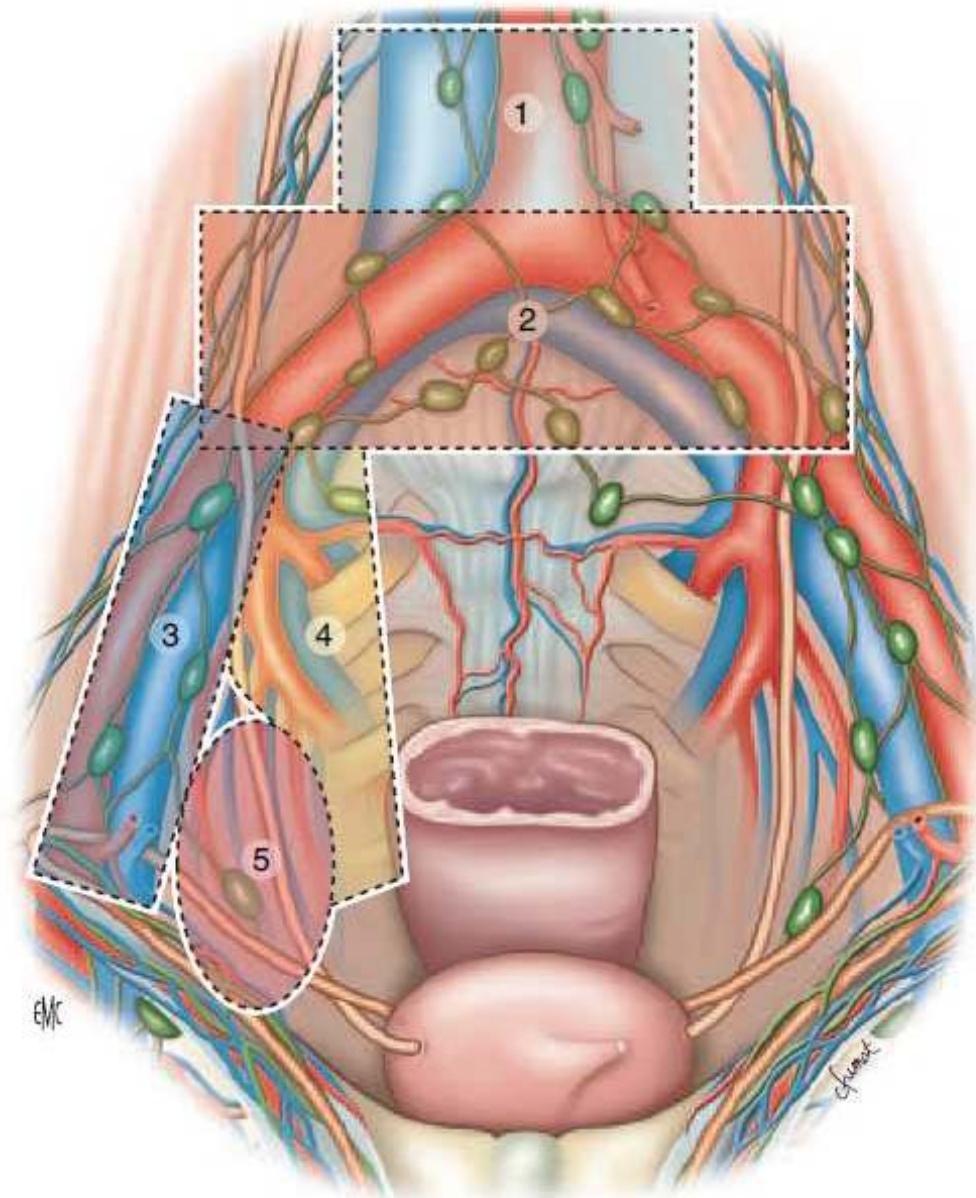
Le groupe interne est situé devant le promontoire, entre le bord latéral de L5 et le bord interne du psoas. Il reçoit des collecteurs provenant des ganglions iliaques internes. Il s'unit aux ganglions homonymes controlatéraux, dans l'angle de la bifurcation de l'aorte, pour former le groupe des ganglions du promontoire.

#### **1.5. Lymphatiques du rétropéritoine :**

Les voies lymphatiques iliaques communes droites et gauches se rejoignent et le drainage de tous ces groupes ganglionnaires se fait vers les ganglions rétropéritonéaux. Ils sont très nombreux et regroupés autour de l'aorte et de la veine cave inférieure. Ils sont divisés autour de l'aorte en quatre groupes principaux : pré-aortique, latéro-aortique gauche, latéro-aortique droit ou inter-aorto-cave, et rétro-aortique. Ils sont également présents autour de la veine cave inférieure, formant un groupe pré-veineux, latéro-veineux droit et rétro-veineux.

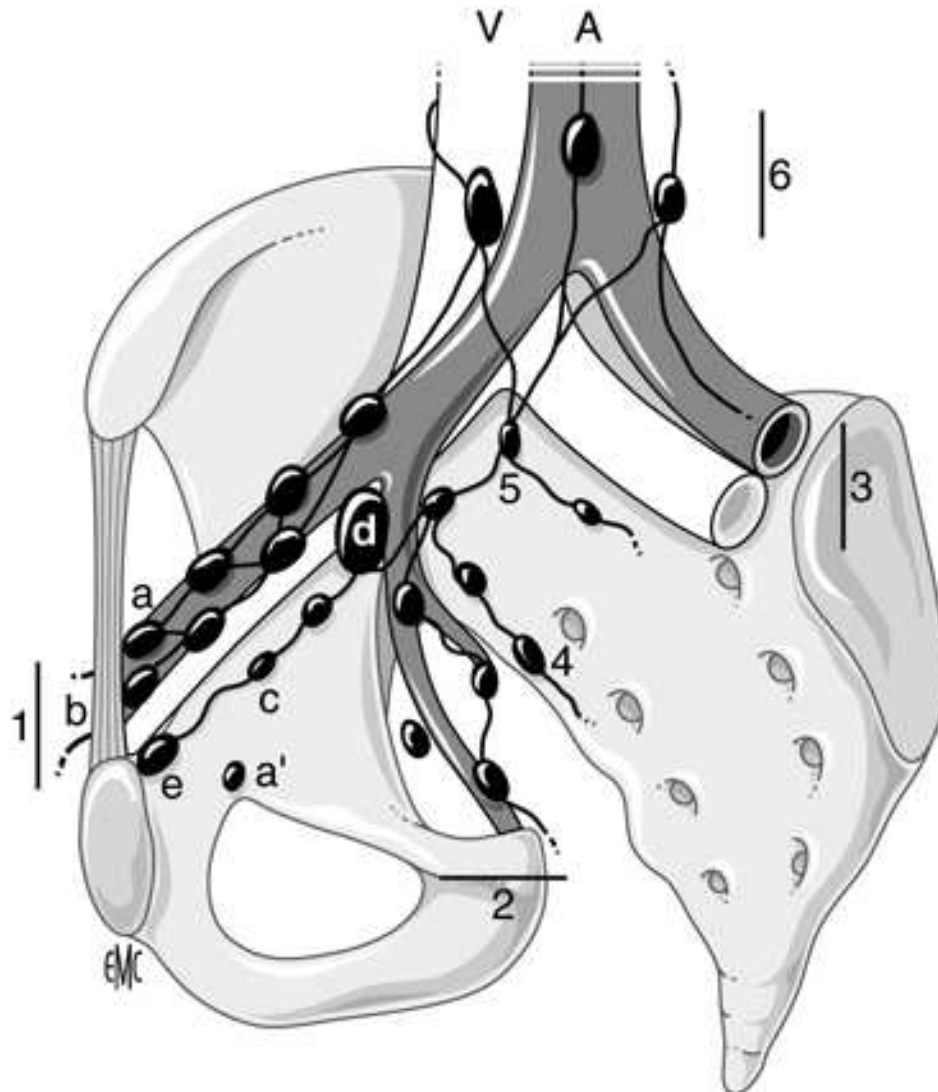
Les ganglions rétropéritonéaux reçoivent en plus les vaisseaux efférents des lymphatiques du testicule ou de l'ovaire, ceux du rein et de la surrénale du côté correspondant,

ainsi que de nombreux vaisseaux lymphatiques de la partie postérieure du foie et de la paroi abdominale postérieure. La lymphe provenant de tous ces ganglions aboutit dans des plexus péri-vasculaires d'où partent des canaux lymphatiques vers le canal thoracique.



**Figure 3 : les principales aires lymphatiques de la vessie et leurs rapports anatomiques[39]**

1. ganglions lymphatiques aortiques
2. ganglions iliaques communs droits et gauches
3. ganglions iliaques externes droits
4. ganglions lymphatiques internes droits
5. ganglions obturateurs droits



**Figure 4 :** Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux [87].

A : Aorte et branches de division

B : veines iliaques et veine cave inférieure :

1. chaîne iliaque externe :

a. groupe externe ou latéral.

b. groupe moyen ou intermédiaire.

c. groupe interne ou médial ou « sous rétro veineux ».

d. ganglion « sous veineux » (ganglion de Levoeuf et Godard).

e. ganglion rétro crural interne (ganglion de Cloquet).

2. chaîne iliaque interne ou hypogastrique :

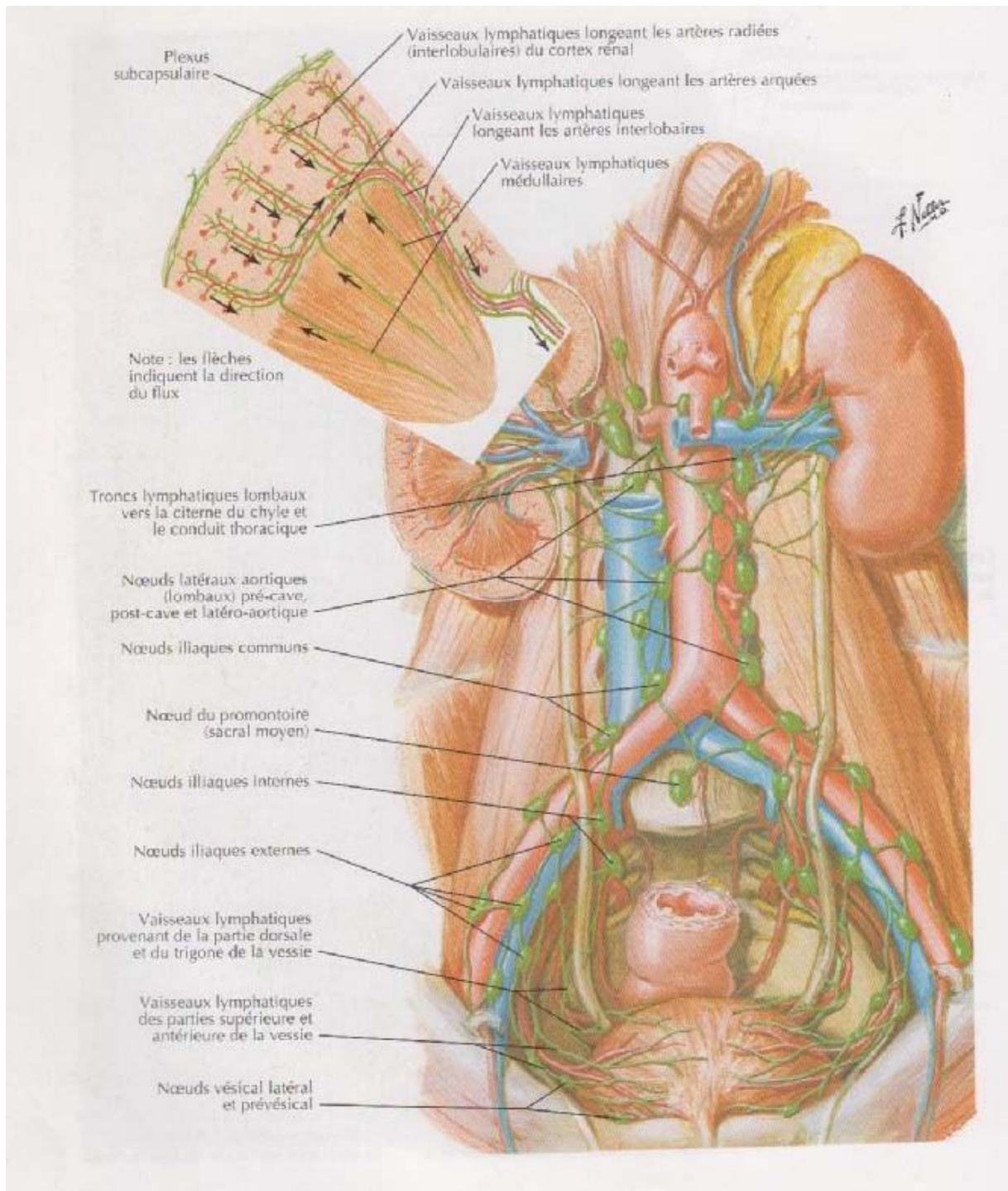
a. ganglion obturateur (autour du pédicule obturateur).

3. chaîne iliaque primitive.

4. chaîne sacrée latérale.

5. ganglion du promontoire.

6. chaînes rétro péritonéales avec le groupe pré-cave, pré-aortique et latéro-aortique.

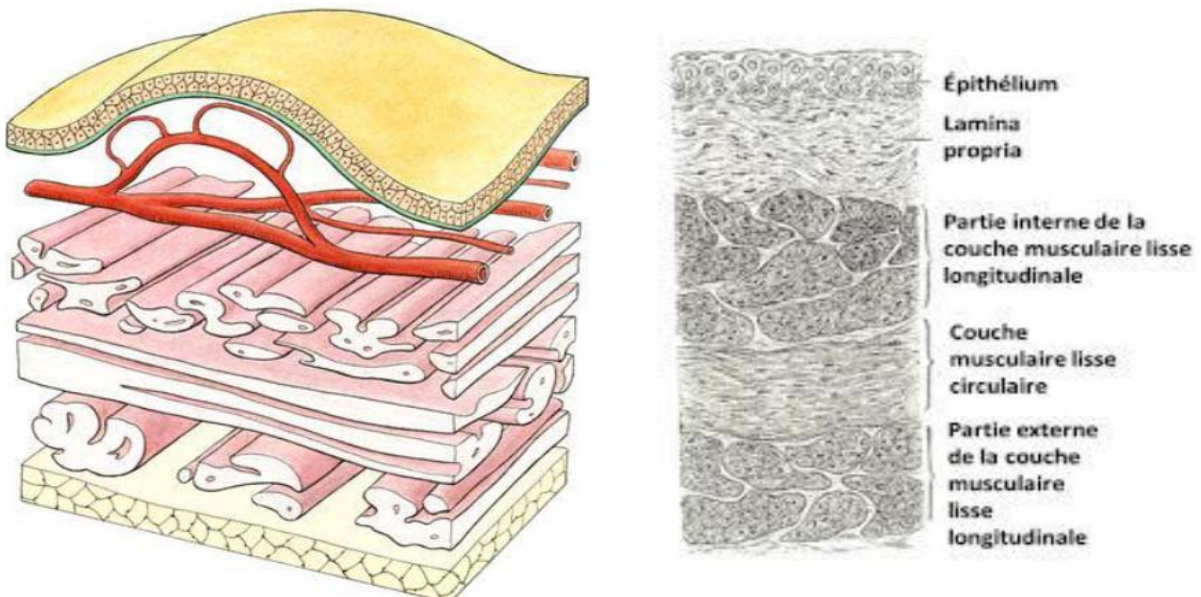


**Figure 5: Drainage lymphatique [NETTER]**

### III. Rappel histologique :

La vessie est formée de trois tuniques : séreuse, musculuse et muqueuse.

- La séreuse (adventice) ne revêt que la face supérieure et partiellement les faces postérieures et latérales.
- La musculuse (détrusor) est formée de trois couches musculaires lisses concentriques :
  - une **couche superficielle** de fibres longitudinales,
  - une **couche profonde** plexiforme,
  - une **couche moyenne**, circulaire, c'est la plus importante; car elle constitue au niveau du col un épaissement annulaire: le sphincter du col vésical ou sphincter de l'urètre antagoniste du reste de la musculature vésicale.
- La muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion, est rouge, lisse et unie sauf au niveau du trigone où elle présente parfois quelques papilles. L'épithélium repose sur une membrane basale, mince, irrégulière, et mal individualisée en microscopie optique.



**Figure 6 : Schémas de différentes couches de la paroi vésicale**

## IV. Anatomo-pathologie du carcinome urothélial de la vessie

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

La majorité des cancers de la vessie sont d'origine épithéliale, avec des carcinomes urothéliaux à partir des cellules transitionnelles représentant près de 90% de toutes les tumeurs diagnostiquées [81], avec de nombreuses variantes histologiques.

Dans notre série on a inclus seulement les carcinomes urothéliaux.

Dans le cancer de vessie infiltrant le muscle, tous les cas sont des carcinomes urothéliaux de haut grade. Pour cette raison, aucune information pronostique ne peut être fournie en classant le cancer de vessie infiltrant le muscle [82]. Cependant, l'identification de certains sous-types morphologiques peut être importante pour des raisons pronostiques et des décisions de traitement [83,84]. (Tableau I)

**Tableau I : Tumeurs urothéliales (classification OMS 2004).**

<b>Tumeurs urothéliales infiltrantes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome urothélial (plus de 90% de tous les cas);</li><li>• Carcinomes urothéliaux avec différenciation squameuse et / ou glandulaire partielle [85, 86];</li><li>• Micropapillaire et carcinome urothélial microcystique;</li><li>• A type de nid « nested variant » [87]</li><li>• Lymphoépithéliome;</li><li>• Plasmocytoïde, cellule géante, chevalière, diffuse, indifférenciée ;</li><li>• Certains carcinomes urothéliaux avec différenciation trophoblastique;</li><li>• Carcinomes à petites cellules [88];</li><li>• Carcinomes sarcomatoïdes.</li></ul>

### 1. Le grade tumoral

Le grade tumoral correspond au degré de la différenciation des cellules cancéreuses. Il est basé sur les anomalies de l'architecture tumorale et sur les anomalies cytologiques (anomalies nucléaires, nombre de mitoses).

En 2004, l'OMS et la société internationale de pathologie urologique ont publié une nouvelle classification histologique des carcinomes urothéliaux qui établit une stratification différente entre les catégories individuelles par rapport à la classification OMS de 1973 [89,90] (Tableau II et Tableau III).

Récemment en 2016, une mise à jour de la classification OMS de 2004 a été publiée [91], mais les recommandations de l'EAU (European Association of Urology) sont toujours basées sur les classifications OMS de 1973 et 2004 puisque la plupart des données publiées reposent sur ces deux classifications.

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

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

<b>Grade 1:</b>	bien différencié
<b>Grade 2:</b>	modérément différencié
<b>Grade 3:</b>	peu différencié

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

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

## **2. La classification TNM (Tableau 4)**

La classification TNM des tumeurs malignes est la méthode la plus utilisée pour classer l'étendue de la propagation du cancer [92-93, 95,96]. Le stade pathologique est parmi les facteurs pronostiques les plus importants dans le cancer de la vessie et la stadification précise est essentielle pour la gestion du patient.

La classification TNM permet de regrouper les tumeurs selon:

- ✓ **Lettre T:** traduit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie.

- ✓ **Lettre N** (Node): l'envahissement des ganglions lymphatiques situés plus ou moins loin de la tumeur.
- ✓ **Lettre M**: la présence ou de l'absence de métastases à distance (M).

La classification TNM 2009 approuvée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a été mise à jour en 2017, mais sans changement par rapport aux tumeurs de la vessie [94]. (Tableau IV)

**Tableau IV: classification TNM 2017 [94]**

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

*PATIENTS  
&  
MÉTHODES*



Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux services d'urologie et d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech s'intéressant aux patients ayant été pris en charge pour des tumeurs métastatiques de la vessie entre janvier 2007 et décembre 2017.

➤ **Objectifs de l'étude**

➤ **Objectif principal**

Evaluation de l'impact (en terme de survie globale et spécifique) de la cystectomie radicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire chez les patients et les patientes présentant un carcinome urothélial de la vessie avec des métastases ganglionnaires ou à distance (viscérale et/ou osseuse).

➤ **Objectifs secondaires**

- Tracer le profile démographique des patients pris en charge pour un carcinome urothélial métastatique de la vessie.
- Evaluer la morbidité et la mortalité de la cystectomie radicale comme une chirurgie lourde sur le terrain particulier d'un patient métastatique.
- Revoir les différents protocoles de chimiothérapie de première et de deuxième ligne ainsi que la radiothérapie chez cette population de patients.
- pris en charge les différents intervenants au sein de notre CHU afin de réfléchir et de tirer des conclusions pouvant optimiser la prise en charge de cette populations de patients.
- Définir de nouveaux axes de recherche de très haut niveau dans le domaine d'oncologie dans notre région de Marrakech pouvant participer aux études internationales multicentriques.

➤ **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tous les patients et les patientes présentant un carcinome urothélial vessie avec des métastases ganglionnaires ou à distance (viscérale et/ou osseuse) et

ayant eu une cystectomie radicale associée à un protocole de chimiothérapie péri-opératoire et tous les patients et les patientes ayant bénéficié de la chimiothérapie palliative seul.

➤ **Critères d'exclusion**

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

➤ **Exploitation des données**

Nous avons bénéficié du logiciel « Hosix » d'archivage des données des patients de l'hôpital pour retracer l'historique des consultations, des hospitalisations et des différentes explorations (biologiques, radiologiques et fonctionnelles) réalisées chez les patients. Au terme de cette exploitation, 113 patients ont été sélectionnés sur la base de nos critères d'inclusion pour l'analyse statistique réalisé par les programmes EXCEL et SPSS.

➤ **Considérations éthiques**

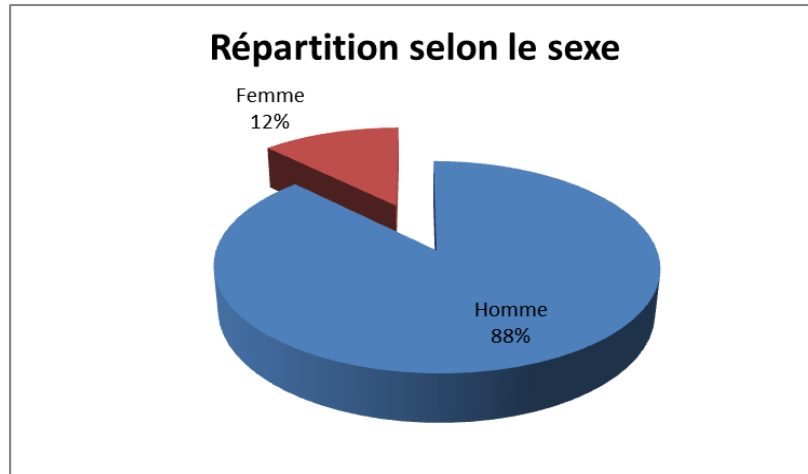
Notre étude a bien veillé sur l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des observations médicales.

# *RÉSULTATS*



## I. Répartition selon le sexe :

Notre série compte 14 femmes (12% des patients) et 99 hommes (88% des patients) avec un sexe ratio de 7 hommes pour une femme.

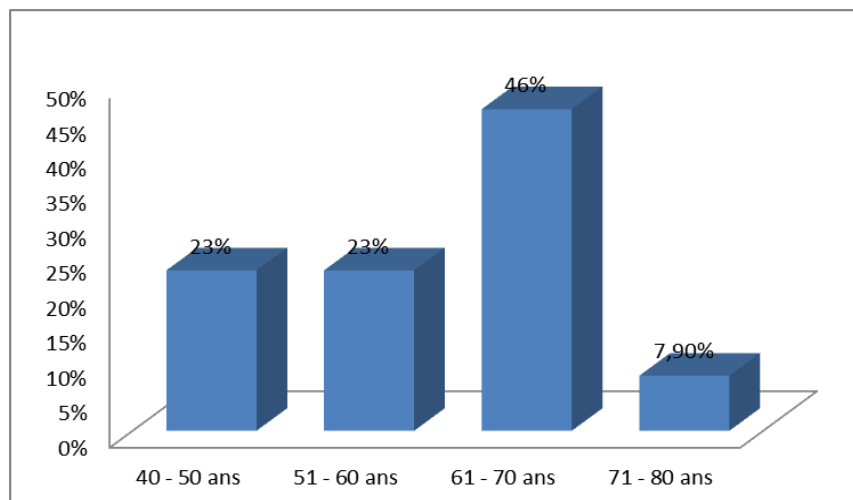


**Figure 7:** Pourcentage de patients en fonction de sexe

## II. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 62 ans avec des extrêmes d'âge allant de 40 et 76 ans.

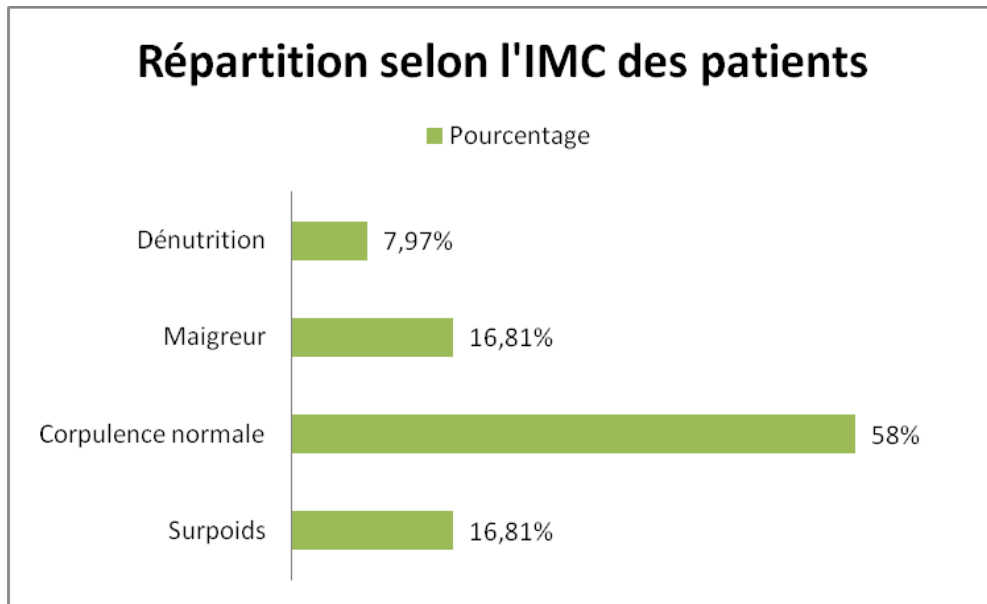
Le pic de fréquence s'est situé entre 61 ans et 70 ans.



**Figure 8:** Pourcentage de patients en fonction de l'âge

### III. Répartition selon l'IMC des patients :

L'IMC moyen de nos patients était de 21,53 avec des extrêmes entre 15,24 et 28,34.



**Figure 9** : répartition selon l'IMC des patients

On a constaté que 66 (58,4%) patients présentaient une corpulence alors que seulement 9 (7,97%) patients avec une dénutrition.

19(16,81%) patients présentaient une maigreur et 19(16,81%) patients avec un surpoids.

### IV. Bilan d'extension :

#### 1. Clinique:

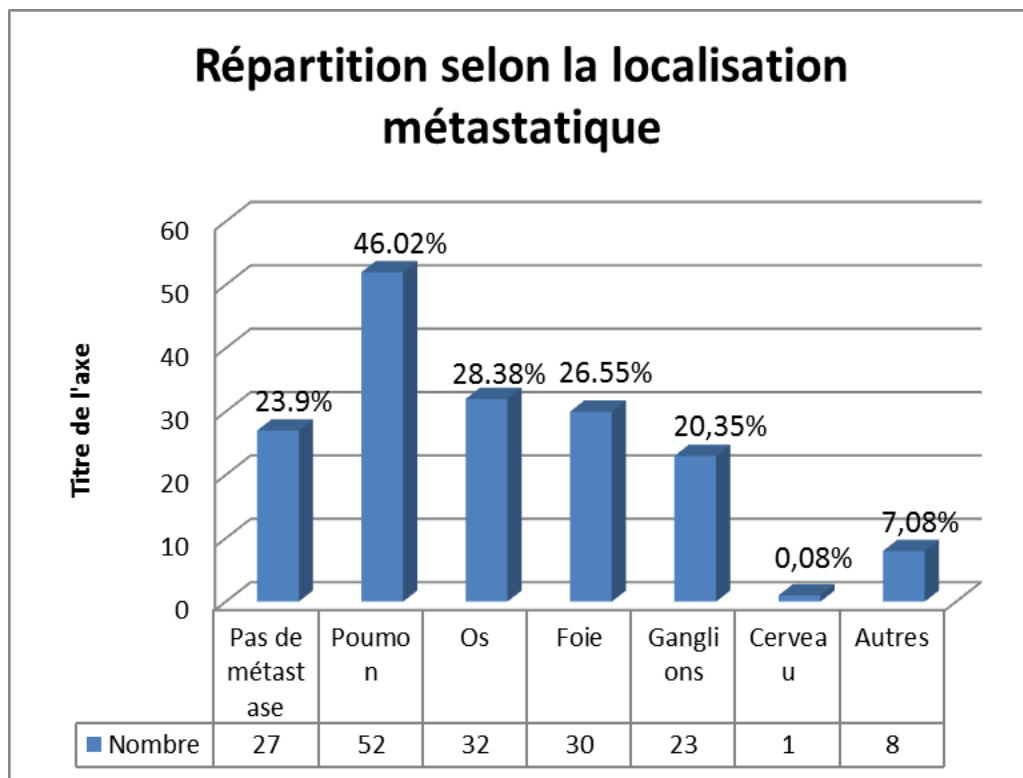
L'examen clinique avait montré :

- Une masse hypogastrique chez 8 patients, témoin d'une énorme tumeur vésicale envahissant la paroi abdominale antérieure (stade T4b).
- Le toucher rectal avait mis en évidence une infiltration de la base vésicale chez 6 patients.

- Le toucher vaginal avait montré chez deux femmes un envahissement tumoral de la paroi vaginale antérieure (stade T4a).
- L'examen des aires ganglionnaires avait révélé des adénopathies (ADP) inguinales chez 45 patients.

## 2. TDM (tomodensitométrie):

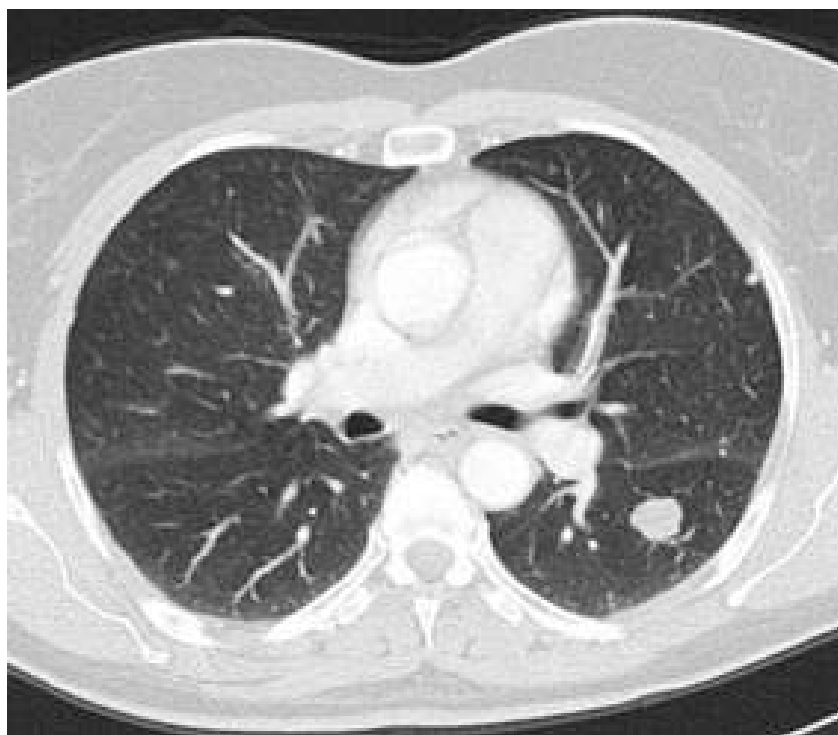
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 86 patients (76,11%). elle nous a permis de préciser le siège du processus tumoral vésical, l'infiltration de la graisse péri-vésical, l'envahissement des organes de voisinage, la dilatation rénale, l'extension ganglionnaire et aussi bien que les métastases à distance.
- TDM abdomino-pelvienne ( uroscanner ) a été réalisé chez 58 patients (51,33%) .
- TDM thoracique a été réalisé chez 14 patients 12,39%.



**Figure 10 : répartition selon la localisation métastatique détecter par TDM**



**Figure 11:** TDM d'un patients pris en charge au CHU Mohammed VI de Marrakech montrant une tumeur vésicale envahissant la paroi abdominale antérieure



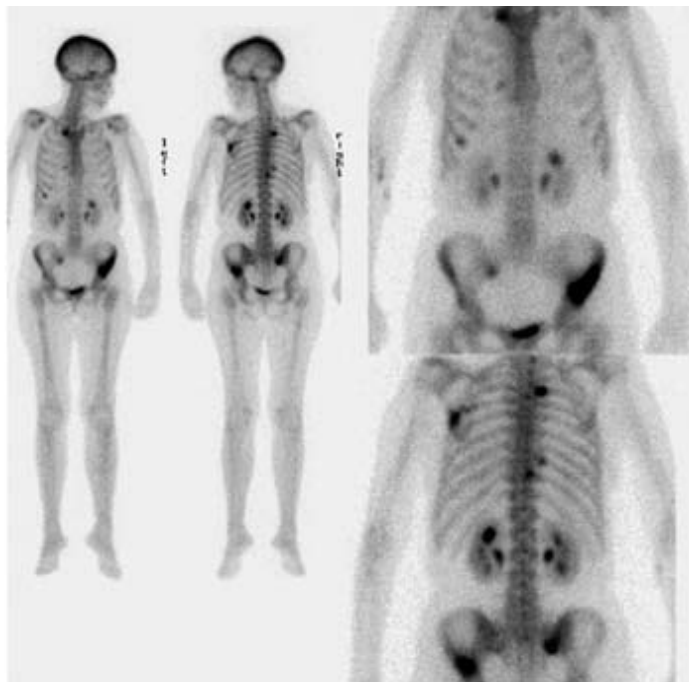
**Figure 12 :** TDM thoracique d'un patient pris en charge au CHU Mohammed VI de Marrakech montrant des images de métastase pulmonaire



**Figure 13:** TDM abdomino pelvienne d'un patient pris en charge au CHU Mohammed VI de Marrakech montrant des images de métastase hépatique

### 3. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été demandée chez 42 des patients (37,19%). Elle avait objectivé des métastases osseuses chez 32 des patients (28,38%).



**Figure14 :** scintigraphie osseuse d'un patient pris en charge au CHU Mohammed VI de Marrakech montrant de multiples métastases osseuses au niveau costale et iliaque

#### 4. Autres :

Radiographie du thorax a été réalisé dans 14 cas (12,39%).

#### V. Le statuts ganglionnaire clinique (exploration per-opératoire) :

Dans notre série, l'exploration chirurgicale avait objectivé la présence d'adénopathies visibles et palpables chez 50 patients avec la présence de coulées ganglionnaires pelviennes le long des vaisseaux iliaques chez 5 patients.

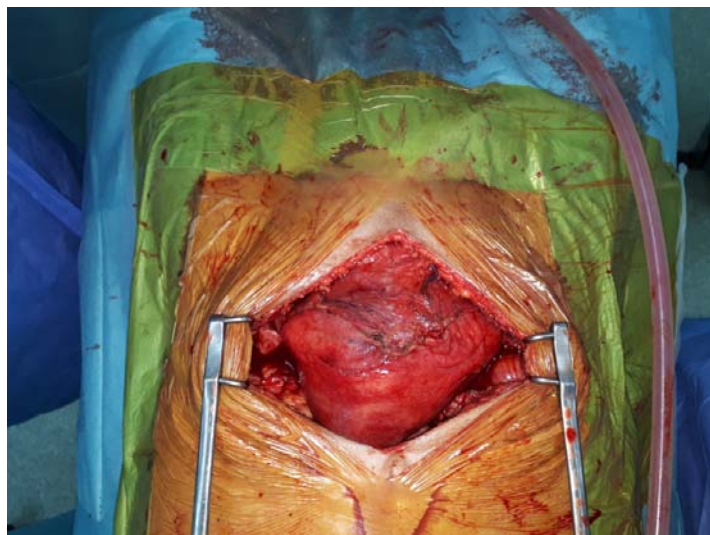
#### VI. Traitement :

##### 1. Chirurgie :

##### 1.1. Techniques opératoires :

Dans notre série,

- la cystoprostatectomie radicale a été réalisée chez 36 patients.
- La pelvectomie antérieur a été réalisée chez 4 patientes.



**Figure 15 :** Vessie tumorale dans les premiers temps d'une cystoprostatectomie palliative d'un patient pris en charge au CHU Mohammed VI de Maarrakech

### **1.2. Voies d'abords :**

La cystectomie par voie ouverte a été réalisée chez 34 patients (85%), alors que la voie laparoscopique a été pratiquée chez 6 patients (15%)

### **1.3. Dérivations urinaires :**

En matière de reconstruction urinaire, de nombreuses techniques ont été proposées. Elles sont principalement de deux types, une dérivation externe ou un remplacement orthotopique de la vessie. En effet :

- L'urétérostomie cutanée transiléale (Bricker) a été réalisée chez 25 cas (22 hommes et 3 femmes), soit 64,1% des patients opérés.
- L'urétérostomie cutanée chez 12 cas (11 hommes et 1 femme) (30,7%) des patients opérés
- Et la néo-vessie de type Hutmman chez 2 patients (5,1%) .

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

	Nombre de cas	Taux %
<b>Bricker</b>	25	64,1%
<b>Urétérostomie cutanée</b>	12	30,7%
<b>Entérocystoplastie de remplacement</b>	2	5,1%

### **1.4. Le curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire a été réalisé pour nos patients et patientes dans la majorité des cas de type ilio-obturateur bilatéral chez 33 patients (94,28%)

- Etendu chez un seul patient (2,8%)
- Et standard aussi chez un seul patient (2,8%).

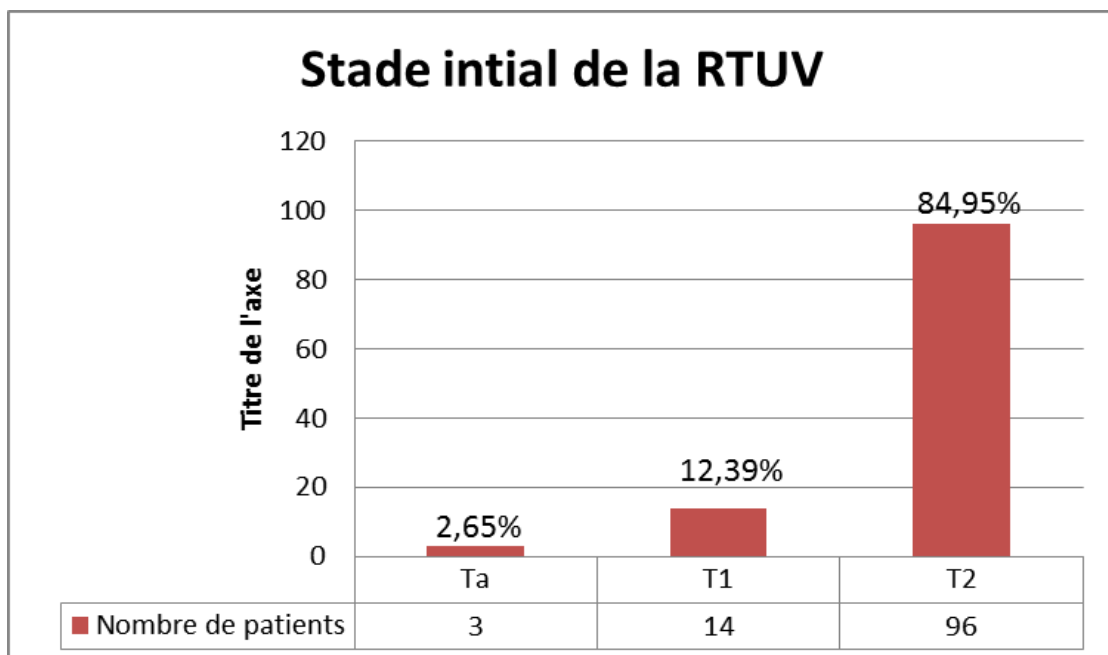
Alors que seuls 5 patients n'avait pas bénéficié d'un curage ganglionnaire vu l'envahissement et l'engainement des vaisseaux iliaques.

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

	Nombre de cas	Taux %
Ilio-obturateur bilatéral	33	94,28%
Etendu	1	2,8%
Standard	1	2,8%

**1.5. Données anatomopathologiques**

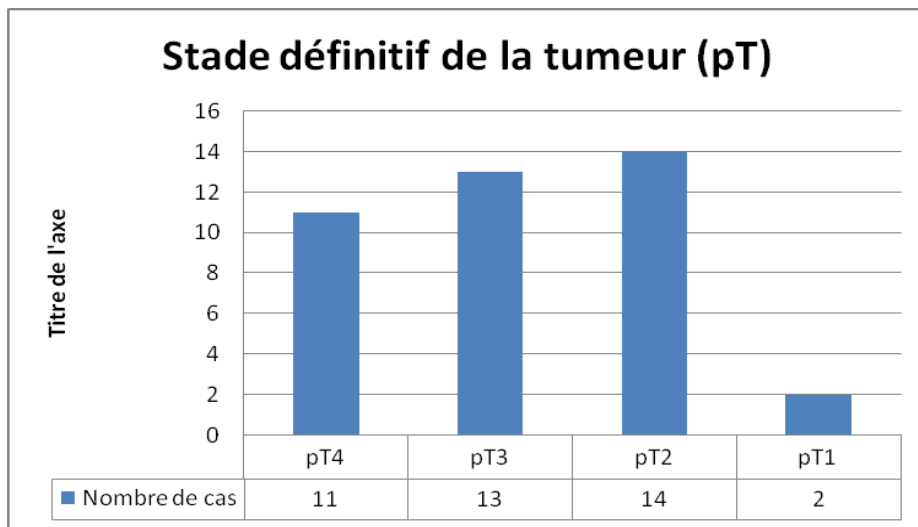
**a. stade de la tumeur de vessie à la résection endoscopique :**



**Figure 16 : Stade initial de résection trans urétrale de la vessie.**

- Dans notre série, on note une prédominance du stade tumoral T2 à la résection endoscopique chez 96 patients (58.41%).
- T1 chez 14 patients (12,39%) alors que Ta n'a existé que chez 3 patients (2,65%)

**b. stade définitif de la tumeur (pT) sur la pièce de cystéctomie :**



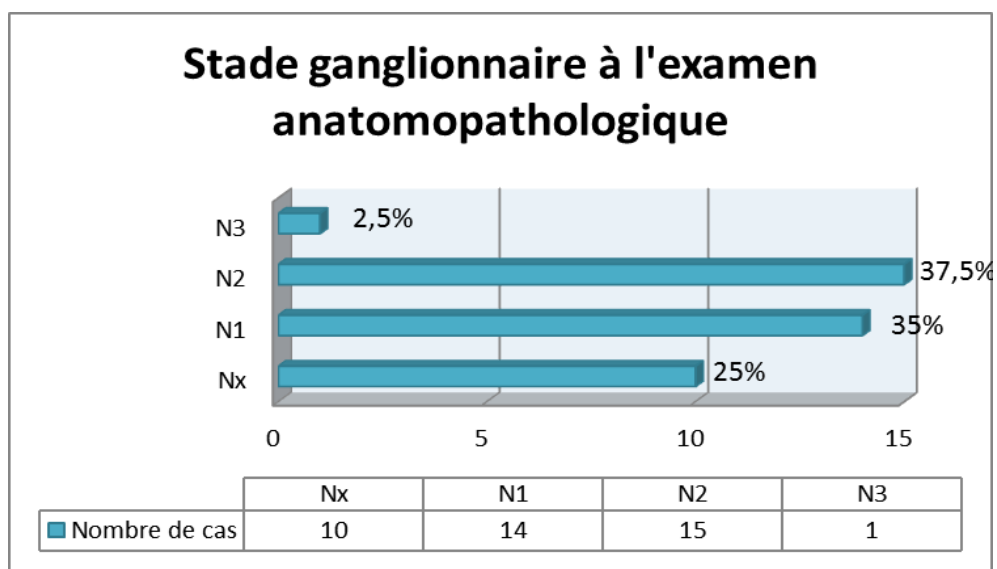
**Figure 17 :** stade définitif de la tumeur sur la pièce de cystectomie (pT)

On note une prédominance de stade pT2 chez 14(35%) de nos patients, suivi par le stade pT3 chez 13(32,5%) patients

Par ailleurs 11 patients avaient un stade pT4 soit (27,5%)

Et seulement 2 patients avaient un stade pT1 soit (5%)

**c. stade ganglionnaire (N) :**



**Figure 18 :** répartition selon le stade ganglionnaire

- On note une prédominance de stade ganglionnaire N2 chez 15 patients soit (37,5%), suivi par le stade N1 chez 14 patients soit (35%).
- 10 patients avaient un stade Nx (ganglions non évaluables) soit (25%)
- Et un seul patient avait un stade N3 soit (2,5%)

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

Dans notre série, le nombre moyen de ganglions prélevés était de 9,5 avec un minimum de deux ganglions et un taux maximal de 23 ganglions.

**e. Nombre de ganglions envahis :**

Le nombre moyen de ganglions 2,65 avec un minimum de deux ganglions et un taux maximal de 17 ganglions.

Avec :

**Tableau VII: nombre de ganglions envahis selon le nombre de cas**

<b>Nombre de ganglions envahis</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	12	11	17
<b>Nombre de cas</b>	10	13	5	2	3	1	1	2	1	1	1

**1.6. La marge chirurgicale :**

Dans notre étude, seulement 6 patients (15%) avaient une marge chirurgicale positive.

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

**a. Mortalité péri-opératoire :**

Un seul patient est décédé au cours de la cystectomie, et un autre en post-opératoire dans un tableau de choc septique secondaire à une péritonite sévère à j7 post-opératoire.

**b. Taux de transfusion sanguine**

Pour un total de 40 patients, 21 ont nécessité une transfusion péri-opératoire (pré et post-opératoire) ce qui représente 52,5 %.

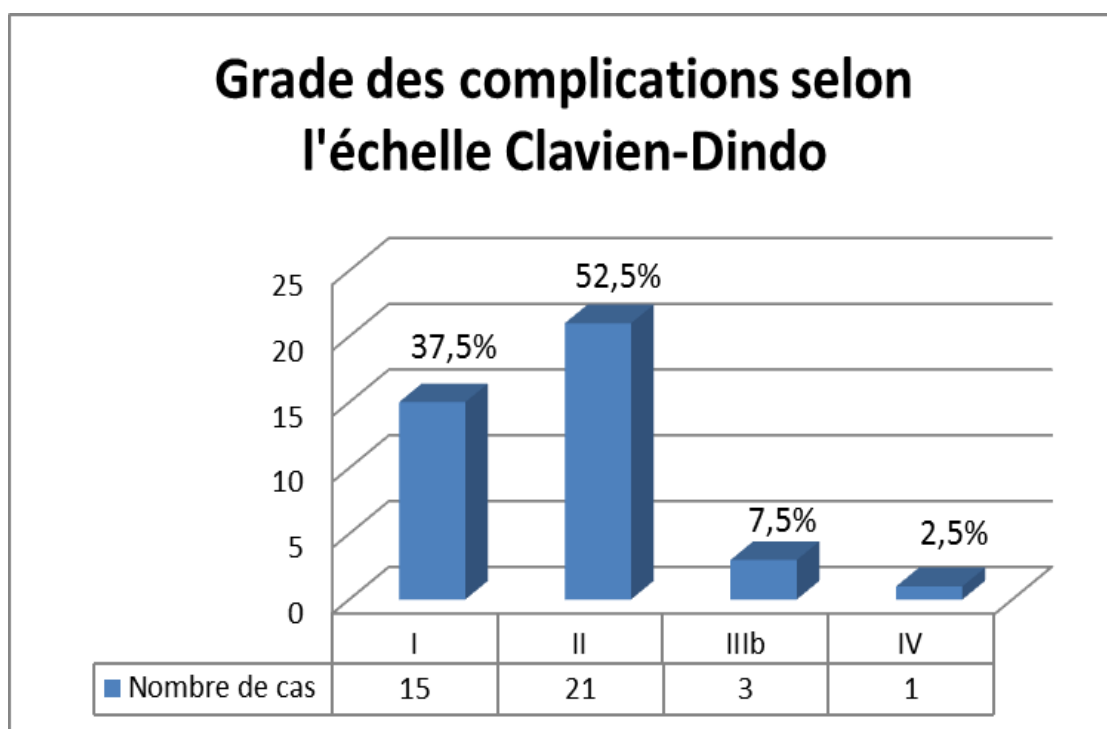
La moyenne du nombre des culots globulaires transfusés en péri-opératoire a été de 3 CG avec des extrêmes de un et 12 CG et une moyenne de 2 CG par patient.

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

- La douleurs et la fièvre étaient présentes chez la majorité de nos patients.
- Les complications infectieuses ont été objectivés chez 7 patients dont un patient avec une péritonite, 5 patients avec une infection du paroi et un patient avec un choc septique suite à une péritonite.
- Un patient avait eu une insuffisance rénale obstructive, cette complication avait nécessité une reprise opératoire du patient.

La reprise opératoire dans notre série était nécessaire chez 4 patients seulement (10%)

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



**Figure 19:** répartition selon le grade de complications selon l'échelle de Clavien-Dindo

**e. Séjour hospitalier :**

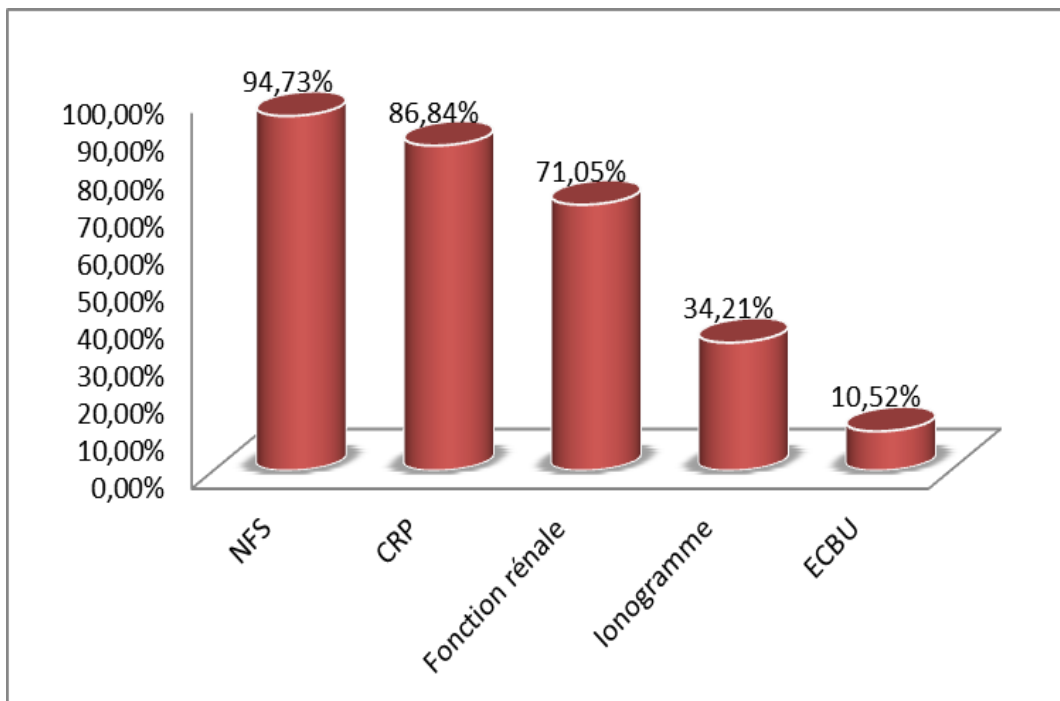
Dans notre étude, 34 patients ont été hospitalisés en réanimation (87,18%).

Avec une moyenne de durée de séjour en réanimation de 3,5 jours avec une durée maximale de 15 jours et un minimum d'un jour.

Alors que la durée de séjour au service d'urologie étaient en moyenne de 17,75 jours avec un maximum de 36 jours et un minimum de 8 jours.

La durée de séjour post opératoire était en moyenne de 13,86 jours avec des extrêmes de 7 et 30 jours.

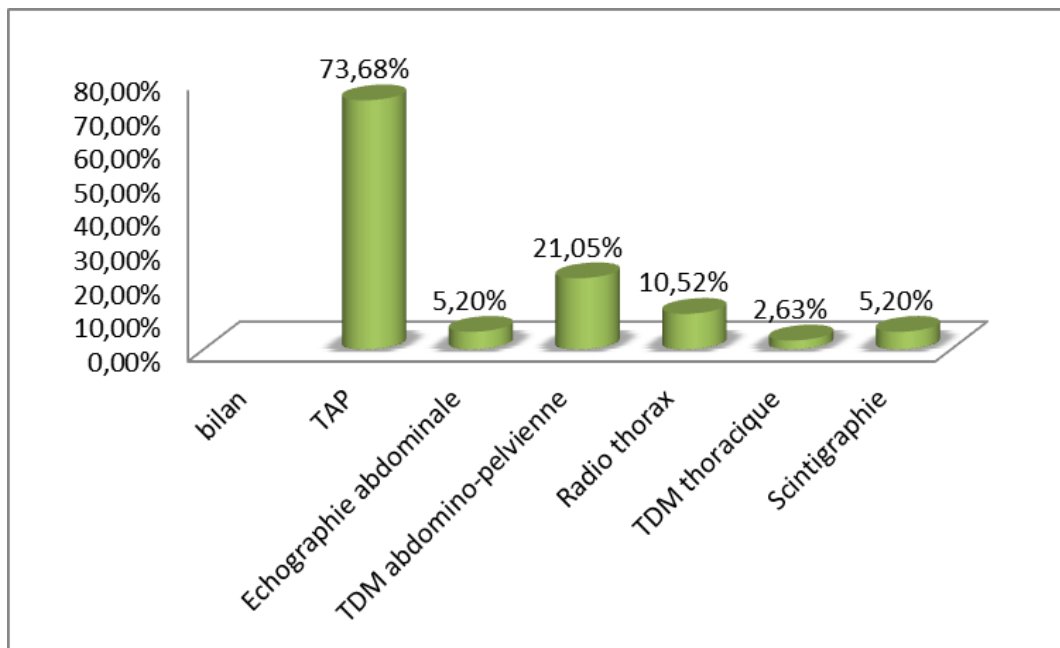
**f. Bilans biologiques demandés au cours du suivi post-opératoire immédiat :**



**Figure 20:** répartition selon les bilans biologiques demandés au cours du suivi immédiat

On note que la NFS a été demandée chez la majorité des cas (94,73%), CRP chez (86,84%), fonction rénale chez (71,05%), ionogramme chez (34,21%) et ECBU chez (10,52%).

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



**Figure 21:** répartition selon les bilans radiologiques demandés au cours de suivi à long terme

Dans notre étude, on note que :

- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été demandée dans la majorité des cas (73,68).
- La TDM abdomino-pelvienne chez (21,05%).
- La radio thorax chez (10,52%).
- L'échographie abdominale chez (5,20%).
- La scintigraphie osseuse chez (5,20%).
- Et la TDM thoracique chez (2,63%).

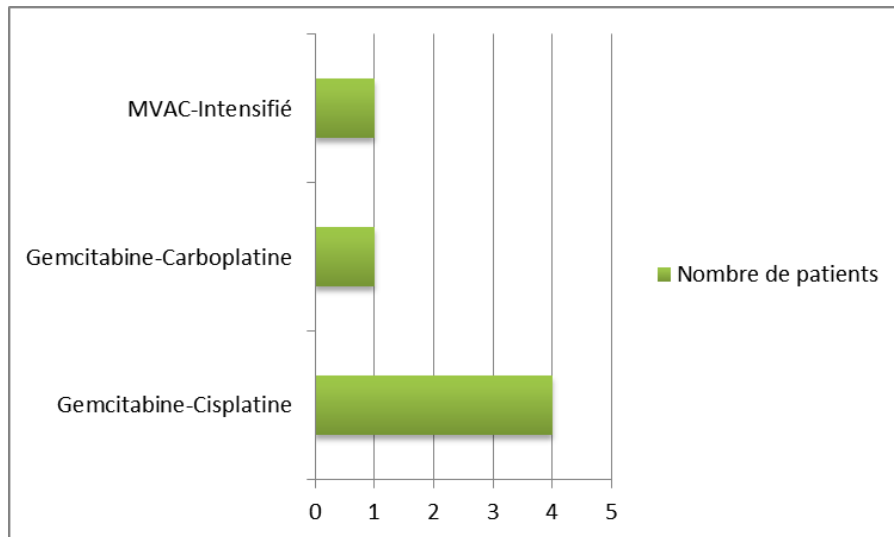
## **2. Médicale**

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

Seuls 6 (5,3%) patients ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante dont

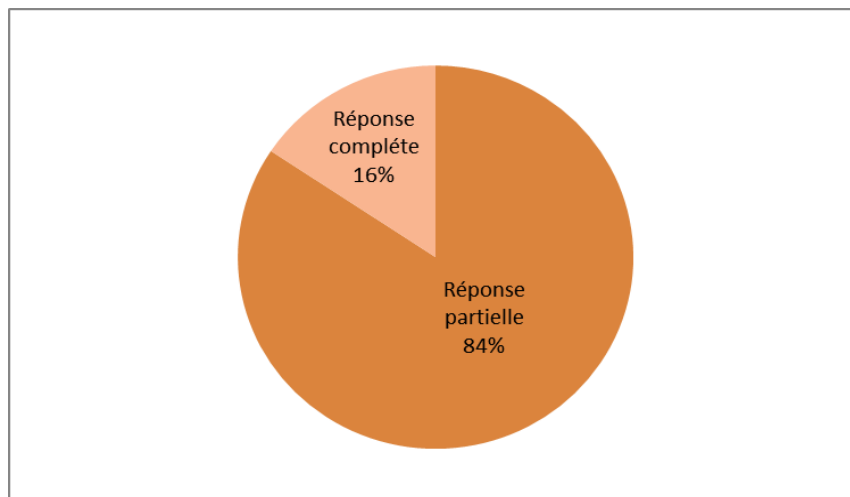
- 4 patients ont eu un protocole à base de Gemcitabine - cisplatine ,
- un patient avait reçu un protocole à base de Gemcitabine-carboplatine

– et un patient avait reçu un protocole à base de MVAC intensifié (Cisplatine , Vinblastine , Doxorubicine , et le Methotrexate avec intensification de dose à l’administration des facteurs de croissance granulocytaire en prophylaxie contre la neutropénie qui peut être provoqué par MVAC standard )avec un moyen de nombre de cycle de 3 .



**Figure 22** : Répartition selon le type de protocole de la chimiothérapie néo-adjuvante

La réponse aux différents protocoles de chimiothérapie a été évaluée sur la base de critères scannographiques. En effet, on avait objectivé une réponse partielle chez 5 patients (84 % des cas) et complète chez un patient (16% des cas).

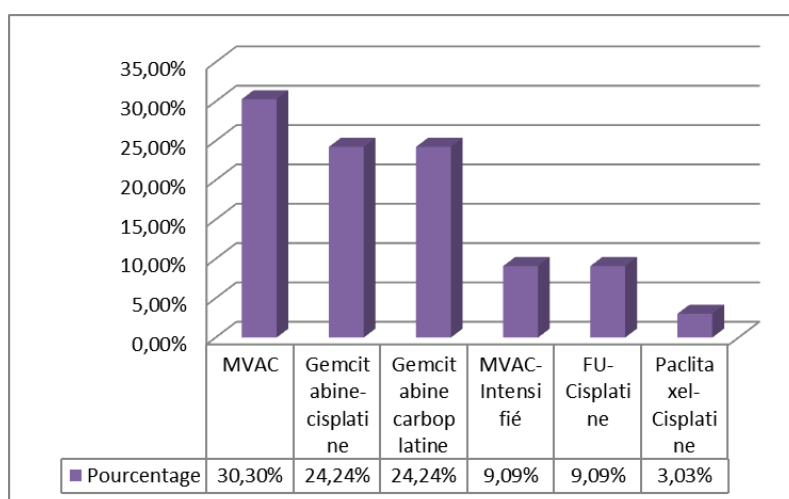


**Figure 23**: Répartition selon le taux de réponse

## 2.2. Chimiothérapie adjuvante

Dans notre étude 33 patients ont eu une chimiothérapie adjuvante (29,20%) selon la répartition et les protocoles suivants :

- 10 cas ayant reçus un régime MVAC,
- 3 cas MVAC intensifié,
- 3 cas 5FU–cisplatine,
- 8 cas Gemcitabine–cisplatine,
- 8 cas Gemcitabine–Carboplatine
- Et un seul cas Paclitaxel–cisplatine avec un moyen de nombre de cycle de 3,81.



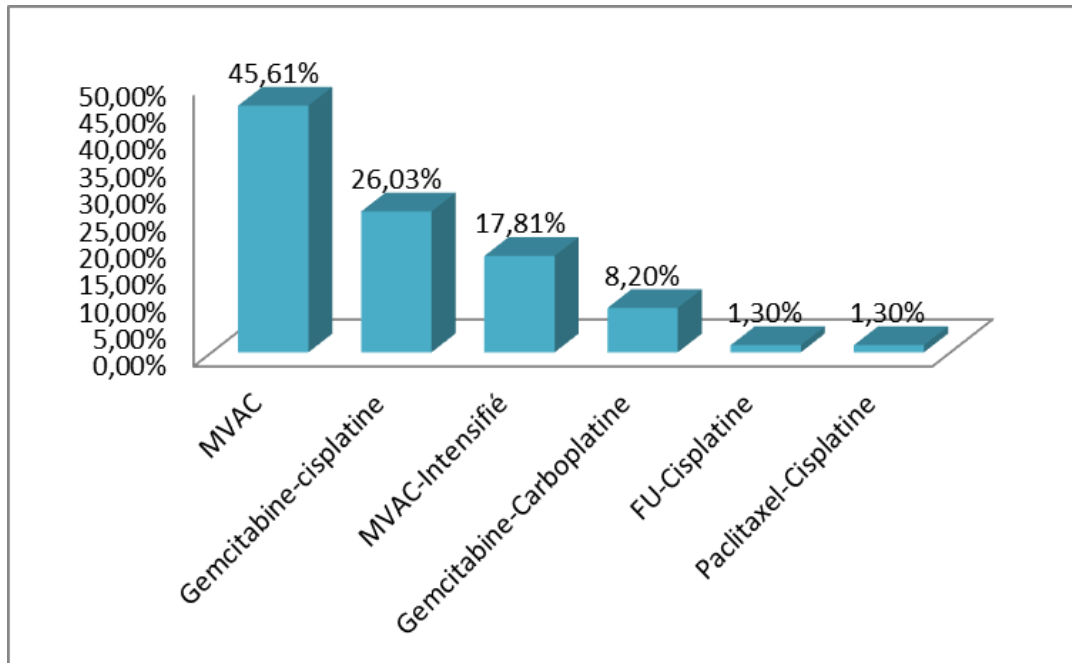
**Figure 24:** répartition selon le type de protocole de chimiothérapie adjuvante

## 2.3. Chimiothérapie palliative :

Dans notre série 73 patients ayant reçue de la chimiothérapie palliative seul (73 %), avec :

**Tableau VIII :**répartition selon le type de protocole de chimiothérapie palliative

Protocole de chimiothérapie	Nombre de patients	Pourcentage
MVAC	33	45,21%
MVAC intensifié	13	17,81%
Gemcitabine–Cisplatine	19	26,03%
Gemcitabine–Carboplatine	6	8,2%
5FU–Cisplatine	1	1,3%
Paclitaxel–Cisplatine	1	1,3%



**Figure 25:** Répartition selon le type de protocole de chimiothérapie palliative

Avec un moyen de nombre de cycles de 4.

## VII. La récurrence :

La récurrence locale a été définie par l'apparition d'une formation tissulaire pelvienne au niveau de la loge de cystectomie ou le long des axes iliaques. La récurrence sous forme métastatique a été définie par la survenue d'une ou de plusieurs métastases à distance (en dehors de la cavité pelvienne).

Dans notre série 18 cas ont eu une récurrence (47,36%) :

- 8 patients avaient une récurrence locale.
- 15 patients avaient une récurrence à distance.
- Alors que 5 patients avaient une récurrence locale et à distance.

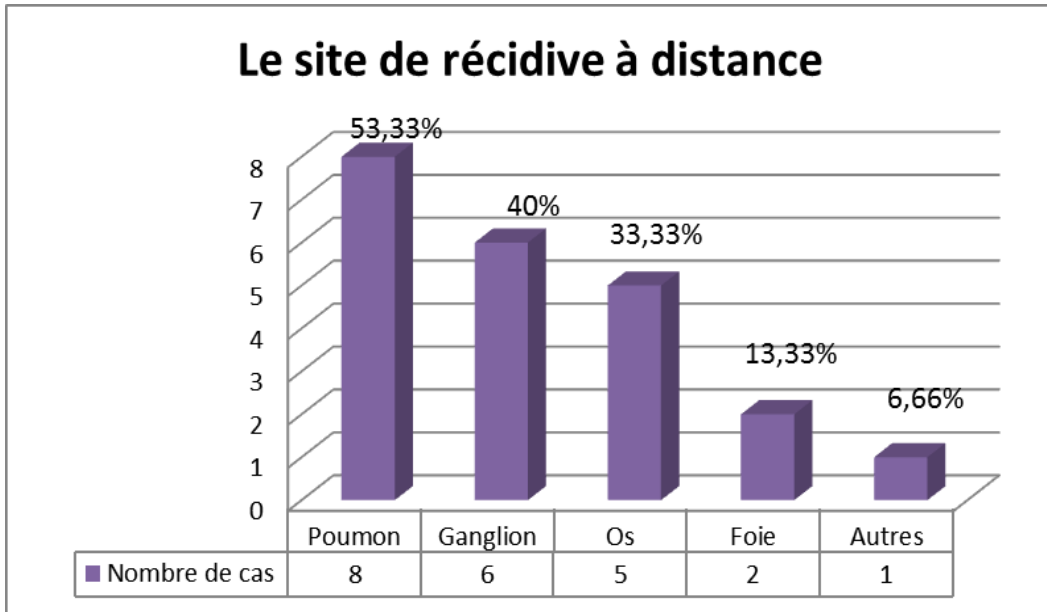


Figure 26 : répartition selon le niveau de récurrence à distance

## VIII. suivi des patients à long terme

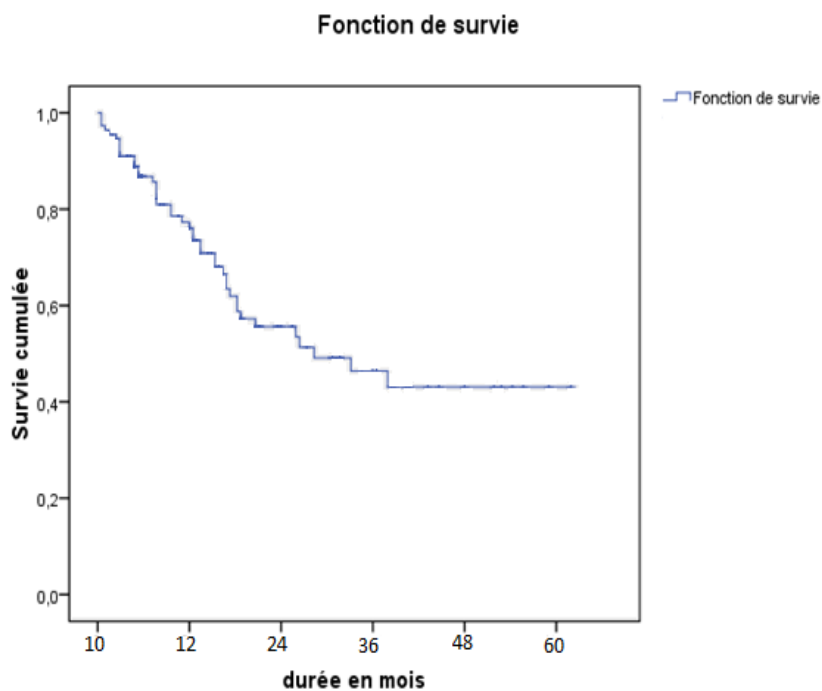


Figure 27 : courbe Kaplan-Meier pour la survie globale

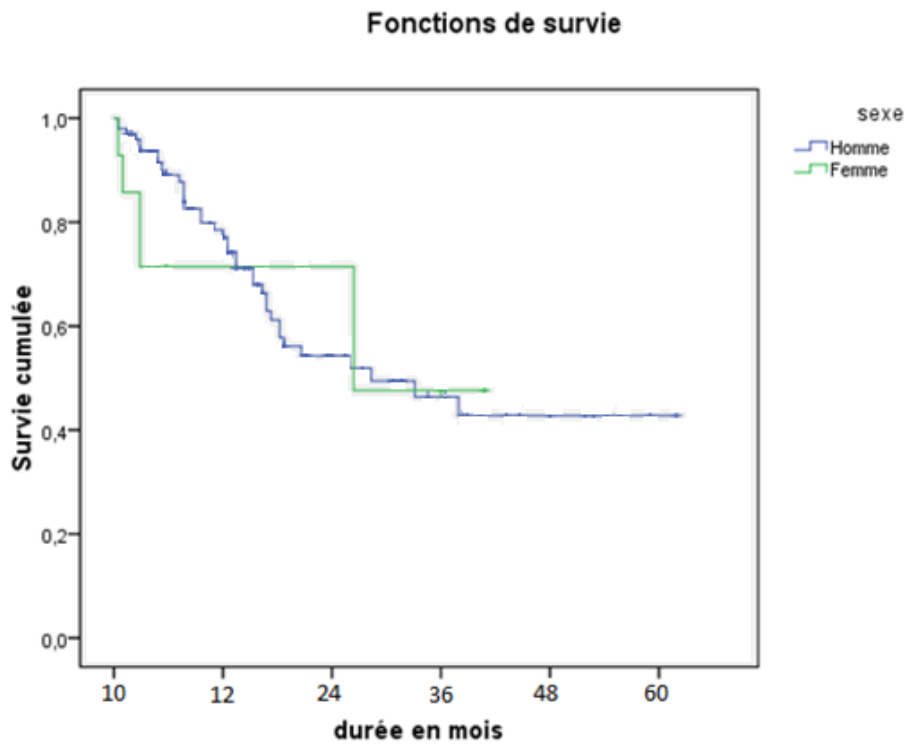
La survie médiane globale dans notre échantillon de 113 patients ayant une tumeur de la vessie métastatique est de 25 mois.

Avec 51 soit (45,13%) des patients perdus de vue à 5ans.

La Survie globale de chaque année a été la suivante :

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

Délai	Survie
1 an	76 %
2 ans	57%
3 ans	48%
4 ans	42 %
5 ans	42 %



**Figure 28 : courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par sexe**

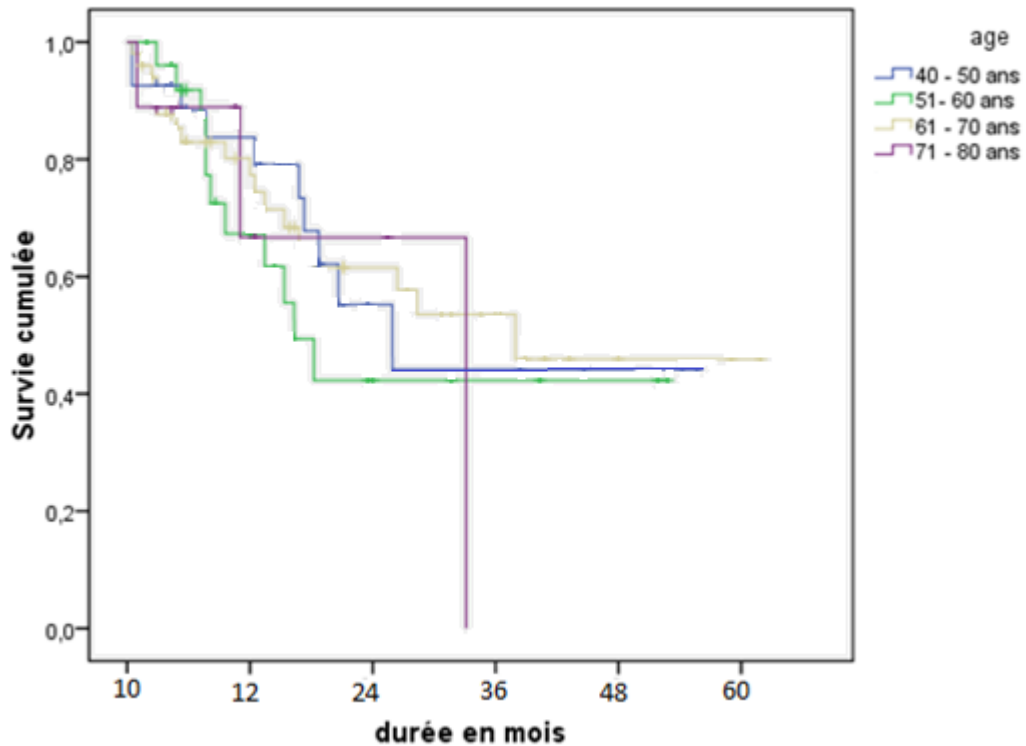
Une différence statistiquement significative entre les 2 sexes selon le test d'égalité de Log Rank ( $p=0,003$ ).

Avec une même survie médiane pour les 2 sexes de 25 mois.

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

Durée	Homme	Femme
1 an	80%	70%
2 ans	50%	70%
3 ans	45%	47%
4 ans	42%	
5 ans	42%	

**Fonctions de survie**



**Figure 29:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par classes d'âge

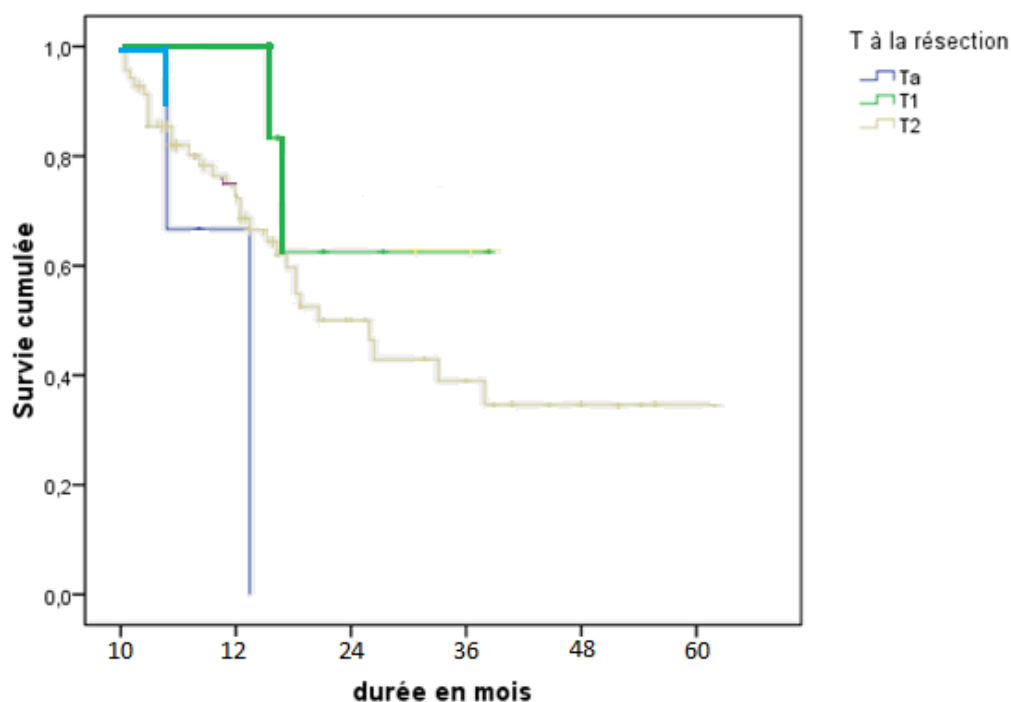
Test d'égalité de Log Rank (Mantel-Cox) des distributions de survie entre les différents niveaux de classe d'âge montre une différence significative  $p=0,001$

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

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

Survie	40-50 ans	51-60 ans	61-70 ans	71-80 ans
2 ans	52%	42%	61%	63%
5 ans	42%	46%	43%	0%

**Fonctions de survie**

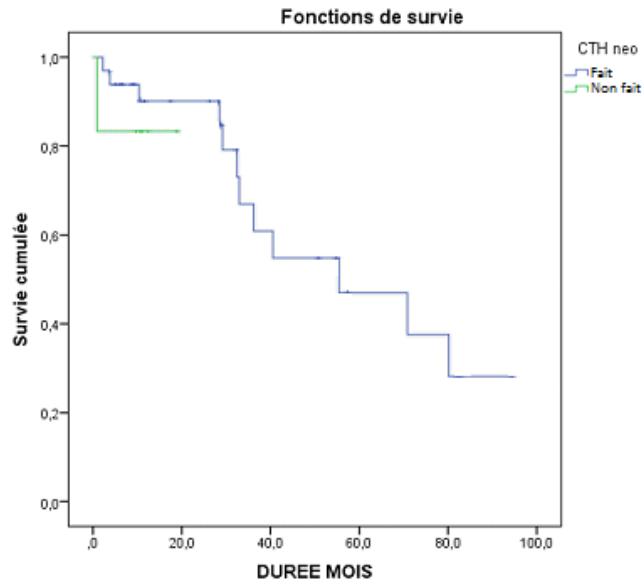


**Figure 30:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par stade tumoral à la résection (T)

Une différence significative ( $p=0,0003$ ) a été observée en comparant les taux de survie globale des différents stades T à la résection endoscopique.

**Tableau XII: La survie globale par stade tumorale à la résection endoscopique**

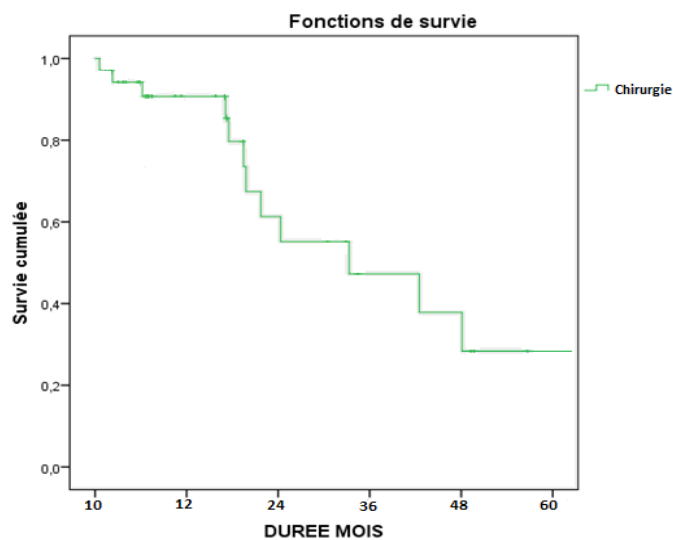
Survie	Ta	T1	T2
1an	67%	100%	75%
2ans	0%	62%	50%
3ans			32%



**Figure 31 :** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par chimiothérapie néo-adjuvante

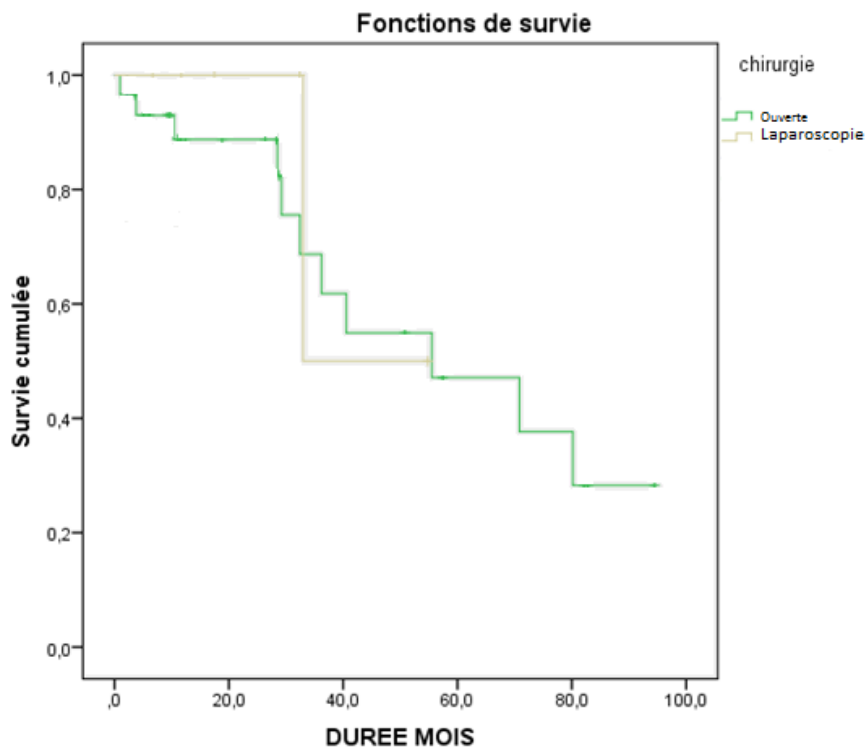
Test d'égalité de Log Rank (Mantel-Cox) des distributions de survie selon la chimiothérapie néoadjuvante, avec une différence non significative

Seuls 6 patients ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante rendant ce paramètre statistiquement inexploitable.



**Figure 32:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par chirurgie (mettre

La survie globale chez les patients ayant eu une chirurgie était de 55% à 2 ans et de 26% à 5 ans.



**Figure 33:** courbe Kaplan–Meier pour la survie globale Par type de chirurgie (ouverte contre laparoscopique)

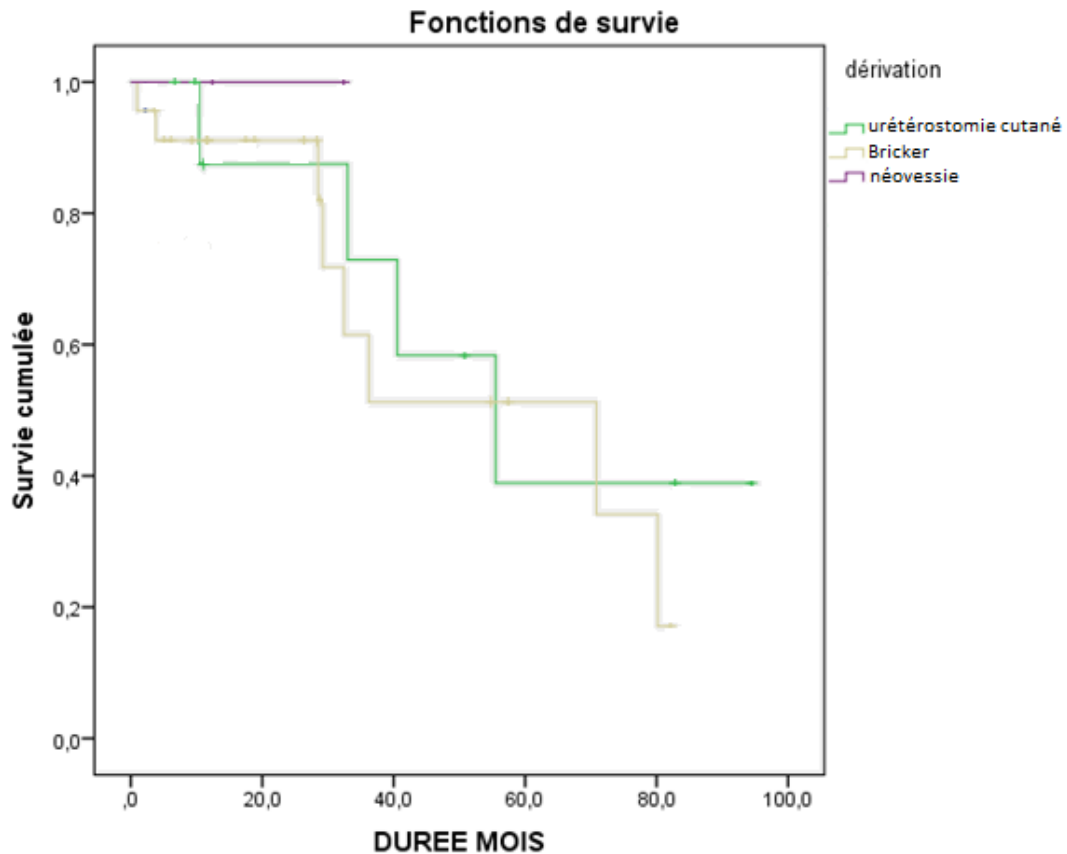
Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les patients ayant eu une chirurgie ouverte et les patients ayant eu une chirurgie laparoscopique.

La survie globale à 2 ans chez les patients ayant eu une chirurgie ouverte est de 88% et à 5 ans, elle est de 48%.

Les patients ayant eu une chirurgie laparoscopique étaient peu nombreux 6 patients rendant ce paramètre statistiquement inexploitable.

**Tableau XIII :** La survie globale par type de chirurgie (ouverte contre laparoscopique)

La survie	Chirurgie ouverte	Chirurgie laparoscopique
2ans	88%	100%
5ans	48%	



**Figure 34:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par type de dérivation urinaire

Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les patients ayant eu une dérivation de type urétérostomie cutané et les patients ayant eu le Bricker et la néo vessie.

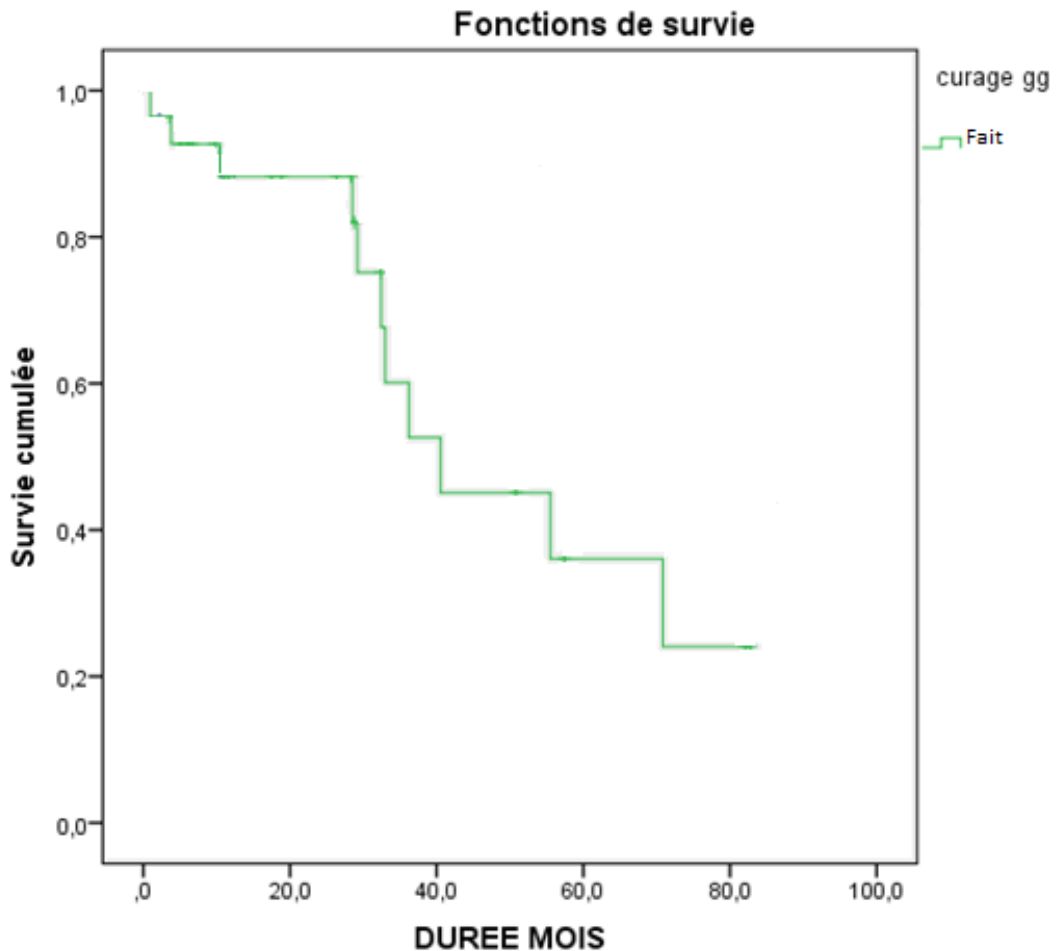
- La survie globale chez les patients avec urétérostomie cutanée à 2 ans est de 88% et à 5 ans de 38%.
- Alors pour la survie globale chez les patients avec Bricker à 2 ans est de 92% et à 5 ans de 50%.

**Tableau XIV : La survie globale par dérivation urinaire**

La survie globale	Urétérostomie cutanée	Le Bricker
2ans	88%	92%
5ans	38%	50%

Donc on note qu'on a une amélioration de survie globale chez les patients avec Bricker.

- Les patients qui avaient eu une néovessie étaient très peu nombreux (2 patients) rendant ce paramètre statistiquement inexploitable.

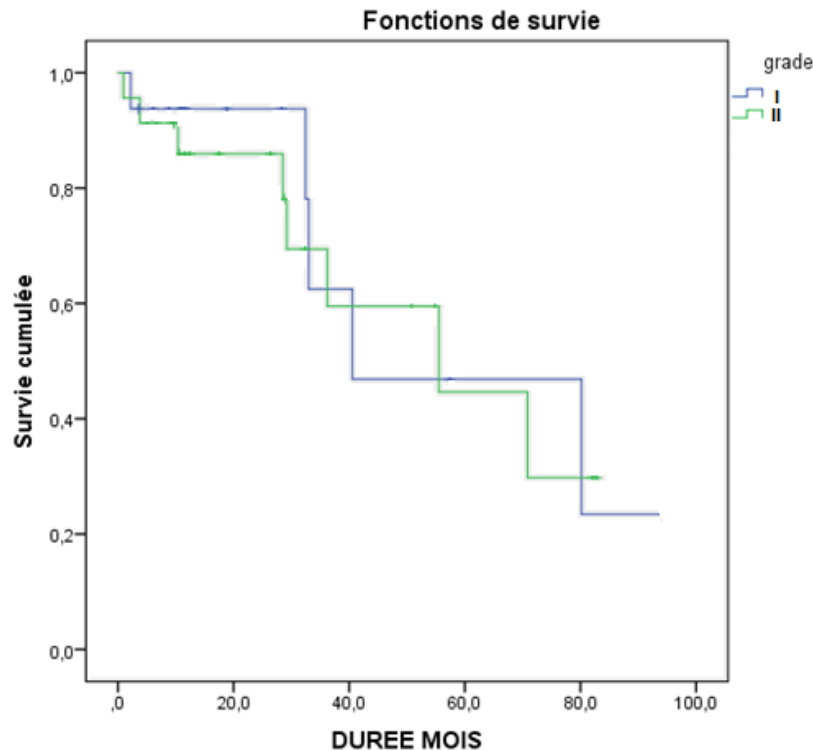


**Figure 35:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par curage ganglionnaire

La survie globale à 2 ans chez les patients qui avaient bénéficié d'un curage ganglionnaire était de 88% et à 5 ans elle était de 52%.

Cependant la médiane de survie globale des patients qui ont eu un curage ganglionnaire était de 35 mois.

On a dans notre étude seulement 5 patients n'ayant pas bénéficié d'un curage ganglionnaire rendant ce paramètre statistiquement inexploitable.



**Figure 36:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par grade des complications selon l'échelle de Clavien-Dindo

Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été constaté entre les patients ayant eu des complications de grade I selon l'échelle de Clavien-Dindo et les patients de grade II.

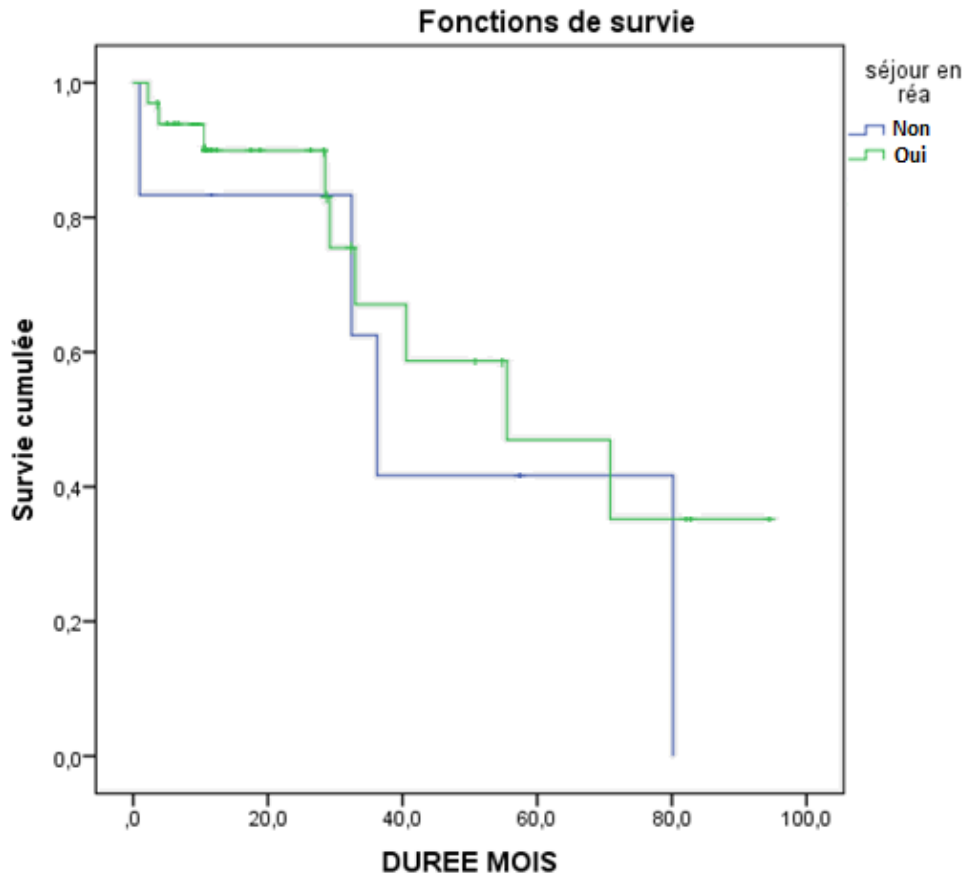
Par ailleurs, la survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une complication de grade I était de 92% et à 5 ans de 48%.

Alors que la survie globale à 2 ans chez les patients ayant eu une complication de grade II était de 85% et à 5 ans de 42%.

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

La survie globale	Grade I	Grade II
2 ans	92%	85%
5 ans	48%	42%

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



**Figure 37:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par séjour en réanimation

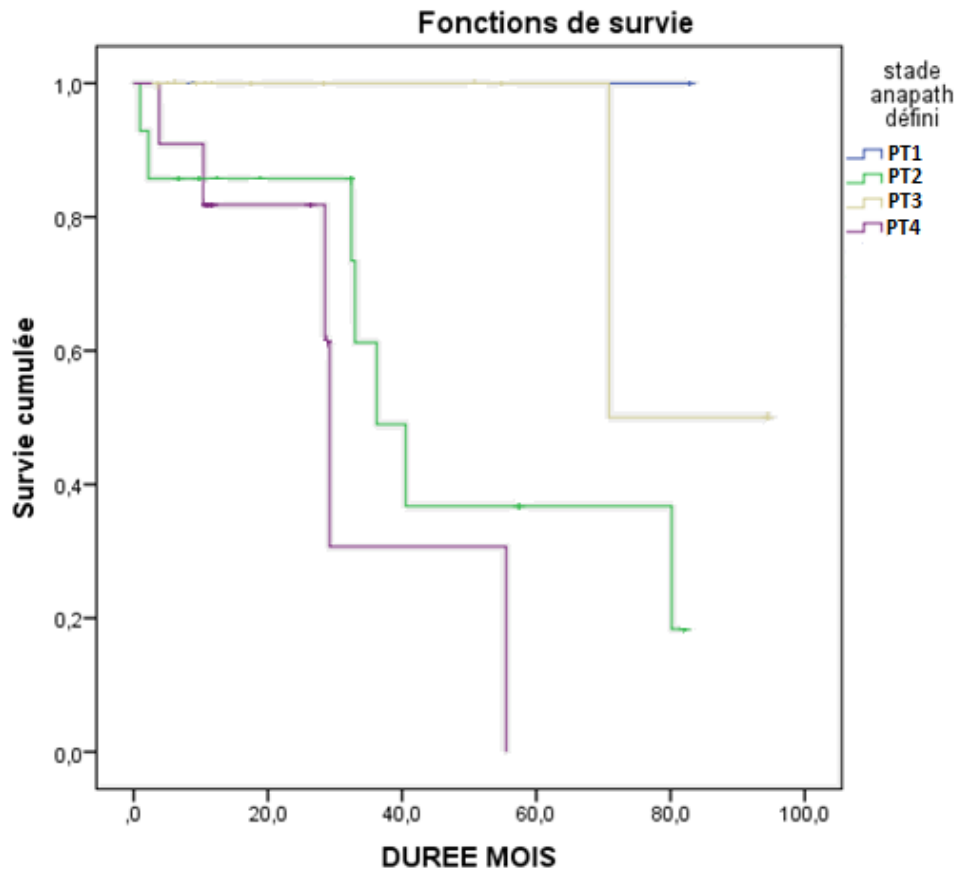
Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les patients qui avaient bénéficié d'un séjour en réanimation et ceux qui n'avaient pas eu le transit en réanimation.

La survie globale à 2 ans chez les patients bénéficié d'un séjour en réanimation était de 90% et à 5 ans de 48%.

Alors que la survie globale à 2 ans chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un séjour en réanimation était de 82% et à 5 ans de 41%.

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

La survie globale	Séjour en réanimation	Pas de séjour en réanimation
2ans	90%	82%
5ans	48%	41%



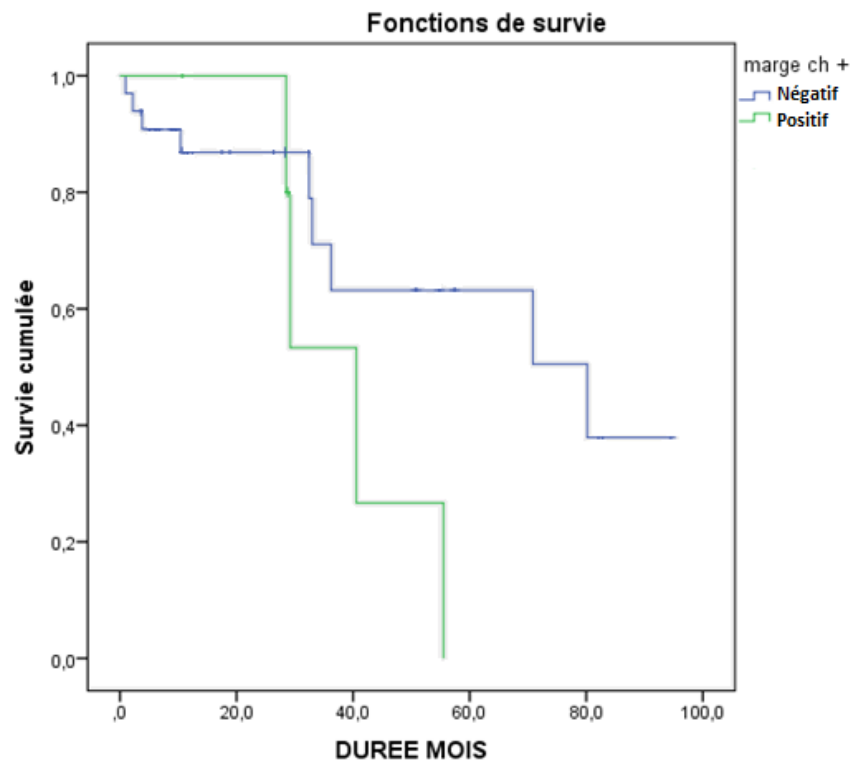
**Figure 38:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale par stade pT (sur la pièce de cystectomie radicale)

Une différence significative ( $p=0,0001$ ) a été observée en comparant les taux de survie globale des différents stades pT de la pièce de cystectomie.

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

Stade anatomopathologique définitif	Survie globale à 2 ans	Survie globale à 5 ans
PT1	100%	100%
PT2	85%	46%
PT3	100%	100%
PT4	81%	0%

la survie à cinq ans pour l'échantillon global des patients avec les tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésicale ( $pT \leq pT2$ ) a été évalué à 73%, cependant, le taux de survie pour les tumeurs infiltrant le muscle ( $pT > pT2$ ) était de 50%.



**Figure 39:** courbe Kaplan–Meier pour la survie globale  
Par marge chirurgicale

Une différence non significative de survie globale à 2 ans (selon le test de Log Rank) a été relevée entre les patients avec une marge chirurgicale positive et les patients avec une marge chirurgicale négative.

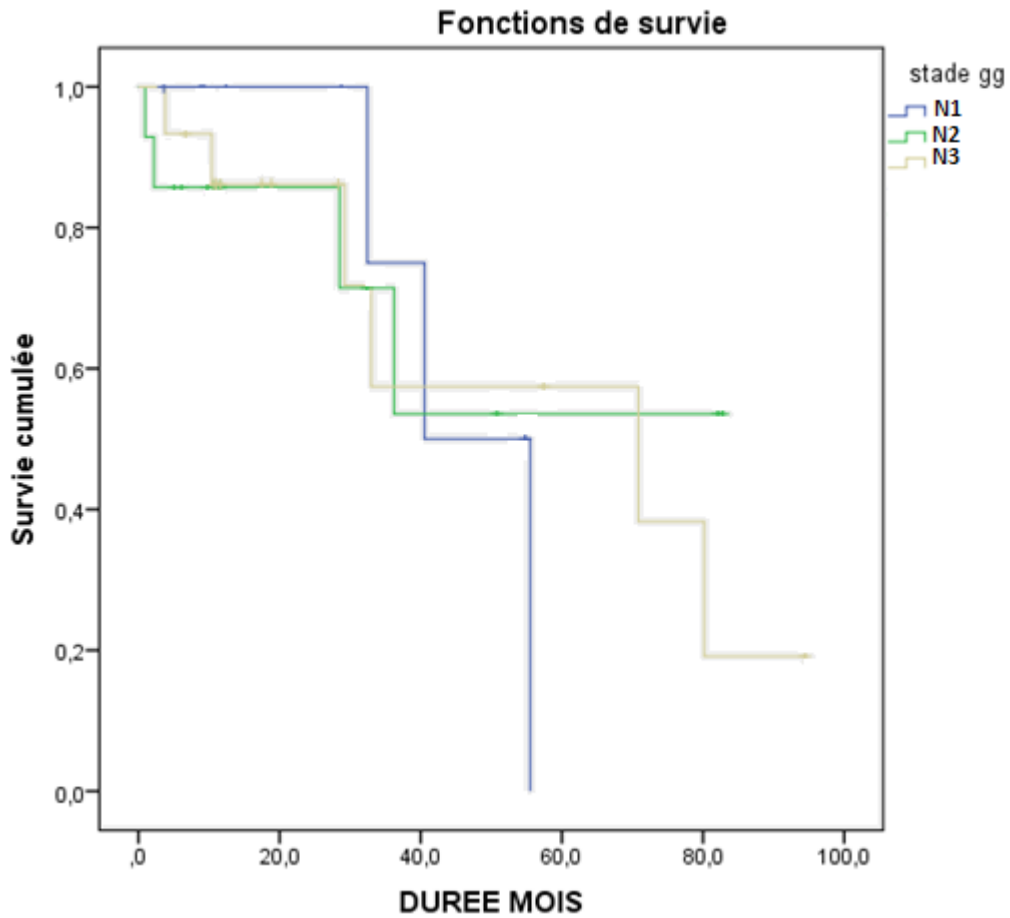
Les 6 patients ayant eu une marge chirurgicale positive avaient une survie globale à 2 ans de 100% et à 5 ans de 0% .

Alors pour la survie globale à 2ans chez les patients avec une marge chirurgicale négative étaient de 85% et à 5 ans de 62%.

**Tableau XVIII :** La survie globale par marge chirurgicale

La survie globale	Marge chirurgicale positive	Marge chirurgicale négative
2 ans	100%	85%
5 ans	0%	62%

Par conséquent la marge chirurgicale positive constitue un facteur prédictif d’une survie globale très réduite.

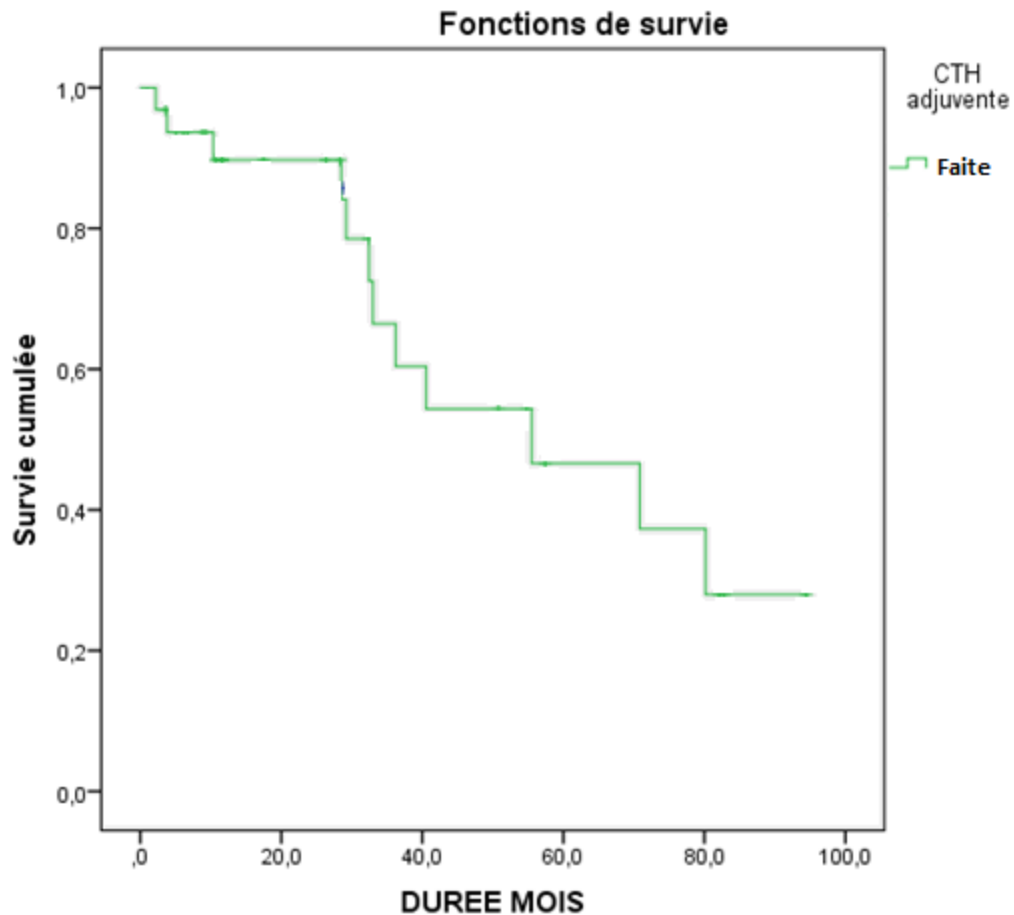


**Figure 40 :** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par stade ganglionnaire N

Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les différents stade ganglionnaire N:

**Tableau XIX: La survie globale par stade ganglionnaire(N)**

Stade ganglionnaire	Survie globale à 2 ans	Survie globale à 5 ans
N1	100%	0%
N2	85%	55%
N3	85%	58%

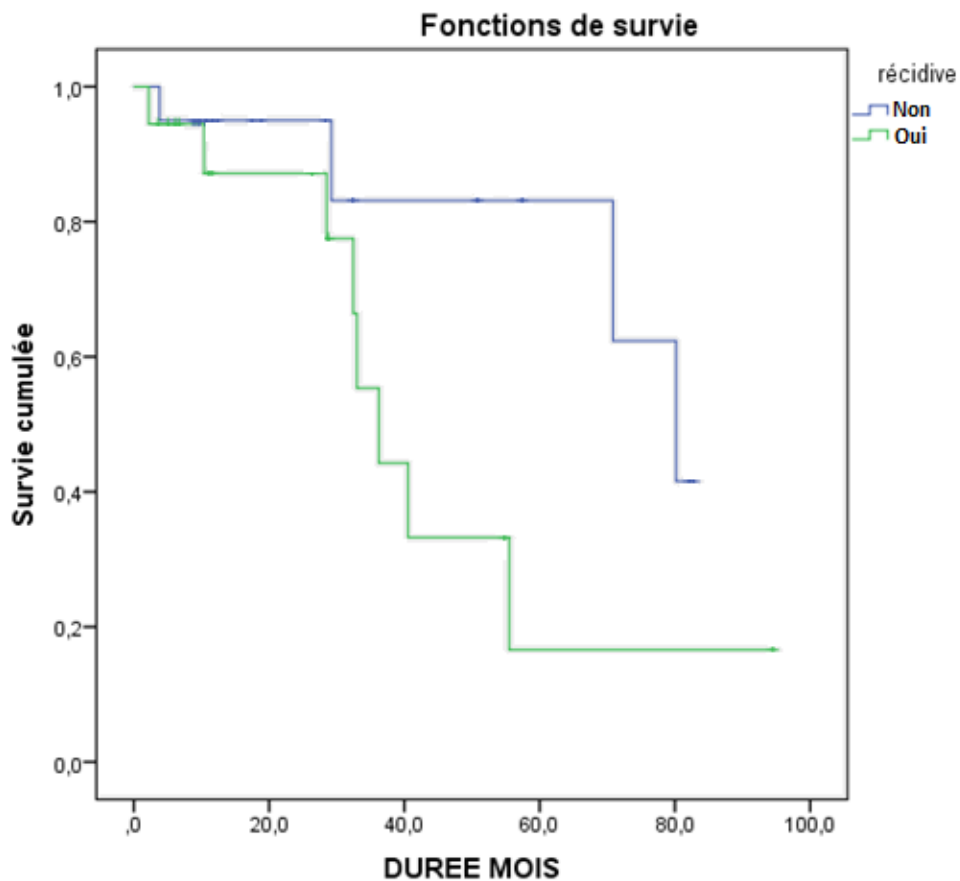


**Figure 41:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par chimiothérapie adjuvante

Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie adjuvante et les patients n'ayant pas bénéficié.

La survie globale à 2 ans chez les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie adjuvante était de 90% et à 5 ans de 45%.

Dans notre série on a seulement 5 patients n'ayant pas eu une chimiothérapie adjuvante.



**Figure 42:** courbe Kaplan-Meier pour la survie globale  
Par récurrence locale et à distance

Une différence significative de survie globale (selon le test de Log Rank) avec ( $P=0,04$ ) a été mise en évidence entre les patients ayant une récurrence et ceux ne l'ayant pas eu.

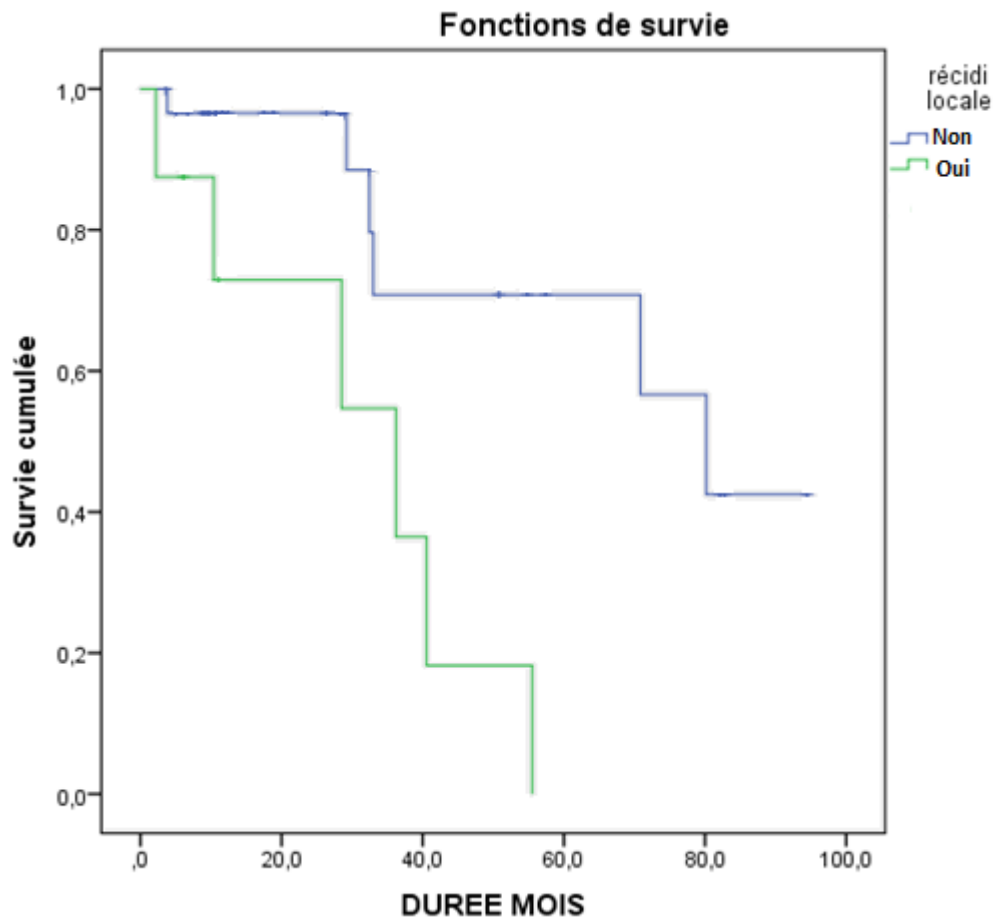
La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une récurrence était de 88% et à 5ans de 18%.

Alors la survie globale chez les patients sans récurrence à 2 ans était de 95% et à 5 ans de 82%.

**Tableau XX: La survie globale par récurrence**

La survie globale	Avec récurrence	Sans récurrence
2 ans	88%	95%
5 ans	18%	82%

Donc la récurrence diminue la survie globale chez nos patients.



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

Une différence significative ( $p=0,003$ ) a été observée en cas de récidence locale.

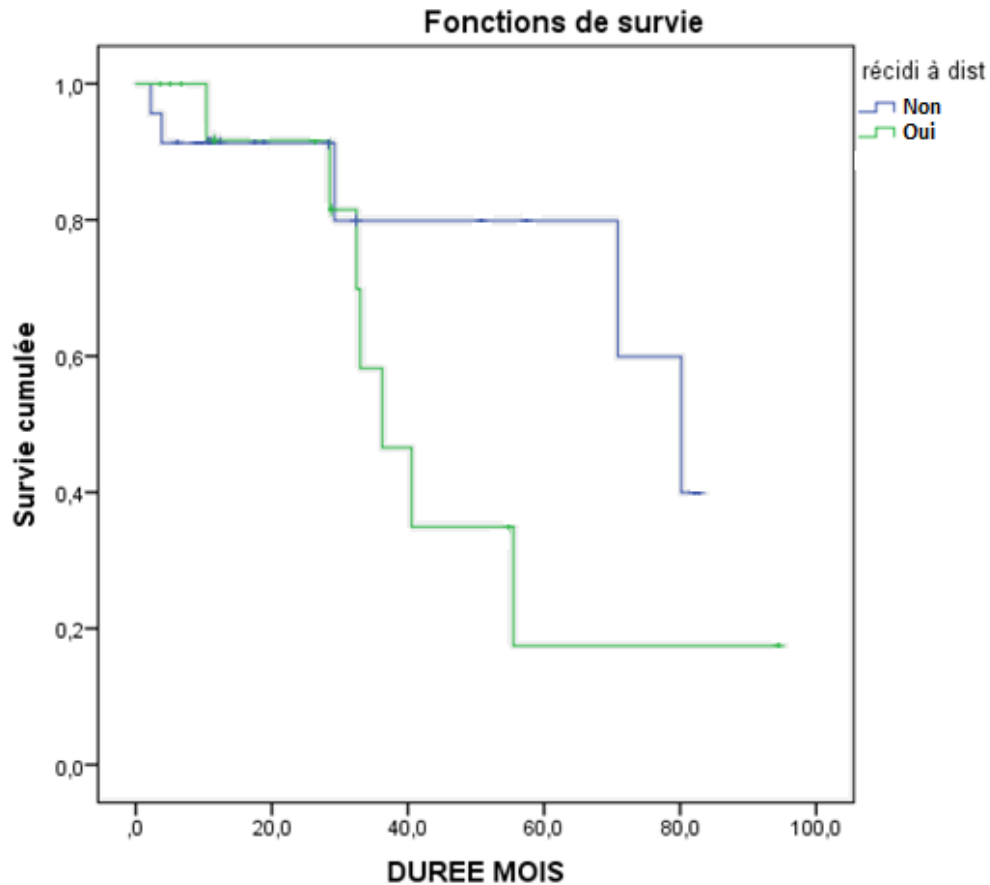
La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une récidence locale est de 72% et à 5ans de 0%.

Alors la survie globale chez les patients sans récidence locale à 2 ans était de 98% et à 5 ans de 70%.

Avec une survie médiane chez les patients ayant eu une récidence locale de 34 mois.

**Tableau XXI: La survie globale par récidence locale**

Récidive local	Survie globale à 2 ans	Survie globale à 5 ans
Oui	72%	0%
Non	98%	70%



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

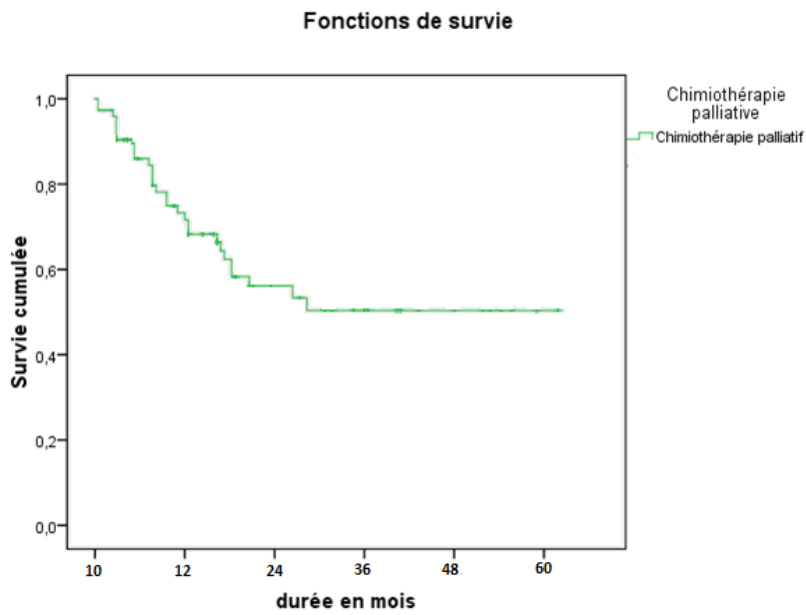
Une différence non significative de survie globale (selon le test de Log Rank) a été mise en évidence entre les patients ayant une récidence à distance et les patients n'ayant pas de récidence à distance.

La survie globale à 2ans chez les patients ayant eu une récidence à distance était de 90% et à 5ans de 15%.

Alors la survie globale chez les patients sans récidence à distance à 2 ans était de 90% et à 5 ans de 80%.

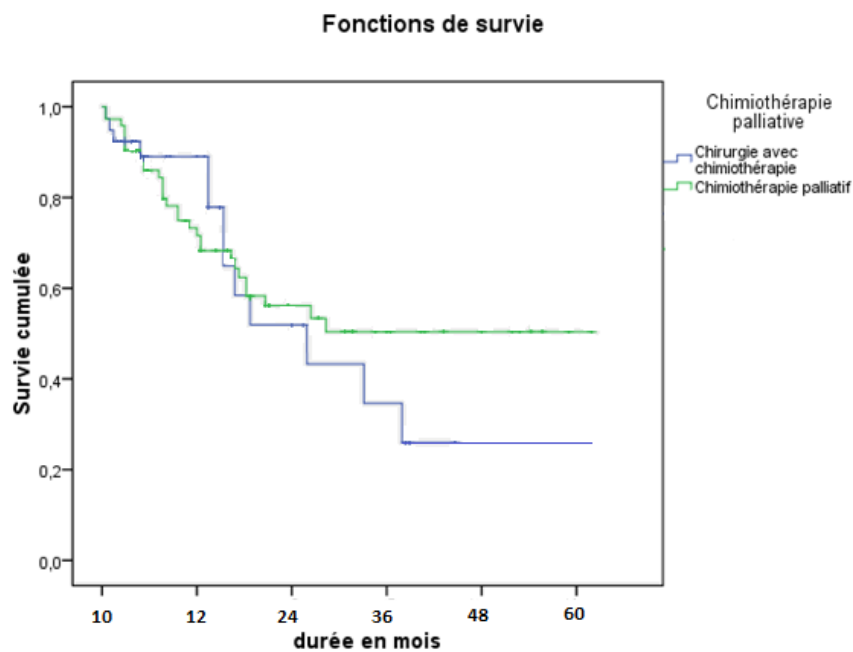
**Tableau XXII :La survie globale par récidence à distance**

Récidence à distance	Survie globale à 2 ans	Survie globale à 5 ans
Oui	90%	15%
Non	90%	80%



Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de Chimiothérapie palliative, selon le test de LOG Rank est significative  $P=0,005$ .

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



Une différence significative ( $p=0,0015$ ) en terme de survie globale a été observée chez les patients ayant eu une chimiothérapie seule et les patients ayant eu une chimiothérapie associée à la chirurgie.

Donc on note une survie globale meilleure dans les 2 premières années chez les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie associée à la chirurgie mais par contre à 5 ans la survie globale était meilleure chez les patients ayant bénéficiés seulement d'une chimiothérapie palliative.

La survie médiane chez les patients ayant bénéficiés de la chirurgie était de 18 mois contre 26 mois chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

**Tableau XXIII : résumé de notre travail**

Chimiothérapie palliative	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N :	Pourcentage :
Chirurgie avec chimiothérapie	40	13	16	40%
Chimiothérapie palliatif	73	29	35	48%
Global	113	42	51	45,13%

# *DISCUSSION*



## **I. Etude épidémiologique**

### **1. Incidence et mortalité**

Au Maroc le cancer de la vessie compte 7 à 8,6% de tous les cas de cancers. C'est le 4<sup>ème</sup> cancer chez l'homme et le 2<sup>ème</sup> cancer urologique. Le carcinome urothélial représente 82,4% des cas. [1]

Dans le monde, le cancer de la vessie est le 11<sup>ème</sup> cancer le plus souvent diagnostiqué.

On compte 275000 cas diagnostiqués avec 108000 décès chaque année.

L'incidence du cancer de la vessie et les taux de mortalité varient d'un pays à l'autre

A cause des différents facteurs de risque, la prise en charge rapide, et la disponibilité des traitements.

Le cancer de la vessie est diagnostiqué le plus souvent à un stade non infiltrant le muscle. Seulement 20% des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrants, et 5% cancers sont d'emblée métastatiques.

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

#### **2.1. Sexe**

La prédominance masculine retrouvée dans notre série correspond aux données de la littérature occidentale où le sexe ratio se situe aux alentours de 4 [14,15]. Ceci est en partie en rapport avec la forte exposition de la population masculine au tabagisme et aux produits professionnels liés à la genèse des cancers de vessie [19,20,21].

Néanmoins, notre série compte un sexe ratio de 7 qui est largement supérieur à celui des séries occidentales en raison d'un moindre tabagisme féminin dans notre pays notamment dans la région couverte par notre formation et éventuellement d'une hésitation à consulter chez la femme notamment en milieu rural. Le sexe ratio retrouvé dans la série marocaine de Benchekroune [16] est de 7,3.

Des études récentes qui tentent d'expliquer cette disparité entre les 2 sexes révèlent des particularités du cancer de vessie chez la femme [24] :

- Il apparaît à un âge plus avancé que l'homme.
- Il est plus souvent d'emblée infiltrant
- La mortalité et la récurrence sont plus fréquentes quand la femme est atteinte.
- Il serait hormono-dépendant avec un effet protecteur des hormones féminines contre la survenue et la progression de la maladie.

## **2.2. Age**

L'âge moyen lors de la cystectomie dans notre série est de 62 ans, celui de Benckroune est de 59 ans. La population de patients dans les 2 séries Marocaines est légèrement plus jeune que celle de la littérature occidentale qui varie de 65 à 69 ans [22,23,14,17]. La moyenne d'âge de la série Egyptienne de Ghoneim est de 48 ans, vu le contexte de bilharziose endémique [18].

## **3. Facteur de risque :**

L'exposition professionnelle notamment aux amines aromatiques est le premier à être reconnu comme facteur de risque du cancer de vessie, le tabagisme est le plus important, les autres facteurs confirmés à ce jour sont les infections urinaires chroniques, la bilharziose, la radiothérapie pelvienne et le cyclophosphamide. D'autres sont retrouvés et sont en cours d'évaluation : Le déficit immunitaire, le papilloma virus (HPV), la ménopause précoce, des adjuvants alimentaires (inversement une alimentation riche en fruits et légumes prévient de ce cancer) la phénacétine ou bien les sucres artificiels comme la saccharine ou le cyclamate mais leur rôle exact n'a pas encore été démontré. Et enfin il existe une forme familiale de cancer de vessie mais qui est rare [24,19,20].

La genèse du carcinome de vessie est en fait due, comme beaucoup d'autres cancers, à des mutations génétiques. Une des mutations génétiques les plus fréquemment retrouvées en oncologie est la mutation du gène p53 porté sur le chromosome 17 [26].

A propos du tabagisme [25] :

- Il multiplie le risque du cancer de vessie par 2 à 4.
- 30 à 50% des cancers de vessie sont dus au tabac.
- Sa latence est de 20 à 30 ans.
- Le risque dépend du nombre de cigarettes par jour mais surtout de la durée.
- Le sevrage réduit immédiatement le risque pour atteindre le risque habituel au bout de 20 à 30 ans.

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

## II. Paraclinique

### 1. Examen biologique :

#### 1.1. Bilan à visée diagnostique:

- **ECBU** : qui doit être demandé avant toute exploration endoscopique à la recherche d'une hématurie microscopique. Il a été réalisé chez tous nos patients.
- **Cytologie urinaire** : qui est à l'heure actuelle, un examen de routine, surtout dans le cadre de suivi des tumeurs de vessie. Il s'agit de l'examen cytologique du sédiment urinaire soit à partir d'urines émises par le patient ou à partir de lavages vésicaux. Cet examen met en évidence l'existence de cellules tumorales. Son intérêt est majeur dans la détection des CIS.

**Dans notre série** La cytologie n'a nullement été faite dans notre série ; elle demeure souvent positive.

#### 1.2. Bilan de retentissement:

**NFS:** à la recherche d'une anémie. Elle a été réalisée chez tous nos patients.

**Fonction rénale :** pour voir le retentissement sur le haut appareil.

## 2. Echographie

L'échographie a une sensibilité de 72 à 95 % pour les tumeurs de type polypoïde  $\geq 5$  mm, contre 20 % pour les tumeurs  $< 5$  mm [29]. Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, une échographie négative n'élimine pas le diagnostic. Une imagerie en coupe (tomodensitométrie ou IRM) couplée à une cystoscopie sera alors réalisée.

**Dans notre série** L'échographie a été réalisée chez tous nos patients, elle a pu révéler la tumeur chez 100 % des patients.

Elle Permet aussi de rechercher un retentissement sur le haut appareil urinaire, qui lorsqu'il existe, est en faveur d'une tumeur de vessie infiltrante ; ainsi que d'autre localisation secondaire notamment hépatique [27].

Apport de l'échographie dans la détection des métastases ganglionnaires :

Elle a l'avantage de sa disponibilité, un cout faible, mais sa sensibilité globale est très faible, d'environ 33% [27].

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

L'aspect pathognomonique est celui d'une ou de plusieurs masses rondes plutôt qu'ovales, supplémentaires, échogènes à hypoéchogènes, entourant les structures vasculaires avec une compression extrinsèque variable [28].

## 3. Cystoscopie associée à la RTUV :

### 3.1. Cystoscopie :

L'évaluation cystoscopique est un élément principal et indispensable au diagnostic de tout patient suspect de tumeur vésicale. Cet examen peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale ; mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile.(32)

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

Une cartographie vésicale doit être effectuée précisant le nombre, la taille, la localisation, l'aspect de la tumeur. L'ensemble de la muqueuse est examiné à la recherche de zones rougeâtres oedématisées pouvant correspondre à des zones de dysplasie ou de CIS associés. (33)



**Figure 47** : image de cystoscopie d'une tumeur vésicale végétante

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

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

C'est une intervention endoscopique nécessitant:

- Une antibioprophylaxie.
- Une anesthésie loco régionale ou générale.

Elle doit comporter:

- Une cytologie urinaire.
- Une résection si possible complète pour les tumeurs T2a-b de moins de 3 cm.
- Une différenciation des copeaux par tumeur, et pour chacune d'elle des copeaux superficiels et profonds.
- Une recherche de CIS associé.
- Une cartographie vésicale chez la femme et de l'urètre prostatique chez l'homme en cas d'entérocystoplastie envisageable.

- Une surveillance post opératoire attentive pour dépister le plus rapidement. une complication telle une hémorragie, une perforation vésicale ou une sténose de l'orifice urétérale avec dilatation urétéro pyélo calicelle est envisageable.

A noter que les éléments prédictifs d'une infiltration du muscle vésical sont: l'aspect sessile de la tumeur, une forme non papillaire, et une taille supérieure ou égale a 1 cm.(34)

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une RTUV avec une prédominance du stade tumoral T2 (84.95%).

### **III. Bilan d'extension**

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

Les touchers pelviens permettent d'évaluer le degré d'extension péri vésicale et d'apprécier la mobilité de la tumeur par rapport aux organes de voisinage, mais cette évaluation clinique présente un pourcentage d'erreur de 25 à 50% comparé aux résultats anatomopathologiques [35].

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

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

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

Elle Permet aussi de rechercher un retentissement sur le haut appareil urinaire, qui lorsqu'il existe, est en faveur d'une tumeur de vessie infiltrante ; ainsi que d'autre localisation secondaire notamment hépatique [36].

Elle a l'avantage de sa disponibilité pour un cout faible, mais sa sensibilité globale est très faible, d'environ 33% [36].

Elle explore mieux le rétropéritoine chez les patients minces après compression de l'abdomen par la sonde, en revanche l'analyse de la cavité pelvienne est peu performante, quel que soit le morphotype.

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

L'aspect pathognomonique est celui d'une ou de plusieurs masses rondes plutôt qu'ovales, supplémentaires, échogènes à hypoéchogènes, entourant les structures vasculaires avec une compression extrinsèque variable [37].

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

La tomodensitométrie assistée par ordinateur (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à contraste élevé sont recommandées pour mettre en évidence une maladie localement avancée et des métastases à distance, la TDM étant préférée pour diagnostiquer les métastases pulmonaires. Dans la classification ganglionnaire, les deux techniques ont montré des résultats similaires avec une sensibilité allant de 48% à 87% [[39], [38]].

Ces techniques sont basées sur la taille et la forme de ganglion élargie.

Actuellement, les ganglions pelviens > 8 mm et les ganglions abdominaux > 10 mm sont considérés comme pathologiques. Leur précision est entravée par l'incapacité de détecter les métastases dans les ganglions lymphatiques normaux ou minimalement hypertrophiés.

### **a. TDM**

La TDM est un examen couramment réalisé pour le bilan d'extension de la tumeur.

Il apprécie les adénopathies pelviennes et les métastases à distance ainsi que l'extension locale : infiltration de la graisse péri-vésicale et l'envahissement prostatique.

L'examen TDM est supérieur, dans l'évaluation tumorale par rapport à l'examen clinique, surtout pour les stades avancés, mais également pour évaluer l'extension extra-vésicale.

La fiabilité globale de la TDM, comparativement au stade pathologique après cystectomie, est variable dans la littérature, allant de 32,3% à 85% [40].

Dans notre série, la TDM a été réalisée chez 76,11% patients.

*a.1. Apport de la TDM dans la détection des métastases ganglionnaires :*

L'atteinte ganglionnaire est fortement corrélée au degré d'infiltration pariétale.

Le scanner est indiqué dans la recherche de ganglions métastatiques. Ces adénopathies sont à rechercher au niveau des chaînes ganglionnaires iliaques externes, obturatrices, iliaques internes, iliaques primitives, lombo-aortiques et du promontoire.

Leur mise en évidence nécessite une injection massive de produit de contraste. La TDM met en évidence des adénopathies sous forme de masses supérieures ou égales à 1 cm dans leur plus petit axe, arrondies ou ovalaires, voire polycycliques si elles sont volumineuses [41].

Des faux positifs peuvent s'observer devant l'asymétrie des structures vasculaires, présents chez un tiers des adultes [41].

Ceci s'explique par le fait que la TDM ne fournit qu'une approche morphologique, le diagnostic étant basé sur la taille. Elle ne donne pas d'information sur l'architecture interne du ganglion. La caractérisation tissulaire est impossible.

En effet, aucun critère ne permet de distinguer une adénopathie inflammatoire d'une adénopathie métastatique en TDM; les seuls signes d'anormalité sont morphologiques basés sur la taille et l'asymétrie.

En routine on considère qu'un ganglion ovalaire, homogène, avec un diamètre de 3 à 10 mm est normal alors qu'un ganglion pelvien est suspect au-delà de 8 mm [42].

Certaines études ont affiné cette appréciation de taille en fonction du territoire anatomique, les ganglions iliaques communs étant les plus gros ( $\leq 10$  mm), suivis par les iliaques externes et obturateurs ( $\leq 8$  mm) et les ganglions iliaques internes ( $\leq 7$  mm) [37].

L'acquisition rapide des images au moment du passage du bolus permet de différencier les vaisseaux des opacifications digestives chez le sujet maigre [40].

#### **b. IRM**

L'IRM est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé.

Le scanner a démontré son insuffisance pour déterminer l'extension locale des TVIM et en particulier l'extension microscopique à la graisse périvésicale [43]. L'IRM semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19 % en moyenne) [44]. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale [45].

Toutes les séries publiées ont montré une amélioration des performances diagnostiques pour la détection des métastases ganglionnaires en utilisant la lympho-IRM, avec des sensibilités et spécificités de 94% et 85% .Pour les ganglions de 5 à 10 mm, la sensibilité rapportée pour la lympho-IRM est de 96,4% et la spécificité de 97,8% [41].

Ces résultats particulièrement spectaculaires de la lympho-IRM tiennent à des facteurs techniques optimisés sur une machine de dernière génération, avec lesquelles de micrométastase de 2mm de diamètre ont pu être mises en évidence [41].

C'est un examen qui permet d'adapter des plans de coupe à la morphologie de la vessie pour explorer les tumeurs du dôme ou de la base et les organes de voisinage.

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

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

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

### **2.3. Apport de la tomographie par émission de positrons dans la détection des métastases ganglionnaires et à distance**

Le PET Scann avec injection intra veineuse de 2-El 8F]-2-désoxy-D-glucose (FDG) est une technique d'imagerie métabolique qui étudie la fixation de cet analogue radioactif du glucose au sein des cellules tumorales dont le métabolisme glucidique est augmenté par rapport aux tissus sains.

IL permet de distinguer les adénopathies métastatiques, car elles fixent plus de glucose radioactif. Les limites de détection étant de 0,9 cm.[46]

La sensibilité (< 70 %) et la spécificité (> 85 %), meilleures que celles de l'imagerie classique, encouragent à poursuivre les études.

L'introduction de l'imagerie fonctionnelle plus avancée, comme la tomographie par émission de positrons semble permettre une meilleure identification de l'étendue réelle de la maladie et éventuellement l'identification d'une réponse précoce au chimiothérapie à base de cisplatine [39], [47] , [48]. Malgré des résultats prometteurs, les données sont insuffisantes pour recommander de telles modalités d'imagerie [39].

Aussi le PET Scann dans notre série n'a été jamais demandé .

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

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

**Dans notre série**, la scintigraphie osseuse a été demandée chez 37,19% des patients.

Le scanner n'a été jamais demandé

## IV. Traitement

### 1. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectifs [52] :

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

La dernière méta-analyse publiée portant sur 3 285 patients dans 15 études randomisées confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante quel que soit le stade initial de la TVIM, pour un protocole à base de cisplatine(CDDP) [53].

Le MVAC ou le MVAC HD (intensifié) sont les deux protocoles référencés dans cette indication. [3]

Le nombre de cycles de chimiothérapie optimal n'a jamais été déterminé précisément, et varie de quatre à six cycles pour le protocole MVAC HD et de trois à quatre cycles pour le MVAC. Il n'existe pas encore de biomarqueur prédictif de la chimiosensibilité de la tumeur.

Le protocole GC n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif, il est à l'étude dans le protocole national VESPER, mais ne peut être à ce jour recommandé hors essai thérapeutique. Le carboplatine n'a jamais fait la preuve de son intérêt ou de son équivalence au CDDP dans cette indication. [3]

La chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues à base de sels de platine, avec une fonction rénale satisfaisante (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min) et un bon état général (PS < 2) .

Dans le cas de patients dits « *unfit* » pour une chimiothérapie néo-adjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée.[3]

Les objectifs de la CNA sont de prolonger la survie, avec une diminution de mortalité spécifique de 16 %, un gain de survie globale de 5 à 6 % à 10 ans [50]. Son bénéfice sur la survie est inférieur aux attentes [51], il faut donc le mettre en balance avec une toxicité significative et un allongement du délai opératoire exposant au risque de progression tumorale. Bien qu'elle soit recommandée par la plupart des sociétés d'oncologie médicale ou d'urologie, la CNA est sous-prescrite, principalement en raison de la crainte de retarder l'intervention ou de provoquer une toxicité grave.

La plus grande série a été publiée par **Zargar-Shoshtari et al.** [155] dans laquelle 304 patients ont reçu une CHT d'induction.

Le taux de réponse pathologique complète dans les échantillons de ganglion lymphatique et de vessie était de 14,5%.

Cette réponse pathologique complète, le nombre de ganglion lymphatique retirés ( $\geq 15$ ), les marges chirurgicales des tissus mous négatifs et la CHT à base de cisplatine étaient indépendamment associés à une meilleure survie globale.

Cependant ils ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie globale entre les patients avec N1 et ceux avec N2 ou N3. De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine et le cisplatine, et la gemcitabine et le cisplatine.

Pour notre série la chimiothérapie n'a été faite que chez 6 patients ce qui rend ce paramètre statistiquement inexploitable pour étudier la survie chez ces patients.

## **2. Chirurgie**

En cas de métastases prouvées au moment du bilan d'extension d'une tumeur urothéliale extirpable, les recommandations de l'AFU [68] et de l'EAU [69] préconisent de ne pas réaliser d'exérèse de l'organe primitivement atteint, le plus souvent la vessie. En effet, la cystectomie est un acte lourd et, dans la littérature, la médiane de survie de ces patients métastatiques ne

dépasse que rarement 1 an [70–71] ; il faut néanmoins espérer qu'avec les nouvelles drogues cette survie s'améliore.

À ce jour, il n'a jamais pu être mis en évidence de bénéfice, en termes de survie, à pratiquer l'exérèse de la tumeur initiale chez ces patients ayant une maladie déjà systémique [72].

**Dans notre série** la survie médiane médiane chez les patients bénéficiés de la chirurgie est de 18 mois contre 26 mois chez les patients bénéficié de la chimiothérapie palliative seul avec une différence significative (0,0015) .

Donc il y'a une dégradation de survie médiane chez les patients bénéficiés de la chirurgie peut être à cause de l'âge avancée des patients, altération de l'état général, aux complications post opératoire, ou carrement il est juste en rapport avec la perte de vue des patients d'une part et à la faible puissance de l'échantillon d'une autre part.

Néanmoins, la cystectomie peut être discutée dans 2 cas :

- en cas de patient très symptomatique ou susceptible de le devenir rapidement et ayant peu de localisations métastatiques. En effet l'évolution vers l'infiltration pelvienne qui entraîne des signes fonctionnels urinaires invalidants (urgenterie, impériosité, pollakiurie, brûlure...), des douleurs réfractaires aux antalgiques, des hématuries itératives peut justifier le recours à la cystectomie palliative. Ce geste lourd doit toujours être discuté en tenant compte des comorbidités du patient et de son état général.
- En cas de réponse à la chimiothérapie permettant d'espérer un contrôle systémique de la maladie. Récemment l'équipe du Johns Hopskins a rapporté son expérience sur une petite série de 7 patients ayant répondu complètement à la chimiothérapie, avec des résultats endemi-teinte : moins d'un patient sur deux est vivant sans récidence mais le recul est bon avec une médiane de survie nettement supérieure à celle attendue : 46,5 mois [73]. En l'absence de grande série sur l'intérêt de la cystectomie après réponse complète de la chimiothérapie chez des patients métastatiques, il est difficile de dégager une attitude recommandable. La place de la cystectomie et plus généralement de la chirurgie d'exérèse risque donc d'évoluer dans le futur avec de

plus en plus une approche qui sera « multimodale » [74, 75]. Il existe certainement une place pour une étude prospective sur l'intérêt de la cystectomie après réponse complète à la chimiothérapie.

À l'aide de la base des données nationale sur le cancer, **Seisen et coll.** [161] ont traité des résultats du traitement local chez 3753 patients ayant eu une chimiothérapie systémique combiné pour cancer de la vessie métastatique.

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

Les auteurs ont rapporté un bénéfice de survie significatif pour les patients ayant un traitement local de forte intensité (14,92 mois contre 9,95 mois,  $p < 0,001$ ).

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

**Dans notre série** la cystectomie radicale faite chez 40 patients dans un but d'améliorer la qualité de vie chez les patients très symptomatique (cystectomie de propreté ou de confort ) ou le bilan d'extension initiale ne détecte pas les micrométastase donc on les traite comme TVIM .

**Nieuwenhuijzen et al** [157] ont évalué les résultats de la chirurgie chez des patients atteints de métastases ganglionnaire prouvées histologiquement. Réponse complète et partielle après chimiothérapie étaient indépendamment associés à la survie spécifique.

Cette étude a démontré que le statut ganglionnaire après chimiothérapie était un prédicteur plus puissant que le stade de la tumeur locale.

Ganglion cliniquement négatifs après induction chimiothérapie sans réponse locale de la vessie ont été indépendamment associés à une meilleure survie.

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

En effet, l'effet indépendant de pN0 sur la survie globale a été confirmé par d'autres groupes [[156], [155], [160]].

**Meijer et al** [158] ont également rapporté une meilleure survie spécifique de cancer dans la réponse ganglionnaire isolée sans atteindre la signification statistique.

En fait, la réponse locale et ganglionnaire combinée a donnée un meilleur résultat par rapport à l'une ou l'autre réponse seule ( $p < 0,0001$ ).

Une étude récente a rapporté une survie spécifique du cancer cinq fois plus élevé chez les patients qui ont atteint pN0 par rapport aux patients atteints de pN + [160].

**Une série du Memorial Sloan Kettering Cancer Center** a montré que 92% des patients n'ayant pas subi de chirurgie après une réponse majeure au chimiothérapie sont morts de métastases, alors qu'un tiers des patients ayant obtenu une réponse complète au chimiothérapie et à la chirurgie avaient une survie à long terme [159].

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

En cas de tumeur T2 N0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot assisté en fonction de l'expérience du chirurgien [76].

En cas de tumeur T3 et/ou N1, la cystectomie parvoie ouverte reste standard ; les voies d'abord coelioscopique ou robot assistée peuvent être discutées de façon optionnelle après réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante [80].

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

Sur le plan carcinologique, les données de la littérature semblent en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord, même si l'on ne dispose pas à l'heure actuelle de données de suivi à long terme. Cependant, une sélection optimale des patients est souhaitable [76,77]. Dans tous les cas, les avantages et inconvénients doivent être discutés avec le patient et la voie d'abord ne doit en aucun cas pénaliser le choix de la dérivation urinaire.

**Chez l'homme :** Une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales est recommandée. La préservation de la coque prostatique n'est pas recommandée, en dehors de cas particuliers, car elle augmente le risque de récurrence [78].

Dans notre série, la cystoprostatectomie totale a été réalisée chez 36 patients.

**Chez la femme :** Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée [80]. Chez la femme jeune et non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure [79].

Dans notre étude seulement 4 patientes qui ont été bénéficiées de la pelvectomie antérieure.

**Pour l'urètre :** Une urétrectomie complémentaire est recommandée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme. Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée.

## **2.2. Le curage ganglionnaire**

Le curage ganglionnaire lors de la cystectomie est un point capital pour définir le stade tumoral, et donc le pronostic.

Le statut ganglionnaire peut de plus influencer le choix des traitements complémentaires adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie). Son impact potentiel sur le plan thérapeutique peut aussi être discuté.

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

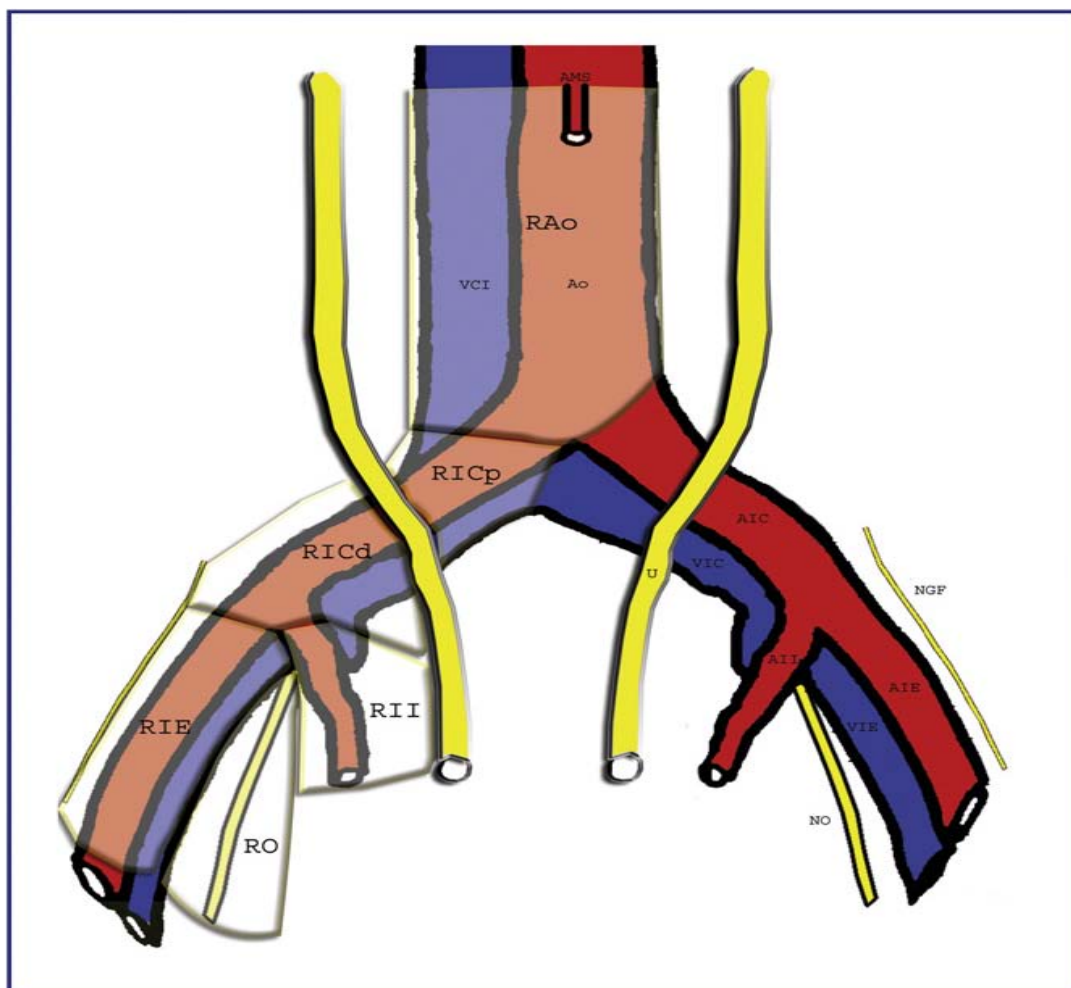
Il semble que près de 26% des patients nécessitant une cystectomie sont susceptibles de présenter un envahissement ganglionnaire [102].

La définition des différents types de curage est variable [103—105]. Pour ce travail, la définition classique suivante a été utilisée :

- le curage simple comprend la région obturatrice (RO).

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

Certains auteurs ont considéré que le curage étendu devait être systématique et l'ont donc appelé standard, réservant le curage limité aux curages moins étendus et le curage étendu aux curages s'étendant au-dessus du croisement des uretères [103,104].



**Figure 48:** Limites anatomiques du curage des tumeurs de vessie.

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

Différents auteurs ont recommandé la réalisation d'un curage étendu. Le nombre de ganglions lymphatiques prélevés était très variable et la mesure du nombre de ganglions retirés n'était qu'une estimation de l'étendue du curage [106]. Une comparaison du curage limité au curage étendu a montré que le curage étendu était associé à un meilleur pronostic en cas de tumeur localisée, de tumeur non localisée et/ou d'adénopathies positives.

Leissner [108], a réalisé une cartographie de l'envahissement ganglionnaire lors de curages extensifs et a retrouvés 60% d'envahissement ganglionnaire en dehors de l'aire ilioobturatrice, avec 8% d'envahissement au niveau présacré et 16% au-dessus de la bifurcation aortique. Dans cette même étude, parmi les patients ayant un envahissement ganglionnaire au dessus de la bifurcation iliaque, 57% avaient également un envahissement ganglionnaire au niveau des vaisseaux iliaques communs ou présacrés et 31% au-dessus de la bifurcation aortique [107].

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

Dans notre étude a été limité dans la majorité des cas 94,28% , étendu dans 2,8% et standards dans 2,8%.

### **2.3. Les dérivations urinaires**

Après cystectomie, le drainage des urines s'impose par des dérivations urinaires. D'un point de vue anatomique, trois alternatives sont actuellement utilisées après une cystectomie:

- à la paroi abdominale (urétérocutanéostomie), ou au travers d'un segment digestif réalisant un réservoir non continent (urétérostomies cutanées transiléales (Bricker) ou colique), ou continente (poche d'Indiana ou poche de Kock);
- à l'urètre, qui comprend diverses formes de poches gastro-intestinales attachées à l'urètre en tant que continent, la dérivation urinaire orthotopique (néo-vessie, substitution de la vessie orthotopique);
- les dérivations recto-sigmoïdiennes, telles que l'urétéro- (iléo-) rectostomie.

En cas de cystectomie palliative ou (de propreté), l'exérèse est associée soit à une dérivation transiléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées seulement [3].

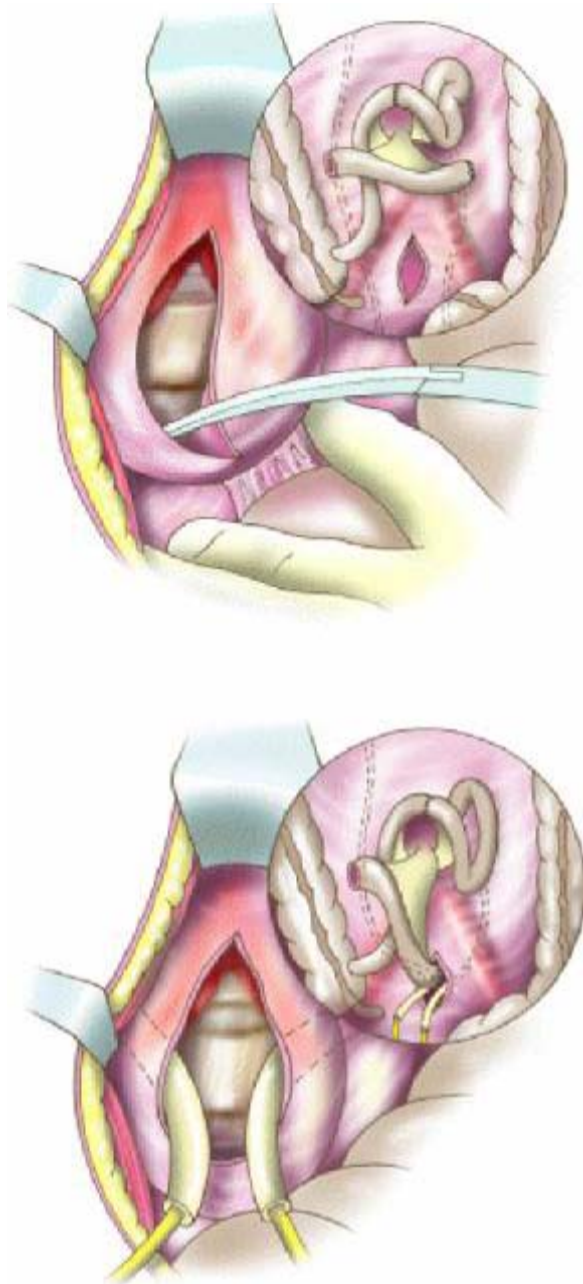
**a. Urétérocutanéostomie :**

Il s'agit de l'abouchement direct des uretères à la peau, elle représente la forme la plus simple de dérivation cutanée. Le temps opératoire, le taux de complications, le séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation sont plus faibles chez les patients traités par urétérocutanéostomie que chez ceux traités par voie iléale [54]. Par conséquent, chez les patients plus âgés, ou autrement compromis, qui ont besoin d'une dérivation, l'urétérocutanéostomie est la procédure préférée [55,56]. Parmi les complications les plus fréquentes, on note la sténose de l'uretère au niveau de la peau et les infections urinaires ascendantes.

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

Il s'agit une technique de dérivation externe non continente, il constitue le mode de dérivation urinaire recommandé. Il consiste à drainer les urines par une stomie abdominale à travers d'un conduit iléal. Il est toujours une option établie avec des résultats bien connus et prévisibles. Cependant, jusqu'à 48% des patients développent des complications précoces, y compris des infections des voies urinaires, une pyélonéphrite, une fuite urétéro-iléale et une sténose [57].

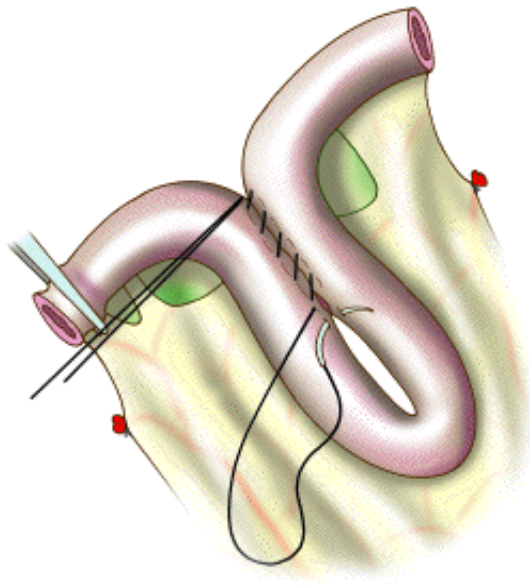
L'urétérostomie cutanée trans-iléale ou intervention de Bricker est certainement l'une des plus employées actuellement, elle permet à la fois un bon drainage, un appareillage aisé et entraîne peu de morbidité.



**Figure 49 :Technique de Briker**

**c. Dérivation urinaire cutanée continente:**

Il s'agit une dérivation externe continente, il s'agit d'un segment intestinal détubulisécathétérisable à basse pression avec un mécanisme d'étanchéité (valve de Kock, valve hydraulique de Benckroun, plicature extra-luminale de la dernière anse iléale [58–59], qui se vide par auto sondage.



**Figure 50:** dérivation urinaire cutanée continente (poche de cock )

## 2.4. Résultat anatomopathologique

### a. **Stadification**

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

**Devon C. Snow-Lisya et al** (162) dans leur série rétrospective ont retrouvé des taux de SG à 5 ans pour les stades pT0, pTis/a, pT1, pT2, et pT3 versus pT4 de 67%, 73%, 53%, 50%, et 16% versus 0%, respectivement ( $p = 0.02$ ).

**Simone Albisinni et ses collègues** (163) dans une étude rétrospective multicentrique ont évalué la survie globale à 5 ans pour les stades pT0-T1, pT2, pT3 et pT4 de 81%, 73%, 46% et 24%, respectivement ( $p < 0.0001$ ).

**Jian Huang<sup>1</sup> et al** (164) dans une série de 171 patients ayant subi un CRL retrouve un taux de survie globale à 5 ans pour les stades pT1, pT2, pT3 et pT4 de 92.9%, 80.2%, 56.6% et 33.3% respectivement.

**Lebret** rapporte une survie globale actuelle à 5 ans de 27.5% si la tumeur est ( $\geq$  pT2), mais en fonction du statut ganglionnaire, pour les tumeurs ( $\geq$ pT2 ou pN1-N2), la survie globale est de 30.8%. Le statut ganglionnaire est l'élément pronostique le plus déterminant dans la survie.

**Dans notre série**, la survie à cinq années pour l'échantillon global pour les tumeurs n'infiltrant pas le muscle (pT  $\leq$  pT2) a été évalué à 73%, cependant, le taux de survie pour les tumeurs infiltrant le muscle (pT  $>$ pT2) est de 50%.

#### **b. Nombre de ganglion prélevés**

Les limites proposées pour le curage standard sont basées sur l'observation, que l'essentiel des ganglions micro métastatiques se situe dans une zone limitée à sa partie supérieure par la bifurcation de l'artère iliaque commune et à sa partie inférieure par les éléments iliaques externes et ilio obturateurs [109].

Pour certain auteurs un curage ilio-obturateur recueille en moyen 8 à 19 ganglions [110].

Ce qui rejoint les données de notre série (9,5 ganglions).

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

Joslyn [112], a évalué dans une étude la survie en fonction du nombre de ganglions retirés par le curage lymphatique. De 1988 à 1997, 23685 patients porteurs d'un cancer primitif de vessie ont été surveillés par le programme du National Cancer Institute (NCI-SEER). Il a montré que la survie augmente avec le nombre de ganglions examinés. Cette corrélation n'est pas significative pour les patients Tis ou T1, mais il existe une augmentation significative de la survie des patients présentant une tumeur à partir de T2 en fonction du nombre de ganglions retirés [111].

**Tableau XXIV: Nombre de ganglions moyen obtenus lors de curage ganglionnaire standard**

Auteur	Année	Nombre de patients	Nombre moyen de ganglions
Heer et al, [117]	2004	1091	12,5
Abdelatif et al, [118]	2004	418	17,9
Honma et al, [113]	2006	146	13,9
Koppie et al, [114]	2006	1121	9
Kassouf et al, [116]	2008	685	12
Dhar et al, [115]	2008	130	13
Notre série	2017	40	9,5

**c. La densité ganglionnaire :**

La densité ganglionnaire et l'étendu anatomique du curage sont des notions récentes: la densité ganglionnaire est définie comme le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions total du curage [119].

De nombreuses études rétrospectives ont montré que la densité ganglionnaire, avait un impact pronostic sur la survie : de 43% à 17% à 10 ans selon que la densité ganglionnaire est inférieure ou supérieure à 20% (tableau ) [120,121,122].

**Tableau XXV: la répartition des patients en fonction de la densité ganglionnaire**

Auteur	Année	Densité ganglionnaire (%)	Survie à 5ans (%)
Stein [121]	2003	>20	43.0%
		>20	8.0%
Fleischmann [122]	2005	>20	40.0%
		>20	15.0%
Kassouf [122]	2006	>25	37.3%
		>25	18.7%

Dans notre série la moyenne de la densité ganglionnaire était de 28% ; ce qui représente un facteur de mauvais pronostic.

**d. envahissement ganglionnaire et survie :**

Plusieurs études ont démontré l'impact des métastases ganglionnaires sur la survie des patients (7, 21,22).

**Jian Huang et al** (65) dans une série de 171 patients ayant subi un curage ganglionnaire ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 27.5 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 82.6 % pour les patients de statut (N0).

**H. Toledano et ses collègues**(57) dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut ganglionnaire (pN0 versus pN+), et ils ont retrouvé un taux de survie globale de 58,8 contre 13,3 pour les patients pN+. Les différences de survie étaient statistiquement significatives ( $p < 0,005$ ).

**Stein et al.** (58) ont évalué une série de 1054 patients ayant subi une cystectomie radicale, 24% de ces patients avaient un statut ganglionnaire N+, 31% de ces cas étaient vivants à 5 ans et 23% étaient vivants à 10 ans.

**Hayn MH<sup>1</sup> et al** (35) dans une série de RARC de leurs 164 patients a évalué la survie globale à cinq années en fonction du statut ganglionnaire et retrouve un taux de survie qui s'étend de 31% à 38% pour les patients présentant des métastases ganglionnaires.

Ils ont constaté que la présence de ganglions lymphatiques positifs était fortement corrélée à la survie globale ; les patients présentant des métastases ganglionnaires ont un risque 7.1 fois plus grand de que les patients ne présentant pas de métastases.

**Simone Albisinni et ses collègues** (64) dans une étude rétrospective multicentrique de CRL ont évalué la survie globale en fonction du statut ganglionnaire et ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 30 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 71 % pour les patients de statut (N0).

L'échantillon bénéficié de la chirurgie et de la chimiothérapie dans notre série (40 patients) présente un envahissement ganglionnaire avec une survie globale à 5 ans de 45%.

#### **e. La marge chirurgicale**

Plusieurs auteurs ont démontré que les patients ayant des marges positives ont un mauvais pronostic ; et des marges chirurgicales positives sont des facteurs indépendants de la survie des patients à cinq ans (97).

**H. Toledano et ses collègues** (98) dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut des marges chirurgicales (R0 versus R+) et a retrouvé un taux de survie globale à trois ans de 35 % pour (R-) versus 5 % (R+). Les différences de survie étaient statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ). Ils en concluent que un statut R+ et/ou N+ impactait péjorativement et significativement sur les survies globales.

**Simone Albisinni** et ses collègues (99) dans une étude rétrospective ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 16 % pour les patients ayant des marges positives contre 60 % pour les patients avec des marges négatives.

**Hayn MH1, Hellenthal NJ** (100) dans une série de 164 patients a évalué la survie globale à cinq années en fonction du statut des marges Chirurgicales (R- versus R+) et ont retrouvé un taux de survie globale 60% pour les marges négatives (R-) versus 25% pour les marges positives (R+).

**Dans notre série,** On a seulement 6 cas 15% avec une marge chirurgicale positive.

La survie de notre échantillon global en fonction du statut des marges chirurgicales a été évalué avec une différence statistiquement non significative. Nous retrouvons des taux de survie globale à 5 ans pour les marges négatives de 62% versus 0% pour les marges positive.

#### **2.5. La place de la chirurgie d'exérèse des métastases :**

Il y a maintenant plus de 20 ans, Cowles avait rapporté le cas de 6 patients ayant une médiane de survie de 5 ans après avoir été traité par métastasectomie pour des lésions secondaires pulmonaires d'origine vésicale [186].

Il s'agissait de patients qui n'avaient plus d'autre lésion tumorale qu'une métastase unique pulmonaire.

Depuis, peu de travaux ont rapporté l'expérience de la métastasectomie pour les lésions secondaires de carcinomes urothéliaux [187, 188].

Les cas rapportés sont peu nombreux et souvent sous forme de cas clinique, centré sur la symptomatologie du patient, il est donc difficile de conclure sur l'intérêt en termes de survie.

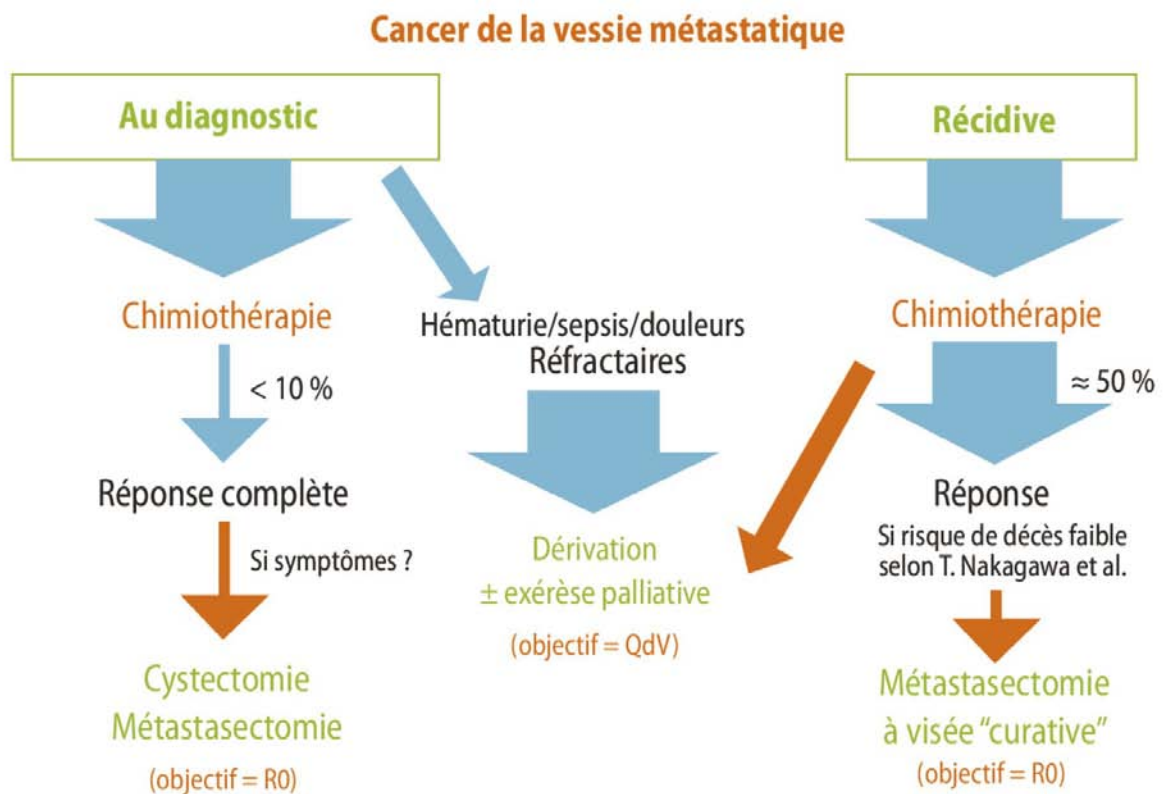
Néanmoins il a été clairement montré qu'avec une stratégie de chimiothérapie suivie de métastasectomie, il y avait une possibilité de maintenir le patient en vie en améliorant sa qualité de vie.

Les localisations les plus fréquentes sont le foie, le poumon et l'os avec des chirurgies d'exérèse qui peuvent être parfois simples comme une résection atypique pulmonaire sur une tumeur très externe ou très complexe comme la chirurgie rachidienne.

Dodd a même rapporté le cas d'un patient avec une survie sans récurrence à 14 ans [187].

Dans la littérature, 3 cas de schémas ont été proposés :

- Métastastectomie chez les patients répondant à la chimiothérapie et qui récidivent uniquement sur le site de la métastase initiale ;
- Métastastectomie à la fin de la chimiothérapie sans attendre la réponse ;
- Métastastectomie uniquement chez les patients ne répondant pas à la chimiothérapie.



R0 : exérèse carcinologique complète avec limites de résection indemnes ; QdV : qualité de vie.

**Figure 51** : La prise en charge de carcinome urothéliale de la vessie métastatique

### 3. Chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie néo-adjuvante a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la chimiothérapie postopératoire reste débattue.

Plusieurs essais ont été réalisés, avec la dernière méta-analyse [123] et deux essais randomisés européens, dont le dernier a été publié récemment [124,125].

Cette dernière étude de Sternberg CN, et AL n'a pas permis de retrouver une différence pour l'objectif principal qui était la survie globale, mais la chimiothérapie immédiate permettait d'augmenter significativement la survie sans progression à 5 ans.

Aucun essai n'avait la puissance nécessaire pour confirmer l'intérêt d'une chimiothérapie postopératoire, n'ayant pu inclure le nombre de sujets initialement prévu. La chimiothérapie adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les TVIM dans un essai de phase III randomisé ou dans une méta-analyse[3].

**Tableau XXVI : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante**

Auteurs	Stade pT N	Patients	Protocole	Bénéfice de la Chimiothérapie
Skinner, 1991 [150]	pT3, pT4, ou N+	47 44	Cystectomie vs Cystectomie + 4 CISCA	Non
Stöckle, 1992 [151]	pT3b, pT4a, ou N1-2	23 26	Cystectomie Vs Cystectomie +3M-VAC ou 3M-VEC	Oui
Studer, 1994 [152]	pT1-4b, ou N1-2	40 37	Cystectomie Vs Cystectomie + 3 cisplatine	Non
Freiha, 1996 [153]	pT3b, pT4 ± N+	25 25	Cystectomie Vs Cystectomie +4MVC	Non
Otto, 2001 [154]	PT3 N0-2	53 55	Cystectomie Vs Cystectomie +3M-VEC	Non

Elle peut être indiquée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment : stade pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives [126]. Elle doit être discutée au cas par cas avec les patients, en évaluant la balance bénéfice-risques (grade C). Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clearance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas.

La plus large série dans cette situation est l'étude de l'EORTC 30994 randomisant 298 ou N+ pour recevoir ou non une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, la mise à jour récente à 7 ans de cette étude montre un bénéfice en survie sans progression mais sans impact sur la survie globale [1].

Dans notre série la survie médiane est de 55 mois.

#### 4. Chimiothérapie palliative

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie à base de CDDP avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie

[127]. Les deux principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales, avec une espérance de vie variant de 18,2 mois si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent à 4,4 mois pour les patients les plus défavorables [128,129]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de

CDDP joue également un rôle important pour la survie globale, classant le patient en *fit* ou *unfit* pour cette chimiothérapie.

**Tableau XXVII : La survie médiane des patients ayant bénéficié de la chimiothérapie palliative**

Auteur	Année	Nombre de patients	Survie médiane
Sengelov L,et AL[127]	405	405	14-15mois
Soulié M,et AL [137]	615	615	14-15 mois
Notre série	2017	73	26 mois

#### 4.1. Chimiothérapie de première ligne

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques est le **MVAC**, le **MVAC HD** (intensifié) ou le **GC** sur un cycle de 4 semaines avec une médiane de survie globale de 13,8 et 14,8 mois pour le GC et le MVAC respectivement.

Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le GC a supplanté le MVAC dans cette indication [127,130]. Le protocole GC a également été testé sur un cycle de 3 semaines, dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21 [131].

Le taux de réponse et la survie globale étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma 3 semaines.

Néanmoins, seuls 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de CDDP, les autres étant considérés comme inéligibles (« unfit ») soit du fait d'une clairance de la créatinine < 60 ml/min, soit d'une altération de l'état général (PS > 1).

En cas d'altération de la fonction rénale, l'alternative est le **carboplatine**, néanmoins le carboplatine est inférieur au cisplatine, dans une combinaison avec de la gemcitabine [132].

Le **MVAC intensifié (HD-MVAC)** combiné au facteur de croissance G-CSF est moins toxique et plus efficace que **MVAC standard** en termes de taux de réponse complète et de survie globale à deux ans.

Cependant, il n'y a pas de différence significative de la survie médiane entre les deux régimes [183, 185].

En général, tous les sites métastatiques répondent à la chimiothérapie combinée à base de cisplatine avec un taux de réponse de 66% et 77% avec MVAC et HD-MVAC, respectivement [183].

Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012, comparant une association méthotrexate, carboplatine et vinblastine (**M-CAVI**) au carboplatine-gemcitabine (**G-Carbo**), avec un taux de réponse objective de 30 % contre 41 % respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21 et 9 % respectivement [133].

La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 mois *versus* 9,3 mois pour le bras G-Carbo.

Pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie et notamment à base de sels de platine, une monochimiothérapie par **gemcitabine** a une efficacité démontrée dans trois essais de phase II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète, peu toxique, mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois [134]. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

La nouvelle trithérapie **paclitaxel, cisplatine et gemcitabine (PCG)** n'a pas entraîné une amélioration significative en terme de survie globale dans une grande étude randomisée de phase III d'essai, en comparant PCG trithérapie à GC [184]. Toutefois, le taux de réponse global était plus élevé avec le schéma triple (56% contre 44%,  $p = 0,0031$ ).

L'ajout de paclitaxel à GC n'a pas induit d'importants effets secondaires supplémentaires. Neutropénie de grade 4 était la plus fréquente (35,8% contre 20% pour GC), et la nécessité de facteur de croissance G-CSF était plus élevé (17% contre 11%).

Gemcitabine / cisplatine seul donne plus de thrombocytopénie induite par des saignements (11,4% par rapport à 6,8%).

Le paclitaxel, le cisplatine et la gemcitabine est une option supplémentaire pour le traitement de première intention de carcinome urothéliale métastatique.

#### **4.2. Chimiothérapie de deuxième ligne**

Seule la vinflunine a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois *versus* 4,3 mois [135].

En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie: 50 %, constipation grade: 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne.

Actuellement c'est la seule molécule ayant une AMM dans cette indication.

Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de 6 mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne [136].

Dans notre série 73 patients ayant été bénéficié d'une chimiothérapie palliative dont :

- 45,21 % ayant eu de protocole MVAC
- Gemcitabine-cisplatine chez 26,03%
- MVAC intensifié chez 17,81 %
- Gemcitabine-carboplatine chez 8,2%
- Paclitaxel-cisplatine chez 1,3%
- 5FU- cisplatine chez 1,3%

## 5. l'immunothérapie

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

De nombreux agents, après des résultats prometteurs en phase I/II, sont en cours de développement dans des essais de phase III (atézolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab...), soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, soit en deuxième ligne après progression.

L'immunothérapie apparaît comme la classe thérapeutique la plus prometteuse dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques. De nombreuses cellules tumorales expriment des récepteurs PD-1 et CTLA-4.

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

Un essai de phase II a évalué le **pembrolizumab** inhibiteur de PD-1 chez 370 patients atteints de carcinome urothélial avancé ou métastatique non admissible pour le cisplatine, montrant un taux de réponse globale de 29% et réponse complète chez 7% des patients [165].

Avec l'inhibiteur de PD-L1 **atezolizumab**, un second agent a été évalué chez cette population de patients .Le taux de réponse était de 29%; 9% des patients avec une réponse complète et la médian de survie globale était de 15,9 mois [166].

Le profil de toxicité était favorable pour pembrolizumab ainsi que pour atezolizumab. Depuis 2017 l'EMA a approuvé pour ce traitement comme un traitement de première ligne chez les patients inéligible pour le cisplatine.

### **5.2. immunothérapie deuxième ligne chez les patients prétraités par cisplatine**

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

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

La survie globale était de 7,9 mois.

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

Le profil de toxicité de atezolizumab était favorable [167, 168].

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

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

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

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

La médiane de survie globale dans le bras pembrolizumab était de 10,3 mois (IC à 95%: 8,0 à 11,8) contre 7,4 mois (IC à 95%: 6/1 à 8/3) pour le bras de chimiothérapie, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1 [169].

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

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

Le taux de réponse objectif était de 19,6%, et survie globale était 8,74 mois pour l'ensemble du groupe [170].

Sur la base des résultats de la phase I / II et de phase Ib des essais, deux agents supplémentaires, **durvalumab** et **avelumab** (PD-1 / inhibiteurs PD-L1) sont actuellement approuvés pour cette indication aux Etats-Unis, mais pas en Europe [171-172].

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

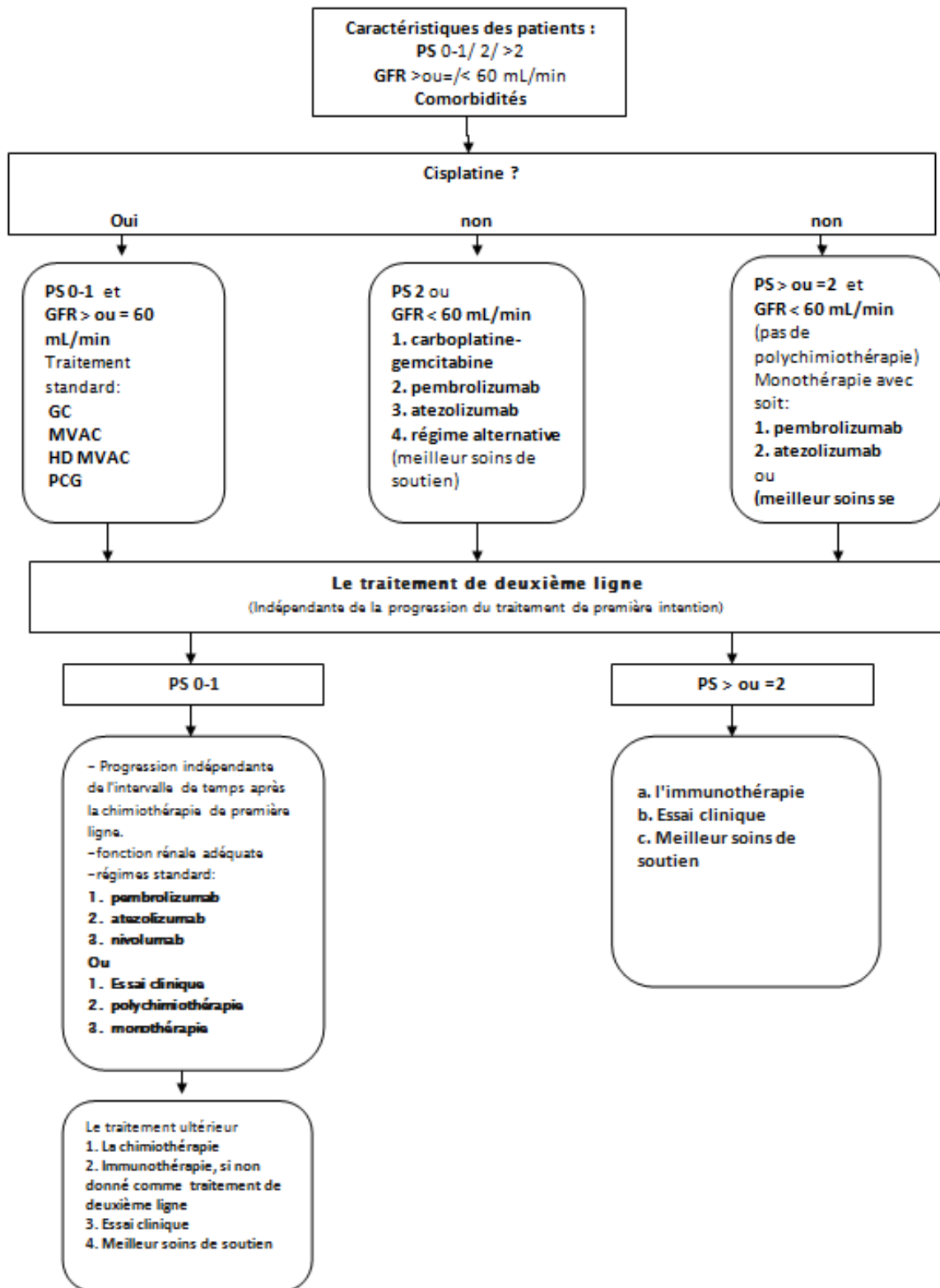


Figure 52 : Schéma pour la gestion du cancer urothélial métastatique

GC = gemcitabine plus cisplatine; GFR = débit de filtration glomulaire; HD MVAC = (dose élevée) le méthotrexate, lavinblastine, adriamycine plus cisplatine; PCG = paclitaxel, le cisplatine, la gemcitabine; PS = état de la performance.

## 6. Radiothérapie

### 6.1. Radiothérapie préopératoire :

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

Une étude rétrospective réalisée en 2015 [138] a montré une diminution de la mortalité par cause et de la mortalité globale pour la radiothérapie préopératoire chez les patients T2b et T3 uniquement. Une autre étude rétrospective récente sur la radiothérapie préopératoire dans les tumeurs cliniques T1-3 a montré que les tumeurs T0 se manifestaient > 50% chez les patients irradiés, par rapport à <10% des patients sans radiothérapie préopératoire [139]. De plus, la stadification descendante a entraîné une survie sans progression plus longue.

Six études randomisées ont été publiées jusqu'à présent, portant sur radiothérapie préopératoire, bien que toutes datent de plusieurs décennies. Dans le plus grand essai, radiothérapie préopératoire à la dose de 45 Gy a été utilisé chez les patients avec des tumeurs infiltrantes, entraînant une augmentation significative de la réponse complète pathologique (9% à 34%) en faveur de radiothérapie préopératoire, qui était aussi un facteur pronostique de survie [140]. Les données sur la survie excessive ont été difficiles à interpréter puisque la chimiothérapie a été utilisée dans un sous-groupe de patients seulement et plus de 50% des patients (241/475) n'ont pas reçu le traitement prévu et ont été exclus des analyses finales.

Deux études plus petites utilisant une dose de 20 Gy ont montré seulement un petit avantage de survie dans les tumeurs > T3 [141,142].

Deux autres petits essais ont confirmé l'arrêt du traitement après radiothérapie préopératoire [143,144].

Une méta-analyse des cinq essais randomisés a montré une différence de survie à cinq ans en faveur de radiothérapie préopératoire [145].

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

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

### **6.2. Radiothérapie post-opératoire :**

Il n'y a que très peu de données anciennes sur la radiothérapie adjuvante après la cystectomie radicale. Cependant, les progrès dans le ciblage et la réduction des dommages aux tissus environnants peuvent donner de meilleurs résultats à l'avenir [146].

Un essai contrôlé randomisé récent chez 100 patients, comparant la radiothérapie préopératoire à la radiothérapie postopératoire et la cystectomie radicale, a montré des taux comparables de survie, de survie sans maladie et de complications [147]. Environ la moitié de ces patients avaient un cancer urothélial, tandis que l'autre moitié avait un carcinome épidermoïde. Dans le cancer de la vessie localement avancé (T3-T4, N0 / N1, M0), le taux de récurrence locale semble diminuer avec la radiothérapie postopératoire [148].

### **6.3. Radiothérapie palliative**

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

Les facteurs pronostiques sont l'âge, le stade, la taille de la tumeur, la dilatation du haut appareil, la qualité de la résection initiale et la présence de CIS [149].

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

Dans notre série aucun patients n'a été bénéficié da la radiothérapie .

## V. La récurrence :

### 1. La récurrence locale :

La récurrence locale se définit par la récurrence de la tumeur dans les tissus mous du site chirurgical d'origine ou dans les ganglions lymphatiques régionale.

La cystectomie radicale a une probabilité de 5-15% de récurrence pelvienne qui se produit habituellement au cours des 24 premiers mois, le plus souvent dans les 6 à 18 mois après la chirurgie.

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

Les facteurs de risque sont [554] :

- le stade pathologique
- l'envahissement ganglionnaire
- les marges chirurgicales positives
- L'étendue de curage ganglionnaire
- Et la chimiothérapie péri-opératoire

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

Le traitement multimodal implique généralement une combinaison de la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie [173].

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

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

## 2. La récurrence à distance

La récurrence à distance est observée jusqu'à 50% des patients traités par cystectomie radicale pour tumeur de la vessie infiltrant le muscle.

Comme dans la récurrence locale, le stade pathologique et l'envahissement ganglionnaire sont les principaux facteurs de risque [175].

La récurrence à distance est plus fréquente dans la maladie localement avancée (pT3 / pT4), allant de 32 à 62%, et chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire (intervalle 52-70%) [176].

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

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

La médiane de survie des patients atteints de maladie progressive traités par une chimiothérapie à base de platine est 9-26 mois [177-178].

Cependant **dans notre série**, la survie médiane chez les patients ayant eu une récurrence à distance et bénéficiant de la chimiothérapie palliative seule est de 26 mois.

Cependant, une survie plus longue (28-33% à cinq ans) a été rapportée chez des patients atteints d'une maladie métastatique minimale après un traitement multimodal, y compris métastasectomie [179, 180].

## 3. La récurrence urétrale :

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

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

Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence urétrale sont:

- Cystectomie pour tumeur de la vessie infiltrant le muscle
- La participation de la prostate
- Et une histoire de tumeur vésicale infiltrante et récurrente [173].

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

De nombreuses études ont démontré que le risque de récurrence urétrale après dérivation orthotopique (0,9 à 4,0%) est nettement inférieure après dérivation non orthotopique (06/04 à 11/01%) [174].

Cependant, il y a un avantage significatif de la survie chez les hommes avec récurrence urétrale asymptomatique par rapport à la maladie symptomatique, donc le suivi de l'urètre masculin est indiqué chez les patients à risque de récurrence urétrale [173].

Le traitement dépend au stade local ; dans le CIS urétral l'instillation de BCG ont des taux de réussite de 83% [181].

En cas de maladie invasive, urétrectomie doit être réalisée si l'urètre est le seul site de la récurrence, dans le cas contraire la chimiothérapie systémique est indiquée [182].

# *CONCLUSION*



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

Des données cumulatives, mais encore limitées, montrent le rôle de la chirurgie et / ou d'autres thérapies de consolidation dans la gestion d'un sous-groupe de patients atteints de tumeur de la vessie métastatique dans une approche multidisciplinaire.

Les résultats pointent constamment vers une amélioration de la survie chez les patients présentant une tumeur de faible volume et après une réponse mesurable à la chimiothérapie.

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

Par ailleurs, la survie médiane globale dans notre série de 113 patients ayant une tumeur de la vessie métastatique était de 25 mois. Cependant, celle-ci était de 18 mois chez les patients qui avaient bénéficié de la chirurgie contre 26 mois chez les ceux qui ont fait la chimiothérapie palliative. On a relevé que la survie globale était meilleure chez les patients bénéficiant d'une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie des deux premières années. Néanmoins, la survie globale à 5 ans était meilleure chez les patients bénéficiant seulement d'une chimiothérapie palliative.

*ANNEXE*



## Fiche d'exploitation

**Patients (tes) ayant eu une cystectomie radicale pour une tumeur de vessie avec métastases ganglionnaires et/ou à distance et bénéficiant d'un protocole de chimiothérapie péri-opératoire**

Identité :

Sexe :

Date de naissance :

IMC :

Stade de la tumeur de vessie à la résection endoscopique :

Bilan d'extension fait : oui non

Préciser le (s) type (s) d'investigation (s) d'imagerie du bilan d'extension :

Sites métastatiques au bilan d'extension :

Statuts ganglionnaire clinique (exploration per-opératoire) :

Chimiothérapie néoadjuvante :

– Régime :

– Nombre de cycles :

– Réponse : *Partielle* oui non *complète* oui non

L'âge du patient (te) au moment de la cystectomie radicale :

**Si homme préciser :**

*Cystoprostatectomie radicale* : Chirurgie ouverte oui non

Chirurgie laparoscopique oui non

Type de dérivation urinaire : Urétérostomie cutanée oui non

Bricker oui non

Neovessie iléale oui non

Type de la néovessie :

Etendu du curage ganglionnaire : *ilio-obturateur* oui non

*Standard* oui non

*Etendu* (au axes iliaques primitifs) oui non

**Si femme préciser :**

Pelvectomie antérieure oui non

Cystectomie seule oui non

Chirurgie ouverte oui non

Chirurgie laparoscopique oui non

Complications post-opératoires : oui non

Type de dérivation urinaire : Urétérostomie cutanée oui non

Bricker oui non

Neovessie iléale oui non

Type de la néovessie :

Etendu du curage ganglionnaire : <i>ilio-obturateur</i>	oui	non
<i>Standard</i>	oui	non
<i>Etendu</i> (au axes iliaques primitifs)	oui	non
Présence de complications post-opératoires :	oui	non
Si oui préciser les types de complications :		
Grade des complications « selon l'échelle Clavien-Dindo » :		
Reprise opératoire du patient :	oui	non
Séjour hospitalier en réanimation : oui non , si oui préciser la durée :		
Séjour hospitalier en urologie :		
Stade anatomopathologique définitif (pièce opératoire) :		
Marge chirurgicale positive :	oui	non
Stade ganglionnaire à l'examen anapath :		
Nombre de ganglions recueillis au curage :		
Nombre de ganglions envahis :		
Chimiothérapie adjuvante :	- Régime :	
- Nombre de cycles :		
Mortalité péri-opératoire :	oui	non
Durée du suivi post-opératoire :		
Bilans biologiques demandés au cours du suivi :		
Bilans radiologiques demandés au cours du suivi :		
Récidive :	oui	non
Récidive locale :	oui	non
Récidive à distance :	oui	non
Site de la récurrence :		
Date de la dernière consultation de suivi post-chimio :		
Décès lié au cancer de vessie :		
Décès d'autres causes :		
Date de décès :		

TABLEAU :CLASSIFICATION DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES SELON CLAVIEN DINDO

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

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

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

## Classification selon l'OMS

Résultat	Correspondance
< 16,5	Dénutrition ou famine
16,5 - 18,5	Maigreur
18,5 - 25	Corpulence normale
25 - 30	Surpoids
30 - 35	Obésité modérée
35 - 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide ou massive

# *RÉSUMÉS*



## Résumé

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

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

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

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

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

Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux services d'urologie et d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech s'intéressant aux patients ayant été pris en charge pour des tumeurs métastatiques de la vessie entre janvier 2007 et décembre 2017.

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

L'âge moyen des malades était de 62 ans avec une prédominance masculine (88%). La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 61 et 70 ans (46%).

Tous les patients inclus dans notre étude avaient un carcinome urothélial de la vessie comme type histologique. On a constaté que 35% des patients avaient un stade tumoral pT2, alors que 32,5% des patients avaient un stade tumoral pT3 et 27,5% avaient un stade tumoral pT4 selon la classification TNM de 2017.

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

Seulement 6 patients qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

On avait noté que 40 patients ont une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire et 73 patients ont eu une chimiothérapie palliative seule.

La chirurgie radicale a été complétée par un geste de curage ganglionnaire de type ilio-obturateur dans la majorité des cas (94,28%).

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

Par ailleurs, la survie médiane globale dans notre série de 113 patients ayant une tumeur de la vessie métastatique était de 25 mois. Cependant, celle-ci était de 18 mois chez les patients qui avaient bénéficié de la chirurgie contre 26 mois chez les ceux qui ont fait la chimiothérapie palliative. On a relevé que la survie globale était meilleure chez les patients bénéficiant d'une cystectomie radicale associée à une chimiothérapie des deux premières années. Néanmoins, la survie globale à 5 ans était meilleure chez les patients bénéficiant seulement d'une chimiothérapie palliative.

Cependant, faudrait-il être plus sélectif vis-à-vis du choix des patients candidats à une cystectomie radicale comme chirurgie lourde sur un terrain fragilisé par cette maladie devenant métastatique ? Quelle est le véritable intérêt en terme de survie globale et spécifique du curage ganglionnaire dans ce contexte métastatique et quelle serait son étendue ? Y aurait-il une place, dans l'avenir, à l'immunothérapie en péri-opératoire à une cystectomie radicale ?

D'avantage d'études, avec des échantillons de patients plus larges, pourront contribuer à avoir une idée plus claire et pertinente à propos de la place de la cystectomie radicale chez le patient métastatique. Pour cela nous avons réussi à inclure nos patients dans une étude européenne multicentrique en espérant avoir quelques éléments de réponse à ces questions dans l'avenir.

## Summary

The surgical treatment of urothelial carcinoma of the bladder or its metastase is only possible within the framework of a multimodal approach in order to guarantee to our patients the best chances to have optimal results in terms of survival and in terms of quality of life.

Tumor reduction surgery (or consolidation surgery) in metastatic patients has been increasingly considered in urology since the early work on kidney cancer where nephrectomy became the rule in metastatic patients before even undertaking any other therapies. It has been used, more recently, in prostate cancer as well.

However, the role of surgery in metastatic urothelial carcinoma is not yet established in most uncontrolled retrospective studies. No relevant prospective randomized trials have been published on this topic.

In the metastatic stage, platinum-based systemic chemotherapy is the standard treatment leading to an initial response rate of 40–70%, but a long-term survival of less than 15% within 5 years.

The aim of our study is to evaluate the impact (in terms of overall and specific survival) of radical cystectomy associated with perioperative chemotherapy in patients and patients with urothelial bladder carcinoma with lymph node metastases. or at a distance (visceral and / or bone).

This is a retrospective study conducted at the urology and oncology departments of the Mohamed VI University Hospital of Marrakech focusing on patients who have been treated for metastatic bladder tumors between January 2007 and December 2017.

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

The average age of patients was 62 years old with a male predominance (88%). The most represented age group was between 61 and 70 years old (46%).

All patients included in our study had urothelial bladder carcinoma as a histologic type. It was found that 35% of patients had a pT2 tumor stage, while 32.5% of patients had a pT3 tumor stage and 27.5% had a pT4 tumor stage according to the 2017 TNM classification.

Extension assessment was based mainly on clinical examination, thoracoabdominopelvic CT and bone scintigraphy for bone pain.

Only 6 patients who had received neo-adjuvant chemotherapy.

It was noted that 40 patients had radical cystectomy associated with perioperative chemotherapy and 73 patients had palliative chemotherapy alone.

Radical surgery was supplemented by a lymph node dissection procedure in the majority of cases (94.28%).

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

Furthermore, the overall median survival in our series of 113 patients with metastatic bladder tumor was 25 months. However, the median survival in patients who had undergone surgery was 18 months versus 26 months in patients who had had palliative chemotherapy. Overall survival was found to be better in patients receiving radical cystectomy with chemotherapy in the first two years. Nevertheless, overall survival at 5 years was better in patients receiving only palliative chemotherapy.

However, should we be more selective with regard to the choice of patients who are candidates for radical cystectomy as a major surgery on a site weakened by this disease becoming metastatic? What is the real interest in terms of global survival and specific lymph node dissection in this metastatic context and what would be extended? Is there room in the future for perioperative immunotherapy for radical cystectomy?

More studies, with larger patient samples, may contribute to a clearer and more relevant idea about the place of radical cystectomy in the metastatic patient. For this we have been able to include our patients in a European multicenter study hoping to have some answers to these questions in the future.

## ملخص

لا ينبغي وضع العلاج الجراحي لسرطان الظهارة في المثانة أو النقائل إلا في إطار نهج متعدد الوسائط من أجل ضمان نتائج مثالية لمرضانا من حيث البقاء و جودة الحياة .

جراحة استئصال الأورام (أو الجراحة التوطيدية) عند المرضى الذين لديهم ورم منتشر تم أخذها بعين الاعتبار بشكل متزايد في جراحة المسالك البولية منذ بداية العمل على سرطان الكلى حيث أصبح استئصال الكلية هو القاعدة عند المرضى النقيليين حتى قبل القيام بأي العلاج اخر وأصبح في الآونة الأخيرة القاعدة في سرطان البروستات.

ومع ذلك ، لم يتم تأسيس دور الجراحة في سرطان ظهارة المثانة النقيلي بعد في معظم الدراسات الرجعية غير المنضبطة. لم يتم نشر أي تجارب مستقبلية معنية حول هذا الموضوع.

عند مرحلة السرطان المنتشر ، يعتبر العلاج الكيميائي النظامي القائم على البلاتين هو العلاج الرئيسي الذي يؤدي إلى معدل استجابة أولي بنسبة 40-70% ، ولكن البقاء على المدى الطويل أقل من 15% خلال 5 سنوات.

الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير (من حيث البقاء العام والخاص) استئصال المثانة الجذري مع العلاج الكيميائي المحيطة بالجراح للمرضى والمريضات الذين يعانون من سرطان ظهارة المثانة والمنتشر في العقد اللمفاوية أو على مسافة (حشوي و / أو عظم) .

هذه دراسة رجعية أجريت في قسم جراحة المسالك البولية وقسم علم الأورام بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش مع التركيز على المرضى الذين تم علاجهم من أورام المثانة المنتشرة بين يناير 2007 و دجنبر 2017.

المعلومات تم تحليلها حسب المميزات العامة ، السريرية ، التشريح الطبي ، العلاجية ، وخصائص المتابعة في المرضى الذين يعانون من سرطان المثانة النقيلي.

متوسط العمر للمرضى هو 62 سنة مع غلبة الذكور (88%).

الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً هي من 61 إلى 70 عند (46%).

جميع المرضى المشمولين في دراستنا لديهم سرطان ظهارة المثانة كنوع نسيجي.

وقد وجد أن 35% من المرضى لديهم المرحلة الثانية ، في حين أن 32.5% من المرضى لديهم المرحلة الثالثة و 27.5% لديهم المرحلة الرابعة وفقا لتصنيف (ت ن م) .

فقط 6 مرضى الذين تلقوا العلاج الكيميائي قبل الجراحة.

وقد لوحظ أن 40 مريضا الذين استفادوا من استئصال المثانة الجذري مع العلاج الكيميائي المحيطة بالجراحة و 73 مريضا استفادوا فقط من العلاج الكيماوي .

في غالبية الحالات (94.28%) تم استكمال الجراحة الجذرية بتشريح العقد اللمفاوية .

وكانت أكثر مواقع انتشار الورم هي الرئتين والعقد اللمفاوية والعظام والكبد .

علاوة على ذلك ، كان متوسط البقاء على قيد الحياة في مجموعتنا التي تتكون من 113 مريضا يعانون من ورم المثانة النقيلي هو 25 شهرا.

مع ، متوسط البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين خضعوا لعملية جراحية هو 18 شهرا مقابل 26 شهرا عند المرضى الذين استفادوا من العلاج الكيميائي فقط. تم تبين على أن البقاء بشكل عام يكون أفضل عند المرضى الذين يتلقون استئصال المثانة الجذري مع العلاج الكيميائي في العامين الأولين. و يتحول البقاء العام في 5 سنوات أفضل عند المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي فقط .

إن ، هل يجب أن نكون أكثر انتقائية فيما يتعلق باختيار المرضى الذين هم مرشحين لاستئصال المثانة الجذري كجراحة كبرى في موقع ضعيف بسبب هذا الورم المنتشر؟ ما هو الدور الحقيقي من حيث البقاء العام و الخاص لتشريح العقد اللمفاوية في مجال هذا الورم المنتشر وما هو إمتداده؟ و هل هناك مجال في المستقبل للعلاج المناعي المحيطة بالجراحة لاستئصال المثانة الجذري؟

المزيد من الدراسات ، مع عينات أكبر من المرضى ، قد تسهم في فكرة أكثر وضوحا عن مكانة استئصال المثانة الجذري في مجال هذا الورم المنتشر. لهذا تمكنا من تضمين مرضانا في دراسة أوروبية متعددة المراكز على أمل الحصول على بعض الإجابات على هذه الأسئلة في المستقبل

*BIBLIOGRAPHIE*



1. **N. Ismaili ; M.Mesmoudi ; H.Ras**  
Le cancer de la vessie au Maroc  
Manuel de cancérologie / Société Marocaine de cancérologie / Janvier 2017
2. **Irani J ; Bernardini S ; Davin JL ; Guy L .**  
Les tumeurs superficielles de vessie  
Progrès en urologie (2008) 18 , 204–205
3. **M. Rouprêta,\* , y. Neuzilleta, A. Masson–Lecomtea, P. Colina, E. Compérata, F. Dubosqa, N. Houédéa, S. Larréa, G. Pignota, P. Puecha, M. Roumiguíéa, E. Xylinasa, A. Méjeana.**  
Recommandations en onco–urologie 2016–2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie
4. **Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, VogelzangNJ,Trump DL, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66.
5. **Herr HW, Donat SM.**  
Outcome of patients with grossly nodepositive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165:62–4; discussion 64.
6. **Abufaraj, M., Gust, K., Moschini, M. et al.**  
Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. *TranslAndrol Urol.* 2016; 5: 735–744
7. **Heidenreich, A., Wilop, S., Pinkawa, M., Porres, D., and Pfister, D.**  
Surgical resection of urological tumor metastases following medical treatment. *DtschArztebl Int.* 2012; 109: 631–637
8. **AlfredWitjes, J., Leuret, T., Compérat, E.M. et al**  
Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle–invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017; 71: 462–475
9. **Bajorin, D.F., Dodd, P.M., Mazumdar, M. et al.**  
Long–term survival in metastatic transitional–cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 3173–3181
10. **von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J.T. et al.**  
Long–term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4602–4608

11. **Boucher A.**  
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome 4 L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.
12. **Rouvière H.**  
Précis d'anatomie et de dissection, Edition MASSON.
13. **Benoit G, Giuliano F.**  
Anatomie chirurgicale et voies d'abords de la vessie techniques. EMC techniques chirurgicales — urologie-gynécologie. 41160, 1991 , 9p. — Editions
14. **Richard E. Hautmann, Robert C. de Petriconi, Christina Pfeiffer, Bjoern G. Volkmer**  
Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients Original Research Article  
European Urology, Volume 61, Issue 5, May 2012, Pages 1039–1047
15. **Yafi, Faysal A.; Aprikian, Armen G.; Chin, Joseph L.;**  
Fradet, Yves; Izawa, Jonathan; Estey, Eric; Fairey, Adrian; Rendon, Ricardo; et al. BJU International vol.  
Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy : a Canadian multicentre experience  
108 issue 4 August 2011. p. 539–545
16. **A Benckroun, H.A El Alj, H Essayegh, A Iken, Y Nouini, A Lachkar, L Benslimane, Z Belahnech, Marzouk, M Faik**  
Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas Original Research Article  
Annales d'Urologie, Volume 37, Issue 5, October 2003, Pages 279–283
17. **Manoharan, Murugesan; Ayyathurai, Rajinikanth; Soloway, Mark S.**  
Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcomes. BJU International vol. 104 issue 9 November 2009. p. 1227–1232
18. **Mohamed A. Ghoneim, Mohamed Abdel-Latif, Mohsen El-Mekresh, Hassan Abol-Enein, Ahmed Mosbah, AlbairAshamallah, Mahmoud A. El-Baz**  
Radical Cystectomy for Carcinoma of the Bladder: 2,720 Consecutive Cases 5 Years Later Original Research Article The Journal of Urology, Volume 180, Issue 1, July 2008, Pages 121–127
19. **Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Urol Oncol.**  
Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. 2012 Mar;30(2):199–211.

20. **F.H. Sarkar (ed.),**  
Nutraceuticals and Cancer chapter 8 , DOI 10.1007/978-94-007-2630-7\_8, Springer Science+Business Media B.V. 2012
21. **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M.**  
EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update.
22. **Lebret T., Herve J.M., Yonneau L., Barre P., Lugagne P.M.**  
Étude de la survie après cystectomie pour cancer de vessie à propos de 504 cas. ProgUrol 2000;10:553-560.
23. **Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.**  
Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J ClinOncol 2001;19:666-675.
24. **V.B. Lokeshwar et al. (eds.),**  
Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug Discovery and Development chapter 1, DOI 10.1007/978-1-60761-928-4\_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2011
25. **ZiyaKirkali, Theresa Chan, MurugesanManoharan, FerranAlgaba, Christer Busch, Liang Cheng, LambertusKiemeneij, Martin Kriegmair, R. Montironi, William M. Murphy, Isabell A. Sesterhenn, Masaaki Tachibana, Jeff Weider**  
Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis Original Research Article Urology, Volume 66, Issue 6, Supplement 1, December 2005, Pages 4-34
26. **Bernd J. Schmitz-Dräger, Peter J. Goebell, Manfred Heydthausen**  
p53 immunohistochemistry in bladder cancer Combined analysis: a way to go? UrologicOncology 5 (2000) 204-210
27. **Roy C, TUCHMANN, GUTHS, SAUSSINE.**  
Pathologie de la vessie performance et limites des méthodes d'urgence  
Programme Urologique 2002 : 12 : 833-856
28. **L. Lemaitre, J. Delomez**  
LES TUMEURS DE VESSIE.LE DIAGNOSTIC INITIAL : LE POINT DE VUE DU RADIOLOGUE  
J Radiol 2004;85:1226-1467
29. **Hafeez S, Huddart R.**  
Advances in bladder cancer imaging. BMC Med 2013;11:104.

30. **Haleblian E., Skinner C., Dieckinson G., Lieskovsky G., Skinner G :**  
Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. . of Urol., 1 998, vol. 1 60, pp. 2011–2014
31. **F., Bon D., Doré B., Aubert j.Fournier:**  
L'urétéro–sigmoidostomie après cystectomie totale pour cancer. Résultats a long terme. A propos de 60 cas.Progrès en Urologie, 1 997,7, pp.967–975.
32. **Association française d'urologie (AFU), SFdHHS, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF).**  
Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins(IUAS) de l'adulte. 2015.
33. **Cobo S.**  
Conservative treatment with transurethral resection,neodjuvent chernotherapy followed by radiochimiotherapy in stage T2–3 transitionnal bladder cancer.Clin. Trnas. Oncol. 2006; (1 2) p: 903–911.
34. **E., et alSolsona:**  
Feasabil ity of transurethral resection for muscleinfiltrtrng carcinoma of the bladder: long–term follow up of aprospective study.. Urol., 1 998 Jan., Vol. 1 59, pp. 95–99.
35. **Kiraksi Z. ,Algaba F. , Muschter R. :**  
Bladder cancer : epidemiology , staging and grading Urology 2005, Dec. 66 (supp.) : 4–34
36. **Roy C, TUCHMANN, GUTHS, SAUSSINE.**  
Pathologie de la vessie performance et limites des méthodes d'urgence Programme Urologique 2002 : 12 : 833–856
37. **L. Lemaitre, J. Delomez**  
LES TUMEURS DE VESSIE.LE DIAGNOSTIC INITIAL : LE POINT DE VUE DU RADIOLOGUE J Radiol 2004;85:1226–1467
38. **Vargas, H.A., Akin, O., Schöder, H. et al.**  
Prospective evaluation of MRI, 11C–acetate PET/CT and contrast–enhanced CT for staging of bladder cancer. Eur J Radiol. 2012; 81: 4131–4137
39. **AlfredWitjes, J., Leuret, T., Compérat, E.M. et al.**  
Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle–invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017; 71: 462–475

40. **MAZEMANE, LE MAITRE G, LE MAITREL.**  
La Tomodensitométrie dans l'évaluation de l'extension des cancers de vessie 215 cas  
Urologique 2002 : 12 : 833-856.
41. **C. Roy , S. Tetekpor**  
Imagerie dans l'étude des metastases ganglionnaire des tumeurs génito-urinaires  
pelviennes de l'adulte  
EMC (2006) 34-624 : 1-20
42. **Deforman RE, AlpernMB , Gross BH ,Sandler MA.**  
Upper abdominal lymph nodes : criteria for normal size determined with CT.  
Radiology 1991,180, 319-22
43. **Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI.**  
Limitationsof computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical  
cystectomy. J Urol 2000;163:3-6.
44. **Chakiba C, Cornelis F, Descat E, Gross-Goupil M, Sargos P, Roubaud G, et al.**  
Dynamic contrast enhanced MRI-derived parameters are potential biomarkers of  
therapeutic response in bladder carcinoma. Eur J Radiol 2015;84:1023-8.
45. **Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ.**  
Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. ClinRadiol  
2011;66:1140-5.
46. **HarneyJ. V., Wahl R. L., Liebert M.:**  
Uptoke of 2 desoxy, (2 (1 8F) Fluoro-sglucosein bladder cancer: initial patient position  
emission tomography.J. Urol, 1 997, 145 (2): 279-283.
47. **Lu, Y.-Y., Chen, J.-H., Liang, J.-A. et al.**  
Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: A systemic review and  
meta-analysis. Eur J Radiol. 2012; 81: 2411-2416
48. **Yoshida, S., Koga, F., Kobayashi, S. et al.**  
Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to  
chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Int J RadiatOncol. 2012; 83: e21-e27
49. **Shariat, S.F., Chade, D.C., Karakiewicz, P.I. et al.**  
Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with  
locally advanced and lymph node positive bladder cancer. J Urol. 2010; 183: 68-75

50. **De Santis M, Bellmunt J, Mead G, KerstJM, Leahy M, Maroto P, et al.**  
Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:1919, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
51. **International collaboration of trialists.**  
Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:533–40.
52. **Alfred Witjes J, Le Bret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al.**  
Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016.
53. **Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al.**  
Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21:708–15.
54. **Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al.**  
Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int* 2016;118:521–526.
55. **Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A.**  
Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66:299–304.
56. **Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al.**  
Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006.77(3):245–250.
57. **Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al.**  
Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications, and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834–44.
58. **Benson MC, Olsson CA.**  
Continent urinary diversions. *Urol Clin North Am* 1999;26:125–47.

59. **Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E et al. (2001)**  
Long-time experience with the Kockileal reservoir for continent urinary diversion.  
EurUrol 40:632-40.
60. **Simon J.**  
EctopiaVesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes)  
Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success)  
JAMA 1911.1911:398.
61. **Coffey, RC.**  
Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine.  
JAMA, 1911. LVI: 397.
62. **Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD.**  
Neoplasia after ureterosigmoidostomy.  
Dis Colon Rectum.1999;42:1632-1638.
63. **Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse. CRJ.**  
Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel.  
BJU Int 2003;91:143-149.
64. **Kalble T, et al.**  
induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model.  
UrolRes, 1995.23:365.
65. **Messing EM, Vaillancourt A.**  
Hematuria screening *for* bladder cancer.  
J Occup Med, 32 (1990), pp.838-845.
66. **Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al.**  
Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales.  
Prog Urol 2010;20:S255-74.
67. **Fossa SD, Ous S, Berner A.**  
Clinical significance *of the* palpable mass *in* patients *with* muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy.  
Br J Urol 1991;67:54-60
68. **CCAFU. Recommandation du Comité de Cancérologie de l'AFU.**  
ProgUrol 2007;17:1117-230.

69. **Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jackse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA.**  
Guidelines on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic. Eau guidelines office. 2008 March, 1–59.
70. **Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG.**  
Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173– 81.
71. **Sternberg CN, Vogelzang J.**  
Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:S105–15.
72. **Camey M.**  
How I treat invasive bladder carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1984;162B:231–5.
73. **Guzzo TJ, Rogers CG, Deng CY, Bivalacqua TJ, Palapattu GS, Bastian PJ, Eisenberger MA, Schoenberg MP, Gonzalgo ML.**  
Outcomes of patients after aborted radical cystectomy for intraoperative findings of metastatic disease. *BJU Int.* 2008 Aug 22. [Epub ahead of print].
74. **Coptcoat MJ, Oliver RT.**  
The role of surgery in the multimodality treatment of bladder cancer. *Cancer Surv* 1998;31:129–47.
75. **Dreicer R.**  
Locally advanced and metastatic bladder cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(5):431–6.
76. **Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bladder Cancer Surgical Trials G.**  
A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 2014;371:389–90.
77. **Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al.**  
Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:399–405.
78. **Stein JP, Hautmann RE, Penson D, Skinner DG.**  
Prostate-sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27:466–72.

79. **Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, et al.**  
Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol* 2004;172:885-7.
80. **Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al.**  
EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *EurUrol* 2014;65:778-92.
81. **Eble JN, Young RH.**  
Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *SeminDiagnPathol* 1997;14:98-108.
82. **Jimenez RE, et al.**  
Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J SurgPathol*, 2000.24:980.
83. **Sjodahl G, et al.**  
A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2012.18:3377.
84. **Choi W, et al.**  
Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*, 2014.25:152.
85. **Kapur P, et al.**  
Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. *Am J ClinPathol*, 2011.135:822.
86. **Ploeg M, et al.**  
Clinical epidemiology of non urothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol*, 2010.183:915.
87. **Beltran, A.L., et al.**  
Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*, 2014.465:199.

88. **Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, et al.**  
*Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network.*  
*BJU Int* 2009;103:747-52.
89. **Sauter G, Eble J.N, et al,**  
Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs.  
IARCC Press: Lyon 2004.
90. **Epstein J.I., et al.**  
The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder.  
Bladder Consensus Conference Committee.  
*Am J SurgPathol* 1998;22:1435.
91. **Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.**  
*WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs (4th edition).*  
*Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.*
92. **Chavan S, et al.**  
International variations in bladder cancer incidence and mortality.  
*EurUrol* 2014;66:59.
93. **Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, et al.**  
Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1529-38.
94. **Brierley JD., et al.,**  
TNM classification of malignant tumors.  
UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford.
95. **Koffi A , Kodjo T, Tchou D, Abdel-Kadre M.A, Gado N.K.**  
Tumeurs de la vessie au Togo: aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé.  
*Annales de pathologie* (2010)30,68-69.
96. **Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al.**  
Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women.  
*JAMA* 2011;306:737-45.

97. **Dotan ZA , Kavanagh K, Yossepowitch O et al.**  
Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer specific survival  
JUrol 2007 ; 178 : 2308–12 discussion 13
98. **Toledano H1, Bastide C, Thoulouzan M, Arroua F, Carcenac A, Ragni E, Huyghe E, Plante P, Rossi D, Soulie M.**  
Radical cystectomy for urothelial bladder cancer: prognostic impact of lymph node metastasis and soft tissue surgical margins.  
Prog Urol. 2012 Oct;22(12):705–10. doi: 10.1016/j.purol.2012.07.011. Epub 2012 Aug 29.  
BJU Int. 2011 Sep;108(6):882–7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09904.x. Epub 2010 Dec 16.
99. **Simone Albisinni,1,10 Jens Rassweiler,2 Clement-Claude Abbou,3 Xavier Cathelineau,4 Piotr Chlosta,5 Laurent Foisson,6 Franco Gaboardi,7 Peter Rimington,8 Laurent Salomon,3 Rafael Sanchez-Salas,4 Jens-Uwe Stolzenburg,9 Dogu Teber3 and Roland van Velthoven10**  
LONG-TERM ANALYSIS OF ONCOLOGIC OUTCOMES AFTER LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN EUROPE: RESULTS FROM A MULTICENTRIC STUDY OF EAU-SECTION OF URO-TECHNOLOGY1  
BJU International, Volume 115, Issue 6, pages 937–945, June 2015
100. **Hayn MH1, Hellenthal NJ, Seixas-Mikelus SA, Mansour AM, Stegemann A, Hussain A, Guru KA.**  
Is patient outcome compromised during the initial experience with robot-assisted radical cystectomy? Results of 164 consecutive cases.
101. **N. Brichart, O. Haillet**  
Curages ganglionnaires dans les cancers de prostate et de vessie : Technique et indications  
Vol. 20 – Septembre 2010 – N° 3 Progres en Urologie – FMC
102. **Ghoneim MA, Abol-Enein H.**  
Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent?  
Eur Urol 2004;46:457–61.
103. **Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhauser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al.**  
A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. Eur Urol 2010;57:205–11.
104. **Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knuchel R, Montorsi F, Stief CG, et al.**  
The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer.  
Urol 2009;55:826–35.

- 105. Zerbib M, Slama J, Coloby P, Bouchot O.**  
Total cystectomy: surgical techniques. Prog Urol 2002;12:833—56.
- 106. 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.
- 107. POULSEN A. L., HORN T. , STEVEN K.**  
Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall.  
J Urol, 1998, 160: 2015–2019; discussion 2020.
- 108. LEISSNER J., HOHENFELLNER R., THUROFF J. W. , WOLF H.K.:**  
Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis.  
BJU Int, 2000, 85: 817–823.
- 109. Faysal A. Yafi, MD; Wassim Kassouf, MD, FRCSC**  
Role of lymphadenectomy for invasive bladder cancer Bladder Cancer SuppDec 09:Layout 2009 P S206 - S210
- 110. N. Brichart, O. Haillot**  
Curages ganglionnaires dans les cancers de prostate et de vessie : Technique et indications  
Vol. 20 – Septembre 2010 – N° 3 Progres en Urologie – FMC
- 111. M. ZERBIB ; O. BOUCHOT**  
Résultats des cystectomies totales : D. Envahissement ganglionnaire pN+ et cystectomie totale  
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 931–939
- 112. JOSLYN S. A. , KONETY B. R.:**  
Lymph node dissection and survival in bladder cancer.  
J Urol, 2002, 167 (Suppl 4): Abstract 1034.
- 113. Honma J, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG.**  
Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era.  
J Urol 2006;176:486e92.

114. **Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al.**  
Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer.  
Cancer 2008;112:2384e92.
115. **Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE.**  
Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection.  
J Urol 2008;179:873e8.
116. **Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, Brown GA, et al.**  
Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC.  
J Clin Oncol 2008;26:121e6.
117. **Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S.**  
Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report.  
J Urol 2004;171:1823e8.
118. **Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA.**  
Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis.  
J Urol 2004;172:85e9.
119. **M. Buscarin ; Y. Josephson ; P. Stein**  
Lymphadenectomy in Bladder Cancer: A Review  
Urol Int 2007;79:191-199
120. **H. HERR, CH. LEE, S. CHANG**  
STANDARDIZATION OF RADICAL CYSTECTOMY AND PELVIC LYMPH NODE DISSECTION FOR BLADDER CANCER: A COLLABORATIVE GROUP REPORT  
JOURNAL OF UROLOGY Vol. 171, 1823-1828, May 2004
121. **Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG.**  
Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density.  
J Urol 2003;170:35-41.

122. **Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE.**  
Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor.  
J Clin Oncol 2005;23:2358–65.
123. **Leow JJ, Martin–Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al.**  
Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta–analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66:42–54.
124. **Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al.**  
Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscleinvasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695–700.
125. **Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al.**  
Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N + M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open–label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76–86.
126. **Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al.**  
Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol 2016;34:825–32.
127. **von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al.**  
Long–term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602–8.
128. **Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al.**  
Long–term survival in metastatic transitionalcell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999;17:3173–81.
129. **Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al.**  
Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second–line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. Eur Urol 2013;63:717–23.
130. **Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al.**  
Seven year update of an EORTC phase III trial of high–dose intensity M–VAC chemotherapy and G–CSF versus classic M–VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50–4.

- 131. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H.**  
Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2008;47:110-9.
- 132. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al.**  
Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134-41.
- 133. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al.**  
Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.
- 134. von der Maase H.**  
Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11-9.
- 135. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al.**  
Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466-72.
- 136. Edeline J, Loriot Y, Culine S, Massard C, Albiges L, Blesius A, et al.**  
Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer* 2012;48:1141-6.
- 137. Soulié M, Coloby P, Irani J, Le Bret T, Patard JJ, Pfister C, et al.**  
Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 duCCAFU : diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme. *Prog Urol* 2013;23(2):S51-4.
- 138. Diaz D.A, et al.**  
Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis.  
*Clin Genitour in Cancer* 2015.13:378.
- 139. Granfors T., et al.**  
Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma.  
*Scand J Urol Nephrol* 2009.43:293.

140. **Slack NH, Bross ID, Prout GR Jr.**  
*Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder.*  
*J Surg Oncol* 1977; 9:393-405.
141. **Smith J.A, et al.**  
Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study.  
*J Urol* 1997. 157:805.
142. **Ghoneim M.A, et al.**  
Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder.  
*J Urol* 1985.134:26.
143. **Anderstrom C, et al.**  
A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma.  
*Eur Urol* 1983.9:14.
144. **Blackard C.E, et al.**  
Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972.108:875.
145. **Huncharek M, et al.**  
Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis.  
*Anticancer Res*, 1998.18:1931.
146. **Zaghloul, M.S.**  
The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer.  
*Expert Rev Anticancer Ther*, 2010.10:1527.
147. **El-Monim, H.A., et al.**  
A prospective randomized trial for postoperative vs preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer.  
*Urol Oncol* 2013.31:35
148. **Bayoumi, Y., et al.**  
Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients.  
*Cancer Manag Res*, 2014.6:459

149. **Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al.**  
Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:303-9.
150. **Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lleskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al,**  
The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial.  
*J Urol* 1991;145(3):459-464.
151. **Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Gertenbach U, et al.**  
Advanced bladder cancer ( stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2):302-307.
152. **Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al.**  
Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial.  
*J Urol* 1994;152(1):81-84.
153. **Freiha F, Reese J, Torti FM.**  
A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer.  
*J Urol* 1996;155(2):495-499.
154. **Otto T, Börgermann C, Krege S, et al.**  
Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/pN1-2,M0). A phase III study.  
*Eur Urol* 2001;39(Suppl 5):147 (Abstr 577).
155. **Zargar-Shoshtari, 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: 53-59
156. **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: 1171-1178
157. **Nieuwenhuijzen, J.A., Bex, A., Meinhardt, W. et al.**  
Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer. *J Urol*. 2005;174: 80-84

158. **Meijer, R.P., Mertens, L.S., van Rhijn, B.W. et al.**  
Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. *Urology*. 2014; 83: 134–139
159. **Herr, H.W., Donat, S.M., and Bajorin, D.F.**  
Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*. 2001; 165: 811–814
160. **Ho, P.L., Willis, D.L., 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. (59.e1–8)*Urol Oncol*. 2016; 34
161. **Seisen, T., Sun, M., Leow, J.J. et al.**  
Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3529–3536
162. **Devon C. Snow-Lisya, Steven C. Campbella, Inderbir S. Gillb, Adrian V. Hernandezc, Amr Ferganya, Jihad Kaouka, Georges-Pascal Habera,\***  
Robotic and Laparoscopic Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Long-term Oncologic Outcomes  
2013 Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association of Urology.
163. **Simone Albisinni,<sup>1,10</sup> Jens Rassweiler,<sup>2</sup> Clement-Claude Abbou,<sup>3</sup> Xavier Cathelineau,<sup>4</sup> Piotr Chlosta,<sup>5</sup> Laurent Foisson,<sup>6</sup> Franco Gaboardi,<sup>7</sup> Peter Rimington,<sup>8</sup> Laurent Salomon,<sup>3</sup> Rafael Sanchez-Salas,<sup>4</sup> Jens-Uwe Stolzenburg,<sup>9</sup> Dogu Teber<sup>3</sup> and Roland van Velthoven<sup>10</sup>**  
LONG-TERM ANALYSIS OF ONCOLOGIC OUTCOMES AFTER LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN EUROPE: RESULTS FROM A MULTICENTRIC STUDY OF EAU-SECTION OF URO-TECHNOLOGY1  
*BJU International*, Volume 115, Issue 6, pages 937–945, June 2015
164. **Jian Huang<sup>1</sup>, , Tianxin Lin<sup>1</sup>, Hao Liu, Kewei Xu, Caixia Zhang, Chun Jiang, Hai Huang, Yousheng Yao, Zhenghui Guo, Wenlian Xie**  
Laparoscopic Radical Cystectomy with Orthotopic Ileal Neobladder for Bladder Cancer: Oncologic Results of 171 Cases With a Median 3-Year Follow-up  
*European Urology* Volume 58, Issue 3, September 2010, Pages 442–449

- 165. O'Donnell, P.H., et al.**  
Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol* 2015. 33: 296.
- 166. Balar, A.V., et al.**  
Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.
- 167. Powles, T., et al.**  
MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014. 515: 558.
- 168. Rosenberg, J.E., et al.**  
Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909.
- 169. Bellmunt, J., et al.**  
Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015.
- 170. Sharma, P., et al.**  
Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312.
- 171. Farina, M.S., et al.**  
Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs*, 2017. 77: 1077.
- 172. Powles, T., 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.
- 173. Soukup, V., et al.**  
Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.

174. **Huguet, J.**  
Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 376.
175. **Ghoneim, M.A., et al.**  
Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121.
176. **Donat, S.M.**  
Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*, 2006. 24: 557.
177. **Mathers, M.J., et al.**  
Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251.
178. **Cagiannos, I., et al.**  
Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009. 3: S237.
179. **Bekku, K., et al.**  
Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110.
180. **Lehmann, J., et al.**  
Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009. 55: 1293.
181. **Varol, C., et al.**  
Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 937.
182. **Witjes, A.J., et al.**  
Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 462.
183. **Sternberg, C.N., et al.**  
Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638.

- 184. Bellmunt, J., et al.**  
Randomized phase III 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.
- 185. Sternberg, C.N., et al.**  
Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006. 42: 50.
- 186. Cowles RS, Johnson DE, McMurtrey MJ.**  
Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology* 1982;20(4):390-2.
- 187. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, Boyle MG, Scher HI, Bajorin DF.**  
Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2546-52.
- 188. Miller RS, Freiha FS, Reese JH, Ozen H, Torti FM.**  
Cisplatin, methotrexate and vinblastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1993;150(1):65-9.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# تأثير الإستئصال الجذري للمثانة في ورم الظهارة البولية المنتشر

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/11

من طرف

**السيدة حنان موروث**

المزودة في 16 يونيو 1991 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية :

ورم ظهارة المثانة المنتشر - الإستئصال الجذري للمثانة - العلاج الكيميائي -  
التشخيص و البقاء

## اللجنة

الرئيس	إ. صرف	السيد
المشرف	أستاذ في جراحة المسالك البولية م. أ. لقميشي	السيد
الحكام	أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية ز. دحمي	السيد
	أستاذ في جراحة المسالك البولية ع. العمراني	السيد
	أستاذ في العلاج بالأشعة	