

Association radio-chimiothérapie concomitante des carcinomes vésicaux infiltrants. Quoi de nouveau depuis 1997?

Nicolas MOTTET ⁽¹⁾, Mario DI PALMA ⁽²⁾, Pierre COSTA ⁽¹⁾

(1) Service d'Urologie, Hôpital Gaston Doumergue, Nîmes, France,

(2) Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

et Service d'Urologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

RESUME

La radio-chimiothérapie concomitante est de plus en plus utilisée en urologie dans le traitement des tumeurs vésicales infiltrantes. En 1997, l'évolution de 552 patients était rapportée dans la littérature internationale. Deux ans plus tard 617 nouveaux patients ont été traités selon des modalités diverses. Le taux initial de réponse complète varie de 56 à 87% (médiane : 70%). Les survies globales à 5 ans sont comprises entre 55 et 68% pour les T2. Le taux de métastases est compris entre 22 et 35% pour l'ensemble de la population traitée. La radio-chimiothérapie concomitante utilisant un sel de platine représente une modalité thérapeutique éventuelle chez certains patients. Mais elle ne peut pas être considérée comme équivalente à la cystectomie totale qui reste le traitement de référence chez des patients opérables porteurs d'une tumeur opérable, permettant d'obtenir de 63 à 80% de survie à 5 ans pour les tumeurs pT2.

Mots clés : Vessie, cancer, radiothérapie, chimiothérapie, traitement concomitant.

En urologie, comme dans d'autres domaines de la pathologie cancéreuse, les techniques visant à permettre une conservation fonctionnelle avec la même efficacité carcinologique que des traitements mutilants se sont développées, comme les associations radio-chimiothérapiques concomitantes des cancers infiltrants de vessie. Le traitement de ces tumeurs repose sur la cystectomie totale. Cette intervention a très largement bénéficié des progrès de l'anesthésie et de la technique opératoire, permettant de proposer un remplacement vésical à une majorité de patients, au prix d'une chirurgie dont la morbidité et la mortalité périopératoires restent inférieures à 2%, y compris chez des patients âgés de plus de 70 ans [6]. Néanmoins, il s'agit toujours d'une mutilation importante, la néovessie ne possédant pas toutes les caractéristiques fonctionnelles de la vessie originale. Enfin cette chirurgie génère un certain nombre d'effets secondaires invalidants, comme les troubles de l'érection.

En 1997, une première revue de la littérature [12] avait abouti aux conclusions suivantes : 552 patients étaient évaluables dans la littérature mondiale, dont unique-

ment 242 étaient considérés comme des candidats à une cystectomie. Avec un suivi médian de 36 mois, une réponse complète (RC) immédiate était obtenue dans 48 à 92% des cas, avec une survie globale comprise entre 42 et 82%, et une survie sans maladie vésicale en place entre 33 et 53%. 11% des patients en RC initiale développaient une récurrence superficielle vésicale, et 30% développaient des métastases. Il n'existait aucune donnée sur les qualités fonctionnelles des réservoirs vésicaux conservés.

Nous avons actualisé cette analyse de la littérature avec 2 ans de recul supplémentaire. Une revue de la littérature parue entre 1996 et 1999 a été effectuée en interrogeant les principales banques de données bibliographiques (Medline¹, Pascal), ainsi que les résumés des principaux congrès de cancérologie, de radiothérapie et d'urologie (Association Américaine d'Urologie [AUA], association européenne d'urologie [EAU], association américaine d'oncologie médicale [ASLO], association américaine de radiothérapie [ASTRO],

¹MEDLINE : sur internet : site <http://www.ncbi.nih.gov/pubMed/>

Manuscrit reçu : août 1999, accepté : mai 2000.

Adresse pour correspondance : Dr. N. Mottet, Service d'Urologie, CHU Gaston Doumergue, 5, rue Hoche, BP 26, 30029 Nîmes Cedex.
e-mail : nicolas.mottet@chu-nimes.fr

Tableau 1. Critères de lecture et modalités de sélection des articles.

Pour être retenus, les articles devaient répondre à tous les critères suivants :

Population étudiée	- Age, du sex ratio, critères de choix de cette modalité thérapeutique. - Quel bilan préthérapeutique, quels critères d'opérabilité.
Protocole thérapeutique utilisé :	- Chimiothérapie : doses, rythme, modalités d'adaptation des doses. - Radiothérapie : doses, fractionnement, champs d'irradiation. - Modalité de l'évaluation intermédiaire (lorsqu'elle est réalisée). - Critères d'arrêt ou de modification du traitement programmé. - Description précise des toxicités aiguës et chroniques observées.
Critères de réponse :	- Techniques d'évaluation utilisées. - Attitudes pratiques en fonction des résultats observés (en particulier préciser les indications de cystectomie)
Données de survie :	- Description des modalités de suivi en fin de traitement. - Attitude en fonction de l'évolution. - Description des récurrences : superficielles, infiltrantes, métastases. Délais d'apparition. Médiane de suivi. Survies (globale, vessie en place, sans récurrence, sans maladie) : médiane et moyenne

Tableau 2. Les essais retenus

	Nombre (évaluables)	Age	Stade tumoral	Indication
Arias [1]	20 (> 70 ans)	75	T2 - T4, N0 (sauf 1 N+ TDM), M0	attitude systématique
Danesi* [5]	25 (24)	46-73	T2-T4a, Nx, M0	refus cystectomie, inopérable
Kachnic [9]	106 (97)	68 (36-88)	T2 - T4, Nx, M0	protocole systématique
Passalacqua** [14]	55 (53)	65	T2-T4, N0-1, M0	/
Sauer [17]	333 (282) 115 : RTCH Cisp. 69 : RTCH Carbo	66 (31-93)	T2 - T4, N0 - N3 (+ T1 G3, ou T1 + Cis) mais 80% ≥ T2	protocole systématique
Shipley [19]	123	/	T2-T4a, Nx, M0	protocole prospectif
Zietman [24]	18	63	T2-T4a, Nx N0, M0	opérables

* essai de phase I, ** résumé uniquement.

Remarque : les stades pT et pN sont donnés par tous les auteurs en TNM 1992.

association française d'urologie (AFU) consacrée aux traitements concomitants radio-chimiothérapeutiques des carcinomes urothéliaux de vessie. Les critères de lecture des publications obtenues ont été identiques à ceux publiés lors de cette première revue de la littérature (Tableau 1), et reprennent les recommandations formulées par l'ANDEM lors du symposium du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie [Courchevel 1994] [15].

Parmi l'ensemble des publications obtenues, nous n'avons retenu que 7 qui fournissaient les informations minimum indispensables à une analyse (Tableau 2). Il s'agit de 5 articles originaux [1, 5, 17, 19, 24], de l'actualisation [9] d'une série déjà présentée [10] et d'un résumé [14].

Cette population représente 680 patients dont 617 sont évaluables. L'âge moyen de la population traitée ne présente pas de caractéristique particulière. Il s'agit toujours de patients porteurs d'une tumeur infiltrante (\geq pT2 sur les copeaux de résection transurétrale), sauf chez SAUER [17] qui traite quelques patients porteurs de pT1 G3 ou de pT1 associé à du carcinome in situ, mais cette sous-population représente moins de 20% des 282 patients traités dans sa série. L'opérabilité du patient ou de sa tumeur, appréciée par l'équipe urologique, n'est jamais précisée, sauf pour ZIETMAN [24] qui a sélectionné une population de patients opérables.

L'évaluation tumorale est très voisine dans les différentes équipes et la résection vésicale initiale est maxi-

Tableau 3. Modalités thérapeutiques.

	Chimiothérapie			Radiothérapie			Evaluation Intermédiaire
	Néoadj.	Nature, dose	Cycles	Pelvis	Vessie	Fractionnement	
Arias [1]	2 MVAC	CDDP : 20 mg/m ² , J1-5	1	45 Gy	65 Gy	1,8 Gy/j	Oui
Danesi [5]	2 CMV	CDDP + 5FU*	2 ± 1	50 Gy	70 Gy	3 fractions/jour	Non
Kachnic [9]	2 CMV	CDDP (3 cures 70 ou 100 mg/m ²) J1, 21 et consolidation	2 ± 1	45 Gy	64,8 Gy	1,8 Gy/jour	Oui
Passalacqua [14]	/	CDDP : 20 mg/m ² + 5FU : 200 mg/m ² à J1-5, semaines 4, 7 Précède radiothérapie	3 ± 2	40 Gy	64-68 Gy	2 Gy/j, repos entre semaines 3 et 4	Oui
Sauer [17]	/	CDDP : 25 mg/m ² J1-5 et J29-33 N = 115 Carboplatine : 65 mg/m ² N = 69	2	45 Gy***	51,4 Gy	1,8 à 2 Gy/fraction Étalement standard	Non
Shipley** [19]	2 CMV/rien	CDDP : 100 mg/m ² J22 ± J consolidation	2 ± 1	39,6 Gy	64,8 Gy	1,8 Gy/j	Oui
Zietman [24]	3 CMV adjuvant	CDDP : 20 mg/m ² /j J1-5, puis 15-19 ± 43-46 + 5FU : 425 mg/m ² /j. J1-4 ± J43-45	3 ± 1	42,5 Gy	55 (65 Gy tumeur)	bifractionné : J1-5, J8-12, J15-19 (± J43-47 + J50-52)	Oui

CDDP : cisplatine, CMV : cisplatine-méthotrexate-vinblastine, MVAC : méthotrexate, vinblastine, cisplatine, adriamycine.

* essai de phase I. CDDP : de 4 à 6 mg/m²/j. 5FU : de 180 à 220 mg/m²/j. Perfusions continues par pompe.

** essai randomisé sur l'intérêt du CMV néoadjuvant avec radio-chimiothérapie concomitante. Arrêt prématuré à cause de la toxicité hématologique (Devait inclure 174 patients).

*** doses réelles variables selon les stades tumoraux et ganglionnaires appréciés en imagerie. Les doses indiquées sont les doses médianes délivrées : vessie : 51,4 (45-69,4 Gy). Pelvis : 45 (45-59,4 Gy).

maliste chez tous les auteurs, sauf pour DANESI [5] et PASSALACQUA [14] où ce point n'est pas précisé. Lors de l'évaluation initiale, la présence d'adénomégalies visibles en tomographie au dessus de la bifurcation aortique est un critère de non inclusion pour tous les auteurs, alors que la présence d'adénomégalies régionales (pelviennes) est acceptée par tous les auteurs, bien que le pourcentage de patients présentant de telles lésions ne soit jamais rapporté. Seul ZIETMAN [24] réalise systématiquement des biopsies des adénomégalies visibles et n'inclue dans son protocole que des patients sans métastase ganglionnaire.

Les protocoles thérapeutiques utilisés sont variés. Ils sont regroupés dans le Tableau 3. Le cisplatine est la drogue de référence, parfois associé au 5FU. Une polychimiothérapie néoadjuvante (4 fois) ou adjuvante a été utilisée par 5 équipes. La radiothérapie est classique avec un étalement de 1,8 Gy par fraction, sauf chez ZIETMAN [24] qui utilise une délivrance bifractionnée. Les doses délivrées sont habituelles : environ 40 Gy sur le pelvis et 65 Gy sur la vessie. Plusieurs protocoles ont

été effectués selon les principes de la recherche clinique, avec signature par les patients d'un formulaire de consentement à la réalisation d'un protocole expérimental [9, 19, 24].

Les toxicités aiguës et chroniques sont reprises dans le Tableau 4. En phase aiguë, 8 décès toxiques sont signalés (7 lors d'une chimiothérapie néoadjuvante par CMV qui faisait partie du protocole de radio-chimiothérapie concomitante, 1 lors de la radio-chimiothérapie concomitante), soit un taux de 1,5% (ou de 0,01% en ne tenant compte que de la radio-chimiothérapie proprement dite). Les autres toxicités sont principalement hématologiques, mais sont rarement de grade IV. Les toxicités chroniques graves ne semblent pas être très fréquentes, mais 4 patients ont dû avoir secondairement une cystectomie pour hématurie incoercible ou pour rétraction vésicale.

Les modalités d'évaluation de la réponse sont similaires dans les différentes études et incluent en particulier systématiquement une imagerie par scanner et un contrôle his-

Tableau 4. Toxicités aiguës et chroniques rapportées.

Référence	Nombre	Toxicités aiguës	Toxicités chroniques (≥ G3)
Arias [1]	20	2 toxicités vésicales G3	1 cystectomie secondaire pour hématurie
Danesi [5]	25 patients évaluable	*	
Kachnic [9]		4 DC toxiques CMV, 1 DC toxique RTCH autres tox. minimales	non précisé
Passalacqua [14]	55	23% neutropénies G3-4, diarrhée G2-3 : 27% cystites G3 : 4%	/
Sauer [17]	184	hématologie : 30 toxicités G3, 2 toxicités G4 2 toxicités G4 intestinales	3 cystectomies secondaires (2 rétractées, 1 hématurie post RTCH) Autres non précisées
Shipley [19]	123 (61 avec CMV/ 62 sans CMV)	CMV : 5 neutrop. G4 (3 DC), 3 accidents cardiaques pas de CMV : 2 accidents cardiaques, 1 accident rénal, 1 infection grave	2 DC : (1 hémorragie digestive, 1 ulcère perforé post cystectomie) Complications : vésicales (13%/8%), hématologiques (8%/2%), rénales : 8%/5%
Zietman [24]	18	1 thrombopénie, 1 angor (modification de doses)	Hématurie G2 (1), occlusion radique G4 (1)

DC : décès, CMV : association : cisplatine, méthotrexate, vinblastine.

* essai de phase I. La dose toxique limitante est Cisplatine : 6 mg/m²/j + 5FU : 220 mg/m²/j [Dysurie et ténésme (conduisant à un arrêt du traitement) : chez les 6 patients traités avec ces doses, et toxicité leucocytaire et plaquettaire de grade 3 chez 4 des 6 patients traités à ces doses].

Dose considérée standard : CDDP : 5 mg/m² + 5FU : 220 mg/m². Ces doses n'entraînent pas de toxicités G3-G4.

Tableau 5. Modalité d'évaluation de la réponse et taux initiaux obtenus (lors de l'évaluation intermédiaire quand elle est réalisée, ou en fin de traitement dans les autres cas).

	Clinique	Imagerie*	Cystoscopie	RTUV	Cytologies	RC (%)
Arias [1]	+	+	+	+	+	11/20 (55%)
Danesi [5]	+	+	+	+	+	21/24 (87%)
Kachnic [9]	+	+	+	+(initiale)	/	70/106 (66%ou 70/99 (71%)]**
Passalacqua [14]	+	+	+	+	+	38 (72%)
Sauer [17]	+	+	+	+	+	80%*** (85% si Cispl./70% si Carbo)
Sipley [19]	+	+	+	+	+	37/61 [61%] CMV 35/62 [56%] sans CMV
Zietman [24]	+	+	+	+	+	14/18 (78%)

* : Tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

** : 106 en intention de traitement, 99 qui continuent après 2 CMV.

*** : taux de RC après radiothérapie exclusive : 57%. Mais il ne s'agit pas d'un essai randomisé mais d'une évolution des pratiques au cours du temps.

tologique par résection endovésicale. Les réponses initiales sont reprises dans le Tableau 5, avec une médiane des taux de réponses complètes initiales de l'ordre de 70%.

Le suivi médian rapporté varie de 15 à 90 mois (médiane : 53 mois) (Tableau 6). Les différentes séries sont difficilement comparables car les modalités de suivi sont différentes, et les résultats sont rarement exprimés de la même façon. Les survies globales sont inférieures à 50%. Parmi les patients mis en réponse complète en fin de traitement, de 21% à 28% d'entre eux vont développer des récurrences superficielles vésicales, et 16% des récurrences infiltrantes (dans un délai médian inférieur à

2,5 ans [17]. Enfin, jusqu'à 35% des patients vont développer des métastases à distance.

Les facteurs prédictifs de réponse complète lors de l'évaluation initiale (après 40 Gy en moyenne et les premières cures de chimiothérapie concomitante) et de survie ont été étudiés. La qualité de la résection initiale semble jouer un rôle majeur, les taux de réponse complète étant significativement différents selon que la résection initiale aura été macroscopiquement complète ou non [17, 19]. Le stade tumoral initial et l'existence d'une réponse complète lors de l'évaluation intermédiaire sont retrouvés comme étant des facteurs pré-

Tableau 6. Survie et progression.

	Suivi médian (mois)	SURVIE						M+ (patients en RC)	Récidives vésicales
		globale			vessie en place				
Arias [1]	60	45%			25%			9%	3 récurrences locales (stades?)
Danesi [5]	31	85% des RC			71% des RC			1	2 récurrences infiltrantes
Kachnic [9]	53	49%			66%			34% (population globale)	28% superficielles, 17% infiltrantes
Passalacqua [14]	15	87%			NA			7,9%	15,8% des patients en réponse complète Stade?
Sauer [17]	90 (4-187)	RTT : + Cis : + carbo :	à 5 ans 36% 61% 47%	à 10 ans 21% 38% 23%	RTT : + Cis : + carbo :	à 5 ans 38% 47% 41%	à 10 ans 29% 32% 22%	/	16,5% récurrences infiltrantes (délai médian avant cystectomie dans cette situation : 26 mois)
Shipley [19]	60	48% CMV/ 49% sans CMV			44% (tumeur free)			35% (population globale)	28% des patients en réponse complète
Zietman [24]	32	83%			78%			22% (population globale)	21% : superficielle 0 infiltrante

RC : réponse complète - RTT : radiothérapie seule - + Cis : radio-chimiothérapie concomitante utilisant du cisplatine - + carbo : radio-chimiothérapie concomitante utilisant du carboplatine.

Tableau 7. Les survies actuarielles à 5 ans en fonction des stades cliniques et RTCH.

	N =	Recul médian	T2	T3	> T3
Chauvet* [4]	109	54,8	55%**		18%
Kachnick [9]	97	53	63%	45%	
Kaufman [10]	53	48	68%	38%	
Sauer [17]	184	90	58%	54%	< 50%
Shipley [18]	70	/	64%	24%	

* survie actuarielle à 4 ans
** regroupe : T2 et T3a/≥ T3b.

dictifs majeurs de la survie globale. L'existence d'une urétéro-hydronephrose présente également un impact sur la survie globale [9, 19]. En ne retenant que les tumeurs opérables, mais sans tenir compte de l'opérabilité réelle des patients, les résultats obtenus en terme de survie globale actuarielle à 5 ans sont de l'ordre de 60% pour les T2 et de 35% pour les T3 (Tableau 7).

DISCUSSION

Le traitement de référence du cancer infiltrant de vessie reste actuellement la cystectomie totale associée à un curage pelvien. A la différence des séries de radio-

chimiothérapie présentées ici, les séries chirurgicales ont le plus souvent un recul prolongé et regroupent un nombre très important de patients (jusqu'à 994 patients avec un recul médian de 8,2 ans pour SKINNER [21], ou 1026 patients avec un recul médian de 4 ans pour GHONEIM [7]. Les résultats des principales séries ont été repris par MESSING et CATALONA [11], avec des survies actuarielles à 5 ans comprises entre 65 et 82% pour les tumeurs pT2-pT3a². Par contre ils ne sont plus que de 37% à 61% pour les pT3b. Les taux de récurrences pelviennes sont inférieurs à 12% pour les patients porteurs de tumeurs pT2/pT3a [11]. Il est globalement de 33% chez les 1300 patients ayant eu une cystectomie par SKINNER [20] et qui ont un suivi médian de 98 mois. Les résultats de quelques grandes séries chirurgicales récentes sont regroupées dans le Tableau 8.

La comparaison directe des résultats de l'association radio-chimiothérapie concomitante et de la cystectomie est pratiquement impossible. Il n'y a bien entendu pas d'essai comparatif prospectif, mais un tel essai semble impossible à réaliser en pratique. La première difficulté pour comparer ces 2 modalités thérapeutiques provient de la définition des stades tumoraux des patients irradiés. Les classifications TNM cliniques utilisées ne sont jamais précisément indiquées, et on ne sait pas si les patients ont été classés selon l'examen clinique (sous anesthésie?) et l'imagerie, ou si le stade

² Il s'agit de pT donnés en TNM 92.

Tableau 8. Résultats des séries chirurgicales récentes (survies actuarielles à 5 ans).**Remarque : TNM utilisée : celle de 1978.**

	N =	Recul médian	pT2	pT3	> pT3
Bassi [2]	369	48,5 mois	63%	53%/32,5%	28%
Ghoneim [7]	1026	48 mois	65%***	47%/31%	
Skinner** [20]	994	98 mois	80%	50%	
Whaere* [23]	227	70 mois	63%	54%	

* Tous les patients ont eu une radiothérapie préopératoire.
57 ont eu 46 Gy.
170 ont eu 20 Gy (dont 68 ont eu également une chimiothérapie néoadjuvante).

** survies réelles à 98 mois (et pas survies actuarielles à 5 ans).

*** Carcinomes épidermoïdes primitifs : 59% de la population totale traitée.

histologique obtenu lors de la résection a été pris en compte. La discordance entre les stades cliniques et histologiques complique encore cette comparaison. Elle est importante, et elle existe tant dans le sens de la sur-stadification que dans celui de la sous-stadification. Ainsi pour SKINNER [21] pour des tumeurs T2 cliniques, il existe une sur-stadification dans 20% des cas, et une sous-stadification dans 46% des cas. Des résultats voisins sont retrouvés par PAGANO [13] et SOLOWAY [22]. Ces différences semblent être plus importantes dans le sens de la sous-évaluation clinique. En réalité, ces différences concernent principalement les stades T2 et les stades pT2-pT3a histologiques dans la classification TNM 1992. Dans la classification TNM 1997, ces stades qui correspondent uniquement à un envahissement du détrusor sont regroupés en pT2 (a et b), ce qui devrait diminuer l'importance de la sous-stadification T2/pT3 histologique, en particulier pour les pT3b. Alors que l'existence d'adénomégalies pelviennes en TDM ne constituait pas un critère de non inclusion pour la majorité des essais retenus, cette situation représente une relative contre-indication à la cystoprostatectomie radicale de principe [16]. De plus, au vu des données publiées, il n'est pas possible d'individualiser les résultats obtenus spécifiquement chez les patients N0. Une autre difficulté pour comparer ces 2 modalités thérapeutiques est représenté par un recul moyen nettement inférieur (de presque 2 ans) pour l'association radio-chimiothérapie par rapport aux séries chirurgicales récentes. Cette différence doit néanmoins être pondérée par le fait que la majorité des récives infiltrantes et des métastases surviennent dans les 2 ans suivant le traitement initial. Enfin en cas de récive infiltrante ultérieure, même si pour BOCHNER [3] le remplacement vésical reste possible après 65 Gy sur le pelvis, l'association radio-chimiothérapie complète ayant délivré plus de 60 Gy sur le pelvis est encore considérée par la majorité des auteurs comme une contre-indication au remplacement vésical, obligeant à réaliser une dérivation cutanée. Ce «choix» thérapeutique imposé est une source supplémentaire d'altération de la qualité de vie [8]. De

même la faisabilité d'une poly-chimiothérapie secondaire après une telle radiothérapie pelvienne n'est jamais précisée. Enfin, comme nous l'avons déjà souligné en 1997, les patients qui ont reçu l'association radio-chimiothérapie sont rarement définis par des équipes chirurgicales comme ayant une tumeur opérable et/ou comme étant eux-mêmes opérables. Seul ZIETMAN [24] fait exception, l'opérabilité des patients était un critère d'inclusion dans son protocole prospectif.

Ainsi, compte tenu des données à ce jour disponibles, il ne semble pas possible de présenter l'association radio-chimiothérapie comme une alternative validée à la cystectomie radicale chez des patients opérables tant sur le plan de la qualité de vie que carcinologique.

CONCLUSION

Nos conclusions de 1997 restent d'actualité. La radio-chimiothérapie concomitante représente une alternative thérapeutique potentielle chez certains patients porteurs d'une tumeur vésicale infiltrante. Elle utilise un sel de platine, parfois associé à du 5 FU. Par contre la chimiothérapie néoadjuvante n'apporte rien en terme de survie et ne semble pas devoir être recommandée. Les résultats à long terme et la valeur fonctionnelle du réservoir laissé en place restent encore à définir (un essai est en cours au sein du groupe urologie de la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer), de même que les possibilités réelles de chimiothérapie de rattrapage en cas de métastase secondaire. Mais cette modalité thérapeutique doit encore être considérée comme expérimentale, en particulier chez des patients opérables et porteurs d'une tumeur vésicale infiltrante opérable. Ce dernier point est exprimé par un des promoteurs de cette modalité thérapeutique : «We are not ready to recommend bladder-sparing therapy as standard treatment for any patient, not even the favourable group of T2 patients without hydronephrosis...» [9].

Ainsi le refus de cystectomie totale chez un patient opérable porteur d'une tumeur vésicale opérable T2 clinique, pT2-pT3a sur la résection, N0 en tomodynamométrie ne devrait conduire à l'utilisation d'une radio-chimiothérapie concomitante qu'après avoir rappelé qu'il ne s'agissait que d'une possibilité thérapeutique dont l'efficacité dans cette situation n'était pas encore démontrée.

REFERENCES

1. ARIAS F., DUENAS M., MARTINEZ E., DOMINGUEZ M.A., ILLARRAMENDI J.J., VILAFRANCA E., TEJEDOR M., MOLINA F., MEIRINO R., VALERDI J.J. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer*, 1997, 80, 115-120.
2. BASSI P., FERRANTE G.D., PIAZZA N., SPINADIN R., CARAN-DO R., PAPPAGALLO G., PAGANO F. Prognostic factors of outco-

- me after radical cystectomy for bladder cancer : a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J. Urol.*, 1999, 161, 1494-1497.
3. BOCHNER B.H., FIGUEROA A.J., SKINNER E.C., LIESKOVSKY G., PETROVICH Z., BOYD S.D., SKINNER. Salvage surgery and orthotopic lower urinary tract reconstruction following radiation failure. *J. Urol.*, 1998, 159, 248.
 4. CHAUVET B., BREWER Y., FELIX FAURE C., DAVIN J.L., VINCENT P., CHOQUENET C., REBOUL F. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J. Urol.*, 1996, 156, 1258-1263.
 5. DANESI D.T., ARCANGELI G., CRUCIANI E., MECOZZI A., SARACINO B., GIAVOBINI S., PANNUNZIO E., BIGGIO A., OREFICI F. Combined treatment of invasive bladder carcinoma with transurethral resection, induction chemotherapy and radical radiotherapy plus concomitant protracted infusion of Cisplatin and 5-Fluorouracil. *Cancer*, 1997, 89, 1464-1471.
 6. FIGUEROA A.J., STREIN J.P., DICKINSON M., SKINNER E.C., THANGATHURAI D., MIKHAIL M.S., BOYD S.D., LIESKOVSKY G., SKINNER D.G. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma. *Cancer*, 1998, 83, 141-147.
 7. GHONEIM M.A., EL-MEKRESH M.M., EL-BAZ M.A., EL-ATTAR I.A., ASHAMALLAH A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder : critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J. Urol.*, 1997, 158, 393-399.
 8. HOBISCH A., TOSUN K., KINZL J., KEMMLER G., BARTSCH G., STENZL A. Patients' assessment of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit. *J. Urol.*, 1999, 161, 344.
 9. KACHNIC L.A., KAUFMAN D.S., HENEY N.A., ALTHAUSEN A.F., GRIFFIN P.P., ZIETMAN A.L., SHIPLEY W.U. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 15, 1022-1029.
 10. KAUFMAN D.S., SHIPLEY W.U., GRIFFIN P.P., HENEY N.M., ALTHAUSEN A.F., EFIRD J.T. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N. Eng.J. Med.*, 1993, 329, 1377-1382.
 11. MESSING E.M., CATALONA W. Urothelial tumors of the urinary tract. In *Campbell's Urology*. Edited by P.C. Walsh, A.B. RETIK, E. DARRACOTT VAUGHAN, A.J. WEIN. 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1998, 2327-2410.
 12. MOTTET N., DI PALMA M., AVANCES C., COSTA P., JARDIN A., MISSET J.L. Radiochimiothérapie concomitante des tumeurs infiltrantes de vessie. *Bull. Cancer*, 1997, 84, 405-411.
 13. PAGANO F., BASSI P., GALETTI T.P. et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer : a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of tumour, nodes and metastases classification. *J. Urol.*, 1991, 145, 45-50.
 14. PASSALACQUA R., NALDI N., LEONARDI F., CECI G., FRANCIOSI V., BIDIN L., PIAETTA V., MONICA B., PRATI A., POTENZONI D., SANFILIPPO G., FUMAGALLI M., MARTINELLI R., CAMISA R., COCCONI G. Bladder preservation in locally advanced (T2-T4) transitional bladder carcinoma (TBC) after transurethral resection (TUR) and neoadjuvant chemoradiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 17, 1306.
 15. PAZART P., DURIEUX P. Elaboration de recommandations pour la pratique clinique. Approche de la lecture critique de la littérature. ANDEM, 1994, Courchevel. Réunion du CC AFU.
 16. RISCHMANN P. Pour le sous comité «Vessie». Tumeurs urothéliales. Recommandations du Comité de Cancérologie de l'AFU. *Prog. Urol.*, 1998, 8 (suppl. 3), 25-30.
 17. SAUER R., B IRKENHAKE S., KÜHN R., WITTEKIND C., SCHROTT K.M., MARTUS P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ sparing treatment of bladder cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, 40, 121-127.
 18. SHIPLEY W.U., PROUT G.R., EINSTEIN A.B., COOMBS J., WAJSMAN Z., SOLOWAY M.S., ENGLANDER L., BARTON B.A., HAFERMAN M.D. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *J.A.M.A.*, 1987, 258, 931-935.
 19. SHIPLEY W.U., WINTER K.A., KAUFMAN D.S., LEE W.R., HENEY N.M., TESTER W.R., CONNELLY B.J., VENNER P.M., PEREZ C.A., MURRAY K.J., DOGGETT R.S., TRUE L.D. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of radiation therapy oncology group 89-03. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 3576-3583.
 20. SKINNER D.G., STEIN J.P., LIESKOVSKY G., SKINNER E.C., BOYD S.D., FIGUEROA A., JONESD P., COTE R., GROSHEN S. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur. Urol.*, 1998, 33 (suppl. 4), 25-26.
 21. SKINNER D.G. Aggressive management of T2 bladder cancer. In : Point/counter point : bladder cancer : aggressive vs non-aggressive management of T2 bladder cancer. Moderator : M.J. DROLLER, D.G. SKINNER, R.D. WILLIAMS. AUA, 93rd. annual meeting. San Diego CA.
 22. SOLOWAY M.S., LOPEZ A.E., PATEL J., LU Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and effect of chemotherapy. *Cancer*, 1994, 73, 1926-1931.
 23. WOEHRE H., OUS S., KLEVMARK B., KVARSTEIN B., URNES T., OGREID P., BJERKLUND JOHANSEN T.E., FOSSA S.D. A bladder multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 1993, 72, 3044-3051.
 24. ZIETMAN A.L., SHIPLEY W.U., KAUFMAN D.S., ZEHR E.M., HENEY N.M., ALTHAUSEN A.F., MCGOVERN F.J. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-Fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J. Urol.*, 1998, 160, 1673-1677.

SUMMARY

Concomitant radiotherapy-chemotherapy in invasive bladder cancers. What's new since 1997?

Concomitant radiotherapy-chemotherapy is increasingly used in urology in the treatment of invasive bladder tumours. In 1997, the outcome of 552 patients was reported in the international literature. Two years later, another 617 patients had been treated according to various modalities. The initial complete response rate ranged from 56 to 87% (median: 70%). 5-year overall survival rates were between 55 and 68% for T2 tumours. The metastasis rate was between 22 and 35% for the overall treated population. Concomitant radiotherapy-chemotherapy using a platinum salt represents a possible therapeutic modality in some patients, but it cannot be considered to be equivalent to total cystectomy, which remains the reference treatment in operable patients with an operable tumour, achieving a 63 to 80% 5-year survival for pT2 tumours.

Key-Words: bladder, cancer, radiotherapy, chemotherapy,