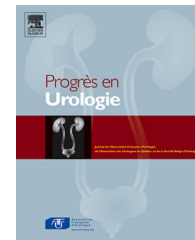




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Résultats oncologiques de la cystectomie pour carcinome urothélial résistant au BCG comparés aux tumeurs invasives d'emblée<sup>☆</sup>

Oncological outcome of radical cystectomy for BCG failure compared to primary invasive disease

A. Masson-Lecomte<sup>a,\*,c</sup>, D. Vordos<sup>a</sup>, R. Yiou<sup>a</sup>,  
Y. Allory<sup>b,c</sup>, C. Abbou<sup>a</sup>, A. de la Taille<sup>a,c</sup>, L. Salomon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'urologie, faculté de médecine Paris-Est–Créteil, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

<sup>b</sup> Service d'anatomopathologie, faculté de médecine Paris-Est–Créteil, CHU Henri-Mondor, 94000 Créteil, France

<sup>c</sup> Inserm U955, unité de recherche translationnelle en oncogénèse uro-génitale, 94000 Créteil, France

Reçu le 21 octobre 2012 ; accepté le 9 mars 2013

## MOTS CLÉS

Carcinome urothélial ;  
Cystectomie ;  
BCG ;  
Résistance au BCG ;  
Invasion musculaire

## Résumé

**But.** — Comparer les résultats oncologiques de la cystectomie pour tumeur résistante au BCG à ceux des tumeurs infiltrantes du muscle d'emblée.

**Matériel.** — Tous les patients cystectomisés pour carcinome urothélial entre 2001 et 2011 ont été inclus rétrospectivement. Les données clinicopathologiques et de suivi ont été comparées entre les patients cystectomisés pour : survenue d'une récurrence tumorale de haut grade inférieure à T2 sous BCG thérapie (ReNIM) ; survenue d'une récurrence supérieure ou égale à T2 sous BCG thérapie (ReIM) ; et tumeur infiltrante d'emblée (IE).

**Résultats.** — Deux cent patients ont été inclus, 155 IE, 21 ReNIM et 24 ReIM. Le suivi médian était de 42 mois (1,74–135,9). Le nombre moyen d'instillation de BCG était de  $8 \pm 4,2$  versus  $9,5 \pm 4,3$  pour les ReNIM et ReIM respectivement ( $p = 0,24$ ). Le taux d'upstaging ( $\geq T2$ ) dans le groupe ReNIM était de 33 %. Le taux de N+ était de 24 %, 42 % et 30 % pour les ReNIM, ReIM et IE respectivement ( $p = 0,39$ ). Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes pour le taux d'embolies, de rupture capsulaire, de marges et de chimiothérapie adjuvante. La survie spécifique (SS) à cinq ans était de 48 % pour les ReNIM, 18 % pour les ReIM et 47 % pour les IE ( $p = 0,02$ ). La progression sous BCG était un facteur pronostique péjoratif indépendant pour la SS ( $p = 0,05$ ).

<sup>☆</sup> Niveau de preuve : 5.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : amassonlecomte@gmail.com (A. Masson-Lecomte).

**KEYWORDS**

Urothelial carcinoma;  
Cystectomy;  
BCG;  
BCG failure;  
Muscle invasion

**Conclusion.** – Les tumeurs résistantes au BCG étaient de mauvais pronostic, en particulier en cas de progression vers l'invasion musculaire. Les tumeurs récidivantes non invasives du muscle sous BCG semblaient avoir un pronostic comparable à celui des tumeurs invasives d'emblée. La récurrence tumorale sous BCG semble être une urgence thérapeutique.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Summary**

**Introduction and objectives.** – BCG therapy deeply modified prognosis of high-risk non muscle invasive (NMI) urothelial carcinomas. However, these tumors remain potentially lethal. The objective of this study was to compare oncological outcome of radical cystectomy (RC) for BCG failure to primary invasive (PI) tumors.

**Material and methods.** – RC performed between 2001 and 2011 were retrospectively reviewed. Clinicopathological and follow-up data were compared between RC performed for: NMI high-grade recurrence under BCG therapy (ReNMI); MI recurrence ( $\geq T2$ ) under BCG therapy (ReMI); primary invasive tumors (PI). The three groups were defined according to tumor status on last TUR before RC. All NMI high-grade bladder tumors at diagnosis had maintenance BCG immunotherapy.

**Results.** – Two hundred patients were included, 155 PI, 21 ReNMI et 24 ReMI. Median follow up was 42 months (1.74–135.9). Mean BCG instillations number was  $8 \pm 4.2$  versus  $9.5 \pm 4.3$  for ReNMI and ReMI respectively ( $P=0.24$ ). Upstaging ( $\geq pT2$ ) occurred in 33% of ReNMI. The rate of pN+ was 24%, 42% and 30% for the ReNMI, ReMI et PI respectively ( $P=0.39$ ). No differences were observed between the groups for lymphovascular invasion, extracapsular extension if pN+, soft tissue surgical margins and adjuvant chemotherapy. 5-year cancer specific survival (CSS) was 48% for the ReNMI, 18% for the ReMI and 47% for the PI ( $P=0.02$ ). Progression to muscle invasion under BCG therapy was an independent pejorative prognostic factor for CSS ( $P=0.05$ ).

**Conclusion.** – BCG failure led to poor prognosis, particularly when tumors progressed to muscle invasion. Recurrent NMI high-grade tumors seemed to have comparable prognosis than PI tumors because of the high amount of upstaging and nodal invasion. BCG failure is a therapeutic emergency.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

## Introduction

Le cancer de la vessie est le septième cancer en fréquence en France et la cinquième cause de mortalité par cancer en 2011 selon l'Institut national du cancer. Bien que non invasive du muscle au diagnostic dans 80% des cas, 50% des tumeurs récidivent et 10% progressent vers une invasion musculaire [1]. Ce taux est beaucoup plus élevé s'agissant des tumeurs de haut grade (près de 30% de progression). Bien que la BCG thérapie a considérablement modifié le pronostic des patients ayant une tumeur à haut risque [2,3], ces dernières restent potentiellement létales [4,5].

Les recommandations françaises et européennes reconnaissent trois principales indications oncologiques de cystectomie radicale (CR) : la récurrence précoce d'une tumeur de vessie non invasive du muscle (TVNIM) de haut grade ou de carcinome in situ (CIS) après le traitement d'induction ou au cours du traitement d'entretien par BCG, la progression d'une TVNIM sous BCG thérapie vers un tumeur invasive du muscle [6] et la tumeur d'emblée envahissant le muscle [7]. Plusieurs auteurs ont montré que la résistance au BCG devait conduire à une cystectomie précoce compte tenu d'une mortalité spécifique bien supérieure en cas d'invasion musculaire [8,9]. Une étude a par ailleurs montré que les tumeurs de vessie ayant progressé sous BCG vers une invasion musculaire étaient de bien moins bon pronostic que les tumeurs invasives du muscle d'emblée [10].

Notre équipe avait déjà comparé il y a dix ans, sur une cohorte incluant les cystectomies radicales réalisées entre 1987 à 1997, les résultats oncologiques des patients opérés pour tumeur invasive d'emblée ou résistante au BCG en séparant ces derniers en deux groupes en fonction du statut musculaire sur la dernière résection transurétrale de la vessie (RTUV) [11]. Aucune différence de pronostic n'avait été retrouvée entre tumeurs progressant sous BCG et tumeurs invasives d'emblée. Il s'agissait cependant d'un effectif réduit et aucun traitement d'entretien par BCG n'était réalisé à l'époque.

L'objectif principal de ce travail était de comparer, à l'époque du traitement d'entretien et sur une plus grande cohorte de patients, les résultats oncologiques (survie spécifique [SS] et globale à cinq ans) de la cystectomie pour tumeur résistante au BCG (récidive de haut grade ou progression) à ceux des tumeurs infiltrantes du muscle d'emblée.

## Matériel et méthodes

### Patients

Tous les dossiers de patients opérés d'une CR pour carcinome urothélial dans notre centre entre 2001 et 2011 ont été revus, soit 270 patients.

Ont été inclus dans l'étude les patients cystectomisés pour carcinome urothélial de haut grade résistant au BCG ou pour carcinome urothélial invasif du muscle d'emblée (IE). Les patients résistants au BCG ont été divisés en deux groupes en fonction de l'examen anatomopathologique de la dernière résection avant la chirurgie :

- tumeur pTa/T1 de haut grade, sans invasion musculaire (récidivante non invasive du muscle [ReNIM]) ;
- tumeur supérieure ou égale à pT2 (récidivante invasive du muscle [ReIM]).

Les cystectomies de «propreté» ou pour contre-indication (tuberculose active, cystite radique, déficit immunitaire ou traitement immunosuppresseur) ou refus de BCG ont été exclues de l'analyse. Tous les patients ont été évalués en préopératoire par RTUV et scanner thoraco-abdomino-pelvien. Il n'a pas été réalisé de protocole de chimiothérapie néoadjuvante.

## Protocole de BCG thérapie

Tous les patients ayant au diagnostic initial ou au cours du suivi d'une tumeur de vessie initialement de bas grade, une TVNIM (pTa/T1) de haut grade ou du CIS ont été inclus dans un protocole de BCG thérapie après réalisation d'une RTUV second look selon les recommandations de l'AFU. Le traitement d'induction était débuté six semaines après la RTUV second look, et consistait en une instillation de 81 mg de BCG par semaine pendant six semaines. Une cystoscopie était réalisée à trois mois pour s'assurer de l'absence de récurrence tumorale. Les patients recevaient ensuite un traitement d'entretien prévu pour 36 mois selon le schéma de Lamm et al. [3]. La survenue d'une récurrence tumorale à la fibroscopie à la fin du traitement initial ou sur les fibroscopies de contrôle réalisées au cours du traitement d'entretien conduisait à la réalisation d'une cystoscopie avec RTUV. En cas de récurrence d'une tumeur de haut grade (pTa/T1 de haut grade ou CIS) ou de progression vers l'invasion musculaire (tumeur  $\geq$  pT2), une cystectomie était proposée aux patients après s'être assuré de l'absence de maladie métastatique et discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## Collection des données

Les données suivantes ont été recueillies : caractéristiques des patients (sexe, âge, BMI, score de Charlson), données clinicopathologiques préopératoires (résultats anatomopathologiques de la première et de la dernière résection, indication de la CR, délai entre première résection et dernière résection, délai entre dernière résection et chirurgie, nombre d'instillations de BCG, nombre de résections, TNM clinique), données pathologiques postopératoires (pT, pN, existence de CIS, existence d'une rupture capsulaire en cas de pN+, densité ganglionnaire envahie, statut des marges chirurgicales) et données de suivi (survenue d'une récurrence tumorale, SS et globale).

L'examen anatomopathologique a été réalisé par deux uropathologistes. Les marges chirurgicales positives étaient définies par l'existence de tumeur au contact de la surface encrée de la pièce de cystectomie.

## Suivi

Tous les patients étaient vus en consultation un mois après la sortie d'hospitalisation puis à trois, six, 12, 18, 24, 30 et 36 mois puis tous les ans pendant dix ans avec un bilan sanguin et un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

## Analyse statistique

Le test de Student a été utilisé pour comparer les moyennes deux à deux et le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer plus de deux moyennes entre elles. Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les proportions. Les facteurs prédictifs de SS ont été analysés en univarié puis inclus dans une analyse multivariée si significatifs en univarié (modèle de Cox). Une analyse de Kaplan-Meier a été réalisée afin de comparer les survies spécifiques entre les groupes. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 19.

## Résultats

Deux cents patients ont été inclus, 155 tumeurs IE, 21 tumeurs ReNIM et 24 tumeurs ReIM. Le suivi médian était de 42 mois pour l'ensemble de la cohorte (1,74–135,9). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le [Tableau 1](#). Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes pour l'âge, le sex-ratio, le BMI et le score de Charlson. Le nombre moyen d'instillations de BCG et de RTUV avant la cystectomie étaient de  $8 \pm 4,2$  vs  $9,5 \pm 4,3$  et de  $4,2 \pm 3$  et de  $3,6 \pm 1,7$  pour les ReNIM et ReIM respectivement ( $p = 0,23$  et  $0,46$ ). En revanche, le nombre de RTUV avant cystectomie était significativement inférieur dans le groupe IE ( $1,19 \pm 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ). Concernant les tumeurs résistantes au BCG, le délai moyen observé entre le diagnostic initial et la dernière résection avant la CR et le délai entre la dernière résection et la CR n'étaient pas différents entre les groupes (33 vs 36 mois et 2,5 vs 2,4 mois;  $p = 0,8$  dans les deux cas).

Les caractéristiques histopronostiques au diagnostic des patients résistants au BCG sont présentées dans le [Tableau 2](#). Le groupe ReNIM comprenait au diagnostic significativement plus de tumeurs pTa et de tumeurs multifocales que le groupe ReIM (33 % vs 4%,  $p = 0,01$  et 57 % vs 25%,  $p = 0,02$ ). En revanche, les tumeurs du groupe ReIM étaient significativement plus associées au CIS que le groupe ReNIM (29 % vs 5%,  $p = 0,02$ ). Il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour le grade des tumeurs, majoritairement de haut grade.

Les résultats anatomopathologiques sont rapportés dans le [Tableau 3](#). Trente-trois pour cent des tumeurs du groupe ReNIM ont été upstagées en tumeurs supérieures ou égales à pT2 (14 % de pT2 et 19 % de pT3-T4). Le taux d'envahissement ganglionnaire était de 24 % dans le groupe ReNIM vs 42 % dans le groupe ReIM ( $p = 0,2$ ). Il y avait significativement plus de lésions de CIS sur les pièces de cystectomie du groupe ReNIM versus ReIM (57 % vs 25%;  $p = 0,02$ ). Le taux de tumeurs pT3/4 tendait à être significativement supérieur dans le groupe ReIM par rapport aux IE (75 vs 57%;  $p = 0,08$ ) mais aucune différence n'a été

**Tableau 1** Caractéristiques des patients.

	ReNIM n=21	ReIM n=24	IE n=155	p
Âge (ans)	63,4 ± 10	68 ± 9	66,8 ± 10,6	0,4
Sex-ratio H/F	19/2	20/4	146/21	
IMC	26 ± 5	27 ± 3	26,3 ± 4,5	0,7
Score de Charlson	3 ± 1,5	4 ± 1,7	3,5 ± 1,9	0,07
<b>Délais diagnostic-dernière RTUV</b>				
Moyenne (mois)	33 ± 56	36 ± 41	—	0,8
Médiane (mois)	16 (4–212)	18 (4–171)	—	
Nb instillations de BCG	8 ± 4,2	9,5 ± 4,3	—	0,23
Nb RTUV	4,2 ± 3	3,6 ± 1,7	1,19 ± 0,4	< 0,0001
Délai dernière RTUV-CR (mois)	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,7	2,33 ± 1,4	0,8
cNO/N+	19/2 (9%)	20/4 (16%)	153/13 (9%)	0,4
Suivi médian	44,8 (1,8–128,4)	51,8 (14,3–126,5)	38,4 (1,7–135,9)	0,01

ReNIM : récidence non invasive du muscle ; ReIM : récidence invasive du muscle ; IE : invasive d'emblée ; IMC : indice de masse corporelle ; CR : cystectomie radicale ; Nb : nombre ; RTUV : résection transurétrale de vessie.

observée pour le taux d'envahissement ganglionnaire (42 % et 30 % respectivement ;  $p=0,3$ ). Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes pour le taux d'embolies, de rupture capsulaire, de marges et de chimiothérapie adjuvante.

Avec un suivi médian de 42 mois, 29 % des patients ReNIM, 62,5 % des ReIM et 31 % des IE sont décédés de leur cancer de la vessie. La SS à cinq ans était de 48 % pour les ReNIM, 18 % pour les ReIM et 47 % pour les IE ( $p=0,02$  ; Fig. 1). La survie

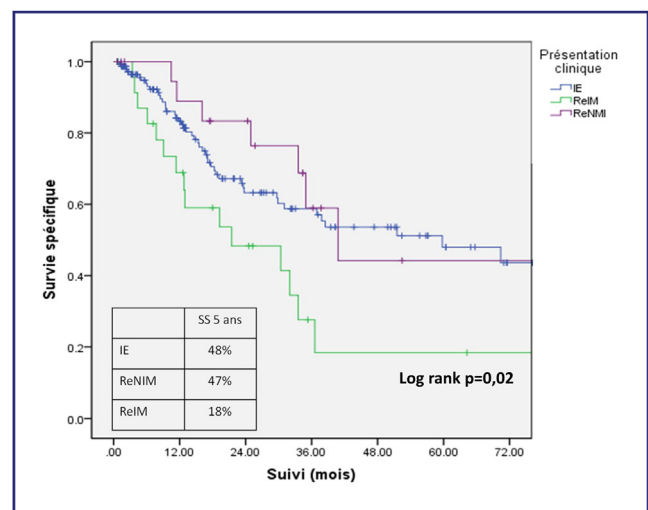
globale à cinq ans était de 41 % pour les ReNIM, de 15 % pour les ReIM, et de 43 % pour les IE ( $p=0,03$  ; Fig. 2).

En analyse univariée, le stade pT, pN, l'existence de marges chirurgicales envahies, d'embolies vasculaires, d'une progression vers l'invasion musculaire sous BCG et l'administration d'un traitement adjuvant étaient prédictifs de la SS ( $p < 0,0001$  ;  $< 0,0001$  ;  $< 0,0001$  ;  $0,0001$  ;  $0,02$  ;  $0,002$  respectivement) (Tableau 4). En analyse multivariée, le stade pT3-pT4 par rapport à pT2 ( $p=0,03$  et  $0,006$ ), le statut ganglionnaire pN1-pN2 par rapport au pN0 ( $p=0,04$  et  $0,0003$ ), l'existence d'une progression vers

**Tableau 2** Critères histopronostiques au diagnostic des patients ayant récidivé ou progressé sous BCG.

	ReNIM n=21	ReIM n=24	p
<b>Mode de découverte</b>			
Hématurie	18	19	0,5
TUBA	2	5	
Autre	1	0	
<b>1<sup>re</sup> résection</b>			
<b>Stade</b>			
pTa	7 (33%)	1 (4%)	0,01
pT1a/pT1b	7/4	13/4	
CIS pur	3	1	
CIS associé	1 (5%)	7 (29%)	0,03
<b>Grade</b>			
Bas grade	2	3	0,8
Haut grade	19	21	
Multifocalité	12 (57%)	6 (25%)	0,02
Localisation urétrale	6	5	0,54

ReNIM : récidence non invasive du muscle ; ReIM : récidence invasive du muscle ; CIS : carcinome in situ.



**Figure 1.** Survie spécifique à cinq ans en fonction du mode de progression et du statut musculaire selon Kaplan-Meier. IE : invasif d'emblée ; ReNIM : récidence non invasive du muscle sur la dernière RTUV ; ReIM : récidence invasive du muscle (progression) sur la dernière RTUV.

**Tableau 3** Résultats anatomopathologiques et oncologiques des 200 patients cystectomisés.

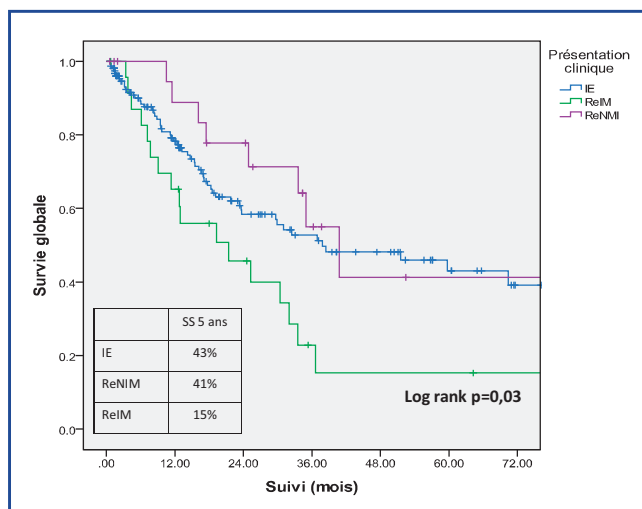
	ReNIM n = 21	ReIM n = 24	IE n = 155	p
<i>pT</i> n (%)				
0/is/1	14 (67%)	3 (12,5%)	37 (24%)	0,0003
2	3 (14%)	3 (12,5%)	30 (19%)	
3/4	4 (19%)	18 (75%)	88 (57%)	0,0005
<i>pN</i> n (%)				
0	15 (71%)	14 (58%)	106 (68%)	0,57
1	1 (5%)	1 (4%)	17 (11%)	0,39
2/3	4 (19%)	9 (38%)	32 (21%)	
<i>Rupture capsulaire</i>	3/5	5/10	21/49	0,7
<i>Densité ganglionnaire &gt; 20%</i>	4/5	3/10	23/49	0,18
<i>CIS</i> n (%)	12 (57%)	6 (25%)	92 (59%)	0,007
<i>Emboles vasculaires</i> n (%)	4 (19%)	9 (37,5%)	48 (31%)	0,4
<i>Marges chirurgicales positives</i>	2 (9%)	4 (16%)	21 (13%)	0,78
<i>Chimiothérapie adjuvante</i> n (%)	5 (24%)	9 (37%)	34 (22%)	0,25
<i>Nb de décès spécifiques</i> n (%)	6 (29%)	15 (62,5%)	48 (31%)	0,009

ReNIM : récurrence non invasive du muscle ; ReIM : récurrence invasive du muscle ; IE : invasive d'emblée ; Nb : nombre CIS : carcinome in situ ; is : in situ.

**Tableau 4** Analyse multivariée (modèle de Cox) des facteurs prédictifs de survie spécifique après cystectomie radicale.

Variable	Univarié			Multivarié		
	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI
<i>Âge &lt; 75 ans</i>	0,13	0,6	0,4–1,1			
<i>Sexe féminin</i>	0,06	1,9	0,9–3,6			
<i>Delai RTUV-cystectomie &lt; 3 mois</i>	0,15	0,6	0,3–1,2			
<i>pT</i>	< 0,0001					
0	0,09	0,17	0,02–1,4			
1	0,4	0,62	0,2–1,9			
2	–	1	–			
3	0,01	2,6	1,2–5,4	0,03	2,3	1,05–5
4	0,0009	3,8	1,7–8,4	0,006	3,5	1,5–8,7
<i>pN</i>	< 0,0001					
0	–	1	–			
1	0,04	3,02	1,4–6,3	0,04	2,2	
2	< 0,0001	4,3	2,5–7,3	0,0003	4,1	
3	0,02	5,6	1,3–24	0,5	2	
<i>Marges positives</i>	< 0,0001	3,2	1,8–5,4	0,7	1,12	0,5–2,2
<i>Emboles vasculaires</i>	0,0001	2,6	1,6–4,1	0,4	1,2	0,7–2,1
<i>Récidive tumorale sous BCG</i>						
TVNIM haut grade	0,34	0,66	0,3–1,5	0,5	1,4	0,5–3,6
TVIM	0,02	1,98	1,1–3,5	0,05	1,9	0,99–3,7
<i>Traitement adjuvant</i>	0,002	2,1	1,3–3,5	0,01	0,4	0,2–0,8

RTUV : résection transurétrale de la vessie.



**Figure 2.** Survie globale à cinq ans en fonction du mode de progression et du statut musculaire selon Kaplan-Meier. IE : invasif d'emblée ; ReNIM : récurrence non invasive du muscle sur la dernière RTUV ; ReIM : récurrence invasive du muscle (progression) sur la dernière RTUV.

l'invasion musculaire sous BCG ( $p=0,05$ ) et l'administration d'un traitement adjuvant ( $p=0,01$ ) restaient significatifs.

## Discussion

La CR est le traitement de référence des tumeurs de vessie invasives. Initialement proposée aux patients ayant une tumeur invasive du muscle, elle est aujourd'hui envisagée d'emblée au stade d'invasion du chorion, en raison du risque important de progression de ces tumeurs et d'une mortalité spécifique non négligeable des T1 [4]. L'instauration d'une BCG thérapie réduit le risque de progression, mais pose le problème d'une éventuelle perte de chance pour le patient en cas de résistance au traitement. L'objectif de cette étude était de comparer les résultats oncologiques de la CR en fonction des trois grandes indications établies de CR : la récurrence précoce d'une tumeur de haut grade sous BCG thérapie, la progression d'une tumeur de haut grade sous BCG thérapie vers une tumeur invasive du muscle ou l'existence d'une tumeur invasive du muscle d'emblée.

Les caractéristiques histopronostiques des tumeurs des groupes résistants au BCG sont différentes selon que les malades aient récidivé ou progressé. Nous avons observé significativement plus de tumeurs pTa et multifocales dans le groupe récurrence par rapport au groupe progression qui comportait plus de tumeurs pT1 et de CIS. Ces observations sont concordantes avec les critères histopronostiques prédictifs de récurrence et progression publiés par Sylvester et al. à partir des essais de l'EORTC [1]. L'objectif de cette étude n'est toutefois pas de définir des critères prédictifs de récurrence et progression sous BCG (car la population étudiée est celle des patients cystectomisés et non des patients sous BCG thérapie) mais de comparer les résultats oncologiques de la cystectomie chez ces patients par rapport à ceux présentant une tumeur d'emblée invasive.

Les caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs résistantes au BCG semblent moins favorables que celles

des tumeurs opérées d'emblée. Pour les TVNIM, un taux d'*upstaging* vers une tumeur invasive du muscle a été observé dans 33% des cas, avec 19% de tumeurs pT3-T4. Les patients cystectomisés pour une tumeur Ta/T1 de haut grade résistante au BCG ont un taux d'envahissement musculaire (pT2 au moins sur la pièce) pouvant aller jusqu'à 50% dans la littérature [12,13]. Dans notre série, le taux d'envahissement ganglionnaire des patients ayant une récurrence d'une tumeur de haut grade non invasive du muscle sous BCG thérapie était de 24%. Dans les séries de cystectomies pour tumeurs T1, ce taux varie de 10 à 15% [12–15]. Cependant, il peut être supérieur : Wiesner et al. ont montré en 2005 que le taux d'envahissement ganglionnaire sur les pièces de cystectomie pour tumeur T1 en préopératoire était fonction du nombre de RTUV avant la cystectomie et du taux d'*upstaging* sur la pièce de cystectomie [16]. Le taux de pN+ était de 24% pour les patients ayant été résectionnés deux à quatre fois versus 8% si une seule RTUV avait été réalisée et de 36% si on observait des tumeurs pT2 au moins sur la pièce (4% en l'absence d'*upstaging*). Ces résultats vont dans le sens d'un risque d'envahissement ganglionnaire plus important en cas de résistance au BCG. Pour les TVIM, nous avons observé plus de pT3/T4 dans le groupe de tumeurs en progression sous BCG par rapport aux IE, cette différence n'étant cependant pas significative (75 vs 57%,  $p=0,08$ ). En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative pour les autres caractéristiques anatomopathologiques.

L'analyse des données de survie a confirmé qu'il ne fallait pas attendre l'invasion musculaire pour proposer une cystectomie en cas de résistance au BCG. En effet, la SS à cinq ans des tumeurs ReIM était de 18% versus 47% pour les ReNIM ( $p=0,02$ ). Plusieurs études ont montré que les tumeurs qui progressaient vers des tumeurs invasives étaient de bien moins bon pronostic que les tumeurs de haut grade non invasives du muscle [9,17]. Une cystectomie précoce au moment de la récurrence permettait de réduire le taux de progression vers une invasion musculaire et d'améliorer la survie des patients [8,13,18]. En revanche, en cas de retard à la cystectomie lors de la survenue d'une ReNIM sous BCG, le pronostic rejoint alors celui des tumeurs résistantes au BCG envahissant le muscle avec des taux croissants d'envahissement ganglionnaire et prostatique [14]. Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence de SS entre les tumeurs non invasives du muscle de haut grade et les IE (47 vs 48% de survie à cinq ans). Cela s'explique probablement par les caractéristiques anatomopathologiques déjà défavorables des ReNIM, avec un fort taux d'*upstaging* et d'envahissement ganglionnaire dans ce groupe.

Enfin, notre étude suggère que les tumeurs de vessie invasives du muscle n'ont pas le même pronostic en cas de progression sous BCG ou d'invasion musculaire d'emblée. En effet, la SS à cinq ans des tumeurs ReIM était de 18% contre 48% en cas d'IE. L'analyse multivariée a montré que la progression vers l'invasion musculaire sous BCG était un facteur de risque indépendant de mortalité spécifique. Ces tumeurs sont possiblement plus agressives biologiquement que les tumeurs invasives d'emblée. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par Schrier et al. en 2004 [10] : la survie des patients dont la tumeur avait progressé sous BCG était très inférieure à celle des IE (37% vs 67%) et la progression par rapport à l'invasion d'emblée était aussi un facteur pronostique indépendant pour la SS. Dans notre étude, le stade

pT, pN et l'administration d'un traitement adjuvant étaient aussi des facteurs prédictifs indépendant de SS.

Notre précédente publication, portant sur la série de cystectomies réalisées entre 1987 et 1997 ne nous avait pas permis d'observer de différence significative entre ReIM et IE (SS à 10 ans 47 vs 48 %). Même s'il est difficile de comparer les deux séries, les tumeurs du groupe ReNIM de notre série précédente étaient de meilleur pronostic que dans cette série (SS à dix ans 82 % dans la série précédente versus 47 % à cinq ans dans cette étude). La réalisation d'un traitement d'entretien peut être une des explications à la différence observée entre les résultats de la série de 2001 à 2011 et ceux de notre série antérieure. En effet, de 1987 à 1997, aucun patient n'avait reçu de traitement d'entretien après BCG thérapie d'induction. Il est possible que, entre 1987 et 1997, la récurrence ait conduit à une cystectomie plus précoce dont on a vu précédemment qu'elle était associée à un meilleur pronostic. Il est possible également que les tumeurs qui progressent sous traitement d'entretien soient plus agressives.

Notre étude a présenté pour principales limites son caractère rétrospectif et un effectif très limité des groupes de tumeurs résistantes au BCG. Ces limites rendent difficiles des conclusions définitives. Seuls des protocoles prospectifs randomisés pourraient permettre d'apporter des conclusions sur l'impact pronostique réel de la progression sous BCG, et sur l'opportunité d'une cystectomie plus précoce. Cette étude pose la question d'une possible agressivité biologique supérieure des tumeurs progressant sous BCG par rapport aux tumeurs invasives d'emblée, et semble confirmer l'intérêt d'une surveillance rapprochée des patients sous BCG afin d'opérer le plus précocement possible les patients résistants. Ce travail renforce la nécessité d'établir de nouveaux critères pronostiques, clinicopathologiques ou moléculaires, afin de mieux stratifier les patients sous BCG thérapie et de mieux apprécier leur risque de progression et récurrence.

## Conclusion

Dans cette étude, les tumeurs résistantes au BCG étaient de mauvais pronostic, en particulier en cas de progression vers l'invasion musculaire. Les tumeurs récidivants après BCG sous une forme non invasive du muscle semblaient avoir un pronostic comparable à celui des tumeurs invasives d'emblée. La récurrence sous BCG semble être une urgence thérapeutique nécessitant la cystectomie rapide.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

## Références

- [1] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–75 [discussion 75–7. Epub 2006/01/31].
- [2] Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109(7):1026–30 [Epub 2011/09/03].
- [3] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9 [Epub 2000/03/29].
- [4] Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU Int* 2008;102(3):270–5 [Epub 2008/05/23].
- [5] Nguyen-Huu Y, Delorme G, Lillaz J, Bedgedjian I, Le Ray-Ferrieres I, Chabannes E, et al. Atteinte de la Muscularis Mucosae dans les tumeurs urothéliales T1 de vessie: facteur pronostique de progression après immunothérapie par BCG [Muscularis mucosae invasion: prognostic factor for intravesical BCG immunotherapy failure for T1 bladder carcinoma]. *Prog Urol* 2012;22(5):284–90 [Epub 2012/04/21].
- [6] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997–1008 [Epub 2011/04/05].
- [7] Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012 [Epub 2012/08/25].
- [8] Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high-risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296–9 [Epub 2001/09/08].
- [9] Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high-risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005;48(1):53–9 [discussion 9. Epub 2005/06/22].
- [10] Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45(3):292–6 [Epub 2004/03/24].
- [11] Yiou R, Patard JJ, Benhard H, Abbou CC, Chopin DK. Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease type at presentation. *BJU Int* 2002;89(4):374–8 [Epub 2002/03/02].
- [12] Soloway MS, Hepps D, Katkooi D, Ayyathurai R, Manoharan M. Radical cystectomy for BCG failure: has the timing improved in recent years? *BJU Int* 2011;108(2):182–5 [Epub 2010/11/13].
- [13] Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guerin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urology* 2006;67(4):737–41 [Epub 2006/04/19].
- [14] Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004;94(9):1258–62 [Epub 2004/12/22].
- [15] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75 [Epub 2001/02/07].
- [16] Wiesner C, Pfitzenmaier J, Faldum A, Gillitzer R, Melchior SW, Thuroff JW. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int* 2005;95(3):301–5 [Epub 2005/02/01].

- [17] Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685–9 [Epub 2000/08/23].
- [18] Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high-risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177(4):1283–6 [discussion 6. Epub 2007/03/27].