

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉS DE MEDECINE

Année 2020

2020 TOU3 1569

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Amélie ABOUDARAM

Le 3 Septembre 2020

**EVALUATION DE LA RADIOTHERAPIE DE CLOTURE CHEZ LES
PATIENTS PORTEURS D'UN CARCINOME UROTHELIAL DE VESSIE
REPONDEURS ET EN SITUATION OLIGOMETASTATIQUE APRES
TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE PREMIERE LIGNE.**

Directeur de thèse : **Dr Jonathan Khalifa**

JURY :

Madame le Professeur Elizabeth COHEN-JONATHAN MOYAL

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD

Monsieur le Professeur Bernard MALAUD

Monsieur le Docteur Jonathan KHALIFA

Madame le Docteur Christine CHEVREAU

Monsieur le Docteur Damien POUESSEL

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité



**UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER**



Université
de Toulouse

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

1. REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal

Chère Elizabeth, c'est avec et grâce à vous que j'ai découvert la radiothérapie, c'est aussi vous qui m'avait initiée à la recherche. Merci de m'avoir montré que l'on pouvait être à la fois un excellent médecin, une très grande scientifique, et allier cette carrière impressionnante avec une vie personnelle épanouissante. Merci du fond du cœur d'avoir accepté de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Bernard Malavaud

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury. Votre présence compte beaucoup à mes yeux. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delord

Merci d'être ici aujourd'hui. Vous avez guidé mes premiers pas en cancérologie, vous dirigez vos services, et depuis peu notre hôpital, avec une rigueur et un professionnalisme qui force notre respect à tous, tout en sachant toujours rester abordable et à notre écoute. Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury.

A Madame le Docteur Christine Chevreau

Merci de m'avoir tant fait aimer l'oncologie médicale. De mon stage dans votre service viennent les souvenirs les plus forts de mon internat, pleins d'émotions, mais aussi de la cohésion et de la rigueur de votre équipe. Votre force, votre courage et votre implication dans ce métier-passion sont pour nous tous une source d'inspiration. Vous êtes aussi une femme extraordinaire et sensible, que j'admire profondément. J'espère être à la hauteur des connaissances et de l'éthique que vous tentez de nous inculquer à tous. Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger à ce jury.

A Monsieur le Docteur Damien Pouessel

Merci d'avoir accepté d'être là aujourd'hui, et de vous être impliqué dans ce projet. Merci pour la bienveillance dont vous faites preuve au quotidien. Soyez assuré de toute ma considération et de ma plus grande reconnaissance.

Au Docteur Jonathan Khalifa

Jonathan, Merci de m'avoir fait confiance dans ce projet, qui fut aussi une aventure pleine de rebondissements, entre nos familles respectives qui s'agrandissaient presque au même rythme que notre base de données, mon déménagement à l'autre bout de la France, le COVID qui nous a joué quelques tours, et les multiples aléas de la vie qui ont souvent bousculé notre emploi du temps... nous y sommes finalement parvenus ! C'est la fin d'un beau projet qui nous tient à cœur et qui est le début pour toi d'un plus grand encore. Merci de m'avoir partagé ta rigueur, ton savoir, tes connaissances. Je te souhaite plein de bonheur ainsi qu'à toute ta jolie famille.

A ma famille

- A mes parents : Merci pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible, et pour la fierté que je vois dans vos yeux. Merci d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui.
- A mes grands-parents qui veillent sur moi, et mamé, je pense si fort à vous.
- A mon frère, Charles, tu es la personne la plus sensible que je connaisse, et tu es un tonton formidable. Merci pour les moments que l'on passe ensemble et que je chéris tant. Je suis si fière de toi...
- A Nadia, que j'admire tant et qui rend mon frère si heureux, merci pour ta douceur, ta sensibilité, ta présence. Et merci de toujours rire aux blagues d'Olivier ;)
- A mes beaux-parents : Merci de nous soutenir au quotidien, merci d'être là pour nous, vous êtes si forts.
- A Carinne, ma (belle-)sœur, merci d'être toujours là pour nous, merci pour ton amour et tout ce que tu nous donnes. A Michael, mon super beau frère, pour le chic anglais et l'humour so british. A Margaux et Julien, mes 2 neveux d'amour.
- A Olivier, ma moitié... Merci d'être mon partenaire pour la vie, de me soutenir dans tout ce que je fais, de cet amour qui nous anime et nous fait gravir des montagnes, malgré les difficultés, parfois, de la vie... Merci de me surprendre encore chaque jour après plus de 10 ans auprès de toi. Mais surtout merci de m'avoir fait le plus beau cadeau du monde...
- A Georges, mon trésor, qui nous rend la vie si belle...

A la radiothérapie toulousaine

Aux dosimétristes à coté desquels j'ai partagé quelques fous rires et discussions animées devant les consoles de contourage : Fafa, Thierry, Fred, Christelle, Nathalie, Clémence, Stéphanie.

Aux médecins : Luc, F-X, Thomas, Laure P, Laure V, Greg, Aurélie, Soléa, Régis : merci pour votre gentillesse et votre bienveillance de laquelle j'ai peut être parfois abusé, jamais avare de conseils, d'explications, voire de talents d'informaticien.

Aux manip : Merci d'être une équipe jeune, dynamique, et intéressée, avec laquelle on peut en plus aller prendre un verre de temps en temps ! C'est une chance incroyable, continuez à cultiver cela... J'en oublierai trop à essayer de tous vous citer, merci à tous de m'avoir accompagnée durant mon internat, et en particulier à Elodie, Mumu, et Lola (et Félicitations pour cet adorable petit Roméo)

Aux Radiothérapeutes :

Professeur Anne Laprie : Merci Anne pour ces années passées à vos côtés, pour notre semestre ensemble, même si je n'ai jamais réussi à aimer la pédiatrie autant que vous l'auriez souhaité ! Merci de nous accompagner sur le chemin de notre internat.

Dr Michel Rives : Monsieur, merci d'avoir été mon maître pendant ces années passées auprès de vous. J'ai beaucoup appris à vos côtés, sur le plan médical, et humain, et aussi sur un nombre incalculable de sujets de culture générale. La patience, la gentillesse et l'humilité dont vous faites preuve à l'égard de tous, pairs, subalternes et patients, sont un modèle et une inspiration.

Dr Brigitte Delafontan, pour sa bienveillance et sa douceur durant mon premier semestre en radiothérapie et pour avoir veillé à ma ligne pendant tous ces mois, moi qui n'avais jamais vu autant de chocolats réunis.

Dr Françoise Izar Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur, et votre amour des voyages que vous nous faites régulièrement partager.

Dr Ciprian Chira, merci pour ta patience et ta gentillesse, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Dr Pierre Graff, au plaisir de vous retrouver à Paris, permettez moi d'être flattée que vous m'ayez suivie !

Dr Anouchka Modesto, mon mentor quand j'ai débuté la radiothérapie, merci pour ton soutien, ton amitié. Tu es une fille extra. Plein de bonheur pour toi et ta famille.

Dr Carole Massabeau et Anne Ducassou, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur indéfectibles, vos compétences sur tous les sujets, médecine, mode, sorties... ! Carole ce fut un tel plaisir de passer un semestre avec toi. Anne, le semestre que je n'ai jamais pu faire avec toi est le seul regret de mon internat...

Dr Justine Attal Khalifa, merci de m'avoir prêté ton mari quelques soirées, qui aurait largement préféré s'occuper de sa famille que de mes soucis de rédaction !

Aux oncologues médicaux :

Dr Sarah Betrian, la plus jolie et gentille des co-internes qu'on puisse rêver d'avoir, à nos virées monégasque et madrilène, à Martin qui égaye les visites du samedi matin, et à Gabou tout aussi mignon, mais que j'ai moins vu trainer à l'oncopole ;) Merci d'avoir été là !

Dr Elvire Pons et Dr Anne Dumont, les supers moms de la team, merci pour ces expériences de maternité partagée, ponctuées, quand même, de quelques avis oncologiques (on se refait pas)!

Dr Thibault Valentin, l'expert sarcome le plus cool du monde, Dr Loïc Mourey pour ton calme et ta bonne humeur à toute épreuve, Dr Carlos Gomez Roca, pour votre bienveillance, et votre plaisir de transmettre vos connaissances.

Pr Dalenc, pour votre dévouement, votre sagesse et votre amour de l'enseignement et de la médecine.

Pr Mazières : Julien, merci de m'avoir accueillie en pneumologie pour mon 2^{ème} semestre, avec votre humour, votre bonne humeur, et l'implication que vous avez pour vos internes, vous avez bien failli me faire préférer votre discipline à la radiothérapie ! Ce semestre fait partie de mes meilleurs souvenirs d'internat.

A toute la Fiesta Loca

Mes copains de promo :

Vincent la force tranquille, Professeur Victor et le joyeux semestre de radiothérapie qu'on a passé ensemble, Marion roro, quel bonheur que tu nous aies rejoins il y a quelques années, profite profite, à fond, de ton beau bébé ! Marion Jaff, celle qui a converti la moitié des oncologues au triathlon, désolée d'y avoir résisté ! Mais je n'ai pas résisté par contre, à ta gentillesse et ta sensibilité, merci d'être là depuis l'externat !

Tous mes cointernes et amis qui m'ont accompagnée durant ces années d'internat : Dr François Compagnon qui fut un peu notre papa, Dr Céline Dalmasso, pour tous les bons moments passés ensemble, Dr Laetitia Couarde notre miss monde à nous, Jacques, notre bon père de famille qui n'a pas perdu son grain de folie, Samy, merci pour ta gentillesse et ta sympathie, Ifad pour humour et impayable, Anaïs pour ta douceur et ton sourire, Juliette pour les vidéos de fitness et les pompes diamant !

Les petits jeunes :

Emily notre blondinette, meilleure interne référente de tous les temps, notre belle Marion, Corentin, Ludovic, Auranne, Gauthier, Benoit, Léo, Charly, Caroline, Blandine, Maeva... A vous de prendre la relève !

A « mon » équipe INSERM

Anthony, Flo qui m'a appris tous les secrets du Western Blot, Pauline, Valou, Yvan, Caro, MG, Cathy, Aline, Laurent et Benjamin, Merci la Team Eleven de m'avoir si chaleureusement accueillie parmi vous ! Je ne sais pas si je continuerai la recherche, mais je sais que je ne trouverai nulle part ailleurs une équipe aussi géniale !

Au service d'oncologie de l'hôpital d'Auch

Dr Karine Salignon, Dr Willy Vaillant, Dr Vladimir Druel, à votre humanité, votre gentillesse, votre humour, et à l'équipe paramédicale exceptionnelle dont vous êtes entourés. Merci de m'avoir accueillie pendant ces 6 mois.

Au service de radiothérapie de l'hôpital de Carcassonne

Dr Daniel Voican, Dr Samir Hacene, merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse et de m'avoir partagé vos connaissances pendant ces 6 mois.

Marie, Céline, Corinne, Marie Pierre, Sébastien, Alexandre, Nadège et encore Céline... Merci pour vos fous rires, votre soutien, votre accueil, votre bonne humeur, vos conseils (quelque fois farfelus, je me souviendrai longtemps du coup du poirier et des recettes de grand mère), et d'avoir fait de ces 6 mois un souvenir inoubliable.

A mes co-internes et amis de l'institut Curie

Michael, pour qui le bonheur est à portée de main, Ophélie, Charlotte, Augusta, Thomas, Hugo : Merci de m'avoir supportée et soutenue pendant l'écriture de ma thèse.

A mes amis

- Les Toulousains (cœur cœur cœur) : Il n'y a pas assez de smiley sur notre groupe whatsapp pour vous dire à quel point vous comptez pour moi... Je n'aurai pas cru, il y a 10 ans en arrivant à Toulouse, que je trouverai des amies comme vous. Toutes avec des personnalités différentes mais une bienveillance et un grain de folie commun, qui nous font toujours passer des moments uniques et merveilleux lorsque l'on se retrouve, entre filles, ou en familles de plus en plus grandes. Merci de m'avoir accueillie comme une des vôtres lorsque je suis arrivée...
 - Lucile pour tous les moments, merveilleux ou difficiles que l'on a passé ensemble, de la sous colle aux mariages, et pour la maman merveilleuse que tu es devenue
 - Pauline la plus chouette des aveyronnaises, parce que tu as toujours une histoire croustillante à partager, un bon conseil à donner ou une bonne blague à raconter !
 - Aricie, pour ta douceur, ta présence, pour ce magnifique petit bout, pour tous les bons moments passés et à venir !
 - Marion, pour les années qui nous ont rapprochées, merci d'être une si bonne amie .
 - Ariane, celle qui n'a pas sa langue dans sa poche, à la fois pragmatique et drôle (mais sérieusement qui arrive à associer ces 2 qualités ?), et sur qui on peut toujours compter.
 - Julie notre antillaise, tu nous a manqué pendant tes années outre atlantique, quel bonheur de t'avoir à nouveau, même si Perpi/Paris ce n'est pas tout prêt. Bravo pour ce petit Ulysse magnifique, merci d'être toujours là quand on a besoin de toi.
 - Clémence, pour les cours de cardio quand je suis de garde et que je n'arrive pas à lire un ECG, pour les soirées d'externat inoubliables, pour les week ends entre nous maintenant plus tranquilles mais où on sait qu'on ne s'ennuiera pas avec toi !
 - Morgane, copine de master puis de thèse, on a tout fait en même temps ! courage pour la tienne, tu vas assurer !
 - Emilie, celle qu'on est heureuse d'avoir dans ses amies le jour de son accouchement ;), merci pour ta gentillesse.
 - Mathilde toujours plus vite, toujours plus loin, et qui en plus arrive à rester belle en toutes conditions !
 - Et les toulousains qui les accompagnent : Nico et PM, avec lesquels on a promis d'ouvrir notre centre de radiothérapie/dermatologie/médecine esthétique/expert COVID ! Michael, qui est le bienvenu aussi dans la clinique, on a toujours besoin d'un réa ! Stan, Sisi, Gus, Vincent parce qu'il n'y a pas que des médecins dans la vie, et qu'il y a même des gens très bien, merci de nous le rappeler! Damien et Jerem, les derniers arrivés, et qui sont toujours là même après nous avoir rencontrés ;) !
- Bertrand mon sous colleur de toujours, bravo pour Elise et Joseph, merci de nous avoir fait connaître Claire, vous êtes une famille merveilleuse.
- Léa : De Paris à Toulouse ou à Tours, merci d'avoir été là et de l'être encore dans les moments qui comptent.
- A mes amis d'enfance, du collègue, du lycée, Déborah, Benjamin, Adam, Charlotte...

2. TABLE DES MATIÈRES

1. REMERCIEMENTS	1
2. TABLE DES MATIERES	7
3. INTRODUCTION	9
A. LE CARCINOME UROTHELIAL DE VESSIE : CONTEXTE	9
I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE	9
II. PRISE EN CHARGE DU CARCINOME UROTHELIAL DE VESSIE LOCALISE	9
B. CARCINOME UROTHELIAL DE VESSIE METASTATIQUE (CUVM)	11
I. PRISE EN CHARGE DU CUVM	11
II. CONCEPT DE CUV OLIGOMETASTATIQUE	13
C. LE TRAITEMENT LOCAL DANS LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE	15
I. MODALITES DE TRAITEMENT ABLATIF DANS LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE	15
II. QUELLES DONNEES DANS LE CUVM ?	18
D. SYNTHESE	20
4. MATERIEL ET METHODE	21
A. DESIGN DE L'ETUDE ET SELECTION DES PATIENTS	21
B. RECUEIL DES DONNEES	22
I. DONNEES AU DIAGNOSTIC	22
II. TRAITEMENT LOCAL INITIAL CHEZ LES PATIENTS METASTATIQUES METACHRONES	22
III. MALADIE METASTATIQUE	22
IV. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE METASTATIQUE	22
V. ÉVALUATION APRES PREMIERE LIGNE	22
VI. DESCRIPTION DES LESIONS	23
VII. RADIOTHERAPIE DE CLOTURE	23
VIII. METHODE STATISTIQUE	23
5. RESULTATS	25
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION	25
I. POPULATION INITIALE	25
I. CARACTERISTIQUES TUMORALES	25
II. TRAITEMENT INITIAL	27
III. PREMIERE LIGNE METASTATIQUE	27
B. RADIOTHERAPIE DE CLOTURE	30
I. IRRADIATION VESICALE ET PELVIENNE	30
II. IRRADIATION METASTATIQUE	32
III. REPONSE APRES TRAITEMENT	32
IV. TOXICITES	32

C. SURVIE GLOBALE.....	34
I. POPULATION GLOBALE	34
II. ANALYSE EN POPULATION LANDMARK.....	36
D. SURVIE SANS PROGRESSION	40
I. POPULATION GLOBALE	40
II. ANALYSE EN POPULATION LANDMARK.....	42
E. ATTEINTE GANGLIONNAIRE EXTRA PELVIENNE ISOLEE.....	46
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION	46
II. SURVIE GLOBALE	48
III. SURVIE SANS PROGRESSION	48
<u>6. DISCUSSION.....</u>	<u>49</u>
A. ANALYSE DES RESULTATS	49
B. COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE	51
C. RATIONNEL BIOLOGIQUE DE L'UTILISATION DE LA RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS OLIGOMETASTATIQUES	53
D. ASSOCIATION RADIO-IMMUNOTHERAPIE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
E. CONCLUSION.....	55
<u>7. BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>56</u>
<u>8. TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	<u>63</u>
<u>9. ANNEXES.....</u>	<u>64</u>
I. CRF.....	64
II. CLASSIFICATION TNM DU CUVM	66
III. CLASSIFICATION OMS (ECOG PERFORMANCE STATUS)	67
IV. TABLEAUX DES ANALYSES UNIVARIABLES DE LA POPULATION AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE EXTRAPELVIENNE ISOLEE.....	68

3. INTRODUCTION

A. Le carcinome urothélial de vessie : contexte

i. Epidémiologie du cancer de vessie infiltrant le muscle

Le cancer de vessie infiltrant est la néoplasie la plus fréquente de l'appareil urinaire, et le carcinome urothélial (CUV) est l'histologie prédominante en Europe (90% des cancers de vessie)¹. Au diagnostic, environ un quart des patients ont une maladie infiltrante, et 10 à 30% des cancers non infiltrants dégénèrent sur un mode infiltrant^{1,2}.

Parmi les patients atteints de CUV infiltrant, 10 à 15 % présentent une maladie d'emblée non résécable sans localisation secondaire, et 5 % une maladie métastatique. La moitié des patients opérés rechuteront après cystectomie totale, sur un mode métastatique pour les trois quarts d'entre eux³.

ii. Prise en charge du carcinome urothélial de vessie localisé

1. Chimiothérapie néo adjuvante

Le traitement des CUV infiltrants le muscle localisés repose sur la chirurgie radicale par cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante par MVAC (Méthotrexate Vinblastine Adriamycine Cisplatine)⁴. Le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante a été montré pour la première fois dans un essai prospectif en 2003 par Grossman *et al.*⁵ : sur 317 patients, la médiane de survie des patients ayant reçu une chimiothérapie par MVAC était de 77 mois contre 46 chez les patients ayant subi une cystectomie seule. Une méta-analyse plus récente a démontré que l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante avait un intérêt en terme de survie globale (SG) quel que soit le stade initial de la maladie, avec un hazard ratio (HR) de 0,87⁶. La même analyse a suggéré la supériorité d'une chimiothérapie par MVAC par rapport à l'association Gemcitabine Cisplatine (GC), mais ce bénéfice était non significatif. Néanmoins l'équivalence du GC par rapport au MVAC n'a jamais été formellement établie. L'étude nationale VESPER débutée en 2018 doit répondre à la question de l'équivalence de ces deux protocoles.

2. Chirurgie

La chirurgie doit ensuite être réalisée dans les 12 semaines suivant la chimiothérapie. Elle consiste en une cystectomie totale avec un curage pelvien étendu. La technique recommandée chez l'homme est une cystoprostatectomie totale incluant la prostate et les vésicules séminales, tandis que chez la femme, la pelvectomie antérieure emportant utérus et ovaires est recommandée dès la ménopause¹. Chez la femme jeune non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure⁷. Le curage ganglionnaire pelvien étendu doit remonter jusqu'à la bifurcation iliaque, selon les recommandations actuelles de l'Association Française d'Urologie⁴. Du fait de controverses existantes sur l'étendue du curage, deux essais en cours (SWOG-1011, NCT01224665) tentent d'évaluer son efficacité sur la SG et la survie sans progression (SSP). Les premiers résultats de l'essai LEA AB25/02 (NCT01215071), sur 401 patients, n'ont pas montré d'avantage significatif du curage étendu par rapport au curage limité, la SSP étant de 65% dans le bras étendu et de 59% dans le bras limité (p=0.36)⁸.

3. Chimiothérapie adjuvante

L'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante est à ce jour débattue. Plusieurs essais randomisés n'y ont pas montré de bénéfice^{9,10}. Dans l'étude de Sternberg, la survie à 5 ans était de 47% après chimiothérapie adjuvante contre 38% dans le groupe contrôle, mais les résultats n'étaient pas significatifs.

Actuellement, la chimiothérapie adjuvante peut être proposée pour les tumeurs à haut risque de récurrence, notamment les stades pT3, pT4, en cas de marges chirurgicales positives, ou d'atteinte ganglionnaire histologique¹¹. Elle ne doit pas être réalisée s'il y a déjà eu une chimiothérapie néo adjuvante, ou chez des patients dont la fonction rénale est altérée.

4. Place de la radiothérapie

a. Dans le cadre d'un traitement adjuvant

La radiothérapie adjuvante est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques. Les résultats d'un essai de phase II randomisé sont en faveur d'une amélioration de la survie sans récurrence locale après radiothérapie adjuvante en association avec la chimiothérapie (GC) versus chimiothérapie adjuvante seule chez les patients \geq pT3b et/ou pN⁺¹². A deux ans, cette étude a montré une survie sans récurrence locale de 96% dans le bras chimiothérapie et radiothérapie vs 69% dans le bras chimiothérapie seule, et une SSP de 68% vs 56%, sans augmentation significative de la SG.

Un essai randomisé français de phase III GETUG-AFU 30 (Bladder-ART, NCT03333356) est actuellement ouvert pour répondre à cette question.

b. Dans le cadre d'un traitement trimodal (TTM)

Le TTM est l'alternative thérapeutique à la cystectomie radicale. Il fait appel à la résection trans-urétrale de vessie (RTUV) et à l'association d'une radiochimiothérapie concomitante¹³. Il s'agit d'un traitement local, la chimiothérapie concomitante ayant pour objectif principal de potentialiser la radiothérapie. Le but de ce TTM est de conserver la vessie et ainsi de préserver la qualité de vie, sans compromettre les résultats carcinologiques¹⁴. Aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale, mais une méta-analyse publiée en 2018 incluant 30 293 patients a montré l'absence de différence significative en termes de survie entre les deux stratégies thérapeutiques¹⁵. Les indications du TTM à l'heure actuelle se font chez des patients bien sélectionnés, ayant des critères de bonne réponse à la radiothérapie (tumeur unifocale, de stade T2 maximum, absence de carcinome in situ étendu, absence d'hydronéphrose, résection complète) et ayant une fonction vésicale préservée.

B. Carcinome urothélial de vessie métastatique (CUVm)

i. Prise en charge du CUVm

La prise en charge du CUVm est bien codifiée par les recommandations de l'AFU⁴,

1. A l'ère de la chimiothérapie

Jusqu'ici, le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les CUVm est le MVAC, le MVAC HD (intensifié) ou le GC. D'une part, en 2000, Von der Maas¹⁶ compare le GC sur un cycle de quatre semaines au MVAC standard. Sur 405 patients, la médiane de SG est équivalente entre les 2 protocoles, de 13,8 mois pour le GC et 14,8 mois pour le MVAC¹⁶, avec un profil de toxicité en faveur du GC. D'autre part, 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. Le taux de réponse et la SG étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma de 3 semaines¹⁷. Enfin, en 2005, l'essai EORTC 30924 de 263 patients montre un taux de survie à 5 ans significativement meilleur sous MVAC HD + facteur de croissance hématopoïétiques par rapport au MVAC classique, de 22% et 13% respectivement (p=0,042)¹⁸. Mais la médiane de survie reste semblable, d'environ 15 mois dans les 2 protocoles.

Si ces 3 régimes de chimiothérapie sont globalement équivalents et recommandés en première intention, il faut noter que seuls 50 % des patients avec un CUVm sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de Cisplatine, les autres étant considérés comme inéligibles (« unfit ») soit du fait d'une clairance de la créatinine <60 ml/min, soit du fait d'une altération de l'état général (Statut OMS>1).

En cas d'altération de la fonction rénale, l'alternative est le Carboplatine en combinaison avec la Gemcitabine (G-Carbo). Néanmoins Dogliotti *et al* ont montré que le G-Carbo est inférieur au GC¹⁹. Sur 110 patients, on retrouvait une médiane de survie de 13 mois dans le groupe Cisplatine et de 10 mois dans le groupe

Carboplatine, significativement différente, et un taux de réponse de 50% vs 40% respectivement.

Dans cette population fragile, un essai de phase II/III a été publié en 2009 et actualisé en 2012²⁰, comparant une association Méthotrexate, Carboplatine et Vinblastine (M-CAVI) au G-Carbo, avec un taux de réponse objective de 30% vs 41% respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21% et 9% respectivement. La SG n'était pas significativement différente : 8,1 vs 9,3 mois pour le bras G-Carbo. Enfin, pour les patients non éligibles à une poly-chimiothérapie, une mono-chimiothérapie par Gemcitabine a une efficacité démontrée dans 3 essais de phase II en monothérapie (22 à 28% de réponse objective), avec 9% de réponse complète, peu de toxicité (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois²¹.

2. L'ère de l'immunothérapie

Les inhibiteurs des checkpoints (PD1 ou PD-L1) ont récemment émergé dans la prise en charge du CUVm.

- En première ligne :
 - o Chez les patients éligibles au Cisplatine, les premiers résultats de l'essai IMVIGOR 130, un essai randomisé de phase III sur 1213 patients, montrent une amélioration de la SSP en intention de traiter sous Atezolizumab, avec une médiane de SSP de 8 mois pour le groupe associant la chimiothérapie GC et l'Atezolizumab contre 6 mois pour le groupe GC seul²².
 - o L'essai de phase III JAVELIN BLADDER 100, dont les résultats préliminaires ont été présentés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) le 30 mai 2020 a montré sur 700 patients une augmentation de la SG avec une médiane de survie de 21 mois sous Avelumab en maintenance contre 14 mois en surveillance simple. Pour les tumeurs exprimant les récepteurs PD-L1, la médiane de survie n'était pas atteinte au moment de l'analyse, alors qu'elle était de 17 mois en surveillance simple. Ces résultats ont donné lieu à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de l'Avelumab en France, le 07 juillet 2020, en traitement de maintenance après bonne réponse à une chimiothérapie de première ligne dans les CUV avancés ou métastatiques.
 - o Chez les patients non éligibles au Cisplatine, l'essai KEYNOTE-052²³, un essai de phase II, a montré sur 370 patients traités par Pembrolizumab, un taux de réponse de 24%, avec une durée médiane de réponse non atteinte au moment de l'analyse. La tolérance était acceptable avec 10% de toxicités sévères. Le Pembrolizumab est actuellement en cours d'évaluation, en première ligne pour tout patient (associé ou non au Cisplatine) dans l'essai de phase III KEYNOTE-361.

- En deuxième ligne, en comparaison à une chimiothérapie, les données de phase III sont discordantes entre le Pembrolizumab qui a montré un bénéfice en survie globale quel que soit l'expression du PDL1 par la tumeur ou les cellules immunes (KEYNOTE-045)²⁴, et l'Atézolizumab, qui n'a pas montré de bénéfice en survie globale dans cette indication chez les patients avec expression du PDL1 dans 5% ou plus de cellules immunes infiltrantes (IMVIGOR 211)²⁵. Néanmoins, son profil de toxicités était favorable. Le Pembrolizumab et l'Atézolizumab ont tous deux obtenu une autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne après utilisation des sels de Platine.

ii. Concept de CUV oligométastatique

1. La maladie oligométastatique

La forme oligométastatique est un concept défini en 1995 par Weichselbaum et Hellman²⁶ comme un état distinct entre la forme localisée et la forme systémique multi métastatique.

Weichselbaum *et al.*²⁷ et Lussier *et al.*²⁸ ont montré un rationnel biologique à ce concept avec une expression de micros ARN spécifiques à cet état.

La maladie oligométastatique est un concept dynamique, dans lequel on trouve différents stades, comme l'ont déterminé Guckenberg *et al.*²⁹ (*Figure 1*). Elle peut être 'induite', c'est à dire initialement multi métastatique devenant oligométastatique après un traitement ; 'de novo', diagnostiquée au stade initial de la maladie, ou 'répétée' : persistante ou récidivante après un primo-traitement sur une maladie initialement oligométastatique. C'est un état hétérogène dans lequel plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être mises en place avec des objectifs différents (différer l'introduction ou le changement d'un traitement systémique et/ou améliorer la survie). Selon Guckenberg, les formes oligométastatiques ont un meilleur pronostic que les formes multi-métastatiques, pouvant faire envisager des stratégies de traitement ablatives, se rapprochant des traitements curatifs des formes localisées.

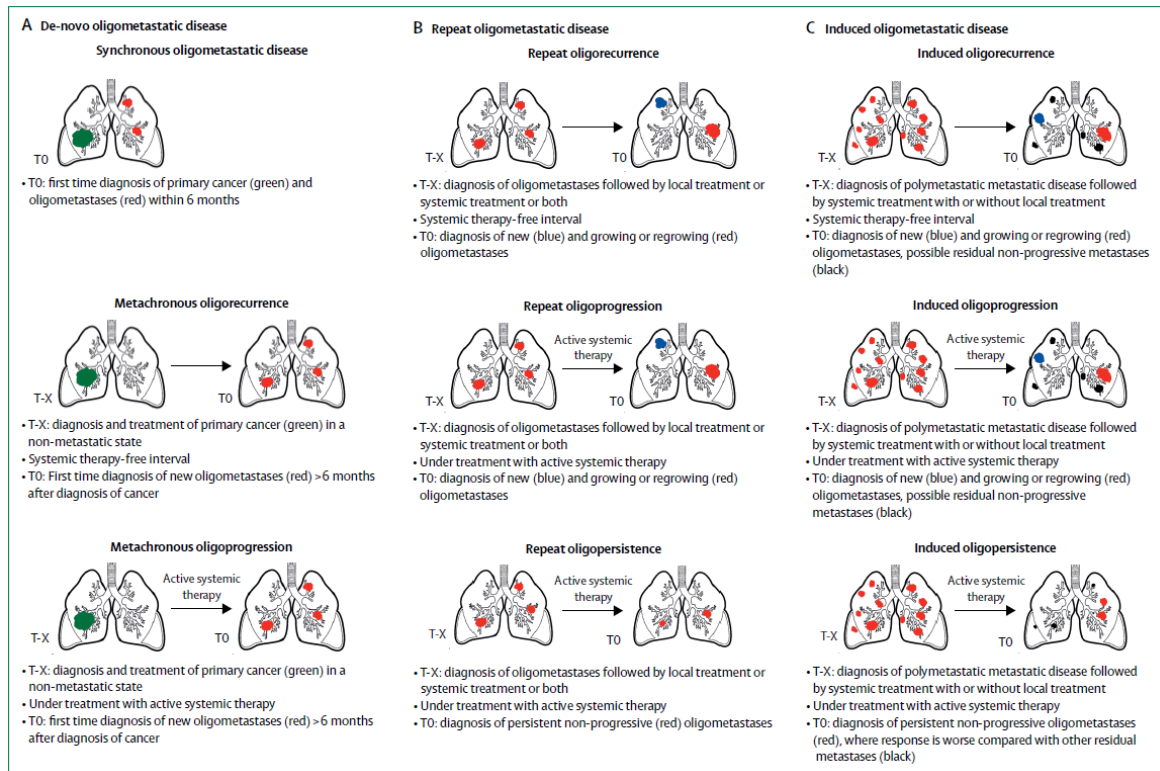


Figure 1 Classification de la maladie oligométastatique selon Guckenberget al. A : maladie oligométastatique «de novo», B : maladie oligométastatique induite, C : maladie oligométastatique récidivante. T0= moment présent. T-X= tout moment antérieur à T0

2. CUV oligométastatique

Ogihara et al. ont mené une étude permettant de définir les critères de la maladie oligométastatique dans le cancer de vessie. Leur étude rétrospective regroupait 128 patients atteints de CUV, initialement traités par cystectomie totale, plus ou moins chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, et ayant rechuté sur le mode métastatique. Les facteurs significativement corrélés à la survie spécifique en analyse multivariée étaient : le nombre de lésions ≤ 3 vs > 3 (HR 2.07, $p=0.004$), le nombre d'organes atteints, uniques vs multiples (HR 1.66, $p=0.037$), le diamètre de la plus grosse lésion, ≤ 5 cm vs > 5 cm (HR 2.75, $p=0.007$), une atteinte hépatique (HR 2.27, $p=0.029$), un antécédent de chimiothérapie de rattrapage (HR 2.12, $p=0.008$). Ces facteurs ont permis de définir une population proche de l'état oligométastatique comprenant les critères suivants : l'atteinte d'un seul organe à l'exception du foie, et la présence de 3 lésions ou moins, toutes inférieures à 5 cm de grand axe³⁰. Dans cette étude japonaise, l'état oligométastatique en analyse multivariable était un facteur pronostique indépendant de meilleure survie spécifique (HR de 3.11, $p<0.001$) et de meilleure SG (HR de 2.96, $p<0.001$)

3. Le rôle de l'imagerie

Dans une étude prospective publiée en 2010, le TEP scanner (Tomographie par Emission de Positons) a montré son intérêt par rapport à l'évaluation habituelle par IRM pelvienne et scanner dans le cancer de vessie³¹. Avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 94%, il semble être un excellent examen dans la détection des métastases du CUV. De plus, il y a plus de lésions découvertes au TEP scanner dans le CUV qu'avec les autres modalités d'imagerie habituelles, ce qui semble conférer au TEP scanner un intérêt particulier dans la détermination de la maladie oligométastatique³¹.

C. Le traitement local dans la maladie oligométastatique

i. Modalités de traitement ablatif dans la maladie oligométastatique

1. Traitement chirurgical

C'est historiquement le premier type de traitement local dans le CUVm

a. Atteintes ganglionnaires lombo-aortiques isolées:

Selon la classification TNM, les atteintes ganglionnaires au-dessus des artères iliaques primitives sont considérées M1, donc comme étant des formes métastatiques. Dans plusieurs études, le curage chirurgical lombo-aortique montre une amélioration de la SG après curage lombo aortique^{32,33}, avec une survie à 5 ans allant jusqu'à 49% dans la série italienne de Necchi.³⁴

b. Chirurgie des lésions à distance

Plusieurs séries ont étudié le traitement chirurgical des métastases. Kanzaki a montré que la chirurgie des métastases pulmonaires permettait une nette augmentation de la SG dans le CUVm, surtout lorsque les métastases étaient uniques, avec 80% de survie à 5 ans³⁵. D'autres séries plus petites ont également montré une amélioration de la SG, entre 45% et 65% de survie à 5 ans, et des SSP de 26% à 50%^{36,37}.

Plusieurs séries de petites cohortes montrent également, dans d'autres localisations métastatiques, un avantage en SG et en SSP à la résection chirurgicale, avec une survie à 5 ans de 28% à 72%.^{38,39,40}

Une série a démontré un impact supérieur en cas de localisation métastatique pulmonaire³⁵, mais qui n'a pas été retrouvé dans les autres études.

Enfin, la méta-analyse de Patel montre un bénéfice significatif en SG à la chirurgie radicale des métastases, et avec une survie sans récurrence moyenne de 14 mois, même si la plupart des cohortes sont de faible effectif, et les analyses rétrospectives³³.

2. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RCS) permet de délivrer une dose importante dans un volume réduit, avec un gradient de dose très rapide en dehors de ce volume, et avec un indice de conformité élevé. La dose reçue par les tissus sains est donc très limitée. Du fait de la précision nécessaire à la délivrance de la dose, cette technique a d'abord été réservée aux localisations intracrâniennes, avec des traitements en séance unique (radiochirurgie), et nécessitant l'utilisation d'un cadre invasif de stéréotaxie. L'apparition du Body Frame (Elekta Oncology Systems, Stockholm, Suède) en 1995, couplé à diverses méthodes de contention et d'asservissement du mouvement respiratoire a permis le développement de la radiothérapie stéréotaxique extra crânienne fractionnée⁴¹, rendant possible le repositionnement du patient sur plusieurs séances en gardant la même précision.

Fin 2011, 4 % des accélérateurs en France étaient dédiés à la radiothérapie stéréotaxique sur les 172 centres de radiothérapie en activité⁴². Cette technique continue à se démocratiser et permet de réaliser des traitements « ablatifs », c'est-à-dire avec des doses biologiques efficaces (BED) de près de 100Gy ou plus. La biologie de ces très fortes doses est différente de la radiobiologie normo fractionnée, décrite pour des fractions de 2 Gy et moins^{43,44,45}, et ne suit pas forcément les règles du modèle linéaire quadratique, ce sujet étant actuellement très débattu^{46,47}.

La RCS peut être utilisée sur de petites tumeurs primitives, en traitement curatif, comme par exemple dans le cancer bronchique non à petites cellules localisé⁴⁸, cette technique peut aussi être utilisée dans le traitement « curatif » de patients oligométastatiques. Dans le cancer de la prostate, il a été montré dans une étude de phase II randomisée que la RCS ou la chirurgie des lésions permet de retarder la mise en place du traitement hormonal en cas de récurrence métastatique⁴⁹. Dans une cohorte observationnelle de Siva et al.⁵⁰, la RCS des lésions métastatiques du cancer de prostate n'a montré aucune toxicité, une amélioration de la qualité de vie, et a permis de reculer l'instauration du traitement anti-androgénique, avec 1/3 des patients sans traitement à 2 ans.

En 2019 Palma *et al.* montraient dans une étude de phase II randomisée que sur une centaine de patients, tous primitifs confondus, la RCS sur les oligométastases (≤ 5) améliorait significativement la SG en comparaison au standard de traitement, avec une médiane à 41 mois vs 28 dans le groupe non irradié⁵¹.

3. *Techniques de radiologie interventionnelle :*

Les techniques de radiologie interventionnelle permettent un traitement rapide et par voie percutanée des lésions primitives et secondaires. Ces techniques dites de thermoablation utilisent la chaleur ou le froid pour détruire les cellules tumorales et leur environnement immédiat. Elles sont donc intrinsèquement limitées par l'existence d'une voie d'abord percutanée et la présence de structures de voisinage sensibles.

a. La radiofréquence

Le principe de la radiofréquence repose sur l'émission par une électrode d'un courant alternatif dont la fréquence varie entre 450 et 550 KHz. Les ions des tissus situés dans le voisinage immédiat de l'aiguille subissent une agitation à la fréquence du courant émis qui entraîne un échauffement de ce tissu, et une destruction tissulaire pour des températures supérieures à 50°C. La radiofréquence est régulièrement utilisée dans le traitement des lésions métastatiques, pulmonaires ou hépatiques avec des résultats similaires à la chirurgie. La principale limitation de la technique concerne la taille des lésions secondaires qui de préférence ne dépassent pas les 3 cm. Dans une étude récente, la radiofréquence de lésions pulmonaires résécables a permis une SG de 83% à 3 ans chez des patients atteints d'un cancer colorectal⁵².

b. La cryothérapie :

La cryothérapie consiste en l'injection d'azote liquide ou de gaz argon dans les lésions, permettant de créer des dommages aux tissus dûs à la formation de cristaux de glace. La cryothérapie est utilisée régulièrement pour le traitement des métastases pulmonaires en particulier à proximité des séreuses. Elle est rarement utilisée sur les lésions secondaires hépatiques, étant donné sa moindre efficacité par rapport aux autres méthodes de traitement localisé⁵³.

c. Les micro-ondes :

Le traitement par micro-ondes utilise des ondes électromagnétiques d'une fréquence supérieure à 900 MHz (jusqu'à 2450 MHz). Les oscillations rapides du courant électrique interagissent avec les molécules d'eau entraînant par friction une élévation de la température locale responsable d'une mort cellulaire. Cette technique de thermoablation basée sur la chaleur est plus récente, moins consensuelle et moins répandue que la radiofréquence. Elle permet le traitement de lésions plus volumineuses en comparaison à cette dernière, tant au niveau hépatique que pulmonaire.

4. Radiothérapie conventionnelle « de clôture »

L'utilisation de la radiothérapie « de clôture » (RT) chez les patients oligométastatiques induits et répondeurs à la chimiothérapie a essentiellement été évaluée dans le cancer bronchique. Dans le cancer non à petites cellules, l'essai d'Iyengar *et al.*⁵⁴ comparant la radiothérapie stéréotaxique sur le primitif et les lésions résiduelles à la chimiothérapie de maintenance a été précocément arrêté devant le net bénéfice de la radiothérapie sur la SSP, qui passait de 3 à 9 mois dans le groupe irradié. Similairement, Gomez *et al.* ont montré que le traitement local (radiothérapie ou chirurgie) de clôture sur le primitif et les métastases résiduelles, associé à un traitement systémique de maintenance, comparativement à la maintenance seule, permettait d'augmenter la SSP, de 4 à 14 mois⁵⁵ et la SG de 17 à 41 mois⁵⁶.

Dans le cadre du cancer bronchique à petites cellules, Slotman *et al.*⁵⁷ a montré le bénéfice de l'irradiation de clôture des lésions intra-thoraciques résiduelles avec une nette amélioration de la survie à 2 ans (de 3% à 13%, significative).

ii. Quelles données dans le CUVm ?

1. Données de la littérature

A l'heure actuelle il n'existe que des études rétrospectives sur le traitement radical des métastases du cancer de vessie.

Deux études rétrospectives concernant une radiothérapie de clôture (RT), à doses consolidatives (>30 Gy) ont été publiées. La première, de Shah *et al.* est une étude observationnelle et concerne 22 patients irradiés ayant répondu au moins partiellement à la chimiothérapie⁵⁸. La survie à 5 ans atteignait 50%.

La deuxième étude, d'Abe *et al.* concerne 228 patients oligométastatiques ayant bien répondu à une première ou seconde ligne de chimiothérapie⁵⁹. Sur les 97 patients irradiés, 27 avaient reçu une irradiation consolidative à doses supérieures à 50 Gy au niveau d'une ou plusieurs métastases. Dans ce groupe, la médiane de survie était significativement plus élevée que dans le groupe irradié à moins de 50 Gy ou non irradié, respectivement 29 mois vs 13 mois.

Notons aussi que Seisen *et al.* a montré en 2016, dans une étude observationnelle de 3456 patients ayant un CUVm, que le traitement radical, chez 297 patients, de la tumeur primitive, permettait une augmentation de la SG avec un HR de 0.63 (p<0.001), et une augmentation de la SG médiane de 5 mois. Néanmoins le traitement radical comprenait une cystectomie pour 247 patients, et une irradiation de la vessie à doses ablatives pour seulement 49 patients⁶⁰.

2. *Eléments cliniques*

Plusieurs éléments cliniques plaident pour un traitement local dans le CUVm:

a. L'existence de longs survivants

Le pronostic des CUVm est particulièrement péjoratif avec une SG médiane de l'ordre de 15 mois dans les études historiques. Néanmoins 15% des patients sont toujours vivants à 5 ans¹⁸, ce qui démontre la grande hétérogénéité de ce type de tumeur et une certaine chimio-sensibilité. Ces patients longs survivants pourraient bénéficier d'un traitement optimisé. Pour les sélectionner, l'un des critères serait l'obtention d'une maladie au moins stable à la première ligne de chimiothérapie.

b. La survie des patients métastatiques opérés

Dans la cohorte MSKCC, la SG des CUVm ayant bénéficié d'une chirurgie radicale des résidus métastatiques après première ligne est équivalente à la survie des CUVm en réponse complète post chimiothérapie⁶¹.

En effet les patients ayant été opérés des résidus tumoraux après MVAC avaient une SG de 33% à 5 ans, et les patients en réponse complète après MVAC seul avaient une SG de 41%.

c. La reprogression au niveau des sites métastatiques initiaux

Dans une série rétrospective de 58 patients, 74% des rechutes après bonne réponse à une première ligne se situaient au niveau des sites métastatiques initiaux⁶².

d. L'amélioration de la qualité de vie

Dans le cadre d'une irradiation symptomatique, par exemple hémostatique au niveau de la vessie³⁸, l'irradiation permet un contrôle des symptômes et donc une amélioration de la qualité de vie..

Plusieurs types de traitements radicaux peuvent donc être envisagés : la chirurgie, la radiothérapie à dose « ablative », supérieures ou égales à 45 Gy en dose équivalente 2 Gy/fraction, et les techniques de radiologie interventionnelle.

D. Synthèse

La combinaison d'un traitement de clôture par radiothérapie à la fois sur la tumeur primitive et sur les métastases résiduelles chez les patients atteints de CUVm en réponse après traitement systémique pourrait s'avérer bénéfique chez ces patients. Cette stratégie est parfois proposée en dehors de tout standard de traitement d'où la nécessité de son évaluation.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intérêt de la RT (à la fois de la vessie et des métastases résiduelles) par rapport à une simple surveillance chez les patients porteurs d'un CUVm non progressif et oligométastatique au décours d'une première ligne de traitement systémique.

4. MATERIEL ET MÉTHODE

A. Design de l'étude et sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique impliquant plusieurs centres affiliés au Groupe d'Etude des Tumeur Uro-Génitales (GETUG).

- Concernant l'institut universitaire du cancer de Toulouse-Oncopôle (IUCT-O) : tous les patients ayant reçu une première ligne de chimiothérapie ou d'immunothérapie pour un carcinome urothélial de vessie histologiquement prouvé métastatique (CUVm) synchrone ou métachrone, entre 2011 et 2018 ont été identifiés rétrospectivement via notre base de données électronique. Parmi eux, seuls les patients ayant obtenu une stabilité de la maladie ou une réponse objective avec au maximum 5 lésions métastatiques résiduelles ont été retenus pour l'analyse.

- Dans les 3 autres centres collaborateurs (l'institut Bergonié à Bordeaux, l'institut Curie à Paris, et le CHU de Brest.), les critères d'inclusion comportaient de plus une irradiation de clôture à la fin de la première ligne de traitement.

Les patients ont ensuite été répartis en 2 groupes : ceux ayant reçu une irradiation de clôture après la première ligne de traitement systémique (groupe IR), et ceux n'ayant pas subi de radiothérapie, et qui constituaient notre groupe contrôle (groupe NIR).

Notre étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'IUCT-O et autorisée par la CNIL (commission nationale informatique et liberté), autorisation n° 919375 ; CRC IUCT-O 19 URO 15.

B. Recueil des données

i. Données au diagnostic

Pour chaque patient inclus, les données au diagnostic ont été recueillies. Elles comportaient les caractéristiques initiales de la maladie et du patient, le statut OMS, le stade TNM, l'histologie de la maladie, le caractère synchrone ou métachrone du diagnostic métastatique et le nombre de ganglions pelviens atteints au moment du diagnostic de métastases. Le nombre de lésions initiales ainsi que leur localisation étaient ensuite renseignés.

ii. Traitement local initial chez les patients métastatiques métachrones

Le cas échéant, les données du traitement initial avant le stade métastatique ont été renseignées. Ces données comportaient la réalisation ou non d'une chirurgie ainsi que le statut histologique et TNM post opératoire. Puis le traitement systémique éventuel et ses particularités : adjuvant ou néoadjuvant, les traitements reçus et le nombre de cures. Enfin éventuellement la radiothérapie adjuvante avec le volume irradié, la dose, le fractionnement et l'étalement réalisé.

iii. Maladie métastatique

Les caractéristiques de la maladie métastatique ont été recueillies : son statut synchrone ou métachrone, et le cas échéant le délai d'apparition des lésions secondaires par rapport au diagnostic initial, le statut ganglionnaire pelvien à ce moment-là, ainsi que le statut OMS du patient et son âge. Le nombre de métastases ainsi que leurs localisations ont été renseignés.

iv. Traitement de première ligne métastatique

Les données du traitement systémique reçu en première ligne métastatique ont été recueillies. Le type de traitement systémique reçu, qui pouvait être une chimiothérapie ou une immunothérapie, ainsi que le nombre de cures, étaient renseignés.

v. Évaluation après première ligne

Pour leur évaluation, les patients pouvaient avoir effectué un scanner, un TEP-scanner, et parfois une endoscopie. Le compte rendu radiologique du scanner ou du TEP-scanner d'évaluation post traitement faisait foi. Lorsqu'un doute persistait, les scanners étaient relus par un radiologue de notre centre. De même une relecture par un radiologue était demandée lorsque les patients n'avaient eu qu'un TEP scanner de réévaluation, afin de recueillir la réponse en critères RECIST 1.1 ou iRECIST selon le traitement reçu. Une endoscopie était parfois réalisée en cas de réponse complète, celle-ci, ainsi que ses résultats et les résultats d'une biopsie éventuelle étaient aussi enregistrés. Le nombre des

métastases résiduelles, qui devait être inférieur ou égal à 5, ainsi que leur localisation, étaient également renseignés.

vi. Description des lésions

Le décompte des métastases reposait sur le scanner réalisé au décours de la chimiothérapie.

En cas d'atteinte ganglionnaire à distance (au-delà de la bifurcation aortique), l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique comptait comme un seul site métastatique quel que soit le nombre de ganglions atteints, alors que les autres adénopathies extra-pelviennes étaient décomptées individuellement.

Le caractère suspect d'un ganglion extra-pelvien était défini sur au moins un des 3 critères radiologiques: un petit axe supérieur à 1 cm, et/ou la présence d'une nécrose centrale, et/ou une prise de contraste après injection de produit iodé.

vii. Radiothérapie de clôture

Dans le groupe IR, l'ensemble des données de la RT, à savoir le volume irradié, la technique d'irradiation, la dose reçue, le fractionnement, l'étalement, les dates de début et de fin de traitement étaient renseignées ainsi que les éventuels effets secondaires sévères, en fonction des critères CTCAE 7.0. Ces critères étaient remplis pour chaque site irradié, c'est à dire la vessie, les ganglions pelviens le cas échéant, ainsi que pour chaque lésion métastatique. La réponse après traitement était renseignée pour chaque site irradié.

viii. Méthode statistique

Les caractéristiques de la population sont décrites par les statistiques usuelles : fréquences, pourcentages et nombre de données manquantes de chaque modalité pour les variables qualitatives et médiane, minimum, maximum et nombre de données manquantes pour les variables quantitatives. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

La SG est définie par le délai entre la date de début du traitement de 1^{ère} ligne métastatique et la date de décès toutes causes confondues ou la date de dernières nouvelles (données censurées). En cas de décès, la cause du décès, liée ou non à la pathologie cancéreuse était enregistrée.

La SSP est définie par le délai entre le début du traitement de 1^{ère} ligne métastatique et la date du premier événement ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Les événements pris en compte sont la progression et le décès toutes causes confondues.

Les taux de survies ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier et présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Des analyses univariées ont été réalisées à l'aide du test du logrank pour les données qualitatives. Les variables associées avec une p-value

inférieure à 15% et cliniquement pertinentes en analyses univariables sont prises en compte dans les analyses multivariables qui sont réalisées à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox et présentées avec le hazard ratio (HR) et l'intervalle de confiance à 95 % pour chaque covariable. Un modèle de Cox avec variable dépendante du temps et une analyse Landmark à 6 mois (sur la population en vie sans événement à 6 mois) ont été utilisées pour réduire le biais lié au délai entre l'initiation de la 1^{ère} ligne de traitement et la RT qui peut être réalisée au cours du suivi et pour évaluer l'effet de la RT sur la SG et la SSP.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 16 et tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil α à 5%.

5. RÉSULTATS

A. Description de la population

i. Population initiale

91 patients ont été inclus : 74 patients à l'IUCT-Oncopôle, 10 patients de l'institut Bergonié à Bordeaux, 4 patients à l'institut Curie à Paris, 3 patients à Brest.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *Tableau 1*.

Il y avait au total 51 patients dans le groupe IR et 40 dans le groupe NIR.

i. Caractéristiques tumorales

La distribution des stades cliniques cTNM était significativement différente entre les deux groupes : en particulier, il y avait plus de stades T4 et de patients métastatiques synchrones dans le groupe irradié que dans le groupe non irradié, respectivement 19% vs 5% pour le stade T4, $p=0.019$; 65% vs 30% pour les métastatiques synchrones, ($p=0.001$).

Les variants histologiques retrouvés au niveau des tumeurs primitives sont décrits *Tableau 1*. On trouvait significativement plus de carcinome in situ associé au CUV chez les patients non irradiés : 38% vs 12%, $p = 0.019$

Le délai médian entre le diagnostic du primitif et le diagnostic de métastase était de 0.5 mois (range 0 ; 250), significativement plus long chez les patients non irradiés que chez les patients irradiées : respectivement 13 mois (range 0 ; 250) vs 0 mois range (0 ; 92), $p=0.001$).

Le nombre de métastases médian était significativement plus élevé chez les patients non irradiés que chez les patients irradiés, respectivement 3 (range 1 ; 5) vs 2(range 1 ; 9), $p=0.04$.

Il y avait significativement plus d'atteintes ganglionnaires lombo-aortiques isolées chez les patients irradiés par rapport aux patients non irradiés : respectivement 41% vs 20% ($p=0.03$).

La localisation des lésions métastatiques était répartie de façon homogène dans les 2 groupes de patients (*Tableau 2*).

	Total N = 91	NIR N = 40	IR N = 51
Centre (n = 91)			
ICR	74 (81.3%)	40 (100.0%)	34 (66.7%)
Institut Bergonié	10 (11.0%)	0 (0.0%)	10 (19.6%)
CHU Brest	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (5.9%)
Curie	4 (4.4%)	0 (0.0%)	4 (7.8%)
Sexe (n = 91)			p = 0.176
Masculin	81 (89.0%)	38 (95.0%)	43 (84.3%)
Féminin	10 (11.0%)	2 (5.0%)	8 (15.7%)
Age au diagnostic (an) (n = 91)			p = 0.665
Median	62.0	62.0	63.0
(Range)	(37.0: 83.0)	(45.0: 83.0)	(37.0: 80.0)
Statut OMS (n = 91)			p = 0.715
OMS 0	60 (65.9%)	27 (67.5%)	33 (64.7%)
OMS 1	26 (28.6%)	10 (25.0%)	16 (31.4%)
OMS 2	4 (4.4%)	2 (5.0%)	2 (3.9%)
OMS 3	1 (1.1%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)
Présence de variant histologique (n = 83)			p = 0.526
Non	69 (83.1%)	31 (86.1%)	38 (80.9%)
Oui	14 (16.9%)	5 (13.9%)	9 (19.1%)
Missing	8	4	4
Type de variant (n = 14)			p = 0.550
épidermoïde	1 (7.1%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
glandulaire	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
A type de nid	2 (14.3%)	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Micropapillaire	5 (35.7%)	1 (20.0%)	4 (44.4%)
Plasmocytoïde	3 (21.4%)	2 (40.0%)	1 (11.1%)
Sarcomatoïde	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)
Présence de CIS (n = 62)			p = 0.018
Non	47 (75.8%)	18 (62.1%)	29 (87.9%)
Oui	15 (24.2%)	11 (37.9%)	4 (12.1%)
Missing	29	11	18
Statut T clinique (n = 87)			p = 0.019
T1	16 (18.4%)	9 (22.5%)	7 (14.9%)
T2	52 (59.8%)	22 (55.0%)	30 (63.8%)
T3	8 (9.2%)	7 (17.5%)	1 (2.1%)
T4	11 (12.6%)	2 (5.0%)	9 (19.1%)
Missing	4	0	4
Statut N clinique (n = 90)			p = 0.396
N0	46 (51.1%)	23 (57.5%)	23 (46.0%)
N1	10 (11.1%)	3 (7.5%)	7 (14.0%)
N2	15 (16.7%)	8 (20.0%)	7 (14.0%)
N3	19 (21.1%)	6 (15.0%)	13 (26.0%)
Missing	1	0	1
Statut M clinique (n = 91)			p = 0.001
M0	46 (50.5%)	28 (70.0%)	18 (35.3%)
M1	45 (49.5%)	12 (30.0%)	33 (64.7%)
Age à la métastase (Y) (n = 91)			p = 0.845
Median	64.0	63.5	64.0
(Range)	(37.0: 83.0)	(46.0: 83.0)	(37.0: 80.0)
Délai diagnostic-métastase (m) (n = 91)			p = 0.001
Median	0.5	13.1	0.0
(Range)	(0.0: 250.7)	(0.0: 250.7)	(0.0: 92.6)
Moyenne :	15.0	25.7	6.5
Nombre de métastases initiales (n = 91)			p = 0.040
Median	2.0	3.0	2.0
(Range)	(1.0: 9.0)	(1.0: 5.0)	(1.0: 9.0)
Moyenne :	2.7	3	2.5
N+ au moment de la métastase (n = 90)			p = 0.1339
Non	35 (38.9%)	19 (47.5%)	16 (32.0%)
Oui	55 (61.1%)	21 (52.5%)	34 (68.0%)
Missing	1	0	1

Tableau 1: Caractéristiques des patients et des pathologies tumorales au diagnostic en fonction des groupes. IR: groupe irradié. NIR: Groupe non irradié CIS: carcinome in situ

	Total N = 91	NIR N = 40	IR N = 51	
Os (n = 91)				p = 0.428
Non	62 (68.1%)	29 (72.5%)	33 (64.7%)	
Oui	29 (31.9%)	11 (27.5%)	18 (35.3%)	
Poumon (n = 90)				p = 0.062
Non	73 (81.1%)	29 (72.5%)	44 (88.0%)	
Oui	17 (18.9%)	11 (27.5%)	6 (12.0%)	
Missing	1	0	1	
Foie (n = 91)				p = 0.293
Non	83 (91.2%)	35 (87.5%)	48 (94.1%)	
Oui	8 (8.8%)	5 (12.5%)	3 (5.9%)	
Système nerveux central (n = 91)				p = 0.440
Non	90 (98.9%)	39 (97.5%)	51 (100.0%)	
Oui	1 (1.1%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	
Ganglion extra pelvien (n = 91)				p = 0.326
Non	30 (33.0%)	11 (27.5%)	19 (37.3%)	
Oui	61 (67.0%)	29 (72.5%)	32 (62.7%)	
Autre localisation (n = 91)				p = 0.260
Non	71 (78.0%)	29 (72.5%)	42 (82.4%)	
Oui	20 (22.0%)	11 (27.5%)	9 (17.6%)	
GG extra pelvien seul (n = 91)				p = 0.031
Non	62 (68.1%)	32 (80.0%)	30 (58.8%)	
Oui	29 (31.9%)	8 (20.0%)	21 (41.2%)	

Tableau 2 : Localisation des métastases en fonction des groupes. NIR :Non irradiés. IR : irradiés. GG : ganglion

ii. Traitement initial

Le traitement initial des 46 patients métastatiques métachrones a consisté pour 80% (n=37) d'entre eux en une cystectomie, 19% (n=7) desquels avaient eu une chimiothérapie néoadjuvante, et 24% (n=9) une chimiothérapie adjuvante, de manière équivalente dans les groupes IR et NIR. 3 patients (6,5%) ont bénéficié d'une RT ou radio chimiothérapie exclusive à dose ablatrice (cf. Tableau 3).

iii. Première ligne métastatique

Concernant la première ligne métastatique de chimiothérapie :

26% des patients ont reçu du GC, 55% du G-Carbo, 12% du MVAC ou du MVAC intensifié. 1 patient (1%) a reçu une immunothérapie, (Durvalumab). 1 patient a reçu une thérapie ciblée en association avec une chimiothérapie (MVAC Panitumumab). Au total, concernant les sels de platine, il y a eu significativement plus de patients du groupe NIR sous Carboplatine (82%) que sous Cisplatine (18%) par rapport aux patients IR (respectivement 43% et 57%, p<0.001).

Après la première ligne de traitement, 24% des patients étaient en réponse scannographique complète, sans différence significative entre les 2 groupes (21% dans le groupe NIR, 27 dans le groupe IR), les données sont détaillées Tableau 4.

	Total N = 46	NIR N = 28	IR N = 18	
Chirurgie (n = 46)				p = 1.000
Non	9 (19.6%)	6 (21.4%)	3 (16.7%)	
Oui	37 (80.4%)	22 (78.6%)	15 (83.3%)	
* Si chirurgie (n=37),				
Statut T anapath (n = 36)				p = 0.010
T0	1 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	
T1	3 (8.3%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	
T2	11 (30.6%)	4 (18.2%)	7 (50.0%)	
T3	13 (36.1%)	10 (45.5%)	3 (21.4%)	
T4	8 (22.2%)	5 (22.7%)	3 (21.4%)	
Missing	1	0	1	
Statut N anapath (n = 36)				p = 0.876
N0	16 (44.4%)	9 (40.9%)	7 (50.0%)	
N1	9 (25.0%)	5 (22.7%)	4 (28.6%)	
N2	8 (22.2%)	6 (27.3%)	2 (14.3%)	
N3	3 (8.3%)	2 (9.1%)	1 (7.1%)	
Missing	1	0	1	
Chimiothérapie (n = 37)				p = 0.147
Non	21 (56.8%)	13 (59.1%)	8 (53.3%)	
Néoadjuvante	7 (18.9%)	2 (9.1%)	5 (33.3%)	
Adjuvante	9 (24.3%)	7 (31.8%)	2 (13.3%)	
* Si oui, Type chimiothérapie (n = 16)				
MVAC intensifié	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	
MVAC	4 (25.0%)	2 (22.2%)	2 (28.6%)	
CDDP Gemzar	3 (18.8%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	
Carbo Gemzar	5 (31.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	
Autre	2 (12.5%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	

Tableau 3 : Description du traitement initial et des caractéristiques tumorales en cas de métastases métachrones, en fonction des groupes. NIR : groupe non irradié. IR : groupe irradié

	Total N = 91	NIR N = 40	IR N = 51
Nombre de métastases résiduelles (n = 90)			p = 0.179
Médian	1.0	2.0	1.0
(Range)	(0.0: 5.0)	(0.0: 5.0)	(0.0: 5.0)
Missing	1	0	1
Nombre de métastases résiduelles (n = 90)			p = 0.081
0	27 (30.0%)	11 (27.5%)	16 (32.0%)
1	22 (24.4%)	6 (15.0%)	16 (32.0%)
>=2	41 (45.6%)	23 (57.5%)	18 (36.0%)
Missing	1	0	1
TEP (n = 91)			p = 0.001
Non	58 (63.7%)	33 (82.5%)	25 (49.0%)
Oui	33 (36.3%)	7 (17.5%)	26 (51.0%)
* <u>Si oui</u> , Réponse PERSIST (n = 33)			p = 0.856
CR	16 (48.5%)	4 (57.1%)	12 (46.2%)
PR	12 (36.4%)	2 (28.6%)	10 (38.5%)
SD	5 (15.2%)	1 (14.3%)	4 (15.4%)
TDM (n = 91)			p = 0.290
Non	9 (9.9%)	2 (5.0%)	7 (13.7%)
Oui	82 (90.1%)	38 (95.0%)	44 (86.3%)
* <u>Si oui</u> , Réponse RECIST (n = 82)			p = 0.617
CR	20 (24.4%)	8 (21.1%)	12 (27.3%)
PR	36 (43.9%)	16 (42.1%)	20 (45.5%)
SD	26 (31.7%)	14 (36.8%)	12 (27.3%)

Tableau 4 : Evaluation des réponses scannographiques et TEP des métastases après traitement de première ligne, en fonction des groupes. IR : irradiés, NIR : non irradiés

B. Radiothérapie de clôture

i. Irradiation vésicale et pelvienne

51 patients ont reçu une RT, avec un temps médian entre le début de la première ligne et la RT de 5.7 mois (range 1.6 : 9.6 mois).

Parmi eux, 44 patients (86%) ont reçu une RT pelvienne. 61% des patients irradiés (n=31) ont reçu une irradiation au niveau de la vessie et des ganglions pelviens, 16% (n=8) au niveau des ganglions pelviens sans RT vésicale, 10% (n=5) une RT vésicale seule. Chez les patients n'ayant pas eu d'irradiation vésicale (n=15), la cause était un antécédent de cystectomie pour 80% d'entre eux (n=12). La dose médiane reçue était de 50 Gy (range 24 : 63) en 1.85 Gy par fraction (range 1.6 : 3) pour la RT des ganglions pelviens, et de 64 Gy (range 45 : 66) en 2 Gy par fractions (1.7 : 3) pour la RT vésicale (cf. *Tableau 5*).

	N (%)
RT Vessie (n = 51)	
Non	15 (29.4%)
Oui	36 (70.6%)
Durée RT Vessie (j) (n = 36)	
Median	51.5
(Range)	(26.0:97.0)
Dose totale (n = 36)	
Median	64.0
(Range)	(45.0:66.0)
Dose par fraction (n = 36)	
Médian	2.0
(Range)	(1.7: 3.0)
Nombre de fractions (n = 36)	
Median	33.0
(Range)	(15.0:36.0)
Dose EQD2 (n = 34)	
Médian	64.0
(Range)	(33.0:66.0)
Missing	2
RT Ganglions pelviens (n = 51)	
Non	12 (23.5%)
Oui	39 (76.5%)
Durée RT Ganglions pelviens (j) (n = 39)	
Median	46.0
(Range)	(13.0:64.0)
Dose totale (n = 39)	
Median	50.0
(Range)	(24.0:63.0)
Dose par fraction (n = 39)	
Médian	1.850
(Range)	(1.6:3.0)
Nombre de fractions (n = 39)	
Median	25.0
(Range)	(10.0:34.0)
Dose EQD2 (n = 38)	
Médian	48.5
(Range)	(24.0:63.5)
Missing	1
Traitement en boost intégré avec la vessie (n = 37)	
Non	20 (54.1%)
Oui	17 (45.9%)
Missing	2
Toxicités	
Urinaire (n = 43)	
Non	43 (100.0%)
Missing	1
Digestive (n = 43)	
Non	42 (97.7%)
Grade III	1 (2.3%)
Missing	1
Cutanée (n = 43)	
Non	43 (100.0%)
Missing	1
Hématologique (n = 43)	
Non	43 (100.0%)
Missing	1

Tableau 5 :Description des doses et volumes lors de la radiothérapie de clôtüre pelvienne après première ligne, chez les patients du groupe IR. EQD2: équivalent biologique en fractions de 2 Gy

ii. Irradiation métastatique

Sur les 51 patients du groupe IR, 38 patients ont eu au moins une métastase irradiée (entre 1 et 4 lésions par patient) et 56 métastases ont été irradiées au total. Le détail des lésions irradiées et du traitement reçu est recensé *Tableau 6*. Les localisations classées dans « autres » correspondaient à des nodules de carcinose péritonéale (n=1), des lésions digestives, rectales ou sigmoïdiennes (n=4), une lésion prostatique (n=1), et une lésion urétrale (n=1). La dose équivalente en fraction de 2Gy(EQD2) médiane était de 53 Gy (range :40 Gy ; 157.5 Gy). Le nombre de fractions médian était de 30 (range 3 : 34), pour une dose par fraction médiane de 1.9 Gy (range 1.7 ; 18). Concernant les techniques de radiothérapie, la majorité des lésions (64%, n=35) a été irradiée en modulation d'intensité, 31% (n=17) en radiothérapie conformationnelle 3D, et 3 lésions (5.5%) par une technique stéréotaxique.

46% des lésions irradiées étaient en réponse complète à la réévaluation scannographique.

Site irradié n(%)		Technique d'irradiation		Nbre de fractions	Dose EQD2	Réponse sur la lésion	
Poumon	2 (3.6%)	RTC	17 (31%)	Median 30.0 (Range) (3.0: 34.0)	Médian 53.0 (Range) (40.0: 157.5) Missing 2	CR	24(4.26%)
Vertèbres	4 (7.1%)	RCMI/ Tomothérapie	35 (64%)			PR	10(19.2%)
Os hors vertèbres	14 (25%)	RTstéréotaxique	3 (5.5%)			SD	13(25.0%)
Ganglion extra pelvien	29 (51.8%)	Missing	1			PD	5(9.6%)
Autre	7 (12.5%)					Missing	4

Tableau 6 : Localisation des lésions irradiées, doses, fractionnement et réponses radiologiques chez les patients du groupe IR. CR : Réponse complète. PR : Réponse partielle. SD : maladie stable. PD : progression de la maladie

iii. Réponse après traitement

Au total, après traitement de première ligne et RT chez les patients concernés, 40% des patients étaient en réponse complète, dont 47% dans le groupe IR et 30% dans le groupe NIR (p=0.1).

Par la suite, 85% des patients ont à nouveau progressé dont 92% dans le groupe NIR et 78% dans le groupe IR.

iv. Toxicités

Dans la population irradiée au niveau du pelvis, une seule toxicité de grade III, rectale, a été recensée (2.3%). De même dans la population irradiée sur les métastases, il y a eu une seule toxicité de Grade III (2.6%), qui était une toxicité digestive (syndrome pseudo-

occlusif). Chez ce patient, la coloscopie de contrôle n'a pas retrouvé de lésion radique. Les toxicités sont détaillées *tableaux 5 et 7*.

	N (%)
Dysurie (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Hématurie (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Diarrhée (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Rectorragie (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Nausée (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Vomissement (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Dermite (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Dyspnée (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Toux (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Pneumopathie (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Sténose bronchique (n = 53)	
Non	53 (100.0%)
Missing	3
Hémoptysie (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Douleur (n = 56)	
Non	56 (100.0%)
Autre toxicité (n = 56)	
Non	55 (98.2%)
Grade III	1 (1.8%)
*syndrome pseudo-occlusif	1 (1.8%)

Tableau 7 : Toxicités enregistrées lors de l'irradiation des lésions métastatiques chez les patients du groupe IR

C. Survie globale

i. Population globale

Le suivi médian était de 86 mois (IC 95% [37 ; 102]) avec une survie médiane de 22 mois (IC95%[17 ; 30]). 80% des patients du groupe NIR étaient décédés à la date des dernières nouvelles contre 67% du groupe IR.

La RT apportait un bénéfice en SG, basé sur un modèle de Cox avec une variable dépendant du temps, avec un HR de 0.53, IC95% (0.32 ;0.87), $p=0.011$.

En analyse univariante, aucune des variables étudiées ne ressortait de manière significative. Une tendance délétère était observée pour la présence de CIS, avec un HR à 1.73 [0.90;3.32], $p=0.098$ (cf *Tableau 8*).

En analyse multivariante, regroupant les variables « RT de clôture » et « CIS », la RT était toujours associée à un bénéfice en SG globale significatif (HR=0.47, $p=0.015$). La présence de CIS n'était plus significativement associée à une diminution de la SG, cf. *Tableau 9*.

	Evt / N	S (t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
Age au diagnostic (cl) :			p = 0.306
< 75 ans	58 / 79	41.9% [30.5;52.9]	1.00
>= 75 ans	8 / 12	66.7% [33.7;86.0]	0.68 [0.32;1.43]
Présence de CIS :			p = 0.098
Non	33 / 47	53.8% [38.3;66.9]	1.00
Oui	13 / 15	32.0% [10.9;55.7]	1.73 [0.90;3.32]
Statut T clinique :			p = 0.784
T0/T1/T2	52 / 68	44.9% [32.5;56.5]	1.00
T3/T4	13 / 19	42.1% [19.3;63.5]	1.09 [0.59;2.01]
Statut N clinique :			p = 0.377
N0	33 / 46	54.1% [38.2;67.5]	1.00
N+	32 / 44	35.4% [21.3;49.8]	1.25 [0.76;2.03]
Chronologie de la maladie métastatique :			p = 0.768
Synchrone	31 / 45	41.5% [26.6;55.7]	1.00
Métachrone	35 / 46	49.9% [34.4;63.6]	1.08 [0.66;1.75]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.902
<12 mois	43 / 60	43.8% [30.7;56.2]	1.00
>=12 mois	23 / 31	49.2% [30.2;65.7]	1.03 [0.62;1.72]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.342
<24 mois	52 / 75	45.5% [33.7;56.6]	1.00
>=24 mois	14 / 16	46.2% [20.4;68.7]	1.33 [0.74;2.40]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.213
1	11 / 22	58.3% [33.6;76.6]	1.00
>=2	55 / 69	42.0% [30.1;53.5]	1.50 [0.79;2.88]
Poumon :			p = 0.771
Non	52 / 73	42.8% [30.9;54.3]	1.00
Oui	13 / 17	58.8% [32.5;77.8]	0.91 [0.50;1.68]
Foie :			p = 0.223
Non	59 / 83	46.7% [35.3;57.3]	1.00
Oui	7 / 8	33.3% [5.6;65.8]	1.63 [0.74;3.59]
Ganglion extra pelvien :			p = 0.442
Non	20 / 30	57.1% [36.9;73.0]	1.00
Oui	46 / 61	40.1% [27.5;52.4]	1.23 [0.72;2.09]
GG extra pelvien seul :			p = 0.320
Non	47 / 62	43.5% [30.6;55.8]	1.00
Oui	19 / 29	49.7% [30.2;66.5]	0.76 [0.45;1.30]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.937
0	19 / 27	47.9% [28.3;65.0]	1.00
>=1	46 / 63	45.4% [32.2;57.6]	1.02 [0.60;1.75]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.164
0	19 / 27	47.9% [28.3;65.0]	1.00
1	12 / 22	64.3% [39.0;81.3]	0.67 [0.32;1.38]
>=2	34 / 41	36.8% [22.1;51.5]	1.25 [0.71;2.20]
N+ au moment de la métastase :			p = 0.172
Non	23 / 35	60.5% [41.8;74.9]	1.00
Oui	42 / 55	35.2% [22.5;48.1]	1.42 [0.86;2.37]

Tableau 8: Description de la survie à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyse univariable (modèle de Cox)

VARIABLES	Hazard ratio	p	[95% CONF. INTERVAL]
RT	0.47	0.015	[0.25 - 0.86]
CIS			
- Non	1	-	-
- Oui	1.49	0.244	[0.76 - 2.91]

Tableau 9: Analyse multivariable - SG (modèle de Cox avec variable dépendante du temps). RT = Radiothérapie. CIS=Carcinome in situ

ii. Analyse en population Landmark

Sur l'analyse en population Landmark à 6 mois, on retrouve une tendance à l'amélioration de la SG dans la population IR par rapport à la population NIR, à la limite de la significativité : SG médiane de 30 mois [17 ; 51] dans le groupe IR vs 20 mois dans le groupe NIR [15 ; 28], $p=0.074$ (Figure 1).

L'analyse univariable en population Landmark retrouvait une tendance délétère pour la survie à la présence de CIS : HR 1.8 [0.93 ; 3.47], $p=0.076$, ainsi qu'au nombre de métastases résiduelles après traitement de première ligne : HR = 1.24 [0.7 ; 2.18] si présence de 2 métastases ou plus, $p=0.120$ (Tableau 10).

L'analyse multivariable sur 60 patients en population Landmark montrait un bénéfice en SG chez les patients ayant bénéficié d'une RT (HR=0.48, $p=0.026$). La présence de CIS ou le nombre de métastases résiduelles n'étaient pas significativement associés à la SG. (Tableau 11).

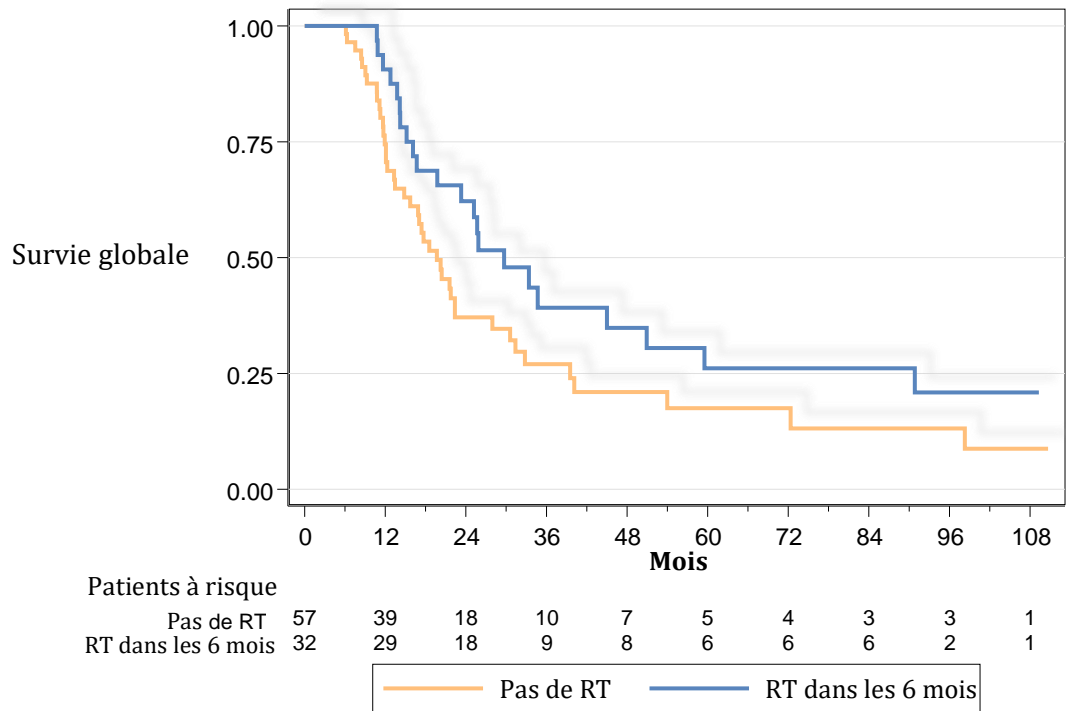


Figure 2: SG en fonction des groupes en population Landmark à 6 mois. RT=radiothérapie

	Evt / N	S (t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
RT à 6 mois :			<i>p</i> = 0.074
Non	42 / 57	37.1% [24.1;50.1]	1.00
Oui	22 / 32	62.2% [43.1;76.5]	0.63 [0.37;1.05]
Age au diagnostic (cl) :			<i>p</i> = 0.337
< 75 ans	56 / 77	43.1% [31.4;54.2]	1.00
>= 75 ans	8 / 12	66.7% [33.7;86.0]	0.70 [0.33;1.47]
Présence de CIS :			<i>p</i> = 0.076
Non	32 / 46	54.9% [39.2;68.1]	1.00
Oui	13 / 15	32.0% [10.9;55.7]	1.80 [0.93;3.47]
Statut T clinique :			<i>p</i> = 0.710
T0/T1/T2	50 / 66	46.3% [33.6;58.0]	1.00
T3/T4	13 / 19	42.1% [19.3;63.5]	1.12 [0.61;2.07]
Statut N clinique :			<i>p</i> = 0.349
N0	32 / 45	55.3% [39.1;68.8]	1.00
N+	31 / 43	36.3% [21.9;50.8]	1.27 [0.77;2.08]
Chronologie de la maladie métastatique :			<i>p</i> = 0.805
Synchrone	30 / 44	42.5% [27.3;56.8]	1.00
Métachrone	34 / 45	51.0% [35.2;64.8]	1.06 [0.65;1.74]
Délai diagnostic-métastase (m) :			<i>p</i> = 0.787
<12 mois	41 / 58	45.4% [31.9;57.9]	1.00
>=12 mois	23 / 31	49.2% [30.2;65.7]	1.07 [0.64;1.79]
Délai diagnostic-métastase (m) :			<i>p</i> = 0.294
<24 mois	50 / 73	46.8% [34.7;58.0]	1.00
>=24 mois	14 / 16	46.2% [20.4;68.7]	1.37 [0.76;2.49]
Nombre de métastases initiales :			<i>p</i> = 0.250
1	11 / 22	58.3% [33.6;76.6]	1.00
>=2	53 / 67	43.3% [31.1;54.9]	1.46 [0.76;2.80]
Poumon :			<i>p</i> = 0.844
Non	50 / 71	44.1% [31.8;55.7]	1.00
Oui	13 / 17	58.8% [32.5;77.8]	0.94 [0.51;1.74]
Foie :			<i>p</i> = 0.192
Non	57 / 81	47.9% [36.3;58.5]	1.00
Oui	7 / 8	33.3% [5.6;65.8]	1.69 [0.76;3.74]
Ganglion extra pelvien :			<i>p</i> = 0.428
Non	19 / 29	59.2% [38.5;75.1]	1.00
Oui	45 / 60	40.8% [28.0;53.2]	1.24 [0.72;2.14]
GG extra pelvien seul :			<i>p</i> = 0.254
Non	46 / 61	44.3% [31.2;56.6]	1.00
Oui	18 / 28	51.5% [31.4;68.4]	0.73 [0.42;1.26]
Nombre de métastases résiduelles :			<i>p</i> = 0.968
0	19 / 27	47.9% [28.3;65.0]	1.00
>=1	44 / 61	46.9% [33.4;59.3]	0.99 [0.58;1.70]
Nombre de métastases résiduelles :			<i>p</i> = 0.120
0	19 / 27	47.9% [28.3;65.0]	1.00
1	11 / 21	67.4% [41.0;84.0]	0.61 [0.29;1.29]
>=2	33 / 40	37.7% [22.7;52.6]	1.24 [0.70;2.18]
N+ au moment de la métastase :			<i>p</i> = 0.220
Non	23 / 35	60.5% [41.8;74.9]	1.00
Oui	40 / 53	36.5% [23.4;49.7]	1.38 [0.82;2.30]

Tableau 10: Description de la survie à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiée, analyses en population Landmark. RT= radiothérapie, GG=ganglion, CIS=carcinome in situ

VARIABLES	Hazard ratio	p	[95% CONF. INTERVAL]
RT à 6 mois			
- Non	1	-	-
- Oui	0.48	0.026	[0.25 - 0.92]
Présence de CIS			
- Non	1	-	-
- Oui	1.71	0.122	[0.34 - 3.20]
Nombre de métastases résiduelles			
- 0	1	-	-
- 1	0.68	0.436	[0.26 - 1.80]
- ≥ 2	1.36	0.367	[0.69 - 2.68]

Tableau 11: Analyse multivariable de la SG en population Landmark, en fonction des catégories étudiées : RT à 6 mois, Présence de CIS, nombre de métastases résiduelles.

D. Survie sans progression

i. Population globale

La SSP médiane globale était de 11.1 mois (95% IC [9.9 ; 14.1]). La RT apportait un bénéfice en SSP (basé sur un modèle de Cox avec une variable dépendant du temps) avec un hazard ratio (HR) de 0.45, IC 95% (0.28 ;0.73), $p=0.001$.

En analyse univariée, un délai supérieur ou égal à 24 mois entre le diagnostic et l'apparition de métastases apparaissait délétère en SSP : HR 1.8 [1.0-2.1], $p=0.040$, de même que la présence d'une métastase hépatique HR=2.6 [1.2-5.5], $p=0.009$. (*Tableau 12*).

En analyse multivariée, la RT restait associée à un bénéfice en SSP (HR=0.49, $p=0.007$), et l'atteinte hépatique restait associée à une diminution de la SSP (HR=2.31, $p=0.034$) (cf. *Tableau 13*).

	Evt / N	S (t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
Age au diagnostic (cl) :			p = 0.223
< 75 ans	69 / 79	19.5% [11.6;29.0]	1.00
>= 75 ans	9 / 12	41.7% [15.2;66.5]	0.65 [0.32;1.31]
Présence de CIS :			p = 0.167
Non	38 / 47	26.6% [14.9;39.9]	1.00
Oui	14 / 15	13.3% [2.2;34.6]	1.54 [0.83;2.86]
Statut T clinique :			p = 0.889
T0/T1/T2	60 / 68	22.8% [13.6;33.4]	1.00
T3/T4	16 / 19	15.8% [3.9;34.9]	1.04 [0.60;1.81]
Statut N clinique :			p = 0.896
N0	41 / 46	22.7% [11.8;35.8]	1.00
N+	36 / 44	20.5% [10.1;33.3]	0.97 [0.62;1.52]
Chronologie de la maladie métastatique :			p = 0.277
Synchrone	37 / 45	24.4% [13.2;37.6]	1.00
Métachrone	41 / 46	20.6% [10.3;33.4]	1.28 [0.82;2.00]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.233
<12 mois	50 / 60	25.0% [14.9;36.4]	1.00
>=12 mois	28 / 31	17.5% [6.5;32.9]	1.32 [0.83;2.11]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.040
<24 mois	63 / 75	25.3% [16.2;35.5]	1.00
>=24 mois	15 / 16	8.3% [0.6;30.2]	1.80 [1.02;3.20]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.531
1	18 / 22	24.6% [9.1;44.1]	1.00
>=2	60 / 69	21.7% [12.9;32.0]	1.18 [0.70;2.01]
Poumon :			p = 0.852
Non	62 / 73	21.2% [12.6;31.2]	1.00
Oui	15 / 17	29.4% [10.7;51.1]	0.95 [0.54;1.67]
Foie :			p = 0.009
Non	70 / 83	24.7% [16.0;34.4]	1.00
Oui	8 / 8	.% [.; .]	2.60 [1.23;5.47]
Ganglion extra pelvien :			p = 0.908
Non	26 / 30	24.9% [11.1;41.5]	1.00
Oui	52 / 61	21.3% [12.1;32.2]	0.97 [0.61;1.56]
GG extra pelvien seul :			p = 0.113
Non	55 / 62	20.1% [11.1;30.9]	1.00
Oui	23 / 29	27.6% [13.1;44.3]	0.68 [0.41;1.10]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.316
0	21 / 27	25.9% [11.5;43.1]	1.00
>=1	56 / 63	21.4% [12.2;32.3]	1.29 [0.78;2.13]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.420
0	21 / 27	25.9% [11.5;43.1]	1.00
1	19 / 22	24.6% [9.1;44.1]	1.11 [0.60;2.08]
>=2	37 / 41	19.5% [9.2;32.7]	1.41 [0.82;2.40]
N+ au moment de la métastase :			p = 0.330
Non	28 / 35	27.2% [13.7;42.7]	1.00
Oui	49 / 55	18.2% [9.4;29.3]	1.26 [0.79;2.01]

Tableau 12: Description de la SSP à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyse univariante (modèle de Cox)

VARIABLES	Hazard ratio	p	[95% CONF. INTERVAL]
RT	0.49	0.007	[0.29 - 0.82]
Délai diag-méta			
- < 24 mois	1	-	-
- ≥ 24 mois	1.24	0.490	[0.67 - 2.31]
Métastase hépatique			
- Non	1	-	-
- Oui	2.31	0.034	[1.07 - 5.03]
Métastase GG extra pelvien isolée			
- Non	1	-	-
- Oui	0.81	0.422	[0.49 - 1.35]

Tableau 13 : Analyse multivariable de la SSP en population globale (modèle de Cox), en fonction des catégories étudiées.

ii. Analyse en population Landmark

Sur l'analyse en population Landmark à 6 mois, on retrouve une amélioration de la SSP significative dans la population IR par rapport à la population NIR : la médiane de SSP est à 10 mois [8 ;11] dans le groupe NIR vs 15 mois dans le groupe IR [11 ; 19], $p=0.006$ (cf. Figure 2).

En analyse univariée, un délai diagnostic/métastase supérieur ou égal à 24 mois était significativement délétère sur la SSP (HR=1.9 [1.1 - 3.4], $p=0.026$), de même que la présence d'une métastase hépatique (HR= 2.76 [1.3-5.8], $p=0.005$), Une atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée était non significativement associée à un bénéfice sur la SSP (HR=0.65 [0.4-1.1], $p=0.091$) (cf. Tableau 14).

Une analyse multivariable réalisée sur 91 patients ne montrait aucun résultat significatif sur les variables étudiées. Elle semblait montrer une tendance bénéfique en cas de RT (HR=0.57, $p=0.082$)(cf. Tableau 15).

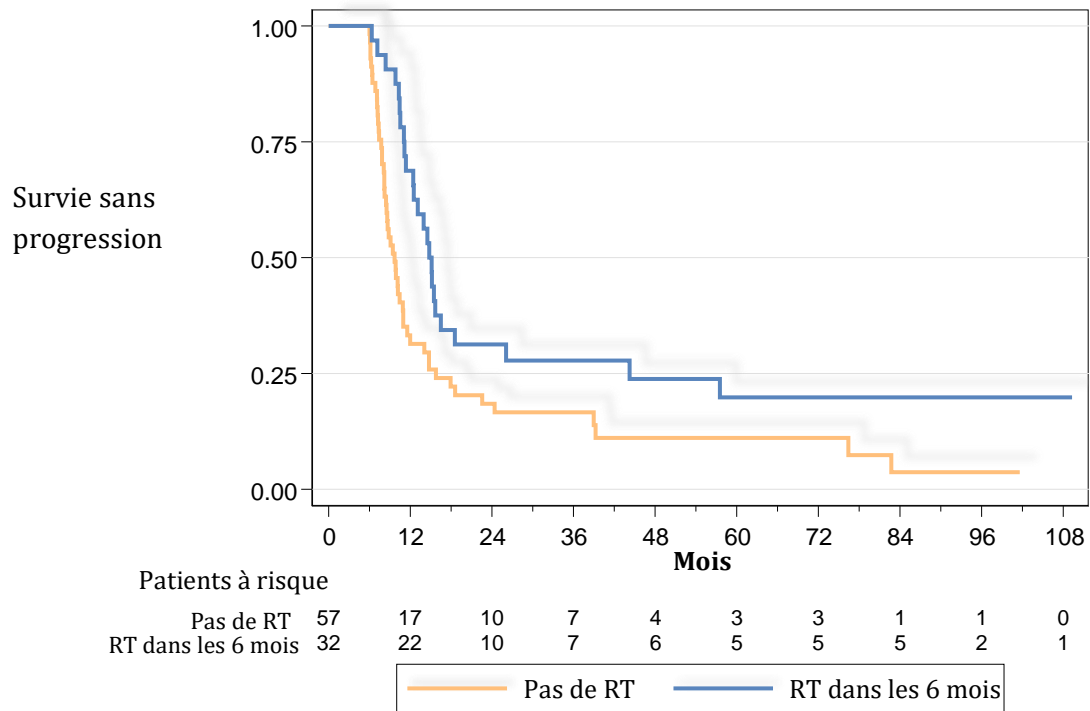


Figure 3: SSP chez les patients ayant reçu une RT dans les 6 derniers mois, population Landmark. RT=radiothérapie.

	Evt / N	S (t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
RT à 6 mois :			
Non	51 / 57	18.5% [9.6;29.6]	1.00
Oui	25 / 32	31.3% [16.4;47.3]	0.52 [0.32;0.84]
p = 0.006			
Age au diagnostic (cl) :			
< 75 ans	67 / 77	20.0% [11.9;29.7]	1.00
>= 75 ans	9 / 12	41.7% [15.2;66.5]	0.67 [0.33;1.34]
p = 0.250			
Présence de CIS :			
Non	37 / 46	27.2% [15.3;40.6]	1.00
Oui	14 / 15	13.3% [2.2;34.6]	1.59 [0.86;2.96]
p = 0.138			
Statut T clinique :			
T0/T1/T2	58 / 66	23.5% [14.0;34.3]	1.00
T3/T4	16 / 19	15.8% [3.9;34.9]	1.08 [0.62;1.88]
p = 0.788			
Statut N clinique :			
N0	40 / 45	23.2% [12.1;36.5]	1.00
N+	35 / 43	20.9% [10.4;34.0]	0.97 [0.61;1.53]
p = 0.892			
Age à la métastase (cl) :			
< 75 ans	65 / 75	19.2% [11.2;28.9]	1.00
>= 75 ans	11 / 14	42.9% [17.7;66.0]	0.67 [0.35;1.27]
p = 0.213			
Chronologie de la maladie métastatique :			
Synchrone	36 / 44	25.0% [13.5;38.4]	1.00
Métachrone	40 / 45	21.1% [10.5;34.1]	1.29 [0.82;2.02]
p = 0.271			
Délai diagnostic-métastase (m) :			
<12 mois	48 / 58	25.9% [15.5;37.5]	1.00
>=12 mois	28 / 31	17.5% [6.5;32.9]	1.39 [0.87;2.22]
p = 0.167			
Délai diagnostic-métastase (m) :			
<24 mois	61 / 73	26.0% [16.6;36.4]	1.00
>=24 mois	15 / 16	8.3% [0.6;30.2]	1.89 [1.07;3.36]
p = 0.026			
Nombre de métastases initiales :			
1	18 / 22	24.6% [9.1;44.1]	1.00
>=2	58 / 67	22.4% [13.3;32.9]	1.15 [0.67;1.95]
p = 0.612			
Poumon :			
Non	60 / 71	21.8% [13.0;32.1]	1.00
Oui	15 / 17	29.4% [10.7;51.1]	0.98 [0.55;1.72]
p = 0.937			
Foie :			
Non	68 / 81	25.3% [16.4;35.2]	1.00
Oui	8 / 8	.% [.; .]	2.76 [1.31;5.81]
p = 0.005			
Ganglion extra pelvien :			
Non	25 / 29	25.7% [11.5;42.7]	1.00
Oui	51 / 60	21.7% [12.3;32.7]	0.99 [0.61;1.60]
p = 0.973			
GG extra pelvien seul :			
Non	54 / 61	20.4% [11.3;31.4]	1.00
Oui	22 / 28	28.6% [13.5;45.6]	0.65 [0.40;1.07]
p = 0.091			
Nombre de métastases résiduelles :			
0	21 / 27	25.9% [11.5;43.1]	1.00
>=1	54 / 61	22.1% [12.6;33.3]	1.25 [0.75;2.07]
p = 0.387			
Nombre de métastases résiduelles :			
0	21 / 27	25.9% [11.5;43.1]	1.00
1	18 / 21	25.8% [9.5;45.9]	1.06 [0.56;1.98]
>=2	36 / 40	20.0% [9.4;33.5]	1.38 [0.80;2.36]
p = 0.438			
N+ au moment de la métastase :			
Non	28 / 35	27.2% [13.7;42.7]	1.00
Oui	47 / 53	18.9% [9.7;30.3]	1.21 [0.76;1.94]
p = 0.422			

Tableau 14 : Description de la SSP à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyses en population Landmark. RT= radiothérapie, GG=ganglion, CIS=carcinome in situ

VARIABLES	Hazard ratio	p	[95% CONF.INTERVAL]
RT à 6 mois			
- Non	1	-	-
- Oui	0.57	0.082	[0.31 - 1.07]
Présence de CIS			
- Non	1	-	-
- Oui	1.48	0.224	[0.79 - 2.80]
Délai diag-méta			
- < 24 mois	1	-	-
- ≥24 mois	2.01	0.089	[0.90 - 4.50]
Métastase hépatique			
- Non	1	-	-
- Oui	1.60	0.322	[0.63 - 4.07]
Métastase GG extra pelvien seul			
- Non	1	-	-
- Oui	0.56	0.097	[0.29 - 1.11]

Tableau 15 : Analyse multivariable de la SSP en population Landmark, en fonction des catégories étudiées : RT à 6 mois, présence de CIS, délai diagnostic/métastase supérieur ou inférieur à 24 mois, Métastase hépatique, atteinte ganglionnaire extra pelvienne seule. RT = radiothérapie, CIS = carcinome in situ

E. Atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée

L'atteinte ganglionnaire extra-pelvienne exclusive étant habituellement considérée dans la littérature comme de meilleur pronostic, et ressortant comme telle dans nos analyses univariées, nous avons effectué une analyse sur cette sous-population.

i. Description de la population

Il y avait au total 29 patients dont 21 dans le groupe IR et 8 dans le groupe NIR. Les groupes de patients différaient sur trois points : il y avait significativement plus de patients métastatiques synchrones dans le groupe IR (67% vs 12% dans le groupe NIR, $p = 0.01$), le délai médian diagnostic/apparition de métastases était significativement plus long chez les patients du groupe NIR : 7 mois (range 0 ; 63) vs 0 mois (range 0 ; 42), $p=0.040$, et il y avait plus de patients avec une atteinte ganglionnaire pelvienne dans le groupe IR que dans le groupe NIR au moment du diagnostic de métastase (ou du diagnostic initial pour les patients métastatiques synchrones) : respectivement 95% vs 50%, $p=0.012$. Les caractéristiques des patients et de la maladie sont détaillées *Tableau 16*. Les traitements reçus en première ligne, puis lors de l'irradiation de clôture, ainsi que la réponse globale après traitement de première ligne étaient équivalents entre les 2 groupes.

	Total N = 29	Non N = 8	Oui N = 21
Sexe (n = 29)			p = 1.000
Masculin	27 (93.1%)	8 (100.0%)	19 (90.5%)
Féminin	2 (6.9%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
Age au diagnostic (Y) (n = 29)			p = 0.479
Median	65.0	66.5	64.0
(Range)	(45.0: 83.0)	(45.0: 83.0)	(45.0: 77.0)
Présence de variant (n = 28)			p = 0.640
Non	22 (78.6%)	7 (87.5%)	15 (75.0%)
Oui	6 (21.4%)	1 (12.5%)	5 (25.0%)
Missing	1	0	1
Présence de CIS (n = 20)			p = 1.000
Non	17 (85.0%)	7 (87.5%)	10 (83.3%)
Oui	3 (15.0%)	1 (12.5%)	2 (16.7%)
Missing	9	0	9
Statut OMS (n = 29)			p = 0.380
OMS 0	21 (72.4%)	7 (87.5%)	14 (66.7%)
OMS 1/2/3/4	8 (27.6%)	1 (12.5%)	7 (33.3%)
Statut T clinique (n = 26)			p = 0.529
T0/T1/T2	23 (88.5%)	8 (100.0%)	15 (83.3%)
T3/T4	3 (11.5%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)
Missing	3	0	3
Statut N clinique (n = 29)			p = 0.067
N0	9 (31.0%)	5 (62.5%)	4 (19.0%)
N+	20 (69.0%)	3 (37.5%)	17 (81.0%)
Statut M clinique (n = 29)			p = 0.014
M0	14 (48.3%)	7 (87.5%)	7 (33.3%)
M1	15 (51.7%)	1 (12.5%)	14 (66.7%)
N+ au moment de la métastase (n = 29)			p = 0.013
Non	5 (17.2%)	4 (50.0%)	1 (4.8%)
Oui	24 (82.8%)	4 (50.0%)	20 (95.2%)
la métastase (Y) (n = 29)			p = 0.2831
Median	66.0	68.0	64.0
(Range)	(46.0: 83.0)	(46.0: 83.0)	(47.0: 77.0)
Délai diagnostic-métastase (m) (n = 29)			p = 0.040
Median	0.0	7.2	0.0
(Range)	(0.0: 63.3)	(0.0: 63.3)	(0.0: 42.0)
Nombre de métastases initiales (n = 29)			p = 0.317
Median	2.0	3.0	2.0
(Range)	(1.0: 9.0)	(1.0: 5.0)	(1.0: 9.0)

Tableau 16 : caractéristiques des patients présentant une atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée, et caractéristiques tumorales, en fonction des groupes de traitement.
CIS=carcinome in situ

ii. Survie globale

Le suivi médian était de 25.7 mois (95% IC [27.5 ; 101.6]), et la SG médiane de 23.3 mois (95% IC [15.2 ; 45.0]) en population globale (*Tableau 17*, en annexe).

En analyse univariante, dans la population globale comme dans l'analyse en population Landmark à 6 mois, aucune donnée pertinente n'avait un effet significatif sur la SG.

Dans la population globale, la RT ne montrait pas de bénéfice en SG : HR=1 (95IC[0.34 :2.99], p=0.996).

Dans la population Landmark, la SG n'était pas significativement différente entre les 2 groupes: 22 mois dans la groupe NIR vs 35 mois dans le groupe IR, p=0.640.

iii. Survie sans progression

Dans cette population, la SSP ne semblait pas non plus impactée par la RT : HR=0.75 (IC95 [0.27 : 2.08], p=0.578) (*Tableau 18*, en annexe).

En analyse univariante, en population globale comme en population Landmark, aucune donnée cliniquement pertinente ne ressortait comme ayant un effet sur la SSP. Dans la population Landmark, la SSP entre les 2 groupes n'était pas significativement différente : 11 mois dans le groupe NIR vs 15 mois dans le groupe IR, p=0.196.

6. DISCUSSION

A. Analyse des résultats

Notre étude a montré que la RT de clôture sur le pelvis et les métastases résiduelles chez les patients présentant un CUVm au moins stable et oligométastatique au décours d'une première ligne de traitement systémique apportait un bénéfice significatif en analyse multivariante sur la population générale à la fois en SG (HR à 0.47, $p=0.015$) et en SSP (HR à 0.49, $p=0.007$).

Sur la population Landmark à 6 mois, le bénéfice de la RT de clôture en analyse multivariante se confirmait sur la SG (HR=0.48, $p=0.026$) mais pas sur la SSP (HR=0.57, $p=0.082$).

Cette analyse en population Landmark a été réalisée afin de limiter les biais liés aux événements survenant entre le traitement systémique initial et la RT qui a parfois eu lieu plus tardivement chez certains patients, les patients n'ayant pas été sélectionnés initialement pour cette indication. De ce fait, les analyses Landmark étaient réalisées sur un plus petit nombre de patients, pouvant entraîner un manque de puissance de notre analyse.

En outre, la RT de clôture était associée à une toxicité très faible, de 2.3% au niveau du pelvis et 2.6% pour les irradiations hors pelvis. Aucune toxicité de grade 4 n'a été notée.

Dans notre analyse, plusieurs facteurs semblaient jouer un rôle délétère vis-à-vis de la SG et de la SSP :

- La présence de CIS semblait avoir un effet délétère sur la SG en analyse univariante avec un HR à 1.73 (IC95% [0.90;3.32], $p=0.098$) en population globale et à 1.8 (IC95% [0.93;3.47], $p=0.076$) en population Landmark à 6 mois. Cet effet n'était pas confirmé néanmoins sur l'analyse multivariante.
- De même le nombre de métastases résiduelles semblait de mauvais pronostic, avec un HR à 1.24 (IC95% [0.7 ;2.18]), sur la SG en analyse univariante dans la population Landmark ($p=0.120$) en cas de métastases supérieures ou égales à 2, mais qui était non significatif, et non confirmée par l'analyse multivariante.
- En SSP, la présence d'un long délai entre le diagnostic et l'apparition de métastases, supérieur ou égal à 24 mois, apparaissait paradoxalement délétère : HR 1.8 (IC95% [1.0-2.1]), $p=0.040$ en population globale et (HR=1.9, IC95% [1.1 - 3.4], $p=0.026$) en population Landmark. Ces résultats n'étaient pas confirmés néanmoins sur les analyses multivariantes.
- La présence d'une métastase hépatique était également de mauvais pronostic sur la SSP, de manière significative avec un HR à 2.6 (IC95% [1.2-5.5], $p=0.009$) en population globale, et HR= 2.76 [1.3-5.8], $p=0.005$ en population Landmark. Cet effet délétère sur la SSP était confirmé en analyse multivariante uniquement sur la population générale (HR=2.31, $p=0.034$).

- Au contraire, l'atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée montrait une tendance à l'amélioration de la SSP en population Landmark $HR=0.65 [0.4-1.1]$, $p=0.091$ néanmoins infirmée par l'analyse multivariable.

Du fait du meilleur pronostic de l'atteinte ganglionnaire lomboaortique isolée déjà prouvé^{33,34}, nous avons souhaité analyser cette population en sous groupe.

Si l'atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée ressortait comme un facteur de bon pronostic lors des analyses univariées, notamment en population Landmark, aucune différence en termes de SG et SSP n'a été montrée entre les groupes IR et NIR lorsque cette population a été isolée, probablement du fait d'un nombre insuffisant de sujets. Une autre hypothèse pourrait expliquer cette absence de différence : la sélection des patients étant faite sur la chimiosensibilité, ces patients ont probablement déjà un meilleur pronostic que les populations de CUVm habituelles, et leur SG et SSP est déjà prolongée.

Notre étude a plusieurs points forts. D'une part son aspect multicentrique, qui a permis d'avoir une cohorte conséquente de patients,

On a pu remarquer également l'homogénéité des traitements réalisés, d'une part en termes de traitement initial, chirurgical et péri opératoire systémique : tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de Platine, ce qui est conforme aux recommandations actuelles. Pour le traitement de première ligne, les patients ont également reçu des traitements conformes aux recommandations actuelles, GC, MVAC ou G-Carbo. Un seul patient a reçu du Durvalumab.

La RT, dans notre étude, a montré une bonne homogénéité des doses et fractionnements. Entre 15 et 36 fractions étaient réalisées au niveau de la vessie lorsque celle-ci était irradiée, pour des doses de 45 à 66 Gy. La radiothérapie des métastases était globalement plus hétérogène mais cela est dû au fait que certains patients ont reçu une irradiation en condition stéréotaxique, et il faut noter que toutes les lésions de notre étude étaient irradiées à des doses supérieures à 40 Gy en EQD2Gy, avec une EQD2Gy médiane de 53Gy, donc pouvant être considérées ablatives.

Enfin notre étude a inclus uniquement des patients bons répondeurs à la chimiothérapie de première ligne. C'est cette population qui semble cliniquement intéressante en pratique courante pour recevoir un traitement de clôture.

Les inconvénients de notre analyse sont surtout son caractère retrospectif, dû au fait que la prise en charge proposée soit pour l'instant non consensuelle. Le petit effectif de la sous population avec atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée a probablement résulté en un manque de puissance des analyses, d'où l'absence de résultats concluants.

B. Comparaison aux données de la littérature

Dans la littérature, le traitement local ablatif chirurgical des métastases du CUVm a déjà suggéré son efficacité. La méta-analyse de Patel *et al.*³³ a montré un bénéfice de la chirurgie des métastases avec un HR de 0.63 (95%IC[0.49 : 0.81]).

Néanmoins, 90% du poids de cette méta-analyse était constitué par l'étude de Necchi *et al.*³⁴.

Cette étude présente une cohorte retrospective de 59 patients, atteints d'un carcinome urothélial locorégionalement avancé ou métastatique ganglionnaire sous diaphragmatique, synchrone au diagnostic ou à distance d'un traitement chirurgical initial. L'étude regroupe des patients atteints d'un carcinome urothélial vésical, ou du haut appareil urinaire. Sur ces 59 patients, 28 ont bénéficié d'un curage ganglionnaire pelvien et/ou lomboaortique de clôtüre. Les résultats ont montré une augmentation de la SG et de la SSP avec une SG médiane à 37 mois chez les patients opérés vs 19 mois chez les non opérés, et une SSP médiane à 18 mois vs 11 mois chez les non opérés. Ces chiffres, obtenus dans une population de patients très sélectionnée, OMS 0 ou 1, avec une atteinte métastatique définie comme de meilleur pronostic que les autres localisations, et en réponse après chimiothérapie pré opératoire, sont relativement proches de ceux de notre étude, qui regroupe pourtant tous types de localisations métastatiques, ainsi que des patients en moins bon état général. De plus, l'analyse de la population montre finalement que seuls 7 patients ont une atteinte ganglionnaire extra pelvienne, le reste des patients présentant une atteinte pelvienne.

Les autres études présentées par cette méta analyse étaient de petites études, le plus souvent retrospectives (une seule étude prospective de chirurgie palliative), et de petits effectifs, entre 3 et 50 patients. Une étude comptait 70 patients et était prospective mais à propos d'irradiation en situation palliative³⁸, et concernait des patients ayant progressé sous chimiothérapie. De plus les études présentées étaient très hétérogènes, avec des régimes de traitement systémiques différents, ou non présentés. Enfin les patients étaient parfois opérés à de multiples reprises, sans consensus dans les protocoles utilisés^{36,37,63}. Néanmoins, 2 études ont montré que le fait d'avoir plus d'une métastase était de mauvais pronostic^{35,64}, ce qui est en lien avec notre tendance sur la SG en cas de nombre de métastases supérieur ou égal à 2 (HR à 1.73, IC95% [0.90;3.32], p=0.12). De plus, cette méta-analyse, malgré ses biais, confirme l'intérêt d'un traitement ablatif local.

Avec l'avènement des nouvelles techniques de radiothérapie, la délivrance de doses d'irradiation ablatives sur le pelvis ou les métastases résiduelles, au prix d'une faible toxicité, a conduit à s'interroger sur le positionnement de la radiothérapie comme traitement local de consolidation, tenant compte des résultats intéressants, mais hétérogènes des techniques chirurgicales.

Notre étude est la plus grosse étude multicentrique de RT de clôtüre dans le CUVm actuelle à notre connaissance. Deux autres études de RT de clôtüre ont été réalisées : L'étude de Shah *et al.*⁵⁸ est une étude observationnelle unicentrique de 22 patients irradiés sur les sites résiduels après réponse partielle à une première ligne de chimiothérapie. Il retrouvait des médianes de SG et SSP de 49 mois et 19 mois

respectivement, soit plus que notre population. Ces résultats sont plus proches des survies atteintes dans les études chirurgicales. La majorité de leurs patients étaient irradiés au niveau ganglionnaire extrapelvien (77%), tandis que nous avons un taux d'irradiation ganglionnaire extrapelvien de 50%. De plus, ils avaient 14% d'irradiation pulmonaire lorsque nous atteignons 3.6%, et que nous avons 8% d'irradiation hépatique (alors qu'il n'y avait aucun site hépatique dans leur étude). Or notre étude suggérait que les métastases hépatiques étaient de plus mauvais pronostic. Leur population très sélectionnée est peut-être moins en accord avec la pratique clinique quotidienne que la nôtre. En analyse univariante, aucune variable identique aux nôtres ne ressortait.

Dans l'étude d'Abe *et al.*⁵⁹, retrospective et multicentrique, 25 patients ont été irradiés à dose consolidatives (supérieures ou égales à 50 Gy), et comparés à 72 patients irradiés à doses palliatives et 131 patients non irradiés. Tous les patients de l'étude avaient présenté une bonne réponse, au moins partielle, à la chimiothérapie. L'état général des patients était proche de notre cohorte, avec 4 à 5% de patients OMS 2 et une majorité de patients OMS 0 ou 1. Les données de survie médiane étaient de 29 mois en SG, très proches de nos résultats, avec un HR à 0.53 significativement en faveur de l'irradiation de consolidation par rapport à l'irradiation palliative ou à la surveillance. Les sites irradiés étaient légèrement différents des nôtres, avec majoritairement une irradiation pulmonaire (50%) et ganglionnaire (23%), tandis que la proportion de métastases osseuses irradiées à doses consolidatives était à 4.5% vs 25% dans notre population. En analyse univariante ou multivariante, seul le statut OMS inférieur ou égal à 1 montrait un meilleur pronostic. Les patients ayant bénéficié de métastectomie chirurgicale avaient significativement une meilleure survie que les patients irradiés (53 mois). Néanmoins, la population opérée était très sélectionnée. De plus, il n'y avait pas de détails autres que la dose reçue concernant les modalités et techniques de radiothérapie utilisées.

L'atteinte hépatique a déjà été montrée comme étant de mauvais pronostic³⁰ dans le CUVm, et nos résultats sont en accord avec cette donnée.

L'utilisation de la RT se rencontre dans d'autres localisations, en particulier dans le cancer du poumon. Dans le cancer à petites cellules, la RT après la première ligne de chimiothérapie est l'une des seules avancées thérapeutiques de cette dernière décennie⁵⁴. Dans son étude de phase II randomisée, Iyengar *et al.*, a inclus 29 patients atteints d'un cancer non à petites cellules métastatiques et ayant jusqu'à 6 métastases résiduelles après chimiothérapie de première ligne, accessibles à un traitement par radiothérapie en conditions stéréotaxiques. 14 patients ont reçu une RT sur le primitif et les métastases résiduelles, et 15 patients, ont reçu uniquement la chimiothérapie de maintenance conforme aux recommandations. Chez les patients irradiés, la PFS était à 9.7 mois, supérieure à celles des patients non irradiés (PFS médiane à 3,5 mois). Le bénéfice de la RT avait un HR de 0.35, significatif. Du fait des résultats, l'essai a été arrêté précocement.

Un autre essai de phase II sur 74 patients dans le cancer non à petites cellules, de Gomez *et al.*⁵⁵ a étudié chez 94 patients ayant 3 lésions résiduelles ou moins après la chimiothérapie, l'effet de la RT des toutes les lésions restantes thoraciques et extra thoraciques associée à un traitement systémique de maintenance, comparativement à la maintenance seule. L'analyse réalisée en intention de traiter a montré que l'ajout de la radiothérapie permettait d'augmenter la SSP, de 4 à 14 mois comparativement au groupe

non irradié, et la SG de 17 à 41 mois⁵⁶. Cet essai a également été arrêté précocément au vu des résultats intermédiaires.

En 2015, un essai dans le cancer à petites cellules, de Slotman *et al.* a étudié 498 patients atteints d'une maladie étendue et avec une réponse correcte à la chimiothérapie. Ils ont été randomisé en 2 groupes : surveillance ou radiothérapie des lésions thoraciques résiduelles. L'irradiation était de 30 Gy en 10 fractions. La SG à 2 ans était significativement meilleure dans le groupe irradié : 13% vs 3%, (p=0.004).

Notre étude a montré que la RT de clôture est bénéfique et a un impact prouvé sur la SG et la SSP dans le CUVm, la question des patients pouvant en bénéficier au mieux est encore en suspens. L'atteinte hépatique étant de moins bon pronostic, ces patients bénéficient probablement moins d'une thérapeutique agressive. D'une manière générale la RT de clôture doit se faire à dose ablatives, supérieures à 50 Gy, et sans crainte de toxicités.

C. Rationnel biologique de l'utilisation de la radiothérapie dans les cancers oligométastatiques

Dans notre étude, les métastases mais aussi le pelvis et la vessie si elle était encore en place, étaient le plus souvent irradiés. Plusieurs principes biologiques vont dans le sens de l'irradiation de la tumeur initiale : d'une part la théorie de « la graine et du sol », qui fait référence au rôle de la tumeur primitive dans la constitution d'un microenvironnement, à distance, favorable à la formation de métastases^{65,66}. En effet plusieurs études ont montré que la tumeur primitive sécrète des facteurs de croissance tumoraux, TGF bêta, TNF, VEGF, permettant le développement de cellules cancéreuses aussi bien à distance dans d'autres organes, qu'au sein même de la tumeur (auto-ensemencement)^{67,68}. Certaines études suggèrent que le traitement local ablatif de la tumeur primitive permettrait d'empêcher cette sécrétion endocrine et donc le développement de métastases à distance⁶⁹.

Dans le cancer du rein, deux études ont montré que la néphrectomie permettait une augmentation de la SG par rapport au traitement systémique seul^{70,71}. Des études similaires existent dans le cancer du sein, non seulement en chirurgie mais également en cas d'irradiation du primitif : en 2009, sur 581 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique, 249 ont reçu une irradiation du sein, amenant à une augmentation de la SG avec un HR à 0.70 (p<0.001)⁷². Une hypothèse complémentaire est que la tumeur primitive pourrait induire un état d'immunosuppression⁶⁵, qui pourrait être supprimé lors de son élimination. En effet, lors des études de néphrectomie, les taux de réponse objective sur les métastases résiduelles étaient faibles (6%), ce qui laisse penser que le retrait de la tumeur primitive ne permet pas forcément une meilleure réponse au traitement systémique, mais peut être un phénotype immunitaire différent vis-à-vis des métastases⁷³. Cette hypothèse a récemment été confirmée sur des modèles murins⁶⁵. Kaplan *et al*⁷⁴ ont montré sur une population de souris que le premier évènement au niveau du site métastatique n'était pas l'arrivée de cellules cancéreuses mais celle d'un groupe de cellules dérivées des cellules souches de moelle osseuse, l'hypothèse étant que

ces cellules permettent de « préparer » l'environnement en le rendant plus favorable aux cellules cancéreuses. Les auteurs suggèrent également que le recrutement de ces cellules serait médié par des facteurs endocrines émis par la tumeur primitive.

D. Perspectives d'une association de radiothérapie et immunothérapie

Au mois de juillet 2020, l'Avelumab a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation dans le cadre du traitement de maintenance du CUVm, suite aux résultats de l'essai JAVELIN BLADDER 100. Rappelons que cet essai a montré sur 700 patients ayant présenté une maladie au moins stable après chimiothérapie standard de première ligne une augmentation de la SG avec une médiane de survie de 21 mois sous Avelumab en maintenance contre 14 mois en surveillance simple (HR=0.69, IC95% (0.56 ;0.86)), et une survie médiane non atteinte pour les patients dont les tumeurs surexpriment les récepteurs PD-L1.

En premier lieu, il est intéressant de noter que dans notre étude, l'amplitude du bénéfice de la RT de clôture sur la SG en analyse multivariable était plus importante que celle de l'avelumab, à la fois dans la population générale (HR=0.47) et dans la population Landmark (HR=0.48). Cette donnée est bien sûr à pondérer à la différence de design des deux études, l'une de phase III randomisée, la nôtre rétrospective.

Par ailleurs, la question d'associer les deux approches (« immunothérapie en « switch maintenance » et radiothérapie de clôture) dans une approche « optimale », pourrait conférer une synergie de bénéfice. En effet, d'une part, la sécurité de l'association radio-immunothérapie est considérée comme tolérable par plusieurs études, et son utilisation en faveur du rapport bénéfice risque⁷⁵⁻⁷⁷.

D'autre part, la potentialité d'un effet abscopal, pourrait présenter un avantage dans le traitement des CUVm oligométastatiques. L'effet abscopal, terme introduit en 1953 par Mole *et al*⁷⁸ décrit une réponse immuno-médiée des cellules cancéreuses à distance du champ d'irradiation. Cet effet est très rarement provoqué par la radiothérapie seule, et des études de plus en plus nombreuses démontrent que l'association radio-immunothérapie boosterait l'effet abscopal⁷⁹. Le premier essai conçu pour mettre en avant et booster l'effet abscopal sous immunothérapie est lancé en 2015⁸⁰. Depuis, de nombreux essais, cliniques et pré-cliniques, tentent de découvrir les mécanismes sous-jacents ce phénomène non complètement compris, et les moyens de majorer son effet en minimisant les toxicités éventuelles⁸¹. Depuis plusieurs années, l'effet abscopal est régulièrement rapporté dans de nombreuses histologies cancéreuses : le mélanome⁸², le cancer du sein⁸³, le carcinome hépatocellulaire⁸⁴, le carcinome rénal⁸⁵, et d'autres localisations métastatiques solides⁸⁰. Cette association dans le cadre du CUVm pourrait être prometteuse.

E. Conclusion

Notre étude suggère que chez les patients porteurs d'un CUVm non progressif et oligométastatique au décours d'une première ligne de traitement systémique, la RT de clôture sur le pelvis et les éventuelles métastases résiduelles confère une amélioration significative de la SG et de la SSP.

Un essai clinique prospectif de phase II de promotion IUCT-O (essai BLADRAD-01, GETUG-AFU V07) est ouvert aux inclusions depuis peu et qui pourrait permettre de répondre à cette question de façon plus robuste.

Le président du Jury de Thèse

Professeur.....MOYAL.....


Pr Elisabeth MOYAL - RADIOThERAPIE
IUCT - ONCOPOLE
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10004898135
Tél. 05 31 15 54 27

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*


Didier CARRIÉ

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Alfred Witjes, J. *et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur. Urol.* **71**, 462–475 (2017).
2. Stein, J. P. *et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19**, 666–675 (2001).
3. Kamat, A. M. *et al.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur. Urol.* **63**, 4–15 (2013).
4. Rouprêt, M. *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Prog. En Urol.* **28**, R48–R80 (2018).
5. Grossman, H. B. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 859–866 (2003).
6. Yin, M. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* **21**, 708–715 (2016).
7. Ali-El-Dein, B. *et al.* SECONDARY MALIGNANT INVOLVEMENT OF GYNECOLOGIC ORGANS IN RADICAL CYSTECTOMY SPECIMENS IN WOMEN: IS IT MANDATORY TO REMOVE THESE ORGANS ROUTINELY? *J. Urol.* **172**, 885–887 (2004).
8. Gschwend, J. E. *et al.* Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur. Urol.* **75**, 604–611 (2019).
9. Cognetti, F. *et al.* Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann. Oncol.* **23**, 695–700 (2012).
10. Sternberg, C. N. *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.* **16**, 76–86 (2015).
11. Galsky, M. D. *et al.* Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer “Unfit” for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2432–2438 (2011).
12. Zaghloul, M. S. *et al.* Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg.* **153**, e174591 (2018).
13. Ploussard, G. *et al.* Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur. Urol.* **66**, 120–137 (2014).

14. Efsthathiou, J. A. *et al.* Late Pelvic Toxicity After Bladder-Sparing Therapy in Patients With Invasive Bladder Cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4055–4061 (2009).
15. Fahmy, O. *et al.* A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **36**, 43–53 (2018).
16. von der Maase, H. *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **18**, 3068–3077 (2000).
17. Als, A. B., Sengelov, L. & Von Der Maase, H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol.* **47**, 110–119 (2008).
18. 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* **42**, 50–54 (2006).
19. Dogliotti, L. *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.* **52**, 134–141 (2007).
20. De Santis, M. *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.* **30**, 191–199 (2012).
21. von der Maase, H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **3**, 11–19 (2003).
22. Galsky, M. D. *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 1547–1557 (2020).
23. Balar, A. V. *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**, 1483–1492 (2017).
24. Bellmunt, J. *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1015–1026 (2017).
25. Powles, T. *et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* **391**, 748–757 (2018).
26. Hellman, S. & Weichselbaum, R. R. Oligometastases. *J. Clin. Oncol.* **13**, 8–10 (1995).

27. Weichselbaum, R. R. The 46th David A. Karnofsky Memorial Award Lecture: Oligometastasis-From Conception to Treatment. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 3240–3250 (2018).
28. Lussier, Y. A. *et al.* MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* **6**, e28650 (2011).
29. Guckenberger, M. *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* **21**, e18–e28 (2020).
30. Ogihara, K. *et al.* Can urologists introduce the concept of oligometastasis for metastatic bladder cancer after total cystectomy? *Oncotarget* **8**, (2017).
31. Apolo, A. B. *et al.* Clinical Value of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3973–3978 (2010).
32. de Vries, R. R., Nieuwenhuijzen, J. A., Meinhardt, W., Bais, E. M. & Horenblas, S. Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymph nodes only. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **35**, 352–355 (2009).
33. Patel, V. *et al.* Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer Amst. Neth.* **3**, 121–132 (2017).
34. Necchi, A. *et al.* Postchemotherapy lymphadenectomy in patients with metastatic urothelial carcinoma: long-term efficacy and implications for trial design. *Clin. Genitourin. Cancer* **13**, 80-86.e1 (2015).
35. Kanzaki, R. *et al.* Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **11**, 60–64 (2010).
36. Han, W. S., Kim, K. & Park, J. S. Result of Surgical Resection for Pulmonary Metastasis from Urothelial Carcinoma. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **45**, 242–245 (2012).
37. Matsuguma, H. *et al.* Is There a Role for Pulmonary Metastasectomy With a Curative Intent in Patients With Metastatic Urinary Transitional Cell Carcinoma? *Ann. Thorac. Surg.* **92**, 449–453 (2011).
38. Otto, T., Krege, S., Suhr, J. & Rübber, H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology* **57**, 55–59 (2001).
39. Lehmann, J. *et al.* Surgery for Metastatic Urothelial Carcinoma with Curative Intent: The German Experience (AUO AB 30/05). *Eur. Urol.* **55**, 1293–1299 (2009).

40. Siefker-Radtke, A. O. *et al.* Is There a Role for Surgery in the Management of Metastatic Urothelial Cancer? The M. D. Anderson Experience. *J. Urol.* **171**, 145–148 (2004).
41. Blomgren, H., Lax, I., Näslund, I. & Svanström, R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **34**, 861–870 (1995).
42. Bibault, J.-E. *et al.* [Nationwide implementation of stereotactic radiotherapy: the challenges of initial training and continuing professional education]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **18**, 387–390 (2014).
43. Paris, F. *et al.* Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* **293**, 293–297 (2001).
44. Garcia-Barros, M. *et al.* Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* **300**, 1155–1159 (2003).
45. Fuks, Z. & Kolesnick, R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* **8**, 89–91 (2005).
46. Song, C. W. *et al.* Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **93**, 166–172 (2015).
47. Brown, J. M., Carlson, D. J. & Brenner, D. J. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**, 254–262 (2014).
48. Donovan, E. K. & Swaminath, A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the management of non-small-cell lung cancer: Clinical impact and patient perspectives. *Lung Cancer Auckl. NZ* **9**, 13–23 (2018).
49. Ost, P. *et al.* Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J. Clin. Oncol.* **36**, 446–453 (2018).
50. Siva, S. *et al.* Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur. Urol.* **74**, 455–462 (2018).
51. Palma, D. A. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* **393**, 2051–2058 (2019).
52. Hasegawa, T. *et al.* Three-year Survival Rate after Radiofrequency Ablation for Surgically Resectable Colorectal Lung Metastases: A Prospective Multicenter Study. *Radiology* **294**, 686–695 (2020).
53. Bala, M. M. *et al.* Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2019) doi:10.1002/14651858.CD009058.pub3.
54. Iyengar, P. *et al.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **4**, e173501 (2018).

55. Gomez, D. R. *et al.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **17**, 1672–1682 (2016).
56. Gomez, D. R. *et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **37**, 1558–1565 (2019).
57. Slotman, B. J. *et al.* Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* **385**, 36–42 (2015).
58. Shah, S. *et al.* Consolidative Radiotherapy in Metastatic Urothelial Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**, 685–688 (2017).
59. Abe, T. *et al.* Prognostic impact of local radiotherapy on metastatic urothelial carcinoma patients receiving systemic chemotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* hyz152 (2019) doi:10.1093/jjco/hyz152.
60. Seisen, T. *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **34**, 3529–3536 (2016).
61. Dodd, P. M. *et al.* Outcome of Postchemotherapy Surgery After Treatment With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Patients With Unresectable or Metastatic Transitional Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2546–2546 (1999).
62. Dimopoulos, M. A., Finn, L. & Logothetis, C. J. Pattern of Failure and Survival of Patients with Metastatic Urothelial Tumors Relapsing after Cis-Platinum-Based Chemotherapy. *J. Urol.* **151**, 598–600 (1994).
63. Kim, T. *et al.* Pulmonary Metastasectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* **13**, e297–e304 (2015).
64. Cowles, R. S., Johnson, D. E. & McMurtrey, M. J. Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology* **20**, 390–392 (1982).
65. Morgan, S. C. & Parker, C. C. Local treatment of metastatic cancer—killing the seed or disturbing the soil? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 504–506 (2011).
66. Danna, E. A. *et al.* Surgical Removal of Primary Tumor Reverses Tumor-Induced Immunosuppression Despite the Presence of Metastatic Disease. *Cancer Res.* **64**, 2205–2211 (2004).
67. Psaila, B. & Lyden, D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat. Rev. Cancer* **9**, 285–293 (2009).
68. Norton, L. & Massagué, J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat. Med.* **12**, 875–878 (2006).

69. Hartford, A. C., Gohongi, T., Fukumura, D. & Jain, R. K. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site: potential role of host-tumor interaction. *Cancer Res.* **60**, 2128–2131 (2000).
70. Mickisch, G., Garin, A., van Poppel, H., de Prijck, L. & Sylvester, R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet* **358**, 966–970 (2001).
71. Flanigan, R. C. *et al.* Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1655–1659 (2001).
72. Le Scodan, R. *et al.* Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1375–1381 (2009).
73. Freed, S. Z. Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases. *Urology* **9**, 613–616 (1977).
74. Kaplan, R. N. *et al.* VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* **438**, 820–827 (2005).
75. Bang, A. & Schoenfeld, J. D. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers. *Ann. Palliat. Med.* **8**, 312–325 (2019).
76. Peters, S. *et al.* Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer—The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer* **133**, 83–87 (2019).
77. Hwang, W. L., Pike, L. R. G., Royce, T. J., Mahal, B. A. & Loeffler, J. S. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **15**, 477–494 (2018).
78. Mole, R. H. Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *Br. J. Radiol.* **26**, 234–241 (1953).
79. Reynders, K., Illidge, T., Siva, S., Chang, J. Y. & De Ruyscher, D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat. Rev.* **41**, 503–510 (2015).
80. Golden, E. B. *et al.* Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* **16**, 795–803 (2015).
81. Ngwa, W. *et al.* Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat. Rev. Cancer* **18**, 313–322 (2018).
82. Postow, M. A. *et al.* Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 925–931 (2012).
83. Hu, Z. I., McArthur, H. L. & Ho, A. Y. The Abscopal Effect of Radiation Therapy: What Is It and How Can We Use It in Breast Cancer? *Curr. Breast Cancer Rep.* **9**, 45–51 (2017).

84. Ohba, K. *et al.* Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis. *Gut* **43**, 575–577 (1998).
85. Wersäll, P. J. *et al.* Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* **45**, 493–497 (2006).

8. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Caractéristiques des patients et des pathologies tumorales au diagnostic en fonction des groupes. IR: groupe irradié. NIR: Groupe non irradié CIS : carcinome in situ.....	26
Tableau 2 : Localisation des métastases en fonction des groupes. NIR :Non irradiés. IR : irradiés. GG : ganglion.....	27
Tableau 3 : Description du traitement initial et des caractéristiques tumorales en cas de métastases métachrones, en fonction des groupes. NIR : groupe non irradié. IR : groupe irradié	28
Tableau 4 : Evaluation des réponses scannographiques et TEP des métastases après traitement de première ligne, en fonction des groupes. IR : irradiés, NIR : non irradiés	29
Tableau 5 :Description des doses et volumes lors de la radiothérapie de clôture pelvienne après première ligne, chez les patients du groupe IR. EQD2: équivalent biologique en fractions de 2 Gy	31
Tableau 6 : Localisation des lésions irradiées, doses, fractionnement et réponses radiologiques chez les patients du groupe IR. CR : Réponse complète. PR : Réponse partielle. SD : maladie stable. PD : progression de la maladie	32
Tableau 7 : Toxicités enregistrées lors de l' irradiation des lésions métastatiques chez les patients du groupe IR	33
Tableau 8: Description de la survie à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyse univariable (modèle de Cox)	35
Tableau 9: Analyse multivariable - SG (modèle de Cox avec variable dépendante du temps). RT = Radiothérapie. CIS=Carcinome in situ	36
Tableau 10: Description de la survie à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiée, analyses en population Landmark. RT= radiothérapie, GG=ganglion, CIS=carcinome in situ	38
Tableau 11: Analyse multivariable de la SG en population Landmark, en fonction des catégories étudiées : RT à 6 mois, Présence de CIS, nombre de métastases résiduelles..	39
Tableau 12: Description de la SSP à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyse univariable (modèle de Cox)	41
Tableau 13 : Analyse multivariable de la SSP en population globale (modèle de Cox), en fonction des catégories étudiées.....	42
Tableau 14 : Description de la SSP à 24 mois dans les groupes de traitement en fonction des catégories étudiées, analyses en population Landmark. RT= radiothérapie, GG=ganglion, CIS=carcinome in situ	44
Tableau 15 : Analyse multivariable de la SSP en population Landmark, en fonction des catégories étudiées : RT à 6 mois,présence de CIS, délai diagnostic/métastase supérieur ou inférieur à 24 mois, Métastase hépatique, atteinte ganglionnaire extra pelvienne seule. RT = radiothérapie, CIS = carcinome in situ	45
Tableau 16 : caractéristiques des patients présentant une atteinte ganglionnaire extra pelvienne isolée, et caractéristiques tumorales, en fonction des groupes de traitement. CIS=carcinome in situ	47
Tableau 17 : SG de la sous population « atteinte ganglionnaire extrapelvienne isolée »: analyse univariable en population Landmark	68
Tableau 18: SSP de la sous population « atteinte ganglionnaire extrapelvienne isolée » : analyse univariable en population Landmark	69

9. ANNEXES

A. CRF

<p>I. Diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none">- Date diagnostic initial- Variant histologique urothélial<ul style="list-style-type: none">o Avec différenciation épidermoïdeo Avec différenciation glandulaireo Avec différenciation trophoblastiqueo A type de nido Microkystiqueo Micropapillaireo Lymphoépithéliome likeo Lymphome likeo Plasmocytoïdeo Sarcomatoïdeo A cellules géanteso Indifférencié- Statut OMS (dg initial et M+)- CTNM au diagnostic :<ul style="list-style-type: none">o T<ul style="list-style-type: none">▪ T1▪ T2indéfini▪ T2a▪ T2b▪ T3indéfini▪ T3a▪ T3b▪ T4indéfini▪ T4a▪ T4bo N<ul style="list-style-type: none">▪ N0▪ N1▪ N2▪ N3o M<ul style="list-style-type: none">▪ M0▪ M1- Statut métastatique<ul style="list-style-type: none">o Choix : Synchrones / Métachrones. Si métachrone :<ul style="list-style-type: none">• Type de ttt initial<ul style="list-style-type: none">o Chirurgie O/N. si Oui :<ul style="list-style-type: none">▪ pTNM : (même menu déroulant que cTNM)o Radiochimiothérapie O/N. Si Oui :<ul style="list-style-type: none">▪ Dose :<ul style="list-style-type: none">• Dose totale• Dose par fraction• Nombre de fractions▪ Volume irradié<ul style="list-style-type: none">• Vessie O/N• Ganglions pelviens O/N▪ Chimiothérapie associée :<ul style="list-style-type: none">• 5FU Mitomycine• Carboplatine hebdomadaire• Autre : (rédiger)• Date de fin de la séquence de traitement initial• Date du diagnostic métastatique• N+ Pelvien associé au moment du diagnostic de métastase O/N. Si Oui<ul style="list-style-type: none">o N1 ou N2 ou N3o Nombre de métastases initial : (saisir chiffre) *(explications voir fin doc)o Localisation métastatique<ul style="list-style-type: none">▪ Os▪ Poumon▪ Foie▪ Système nerveux central▪ Ganglion extrapelvien▪ Autre
<p>II. Traitement de première ligne</p> <ul style="list-style-type: none">- Type de traitement<ul style="list-style-type: none">▪ CDDP Gemcitabine▪ MVAC classique▪ MVAC intensifié▪ Carboplatine Gemcitabine▪ Autre : ...- Dates de 1ere cure : Et dernière cure : ...- Nombre de cures :...
<p>III. Evaluation</p> <ul style="list-style-type: none">- Type de réponse :<ul style="list-style-type: none">o Imagerie

- TEP O/N. Si Oui
 - Date
 - Réponse PERSIST : CR/PR/SD
 - TDM O/N. Si Oui
 - Date
 - Réponse RECIST : CR/PR/SD
 - Endoscopie O/N. Si Oui
 - Date
 - Resultat :
 - RC
 - Lésion résiduelle. Si sélectionné :
 - RTUV O/N. Si Oui :
 - Date
 - Histologie
- Nombre de métastases résiduelles : (menu déroulant chiffre entre 0 et 5)

IV. Radiothérapie de cloture

- O/N. Si Oui :
- Nombre de sites métastatiques irradiés hors pelvis : (menu déroulant, chiffre entre 0 et 5)
- Traitement du pelvis :
 - Vessie O/N. Si oui
 - Dose
 - Dose totale
 - Nombre de fractions
 - Dose par fraction
 - Date début : ... Et fin : ...
 - Pelvis O/N. Si Oui
 - Dose
 - Dose totale
 - Nb de fractions
 - Dose par fraction
 - Date début : ... et fin : ...
 - Traitement en boost intégré avec la vessie : O/N
 - Toxicité pelvienne + Grade
 - Hématurie
 - Dysurie
 - Diarrhée
 - Radiodermite
- Lésion 1 :
 - Site irradié
 - Poumon
 - Os
 - Ganglion extrapelvien
 - Foie
 - SNC
 - Autre
 - Technique d'irradiation
 - RTC
 - RCM/ Tomothérapie
 - Stéréotaxie
 - Dose
 - Dose totale
 - Dose par fraction
 - Nombre de fractions
 - Date de début ... de fin ...
 - Toxicité + grade
 - Dysurie
 - Hématurie
 - Diarrhée
 - Nausée
 - Vomissement
 - Dermite
 - Dyspnée
 - Toux
 - Pneumopathie
 - Autre : ...
 - Réponse sur la lésion
 - CR/PR/SD/PD/ND
- Lésion 2 à 5 idem

V. Réponse globale après traitement de cloture:

- Meilleure réponse : CR/PR/SD/PD/ND
- Progression O/N. Si Oui
 - Date
 - Traitement
 - Systémique O/N. Si Oui
 - Chimiothérapie
 - Immunothérapie
 - Local O/N. Si Oui
 - Radiothérapie
 - Chirurgie
 - Autre : ...

VI.	<u>Dernières nouvelles :</u>
-	Date
-	État :
	o DCD
	o Vivant
-	Statut maladie :
	o Evolutive
	o Non évolutive
-	Si décès :
	o Lié à la maladie
	o Non lié à la maladie. Cause : ...
	*Décompte des métastases ganglionnaires
	• Ganglion considéré pathologique si au moins 1 critère parmi
	o Petit axe > ou = 1cm
	o Centre nécrotique
	o Prise de contraste
	• Atteinte ganglionnaire lombo-aortique compte pour une seule lésion
	• Autres sites ganglionnaires : 1 ganglion = 1 lésion

B. Classification TNM du CUVm

Tableau 1 Classification TNM des tumeurs de la vessie.		
Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - carcinome in situ	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculature	TVIM
pT2a	Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	
pT2b	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	
pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
pT3a	Atteinte microscopique	
pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale	
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus	
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale	

N : ganglions lymphatiques régionaux ; Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N0 : pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N2 : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N3 : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s) ; M : métastases à distance ; M0 : absence de métastase à distance ; M1 : métastase(s) à distance.

C. Classification OMS (ECOG performance status)

indice	description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

D. Tableaux des analyses univariables de la population avec atteinte ganglionnaire extrapelvienne isolée

	Evt / N	S (t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
RT à 6 mois :			p = 0.093
Non	36 / 46	31.3% [17.9;45.6]	1.00
Oui	9 / 14	56.3% [27.2;77.6]	0.54 [0.26;1.12]
Age au diagnostic (cl) :			
< 75 ans	43 / 56		
>= 75 ans	2 / 4		
Présence de variant :			p = 0.323
Non	36 / 45	38.6% [24.0;53.0]	1.00
Oui	5 / 10	48.0% [16.1;74.5]	0.63 [0.24;1.61]
Présence de CIS :			p = 0.094
Non	19 / 27	50.2% [30.1;67.4]	1.00
Oui	12 / 13	23.1% [5.6;47.5]	1.86 [0.89;3.89]
Statut T clinique :			p = 0.009
T0/T1/T2	35 / 45	42.0% [27.1;56.2]	1.00
T3/T4	9 / 12	10.9% [0.6;38.0]	2.71 [1.24;5.90]
Statut N clinique :			p = 0.520
N0	21 / 26	46.1% [25.6;64.4]	1.00
N+	24 / 34	30.6% [15.6;47.0]	1.21 [0.67;2.20]
Age à la métastase (cl) :			p = 0.357
< 60 ans	17 / 22	36.9% [16.9;57.2]	1.00
>= 60 ans	28 / 38	37.3% [21.6;53.0]	1.33 [0.72;2.44]
Age à la métastase (cl) :			
< 75 ans	43 / 56		
>= 75 ans	2 / 4		
Chronologie de la maladie métastatique :			p = 0.702
Synchrone	18 / 26	23.1% [8.6;41.7]	1.00
Métachrone	27 / 34	47.8% [30.0;63.7]	0.89 [0.49;1.62]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.772
<12 mois	25 / 36	32.7% [17.4;48.9]	1.00
>=12 mois	20 / 24	44.1% [23.5;62.8]	1.09 [0.60;1.97]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.702
<24 mois	31 / 45	34.5% [20.4;49.1]	1.00
>=24 mois	14 / 15	45.7% [20.1;68.3]	1.13 [0.60;2.14]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.267
1	6 / 12	50.9% [19.0;76.1]	1.00
>=2	39 / 48	34.8% [21.4;48.6]	1.62 [0.68;3.85]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.912
<=3	27 / 38	38.4% [22.1;54.5]	1.00
>3	18 / 22	36.4% [17.4;55.7]	0.97 [0.53;1.77]
Poumon :			p = 0.285
Non	35 / 49	37.4% [23.3;51.5]	1.00
Oui	10 / 11	36.4% [11.2;62.7]	1.47 [0.72;2.98]
Foie :			
Non	41 / 55		
Oui	4 / 5		
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.571
0	17 / 23	47.4% [26.3;65.9]	1.00
>=1	27 / 36	31.4% [16.2;47.9]	1.19 [0.65;2.19]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.188
0	17 / 23	47.4% [26.3;65.9]	1.00
1	4 / 8	75.0% [31.5;93.1]	0.57 [0.19;1.76]
>=2	23 / 28	24.3% [10.1;41.8]	1.46 [0.77;2.76]
N+ au moment de la métastase :			p = 0.688
Non	15 / 20	46.4% [23.3;66.8]	1.00
Oui	30 / 40	32.8% [18.3;48.1]	1.14 [0.61;2.12]

Tableau 17 : SG de la sous population « atteinte ganglionnaire extrapelvienne isolée »: analyse univariable en population Landmark

	Evt / N	S(t=24) [95%CI]	HR [95%CI]
RT à 6 mois :			p = 0.003
Non	43 / 46	10.9% [4.0;21.7]	1.00
Oui	10 / 14	35.7% [13.0;59.4]	0.37 [0.18;0.74]
Age au diagnostic (cl) :			p = 0.919
< 60 ans	24 / 26	15.4% [4.8;31.5]	1.00
>= 60 ans	29 / 34	17.6% [7.2;31.9]	0.97 [0.57;1.67]
Présence de variant :			p = 0.534
Non	41 / 45	15.6% [6.8;27.5]	1.00
Oui	7 / 10	30.0% [7.1;57.8]	0.78 [0.35;1.73]
Présence de CIS :			p = 0.290
Non	22 / 27	22.2% [9.0;39.0]	1.00
Oui	12 / 13	15.4% [2.5;38.8]	1.46 [0.72;2.98]
Statut T clinique :			p = 0.351
T0/T1/T2	40 / 45	17.8% [8.3;30.1]	1.00
T3/T4	11 / 12	8.3% [0.5;31.1]	1.38 [0.70;2.71]
Statut N clinique :			p = 0.380
N0	25 / 26	11.5% [2.9;26.7]	1.00
N+	28 / 34	20.6% [9.1;35.3]	0.79 [0.46;1.35]
Age à la métastase (cl) :			p = 0.697
< 60 ans	20 / 22	18.2% [5.7;36.3]	1.00
>= 60 ans	33 / 38	15.8% [6.4;28.9]	1.12 [0.64;1.95]
Chronologie de la maladie métastatique :			p = 0.628
Synchrone	22 / 26	19.2% [7.0;36.0]	1.00
Métachrone	31 / 34	14.7% [5.4;28.5]	1.14 [0.66;1.98]
Délai diagnostic-métastase (m) :			p = 0.086
<24 mois	38 / 45	20.0% [9.9;32.6]	1.00
>=24 mois	15 / 15	6.7% [0.4;26.0]	1.69 [0.92;3.10]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.311
1	10 / 12	33.3% [10.3;58.8]	1.00
>=2	43 / 48	12.5% [5.1;23.4]	1.43 [0.71;2.85]
Nombre de métastases initiales :			p = 0.6835
<=3	34 / 38	18.4% [8.1;32.0]	1.00
>3	19 / 22	13.6% [3.4;30.9]	1.13 [0.64;1.99]
Poumon :			p = 0.358
Non	43 / 49	18.4% [9.1;30.2]	1.00
Oui	10 / 11	9.1% [0.5;33.3]	1.38 [0.69;2.77]
Foie :			
Non	48 / 55	18.2% [9.4;29.3]	
Oui	5 / 5	.% [.; .]	
N+ pelvien associé au moment du diagnostic de métastase :			p = 0.133
Non	14 / 17	23.5% [7.3;44.9]	1.00
Oui	17 / 17	5.9% [0.4;23.5]	1.73 [0.84;3.59]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.068
0	18 / 23	26.1% [10.6;44.7]	1.00
>=1	34 / 36	11.1% [3.5;23.6]	1.70 [0.95;3.03]
Nombre de métastases résiduelles :			p = 0.135
0	18 / 23	26.1% [10.6;44.7]	1.00
1	8 / 8	25.0% [3.7;55.8]	1.36 [0.59;3.15]
>=2	26 / 28	7.1% [1.3;20.4]	1.84 [1.00;3.40]
N+ au moment de la métastase :			p = 0.754
Non	17 / 20	20.0% [6.2;39.3]	1.00
Oui	36 / 40	15.0% [6.1;27.6]	1.10 [0.61;1.95]

Tableau 18: SSP de la sous population « atteinte ganglionnaire extrapelvienne isolée » : analyse univariante en population Landmark

EVALUATION DE LA RADIOTHERAPIE DE CLOTURE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN CARCINOME UROTHELIAL DE VESSIE REPONDEURS ET EN SITUATION OLIGOMETASTATIQUE APRES TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE PREMIERE LIGNE.

RESUME :

Introduction: Le carcinome urothélial de vessie métastatique (CUVm) est une pathologie de mauvais pronostic. La stratégie de traitement actuelle en première ligne repose sur une polychimiothérapie si possible à base de cisplatine. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie de clôturation (à la fois sur la vessie et des métastases résiduelles) par rapport à une simple surveillance chez les patients porteurs d'un CUVm non progressif et rendu oligométastatique au décours d'une première ligne de traitement systémique.

Matériel et méthodes: Entre Juin 2005 et Décembre 2018, les patients ayant reçu une chimiothérapie de première ligne standard en traitement d'un CUVm ont été identifiés rétrospectivement via la base de données de plusieurs CHU et centres anti-cancers : Toulouse, Brest, Bordeaux et l'institut Curie. Parmi eux, les patients non progressifs au décours de la chimiothérapie et avec au plus 5 métastases résiduelles ont été analysés : les patients qui ont reçu une radiothérapie de clôturation (RT) (EQD2Gy > 40Gy) sur la vessie et les métastases résiduelles ont été inclus dans le groupe irradié (IR), et les autres patients ont été inclus dans le groupe non irradiés (NIR). Les objectifs principaux de l'étude étaient la détermination de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP). Pour prendre en compte le délai entre l'initiation de la chimiothérapie et la radiothérapie de clôturation, un modèle de Cox avec covariables dépendant du temps ainsi qu'une analyse "Landmark" à 6 mois ont été réalisés.

Résultats: Au total, 91 patients avec au moins une maladie stable après chimiothérapie et au plus 5 lésions métastatiques résiduelles ont été analysés : 51 dans le groupe IR et 40 dans le groupe NIR. Une maladie localement avancée ou métastatique synchrone (survenant après le traitement radical d'un CUV localisé) était plus fréquente dans le groupe IR (19% vs 5%, $p=0.019$) ; le nombre médian de métastases dans le groupe IR vs NIR était de : 2 (1-9) vs 3 (1-5) ($p=0.040$) au diagnostic métastatique, et 1 (0-5) vs 2 (0-5) ($p=0.179$) après chimiothérapie (lésions résiduelles), respectivement. Aucune toxicité de grade 4 n'a été rapportée. 2 toxicités de grade 3 (3.9%) ont été rapportées. Après un suivi médian de 86 mois, (IC 95% [37 ; 102]), la SG médiane et la SSP médiane étaient de 22 mois (IC95% [17 ; 30]) et 11.1 mois (95% IC [9.9 ; 14.1]) pour l'ensemble de la cohorte. La RT de clôturation apportait un bénéfice significatif en analyse multivariable sur la population générale à la fois en SG (HR à 0.47, $p=0.015$) et en SSP (HR à 0.49, $p=0.007$). Le bénéfice de la RT en analyse multivariable se confirmait sur la SG en population Landmark (HR=0.48, $p=0.026$). La présence d'une métastase hépatique était délétère sur la SSP en analyse multivariable dans la population globale, HR=2.31, $p=0.034$.

Conclusion: La radiothérapie de clôturation chez les patients présentant un CUV métastatique non progressif et rendu oligométastatique après chimiothérapie semble conférer un avantage significatif en SG et en SSP. En l'absence de données prospectives dans ce domaine, un essai randomisé de phase II sur cette question vient de démarrer (GETUG-AFU V07 / BLAD-RAD 01).

TITRE EN ANGLAIS : Role of consolidative radiotherapy for metastatic urothelial bladder cancer patients without progression and with no more than five residual metastatic lesions following first line systemic therapy : a retrospective analysis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Radiothérapie, traitement de clôturation, consolidation, cancer de vessie oligométastatique.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse
Directeur de thèse : Jonathan Khalifa