

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en chirurgie générale

par **Julien Branchereau**

Né le 21 septembre 1980 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2010

**Les tumeurs urothéliales de vessie de stade pT1 de haut grade :
résultats oncologiques en fonction de la prise en charge.**

Président de jury : Monsieur le Professeur Olivier Bouchot

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jérôme Rigaud

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Thierry Lebret

Monsieur le Professeur Georges Karam

Monsieur le Docteur Simon Battisti

Table des matières

1 : INTRODUCTION

2 : MATERIEL ET METHODES

2.1. Etude	9
2.2. Patients	9
2.2.1. Sexe.....	9
2.2.2. Age.....	9
2.2.3. Indice de Masse Corporelle (Body Mass Index).....	10
2.2.4. Tabagisme.....	11
2.2.5. Score ASA (American Society of Anesthesiology).....	11
2.2.6. Antécédent de TVNIM.....	11
2.3. Résection Trans-Urétrale de Vessie (RTUV)	12
2.4. Anatomopathologie	13
2.4.1. Paramètres morphologiques classiques.....	13
2.4.1.2. Le grade.....	15
2.4.1.3. L'immuno-marquage.....	15
2.5. Prise en charge thérapeutique des patients ayant une tumeur pT1 de haut grade 16	
2.5.1. Groupe traité par BCG thérapie.....	16
2.5.2. Groupe traité par cystectomie.....	17
2.5.3. Groupe des patients traités par RTUV seule et surveillés.....	17
2.5.4. Groupe traité par Mitomycine C.....	17
2.6. Suivi	17
2.7. Survies	18
2.8. Analyse statistique	18

3: RESULTATS

3.1. Mode de découverte	19
3.2. Données per-opératoires	20
3.2.1. Première résection n=108.....	20
3.2.1.1. Nombre de tumeurs sur la première résection.....	20
3.2.1.2. Localisation tumorale.....	21
3.2.1.3. Taille tumorale de la tumeur principale sur la première résection.....	21

3.2.2.	Deuxième résection n=78	22
3.3.	Résultats anatomopathologiques.....	22
3.3.1.	Première RTUV n=108	22
3.3.1.1.	Multifocalité tumorale	22
3.3.1.2.	pTNM (TNM 2002) de la première RTUV.....	23
3.3.1.3.	Présence de la musculéuse	24
3.3.1.4.	Carcinome In Situ CIS.....	25
3.3.1.5.	Emboles tumoraux intra-vasculaires	25
3.3.1.6.	Immuno-marquage	26
3.3.1.6.2.	KI 67/MIB-1	27
3.3.2.	Deuxième RTUV n=78	28
3.4.	Cystectomies.....	29
3.4.1.	Données opératoires.....	29
3.4.1.1.	Cystectomies précoces n=19.....	29
3.4.1.1.1.	Indications de cystectomie précoce	29
3.4.1.1.2.	Délai de cystectomie précoce.....	30
3.4.1.2.	Cystectomies différées n=11	30
3.4.2.	Données anatomopathologiques	31
3.4.2.1.	Cystectomie précoce n=19.....	31
3.4.2.1.1.	Stade pTNM	31
3.4.2.1.1.1.	Stade tumoral.....	31
3.4.2.1.1.2.	Stade ganglionnaire.....	32
3.4.2.1.2.	Présence de Carcinome In situ	32
3.4.2.1.3.	Grade tumoral	33
3.4.2.2.	Cystectomies différées n=11	33
3.4.2.2.1.	Stade pTNM	33
3.4.2.2.1.1.	Stade tumoral.....	33
3.4.2.2.1.2.	Stade ganglionnaire.....	34
3.4.2.2.2.	Présence de Carcinome In situ	34
3.4.2.2.3.	Grade tumoral	34
3.5.	Survie de la population générale n=108.....	35
3.5.1.	Survie globale.....	35
3.5.2.	Survie spécifique	35
3.5.3.	Survie sans récurrence.....	36
3.5.4.	Survie sans progression	36
3.6.	Survie en fonction de la prise en charge thérapeutique.	37
3.6.1.	Caractéristiques des patients des groupes traités par BCGthérapie, cystectomie précoce et surveillance simple.....	38
3.6.2.	Suivi des différents groupes	39
3.6.3.	Analyse des survies	39
3.6.3.1.	Survie globale.....	39
3.6.3.2.	Survie spécifique.....	40
3.6.3.3.	Survie sans récurrence.....	40
3.6.3.4.	Survie sans progression.....	41
3.7.	Facteurs pronostics de survie dans la population globale.....	42
3.7.1.	Facteurs pronostics des survies globale, spécifique, sans récurrence, et sans progression dans la population globale	42
3.7.1.1.	Sexe.....	42
3.7.1.2.	Age	42
3.7.1.3.	Antécédent de TVNIM.....	43
3.7.1.4.	Antécédent de CIS.....	43

3.7.1.5.	Tabagisme.....	43
3.7.1.6.	Mode de découverte : hématurie au diagnostic.....	44
3.7.1.7.	L'opérateur de la première résection trans-urétrale de vessie.....	44
3.7.1.8.	Multifocalité tumorale sur la première résection.....	45
3.7.1.9.	Multifocalité de la tumeur T1 de haut grade sur la première résection.....	45
3.7.1.10.	Taille tumorale.....	45
3.7.1.11.	L'utilisation de la fluorescence pour la première résection.....	46
3.7.1.12.	L'envahissement du chorion profond : sous-stadification du stade pT1 (pT1a/pT1b).....	46
3.7.1.13.	Présence de musculature sur le produit de la première RTUV.....	47
3.7.1.14.	Présence d'embolies tumorales intra-vasculaires sur le produit de la première RTUV.....	47
3.7.1.15.	Présence de carcinome in situ sur le produit de la première RTUV.....	49
3.7.1.16.	Réalisation d'une deuxième résection.....	49
3.7.1.17.	Présence de tumeur résiduelle sur la deuxième résection.....	50
3.7.1.18.	Surexpression de p53.....	53
3.7.1.19.	Surexpression de KI 67/MIB-1.....	53
3.7.2.	Tableaux récapitulatifs des facteurs influençant les survies globales, spécifiques, sans récurrence et sans progression dans la population globale.....	55
3.8.	Facteurs pronostics de survie dans le groupe cystectomie précoce.....	60
3.8.1.1.	Délai de cystectomie.....	60
3.8.1.2.	Infiltration de la musculature.....	61
3.8.1.3.	Statut ganglionnaire.....	63
3.8.1.4.	Tableaux récapitulatifs de l'influence des facteurs pronostics pré-cystectomie sur les survies (groupe cystectomie précoce).....	65
3.9.	Facteurs pronostics des survies globale, spécifique, sans récurrence, et sans progression dans le groupe traité par BCG.	70
3.9.1.	Présence de tumeur résiduelle.....	70
3.9.2.	Envahissement du chorion profond (pT1b).....	71
3.9.3.	La multifocalité histologiquement prouvée de la tumeur pT1 de haut grade.....	72
3.9.4.	Tableaux récapitulatifs de l'influence des facteurs pronostics pré- BCGthérapie sur les survies.....	73
3.10.	Evaluation de la prise en charge thérapeutique : BCG versus cystectomie précoce.....	78
3.10.1.	Caractéristiques pré-thérapeutiques des deux groupes.....	78
3.10.2.	Survies.....	79
3.11.	Evaluation de la prise en charge thérapeutique : cystectomie précoce versus différée.....	81
3.11.1.	Caractéristiques des patients.....	81
3.11.2.	Analyse anatomopathologique des pièces de cystectomie.....	82
3.11.2.1.	Stadification pT.....	82
3.11.2.2.	Stadification pN.....	83
3.11.3.	Analyse comparative des survies.....	84
3.11.4.	Facteurs pronostics de survie dans le groupe cystectomie différée.....	85
3.11.5.	Facteurs pronostics de survie cystectomie précoce.....	89
3.11.6.	Facteurs pronostics significatifs dans les groupes cystectomie précoce et différée.....	93
3.11.6.1.	La taille tumorale.....	93
3.11.6.2.	Multifocalité tumorale sur la première RTUV.....	95
3.11.6.3.	Embolies tumorales.....	96

4 : DISCUSSION

4.1. La tumeur est-elle vraiment une tumeur de stade pT1 de haut grade ?	98
4.1.1. Importance de la qualité de la première RTUV.....	98
4.1.1.1. Présence de musculature sur le produit de RTUV.....	98
4.1.1.2. Résection sous fluorescence	98
4.1.1.3. Influence de l'opérateur.....	99
4.1.2. Une deuxième résection systématique s'impose	99
4.2. Quelle attitude thérapeutique adopter ?.....	101
4.2.1. Le choix doit être le bon dès le début de la prise en charge.....	101
4.2.2. Traitement conservateur ou traitement radical ?	102
4.2.2.1. Traitement conservateur : BCG thérapie	102
4.2.2.1.1. Résultats oncologiques.....	102
4.2.2.1.2. Résultats fonctionnels.....	103
4.2.2.2. Traitement radical : la cystectomie.....	104
4.2.2.2.1. Résultats oncologiques.....	104
4.2.2.2.2. Résultats fonctionnels.....	104
4.2.3. Facteurs pronostiques lors de la première RTUV.....	105
4.2.3.1.1. Critères per-opératoires	105
4.2.3.1.1.1. Taille tumorale	105
4.2.3.1.1.2. La multifocalité.....	105
4.2.3.1.2. Critères anatomopathologiques	106
4.2.3.1.2.1. L'invasion du chorion profond au-delà de la lamina propria pT1b.....	106
4.2.3.1.2.2. La présence de Carcinome in Situ.....	107
4.2.3.1.2.3. Emboles vasculaires.....	108
4.2.3.1.2.4. Multifocalité de la tumeur de stade pT1 de haut grade.....	108
4.2.3.1.2.5. Marqueurs immunologiques	108
4.2.3.1.2.5.1. p53	108
4.2.3.1.2.5.2. Ki67 Mi-BI.....	109
4.2.3.1.2.5.3. Association de p53 et Ki-67.....	109
4.2.3.1.2.5.4. Autres marqueurs en cours d'évaluation.	110

5 : CONCLUSION

6 :BILIOGRAPHIE

1. INTRODUCTION

L'incidence annuelle mondiale du cancer de vessie a été de 336 000 cas pour l'année 2000 ¹. Ce cancer, essentiellement dû au tabagisme et aux expositions professionnelles, touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio de 3 à 4. Il est deux fois plus fréquent dans les populations blanches. L'incidence la plus forte est européenne puis nord-américaine. Les taux d'incidence européens les plus forts (>30/100 000) sont italiens et espagnols, les plus faibles sont ceux de l'Europe du Nord et de l'Europe de l'Est. La France a un taux intermédiaire. Le risque de développer un cancer de vessie pour un homme européen de plus de 75 ans est de 2-4% contre 0,5% pour une femme ².

Le taux de mortalité européen par cancer de vessie était stable jusque dans les années 1990, il était alors de 7/100 000 hommes et de 1,5/100 000 femmes. Ce taux a diminué au cours des années 2000 de 16% chez les hommes (6/100 000) et de 12% chez les femmes (1,3/100 000). Au cours des dix dernières années on a observé une décroissance du taux de mortalité européen global de plus de 21 % ³.

Le taux de survie globale à 5 ans a été de 70% chez l'homme contre 67% chez la femme ⁴. Cette différence peut s'expliquer par un diagnostic plus tardif chez la femme.

Le cancer de vessie est parmi les cancers les plus coûteux dans leur prise en charge ⁵. Le coût économique des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) est plus important que celui des tumeurs infiltrant le muscle (TVIM). Pour exemple en Angleterre le coût annuel des tumeurs de vessie est de 60 millions d'euros pour les TVNIM contre 35 millions pour les TVIM ⁶. Les TVNIM sont plus fréquentes, leur survie est plus longue, certains types nécessitent des instillations endo-vésicales répétées et leur suivi impose des visites de contrôle régulières.

Le tabagisme pourrait compter pour au moins 50% des causes environnementales dans l'étiologie des tumeurs vésicales. De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur le risque relatif du tabagisme dans la carcinogenèse vésicale. Actuellement, on peut estimer que

ce risque relatif oscille entre 2 et 5 et qu'il est corrélé à la quantité de cigarettes consommées et surtout à la durée d'exposition ⁷

Les agents chimiques ou physiques rencontrés en milieu professionnel et impliqués dans la genèse de cancers sont nombreux. Près de 9% des salariés français, soit plus d'un million de personnes, sont exposées à au moins un produit cancérigène pendant leur carrière professionnelle ⁸. Cette exposition professionnelle est responsable de 5% des cancers diagnostiqués chaque année, soit 5000 à 20000 cancers ⁹ Le taux de cancers de vessie d'origine professionnelle varie selon les études de 3 à 24% ¹⁰. Les amines aromatiques comme la benzidine ou la bêta-naphthylamine et les hydrocarbures polycycliques aromatiques sont les produits chimiques les plus souvent incriminés dans la genèse du carcinome vésical. ¹¹

Près de 70% des tumeurs de vessie découvertes initialement sont des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical. Parmi les tumeurs n'infiltrant pas le muscle, 70% sont des pTa, 20% des pT1 et 10% du CIS seul ². Le pronostic des TVNIM est relativement bon, bien qu'il y ait 30 à 80 % de récurrence et entre 1 et 45 % de progression en TVIM à 5 ans. ^{12 2 13 14 15}. Les tumeurs de stade pT1 de haut grade sont à fort potentiel de malignité, elles récidivent dans plus de 80% des cas et progressent vers l'envahissement musculaire dans 40 à 60 % des cas lorsqu'elles sont traitées par résection trans-urétrale seule ^{16 17}. Elles font donc partie du groupe à haut risque des tumeurs de vessie. Parmi les tumeurs superficielles de vessie ce sont les plus à risque de progression précoce. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale est la résection trans-urétrale (RTUV). L'immunothérapie par instillation endo-vésicale de bacille de Calmette et Guérin (BCG) avec une phase d'entretien est le traitement actuel de référence de ces tumeurs ¹⁸. Les instillations endo-vésicales de BCG sont efficaces sur la réduction des récurrences mais ne semblent pas prévenir la progression tumorale. Le suivi à long terme montre que dans un certain nombre de cas, les traitements conservateurs échouent au contrôle de la maladie. Certains auteurs proposent donc la réalisation d'une cystectomie précoce d'emblée ou en cas de récurrence ¹⁷. L'Association Française d'Urologie et l'European Association of Urology ¹⁹ recommandent pour leur prise en charge thérapeutique ^{20 21}, une résection endoscopique complète, avec une relecture des lames car 10% des lames sont alors reclassées en stade pT2 ²², une deuxième résection endoscopique de réévaluation, suivie à 3 ou 4 semaines d'un traitement adjuvant par instillations endo-vésicales (niveau de preuve 1) par immunothérapie par BCG intra-vésical de préférence à la chimiothérapie par mitomycine.

Toute la difficulté de la prise en charge de tumeurs de stade pT1 de haut grade est d'identifier, celles à fort potentiel de progression, pour lesquelles le traitement conservateur échouera et qui doivent alors être traitées par une cystectomie précoce.

L'objectif de cette étude a été d'analyser de manière rétrospective les résultats oncologiques des tumeurs de vessie de stade pT1 de haut grade suite à la première résection en fonction de la prise en charge thérapeutique. Ceci afin de déterminer des facteurs pronostiques en vue d'un traitement conservateur (BCGthérapie) ou radical (cystectomie).

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Etude

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur 108 patients du service d'urologie du CHU de Nantes, présentant un carcinome urothélial vésical de haut grade infiltrant le chorion (pT1). L'étude a porté sur des patients dont les diagnostics ont été établis du 1/01/1994 au 12/12/2008, soit sur une période de 19 ans. Le recueil des données a été clôturé le 01/01/2010.

2.2. Patients

2.2.1. Sexe

Les hommes ont représenté 81,5% (88) de la population. Le sex-ratio a été de 4,4 hommes pour une femme.

2.2.2. Age

L'âge moyen au diagnostic de la TVNIM de haut grade a été de 69 ± 13 ans (extrêmes 35/96, médiane 70 ans).

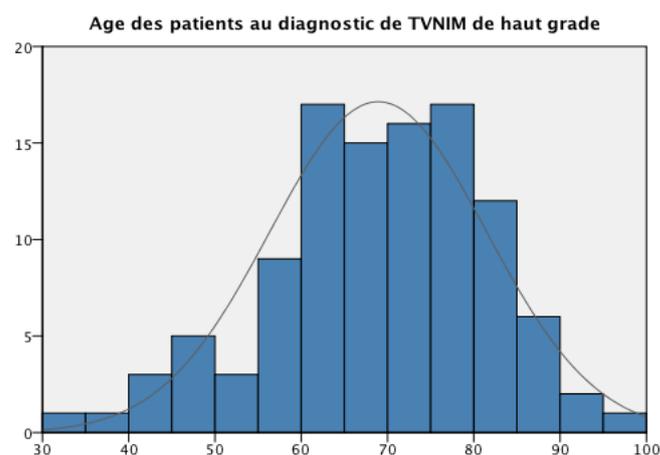
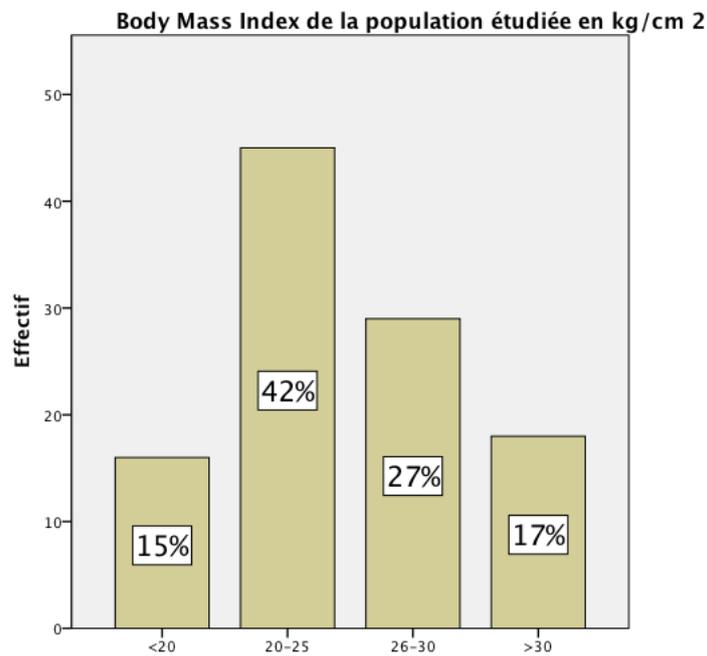
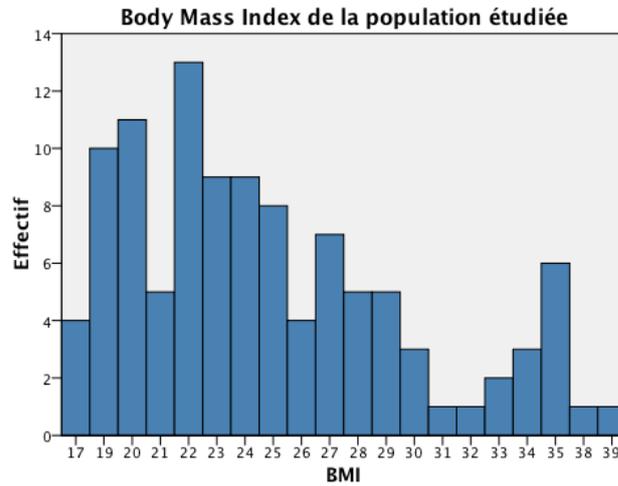


Figure 1. Age des patients de la population globale lors du diagnostic de la tumeur de stade pT1 de haut grade

2.2.3. Indice de Masse Corporelle (Body Mass Index)

Le BMI (poids en kg / taille en cm au carré) moyen de la population a été de $24,8 \pm 5,1$ (avec une médiane à 24, des extrêmes à 17 et 39), 14 patients avaient un BMI ≤ 20 , 77 entre 20 et 30, et 17 ≥ 30 .



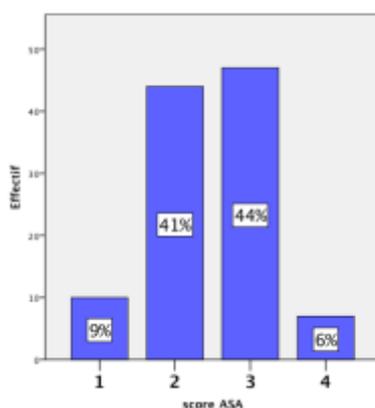
Figures 2 et 3. BMI des patients de la population globale lors du diagnostic de la tumeur pT1 de haut grade

2.2.4. Tabagisme

Un tabagisme actif non sevré concernait 81% de la population.

2.2.5. Score ASA (American Society of Anesthesiology)

La répartition des scores ASA de la population au diagnostic a été 10 patients ASA 1, 44 patients ASA 2, 47 patients ASA 3 et 7 patients ASA 4. Soit 50% de la population avec un score ASA ≤ 2 .



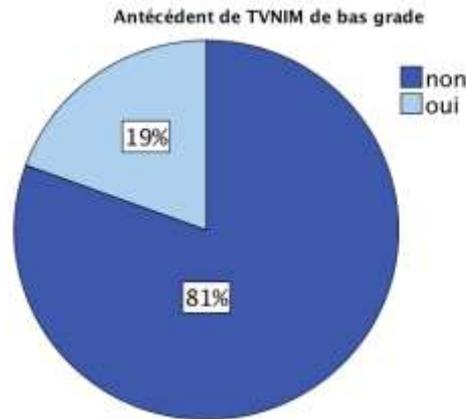
Figures 4. Score ASA des patients de la population globale lors du diagnostic de la tumeur de stade pT1 de haut grade

2.2.6. Antécédent de TVNIM

Parmi les 108 patients répertoriés dans l'étude, 21 présentaient un antécédent de tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle.

Tableau n° 1 : Antécédents de tumeur de vessie dans la population de l'étude

Stade pTNM de l'ATCD de tumeur de vessie	Valeur n=21	Pourcentage
CIS seul	19	95%
pTa de bas grade	1	2,5%
pTa de haut grade	0	0%
PT1 de bas grade	1	2,5%

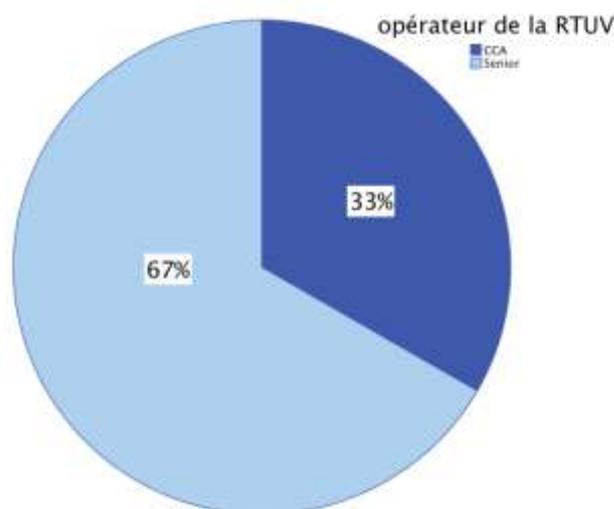


Figures 5. Existence d'un antécédent de tumeur vésicale chez patients de la population globale lors du diagnostic de la tumeur de stade pT1 de haut grade

2.3. Résection Trans-Urétrale de Vessie (RTUV)

Les 108 résections initiales ont toutes été réalisées au bloc opératoire d'urologie du CHU de Nantes.

La majorité des résections (73) a été réalisée par un chirurgien senior et 36 par un assistant chef de clinique CCA.



Figures 6. Opérateur de la première RTUV

La résection sous fluorescence a été disponible dans le service dans le cadre d'un protocole à partir de 2002, ainsi 15 résections ont pu être réalisées sous fluorescence avec de l'hexaminolévulinate ou acide hexaminolévulonique (Hexvix®). Il s'agissait d'injecter, soixante minutes avant la résection, 85 mg d'acide hexaminolévulonique dilués dans 50ml de

solvant, soit une concentration de 1,7mg/ml ou encore de 8mmol/L. La cystoscopie était alors ensuite réalisée en lumière blanche et lumière bleue (entre 350 et 450 nm) avec une intensité de 0,25W/cm.

2.4. Anatomopathologie

2.4.1. Paramètres morphologiques classiques.

2.4.1.1. Le stade TNM 2002

Toutes les lames ont été interprétées par le service d'anatomopathologie par des médecins seniors exclusivement. Les lames ont été étudiées en microscopie optique.

En 2002, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a établi la dernière classification Tumor Node Metastasis (TNM) des tumeurs de vessie.

Tableau n° 2 : Classification TNM 2002			
T	Tumeur Primitive		
Tx	Tumeur primitive non évaluable		
T0	Tumeur primitive retrouvée		
Ta	Carcinome papillaire non invasif		
Tis	Carcinome in situ « plan »		
T1	Tumeur envahissant le chorion	pT1a	Tumeur envahissant le chorion superficiel sans atteindre la <i>muscularis mucosae</i> .
		pT1b	Tumeur envahissant le chorion profond au delà de la <i>muscularis mucosae</i> .
T2	Tumeur envahissant la musculature	pT2a	Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
		pT2b	Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	pT3a	Envahissement microscopique
		pT3b	Envahissement extra-vésical macroscopique
T4	Tumeur envahissant une structure péri-vésicale	T4a	Prostate, vagin, ou utérus
		T4b	Paroi pelvienne ou abdominale
N	Ganglions lymphatiques régionaux		
Nx	Ganglions non évaluables		
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale		
N1	Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm		
N2	Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et ≤ 5 cm ou Métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm		
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm		
M	Métastases à distance		
Mx	Métastases non évaluable		
M0	Absence de métastases à distance		
M1	Métastases à distance		

Les tumeurs de vessie sont classées en deux groupes, les Tumeurs de Vessie N'Infiltrant pas le Muscle vésical (TVNIM) et les Tumeurs de Vessie Infiltrant le Muscle vésical (TVIM). Une confusion sémantique existait avant cette classification puisque le terme de tumeur infiltrante

désignait pour les urologues l'infiltration du muscle T2, alors que pour les anatomopathologistes ce terme désignait l'infiltration du chorion T1.

2.4.1.2. Le grade

En 1998, une classification des TVNIM urothéliales a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l' International Society of Urological Pathology (ISUP) et publiée par l' OMS en 2004.

De 1994 à 2004, la classification utilisée était celle de l'OMS 1973. Les deux classifications ont ensuite été utilisées.

Classification OMS 1973	Classification OMS 2004
Grade 1	LMP ou carcinome de bas grade
Grade 2	carcinome de bas grade
Grade 3	carcinome de haut grade

2.4.1.3. L'immuno-marquage

Depuis le début de l'année 2000 le laboratoire a disposé de marqueurs immuno-histochimiques. Deux marqueurs ont été utilisés en pratique courante.

2.4.1.3.1. Un marqueur de prolifération cellulaire : KI 67/MIB-1

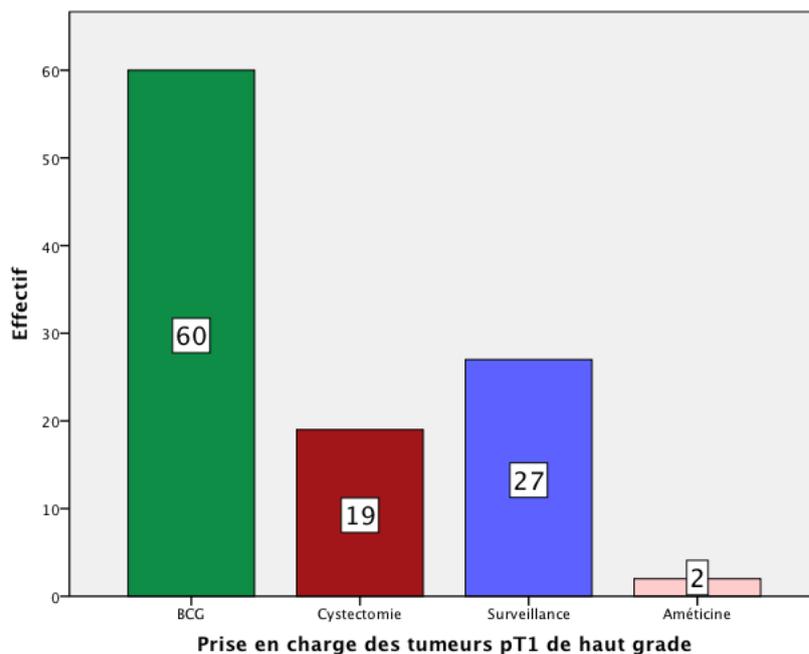
Ki-67/MIB1 est un marqueur immuno-histochimique de l'activité proliférative, témoin de l'«agressivité » biologique de nombreux types tumoraux. Le seuil de positivité défini au CHU de Nantes a été de 20%.

2.4.1.3.2. Un marqueur du cycle cellulaire : p53

Le seuil de positivité de p53 retenu au CHU de Nantes a été de 10 %. Le marquage de p53 a été réalisé sur clone DO-7.

2.5. Prise en charge thérapeutique des patients ayant une tumeur de stade pT1 de haut grade

Parmi les 108 patients, 60 ont été traités par le Bacille de Calmette Guérin (BCGthérapie), 19 par cystectomie, 2 par instillations d'améticine, et 27 ont été surveillés.



Figures 8. Prise en charge thérapeutique des patients de l'étude

2.5.1. Groupe traité par BCG thérapie

60 patients soit 55% des patients ont été traités par BCGthérapie. Le protocole d'instillation a été le protocole SWOG (South Ouest Oncology Group) instauré par Lamm ²³. La grande majorité des patients a reçu un traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst®, plus ou moins suivi, après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines, d'un schéma d'entretien de 3 nouvelles instillations hebdomadaires. Les instillations ont été réalisées après un délai minimum de 3 semaines avec le dernier épisode de résection. Chaque instillation était composée de 81 mg d'Immucyst® (laboratoire Sanofi) reconstituée dans 50ml de sérum physiologique, soit une instillation d'un volume total de 53ml.

2.5.2. Groupe traité par cystectomie

19 patients ont été traités par une cystectomie d'emblée, toutes réalisées par voie ouverte. 17 patients ont eu une dérivation urinaire par une urétérostomie trans-iléale type Bricker. 2 patients ont eu des entérocystoplasties, un selon Studer, l'autre en Z selon Foch.

2.5.3. Groupe des patients traités par RTUV seule et surveillés

27 patients n'ont pas eu de traitement : 2 patients étaient non compliants et ont refusé toute forme de traitement, et 25 n'ont pas eu de traitement du fait de leur âge et/ou de leurs comorbidités.

2.5.4. Groupe traité par Mitomycine C

Du fait d'une contre-indication à l'immunothérapie, deux patients ont reçu un traitement par instillations endo-vésicales de mitomycine C, le premier était transplanté pulmonaire et le second avait une vessie hyperactive dans les suites d'une tétraplégie. Les instillations ont été réalisées avec un délai minimum de 3 semaines après la dernière résection : 40mg d'améticine (laboratoire Sanofi®) dilués dans 40ml de sérum physiologique.

2.6. Suivi

La date des dernières nouvelles a été celle de la dernière consultation en urologie. La durée moyenne de suivi est de 47,8 mois ($\pm 41,2$) dans la population globale, de 60,1 mois ($\pm 61,3$) dans le groupe traité par améticine, de 54,8 mois ($\pm 41,3$) dans le groupe traité par BCG, de 55,7 mois ($\pm 51,9$) dans le groupe traité par cystectomie précoce et de 25,9 mois ($\pm 23,7$) dans le groupe surveillé.

2.7. Survies

Nous avons étudié les survies globale, spécifique, sans récurrence et sans progression. La récurrence a été définie par une récurrence superficielle de la tumeur ou par une récurrence locale en cas de cystectomie. La progression a été définie par l'envahissement secondaire de la musculature vésicale.

2.8. Analyse statistique

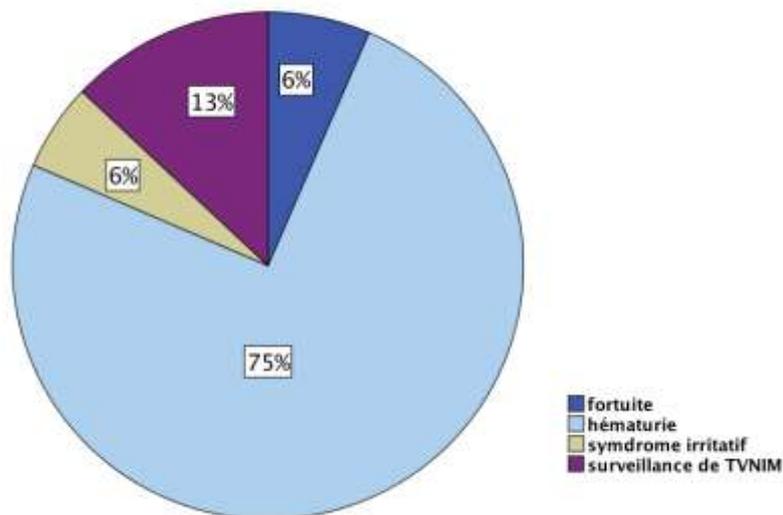
Les données cliniques ont été relevées sur le logiciel Excel®. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.18 IBM®. Les comparaisons de moyennes de caractère quantitatif, en cas d'effectifs supérieurs à 30 ont été réalisées après vérification de l'égalité de variances selon des tests de Student, et en cas d'effectifs inférieurs à 30 selon des tests de Mann et Whitney. Les comparaisons de moyennes de caractère qualitatif en cas d'effectifs supérieurs à 30 ont été réalisées selon des tests de Chi deux, et en cas d'effectifs inférieurs à 30 selon des tests de Fisher. Les analyses de survies ont été réalisées selon des courbes de Kaplan Meier, la comparaison des survies a été réalisée par des tests du log rank pour les analyses univariées et des tests de régression de Cox pour les analyses multivariées.

3. RESULTATS :

3.1. Mode de découverte

La majorité des tumeurs a été révélée lors d'une hématurie macroscopique (75%), les autres ont été découvertes dans le cadre de la surveillance de TVNIM (13%), de façon fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie (6%), et dans le cadre du bilan d'un syndrome irritatif.

Mode de découverte de la TVNIM de haut grade



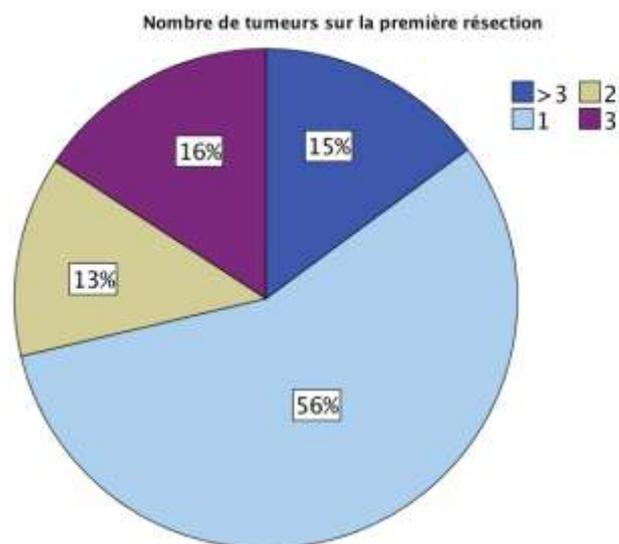
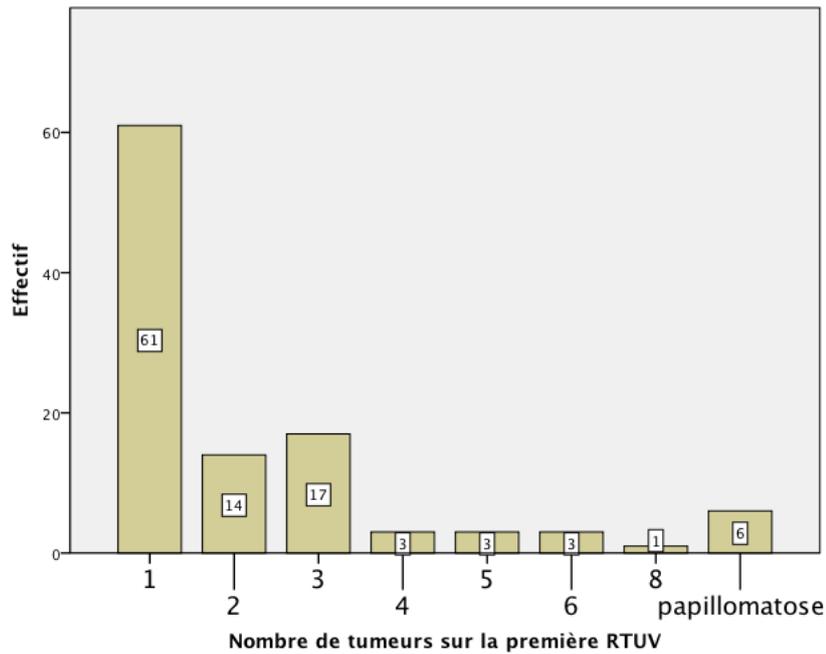
Figures 9. Mode de découverte de la tumeur de stade p T1 de haut grade dans la population globale

3.2. Données per-opératoires

3.2.1. Première résection n=108

3.2.1.1. Nombre de tumeurs sur la première résection

La majorité (56%) des tumeurs était unifocale.



Figures 10 et 11. Nombre de tumeurs sur la première RTUV

3.2.1.2. Localisation tumorale

Plus de la moitié (56%) des tumeurs (tumeur principale en cas de multifocalité) était implantée sur les faces latérales de la vessie, 10% au niveau du trigone, 7% sur la face antérieure, 6% au dôme ou sur l'arrière fond, et 3 % dans l'urètre prostatique.

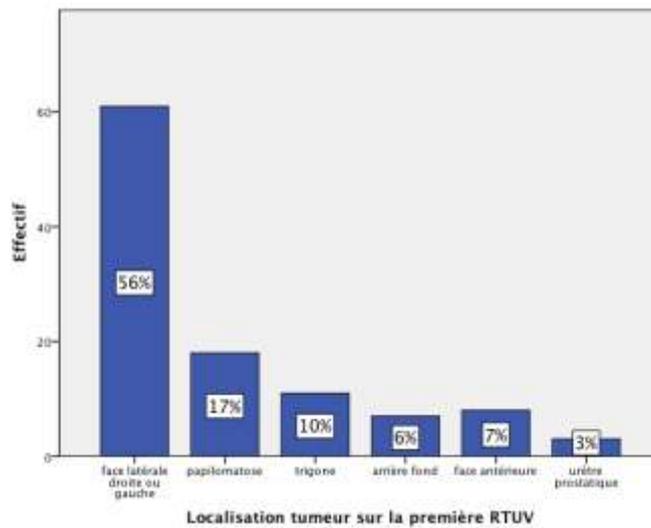


Figure 12. Localisation de la tumeur principale sur la première RTUV

3.2.1.3. Taille tumorale de la tumeur principale sur la première résection

La majorité (72%) des tumeurs mesurait moins de 3 cm.

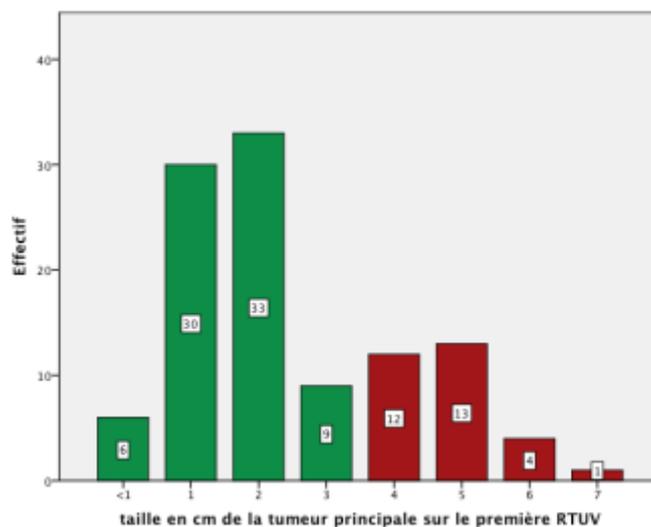


Figure 13. Taille de la tumeur principale sur la première RTUV

3.2.2. Deuxième résection n=78

Une deuxième résection a été réalisée dans 72% des cas. Le délai moyen entre les deux résections est de 1,9 mois \pm 1,2.

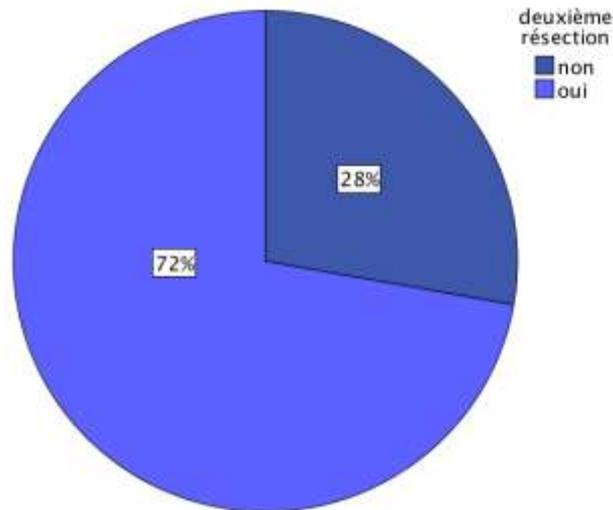


Figure 14. Réalisation d'une seconde RTUV

3.3. Résultats anatomopathologiques

3.3.1. Première RTUV n=108

3.3.1.1. Multifocalité tumorale

56% des tumeurs ont été multifocales sur la première résection, mais seules 31% de ces tumeurs multifocales ont été en fait de stade pT1 de haut grade sur l'analyse anatomopathologique. Dans cette étude nous avons différencié le caractère multifocal tumoral visible en endoscopie de la multifocalité du stade pT1 de haut grade prouvée histologiquement.

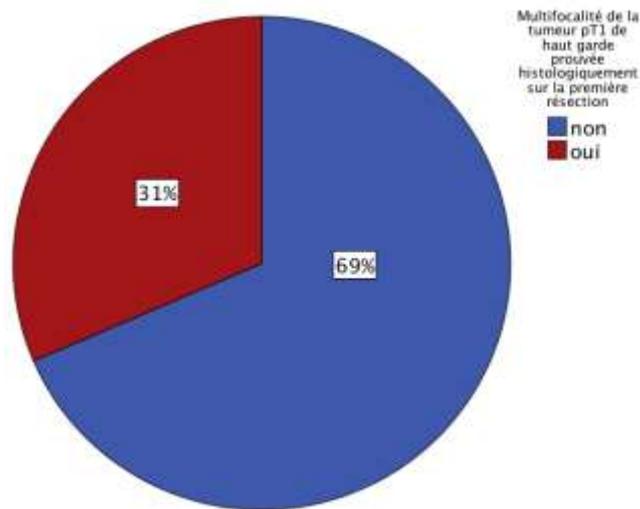


Figure 15. Multifocalité de la tumeur de stade pT1 de haut grade prouvée histologiquement sur la première RTUV.

3.3.1.2. pTNM (TNM 2002) de la première RTUV

Sur les 108 patients, 64% des produits de la première RTUV ont été classés pT1a (invasion de chorion superficiel en dedans de la *muscularis mucosae*), 36 % envahissaient le chorion profond et étaient ainsi classés pT1b. Lorsque les compte-rendus anatomopathologiques ne différenciaient pas les stades pT1a des pT1b, nous avons considéré une atteinte du chorion décrite comme superficielle comme stade pT1a, et comme pT1b une atteinte du chorion profond.

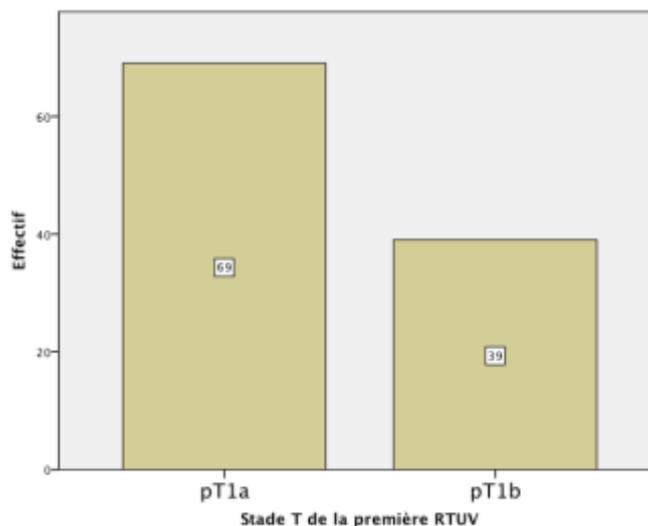


Figure 16. Stade pT1 (pT1a/pT1b) sur la première RTUV

3.3.1.3. Présence de la musculature

La présence de musculature, impérative à la stadification des tumeurs de vessie, était vue dans 91 % des cas. Il n'y a pas eu de différence significative en fonction de l'expérience de l'opérateur ($p=0,352$), la musculature a été retrouvée dans 89% des cas pour les urologues seniors, et dans 94% pour les Chefs de Cliniques Assistants CCA.

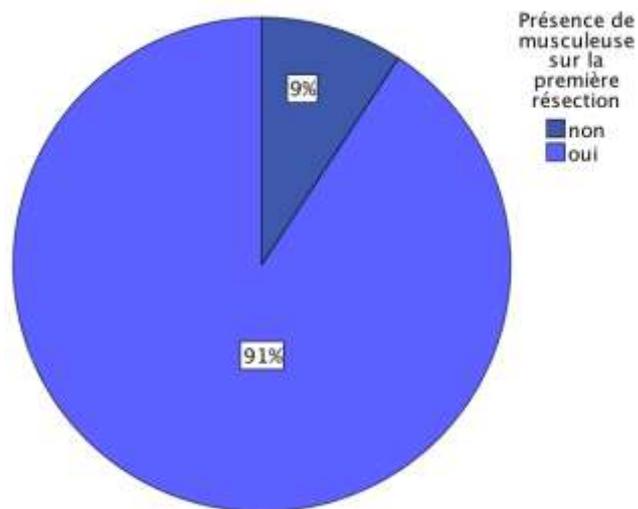
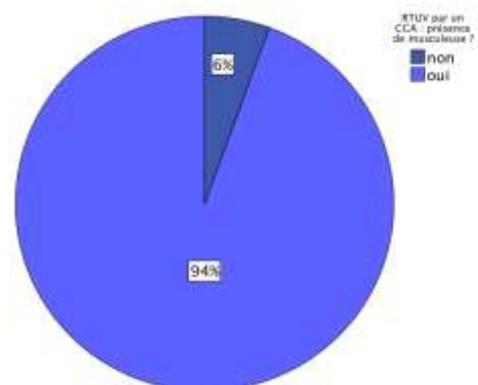
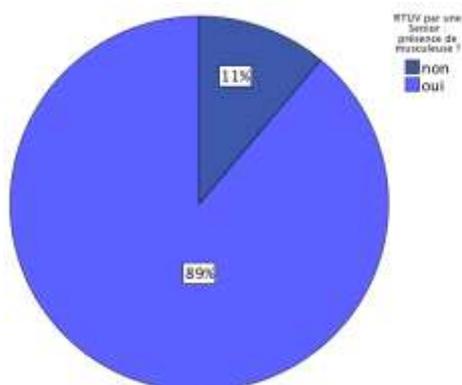


Figure 17. Présence de musculature sur la première RTUV.



Figures 18 et 19. Présence de musculature sur la première RTUV selon l'opérateur : Senior ou CCA.

3.3.1.4. Carcinome In Situ CIS

Du carcinome in situ a été mis en évidence dans 23% des cas.

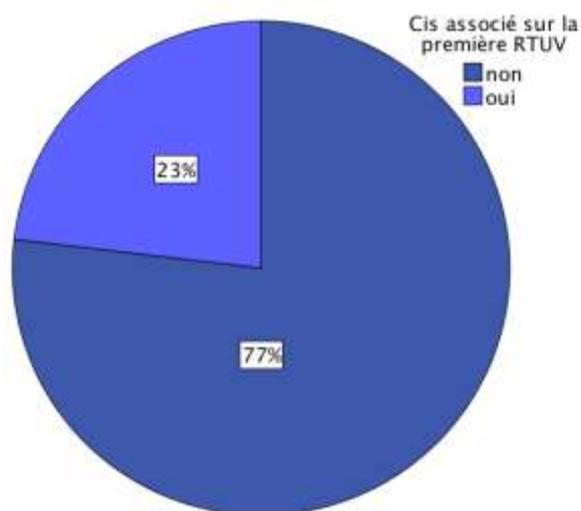


Figure 20. Présence de Carcinome In Situ sur la première RTUV.

3.3.1.5. Emboles tumoraux intra-vasculaires

Des emboles tumoraux intra-vasculaires ont été mis en évidence dans 42% des cas. On a considéré comme emboles tumoraux intra-vasculaires l'invasion tumorale des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques.

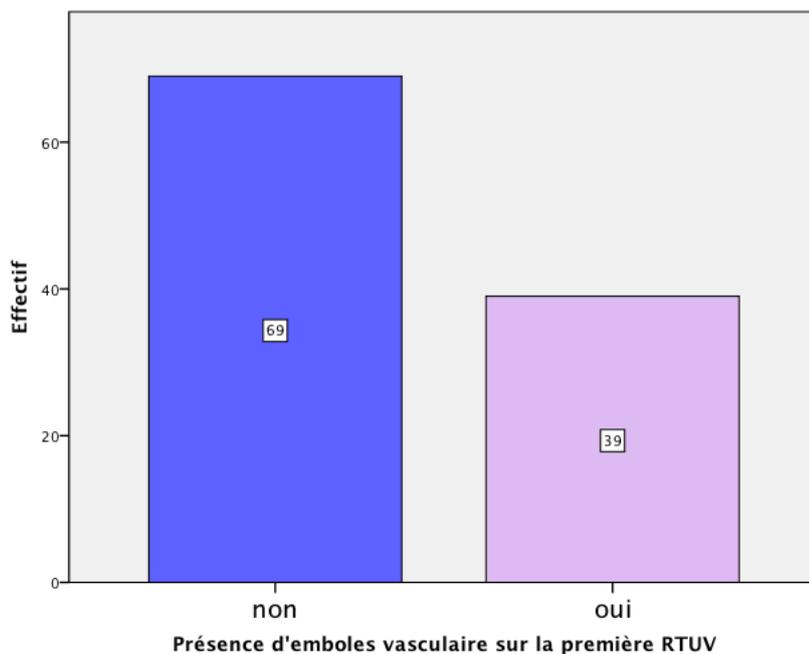


Figure 21. Présence d'emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV.

3.3.1.6. Immuno-marquage

3.3.1.6.1. p53

La surexpression de p53 a été recherchée chez 36 patients, elle dépassait le seuil de positivité a été dépassé dans 80% des cas. L'expression de p53 est représentée sur le graphique suivant.

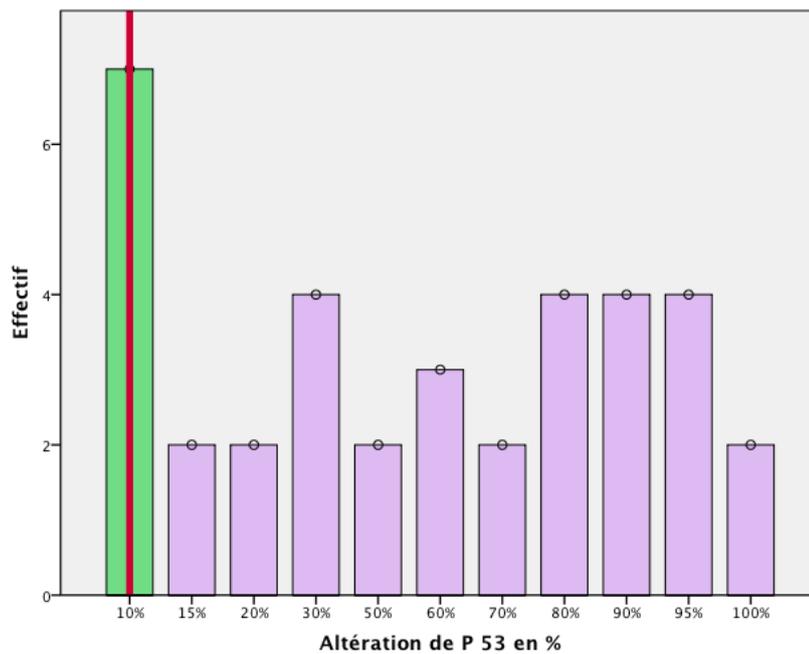


Figure 22. Altération de la p53 sur la première RTUV.

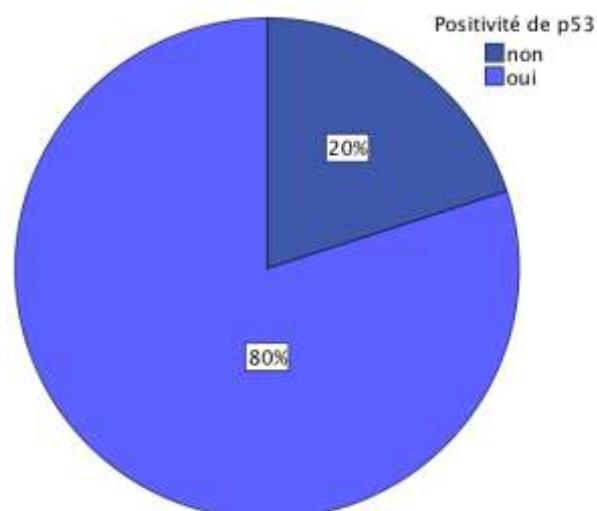


Figure 23. Positivité de p53 sur la première RTUV (seuil de 10%).

3.3.1.6.2. KI 67/MIB-1

La surexpression du marqueur de prolifération cellulaire KI 67/MIB-1, a été considérée positive (valeurs de plus de 20%) dans la grande majorité des cas (93%).

L'expression de KI 67/MIB-1 a été recherchée chez 40 patients, elle est représentée sur le graphique suivant.

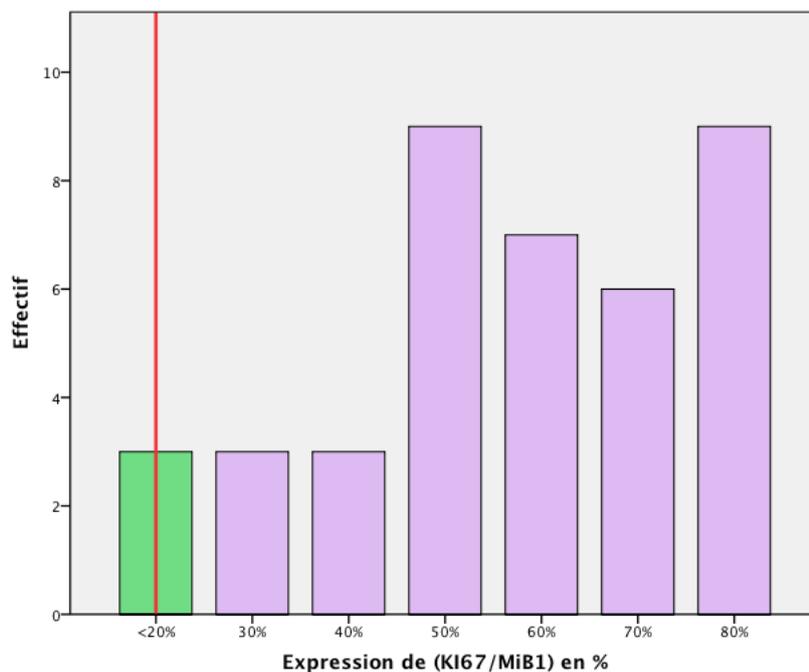


Figure 24. Expression de Ki67/Mib1 sur la première RTUV.

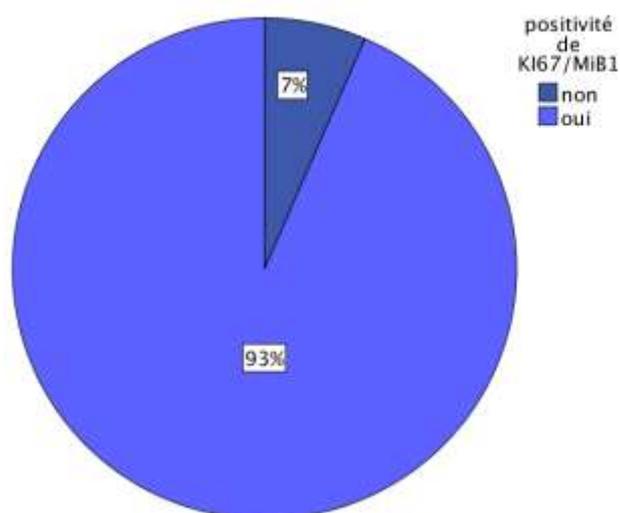


Figure 25. Positivité de Ki67Mib1 sur la première RTUV.

3.3.2. Deuxième RTUV n=78

Une deuxième résection a été réalisée dans 78 (72%) cas. La musculature a été vue dans 77 (99%) cas. Il persistait une tumeur résiduelle dans 40 (51%) cas, cette tumeur était de bas grade dans 5 (6%) cas. La deuxième résection a permis de re-stadifier 6 (8%) des patients classés initialement pT1 en pT2 ou pT3. Parmi les 10 cas où la musculature n'était pas vue sur la première RTUV, 7 ont eu une seconde RTUV, permettant ainsi de mettre en évidence une TVIM dans 3 des cas. Du CIS a été retrouvé dans 16 (21%) cas.

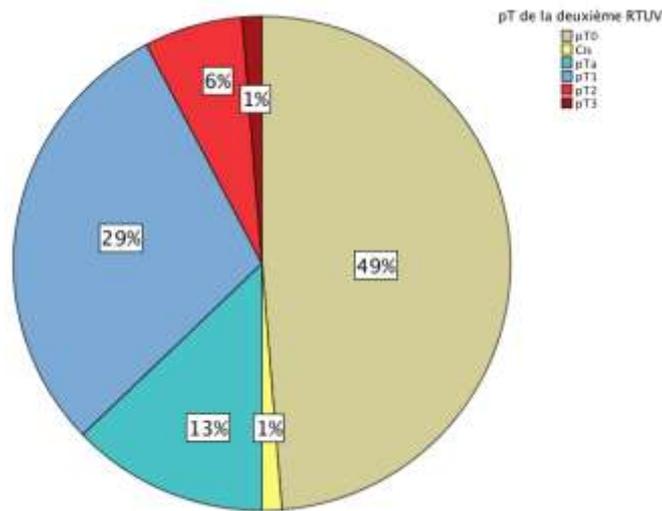


Figure 26. Stade pT de la deuxième RTUV.

Tableau n° 4 : Résultats anatomopathologiques de la seconde résection			
Deuxième résection n = 78	T0 n = 38		
	Tumeur résiduelle n = 40	TVNIM n = 34	CIS n= 1
			pTa n= 10
			pT1 n= 23
		TVIM n = 6	pT2 n= 5
		pT3 n= 1	

Il n'y a pas eu de différence significative ($p=0,352$) de qualité de résection entre les CCA et les seniors ; la musculéuse a été vue dans 94% des cas dans le bras CCA pour 88 % dans le bras senior ; il n'y a pas eu de tumeur résiduelle dans 55% des cas dans le bras CCA contre 49% dans le groupe senior ($p=0,603$).

Tableau n° 5 : Résultats anatomopathologiques en fonction de l'opérateur				
Opérateur	Première RTUV	Deuxième RTUV		
CCA	Musculéuse vue : 94%	T0 : 55%		
		Tumeur résiduelle : 45%	CIS	5%
			pTa	25%
			T1	50%
≥T2	20%			
Senior	Musculéuse vue : 88%	T0 : 49%		
		Tumeur résiduelle : 51%	CIS	0%
			pTa	25%
			T1	63%
≥T2	12%			

3.4. Cystectomies

3.4.1. Données opératoires

3.4.1.1. Cystectomies précoces n=19

Le groupe traité par cystectomie précoce a comporté 19 patients.

3.4.1.1.1. Indications de cystectomie précoce

Tableau n° 6 : Indications de cystectomie précoce n=19	
Tumeur infiltrant le muscle	6
Tumeur résiduelle sur la seconde RTUV	8
CIS pan vésical	1
Adénocarcinome de prostate associé	1
Multifocalité (papillomatose)	1
Syndrome irritatif majeur	1
Rupture vésicale lors de la première résection : conversion pour cystectomie d'hémostase	1

3.4.1.1.2. Délai de cystectomie précoce

Les 19 cystectomies précoces ont été réalisées dans un délai moyen de 3,7 mois \pm 3,1 avec la première RTUV portant le diagnostic de TVNIM. La majorité des cystectomie précoces a été fait dans les 3 mois (58%).

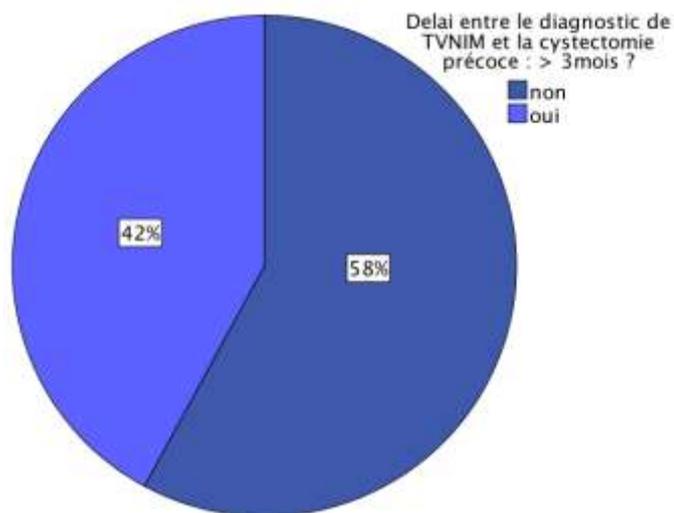


Figure 27. Délai entre le diagnostic de stade pT1 de haut grade et la réalisation de la cystectomie précoce

3.4.1.2. Cystectomies différées n=11

11(18%) des patients du groupe BCG ont eu une cystectomie différée de rattrapage

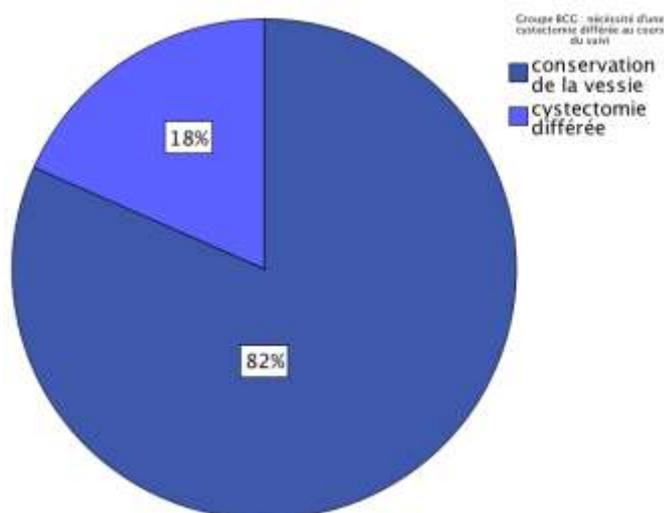


Figure 28. Réalisation d'une cystectomie différée dans le groupe BCG

Récidive n=7	CIS	1
	pTa de bas grade	0
	pTa de haut grade	2
	pT1 de bas grade	0
	pT1 de haut grade	4
Progression n=3	pT2	1
	pT3	2
	pT4	0
Complications du BCG n=1	Vessie rétractile	1

3.4.2. Données anatomopathologiques

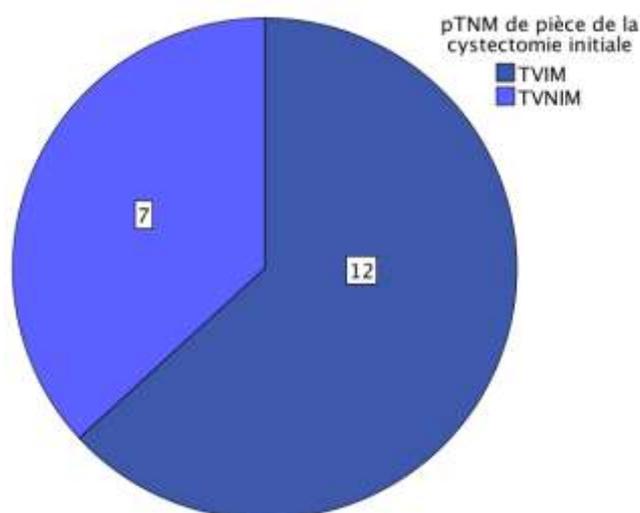
3.4.2.1. Cystectomie précoce n=19

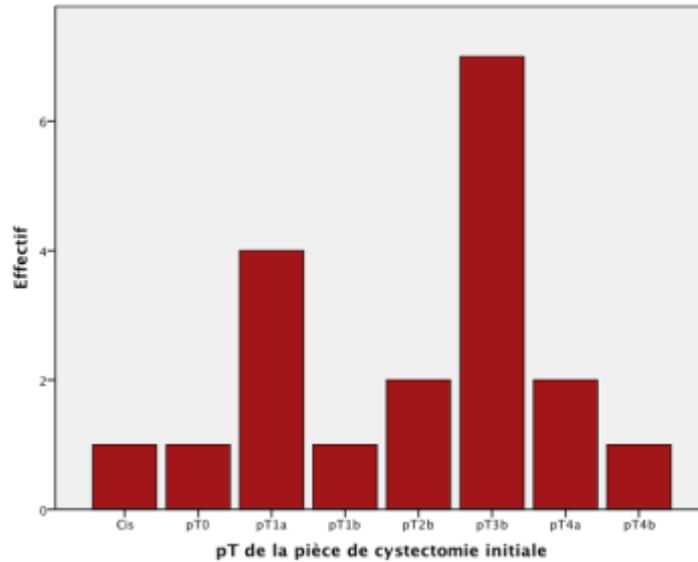
3.4.2.1.1. Stade pTNM

3.4.2.1.1.1. Stade tumoral

L'analyse anatomopathologique des pièces de cystectomies a retrouvé 12 TVIM sur 19 (63%). Parmi ces 12 tumeurs, 6 étaient déjà connues comme TVIM sur la seconde RTUV, pour les 6 autres le diagnostic de TVIM n'a été posé que lors de l'analyse de la pièce. Sur les 6 diagnostics de TVIM sur pièce de cystectomie, 5 (31%) ont été portés chez des patients ayant eu deux résections comportant de la musculuse.

Une seule pièce était de stade pT0, et une autre n'a montré que du CIS seul.





Figures 29 et 30. Stade pT des pièces de cystectomie précoce.

3.4.2.1.1.2. Stade ganglionnaire

32% des patients étaient métastatiques sur le plan ganglionnaire (pN+), 11% pN1 et 21% pN2.

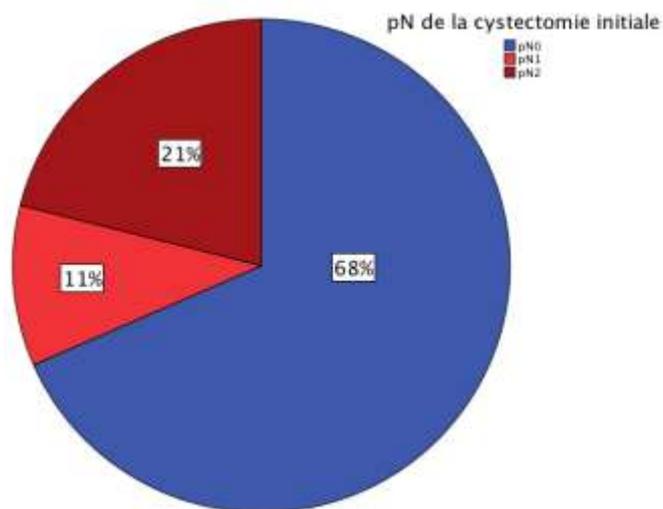


Figure 31. Stade pN des pièces de cystectomie précoce.

3.4.2.1.2. Présence de Carcinome In situ

Du CIS a été retrouvé sur 7 pièces de cystectomie. 4 patients avaient déjà du CIS sur la première RTUV, 2 cas de diagnostic de CIS n'ont été portés que sur la pièce de cystectomie.

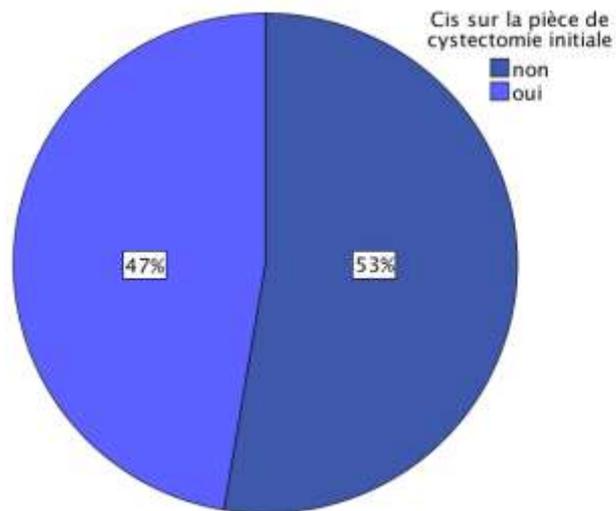


Figure 32. Présence de CIS sur les pièces de cystectomie précoce.

3.4.2.1.3. Grade tumoral

95 % des pièces comportaient du haut grade.

3.4.2.2. Cystectomies différées n=11

3.4.2.2.1. Stade pTNM

3.4.2.2.1.1. Stade tumoral

L'analyse des pièces de cystectomies différées a retrouvé 86% de TVIM, dont 36% de pT4.

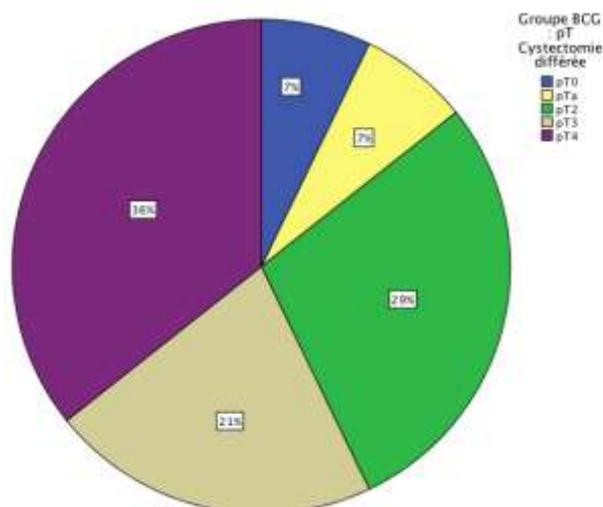


Figure 35. Stade pT sur les pièces de cystectomie différée

3.4.2.2.1.2. Stade ganglionnaire

64% des patients étaient métastatiques sur le plan ganglionnaire (pN+), 43% pN1 et 14% pN2, et 7% pN3.

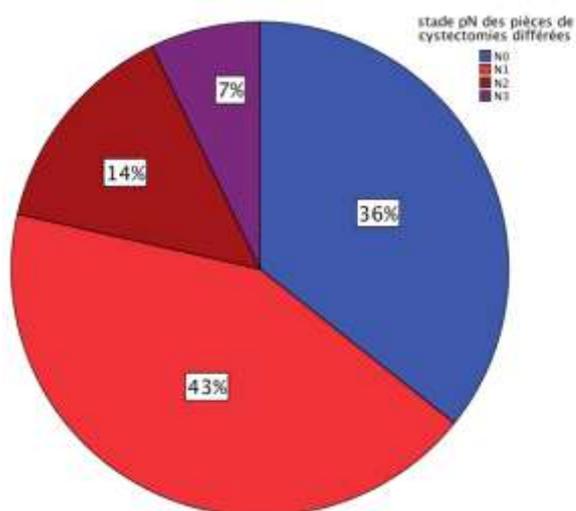


Figure 36. Stade pN des pièces de cystectomie différée.

3.4.2.2.2. Présence de Carcinome In situ

Du CIS a été retrouvé dans 55% des pièces de cystectomie différées.

3.4.2.2.3. Grade tumoral

97 % des pièces comportaient du haut grade.

3.5. Survie de la population générale n=108

3.5.1. Survie globale

Le délai moyen de survie globale dans la population globale est de 47,8 mois \pm 41,6mois.

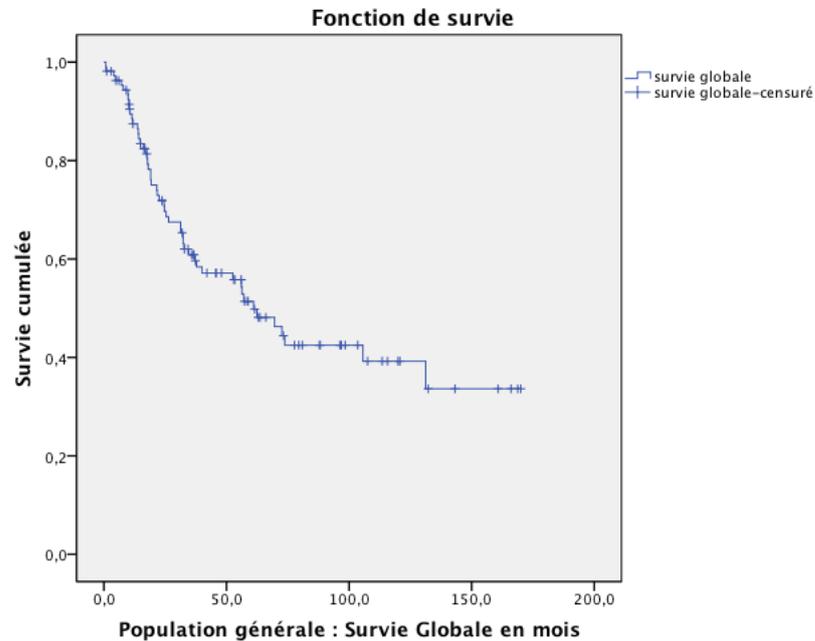


Figure 37. Survie globale de la population générale en mois

3.5.2. Survie spécifique

Le délai moyen de survie spécifique dans la population globale est de 50,6 mois \pm 41,4mois.

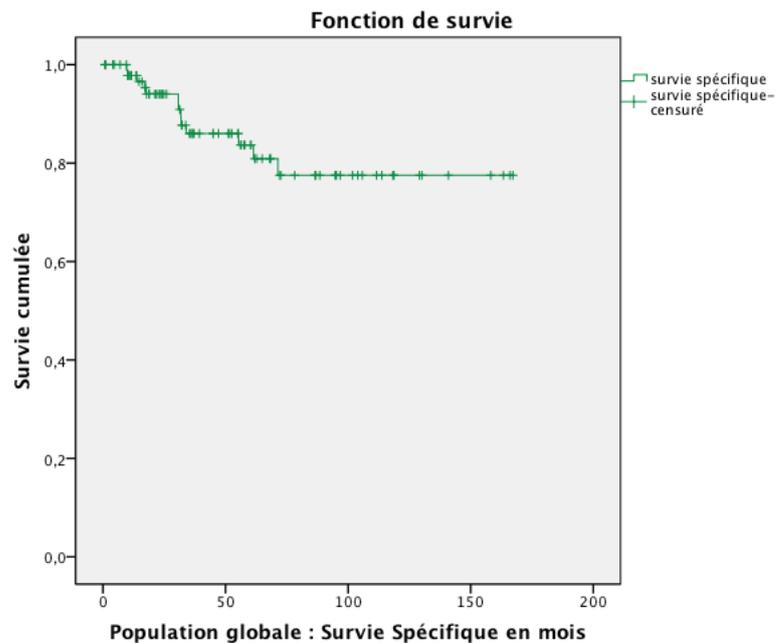


Figure 38. Survie spécifique de la population générale en mois

3.5.3. Survie sans récurrence

Le délai moyen de sans récurrence dans la population globale est de 32,0 mois \pm 35,7mois.

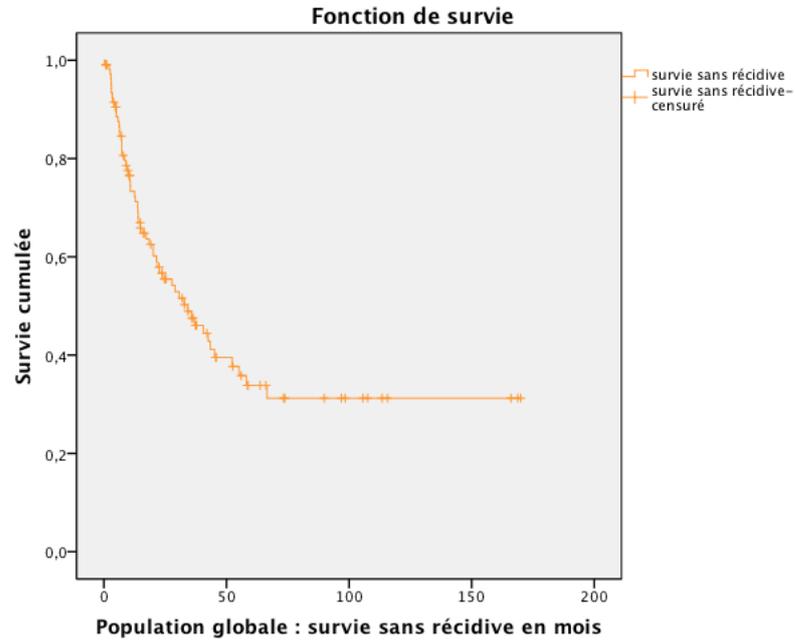


Figure 39. Survie sans récurrence de la population générale en mois

3.5.4. Survie sans progression

Le délai moyen de survie sans progression dans la population globale est de 45,4 mois \pm 42,4mois.

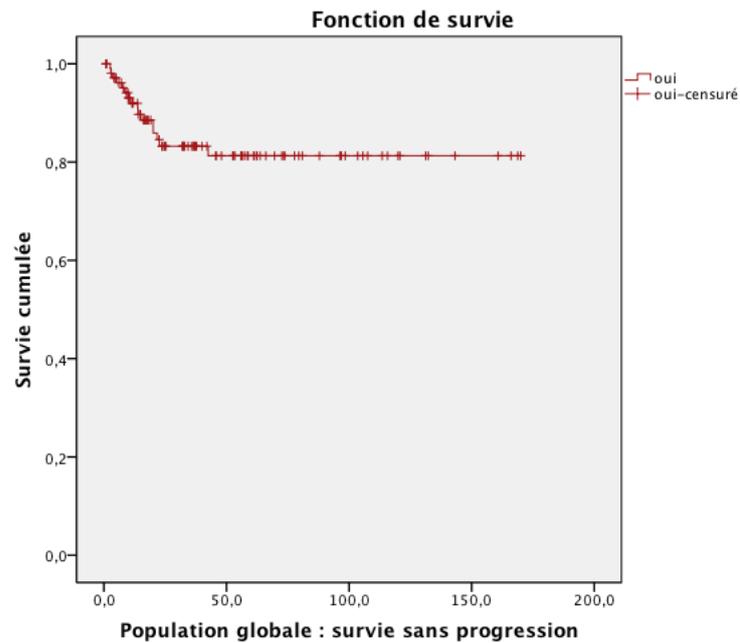


Figure 40. Survie sans progression de la population générale en mois

3.6. Survie en fonction de la prise en charge thérapeutique.

Trois groupes de patients ont été constitués, un traité par BCGthérapie, un par cystectomie précoce et un par RTUV seule suivie d'une surveillance. Nous avons exclu de l'étude les 2 patients traités par améticine.

3.6.1. Caractéristiques des patients des groupes traités par BCGthérapie, cystectomie précoce et surveillance simple

Tableau n° 8 : *Caractéristiques des patients des groupes BCG, cystectomie, et surveillance*

	Population globale n =108	BCG n =60	Cystectomie précoce n=19	Surveillance n=27
Age moyen	69,1ans ± 13.1	65.6 ans ± 11.1	66.5 ans ± 10.5	79.9 ans ±9.8
Sexe	H = 81%	H = 88%	H = 79%	H = 81%
	F = 19%	F = 12%	F = 21%	F =19%
BMI moyen	24. 8	26.4	25.0	21.2
Score ASA >2	44%	40%	47%	77%
ATCD de TVNIM de bas grade pré RTUV	19%	18%	20%	22%
ATCD de CIS pré RTUV	16%	18%	15%	22%
Opérateur de la première RTUV	CCA : 33%	CCA : 35%	CCA : 35%	CCA : 29%
	Senior : 67%	Senior : 65%	Senior : 65%	Senior : 61%
Tabagisme	81%	89%	75%	66%
Hexvix + sur la première RTUV	11%	14%	5%	14%
Multifocalité tumorale	44%	47%	30%	51%
Multifocalité du pT1 de haut grade	31%	29%	30%	37%
Taille tumorale >3cm	28%	24%	45%	22%
Muscleuse vue sur la première RTUV	91%	89%	85%	88%
Sous type de pT1 sur la première RTUV	pT1a = 64%	pT1a = 61%	pT1a = 55%	pT1a= 88%
	pT1b = 36%	pT1b = 39%	pT1b = 45%	pT1b= 22%
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	39%	29%	50%	41%
CIS sur la première RTUV	23%	26%	25%	14%
Positivité de p 53 sur la première RTUV	20%	33%	25%	18%
Positivité de MIB1 sur la première RTUV	36%	42%	40%	26%
Réalisation d'une deuxième RTUV	72%	81%	65%	51%
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	51%	34%	60%	26%

3.6.2. Suivi des différents groupes

Tableau n° 9 : Evolution de la population globale et des 3 groupes				
	Population globale n=108	Groupe BCG n=60	Groupe cystectomie n=19	Groupe surveillance n=27
Récidive	58 (54%)	35 (58%)	6 (32%)	15 (56%)
Progression	16 (15%)	12 (20%)	/	5 (18%)
Décès	52 (48%)	21 (35%)	11 (58%)	20 (74%)
Décès spécifiques	13 (12%)	9 (15%)	4 (21%)	18 (67%)

3.6.3. Analyse des survies

3.6.3.1. Survie globale

Le délai moyen de survie globale a été de $41,3 \pm 40$ mois dans le groupe BCG, de $55,5 \pm 51,9$ mois dans le groupe cystectomie, et de $25,9 \pm 22,9$ mois dans le groupe surveillance. Cette différence de survie globale a été significative ($p=0,001$ en analyse univariée, et $p= 0,0001$ en analyse multivariée).

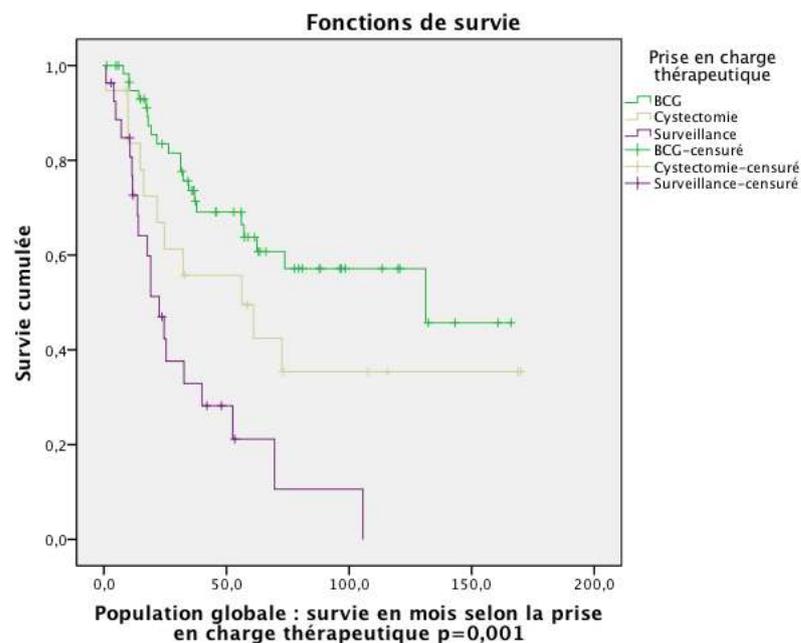


Figure 36. Survie globale selon la prise en charge thérapeutique.

3.6.3.2. Survie spécifique

Le délai moyen de survie spécifique a été de $57,5 \pm 40,4$ mois dans le groupe BCG, de $59,7 \pm 51,7$ mois dans le groupe cystectomie, et de $26,4 \pm 23,4$ mois dans le groupe surveillance. Il n'y avait pas différence significative entre les groupes ($p = 0,382$).

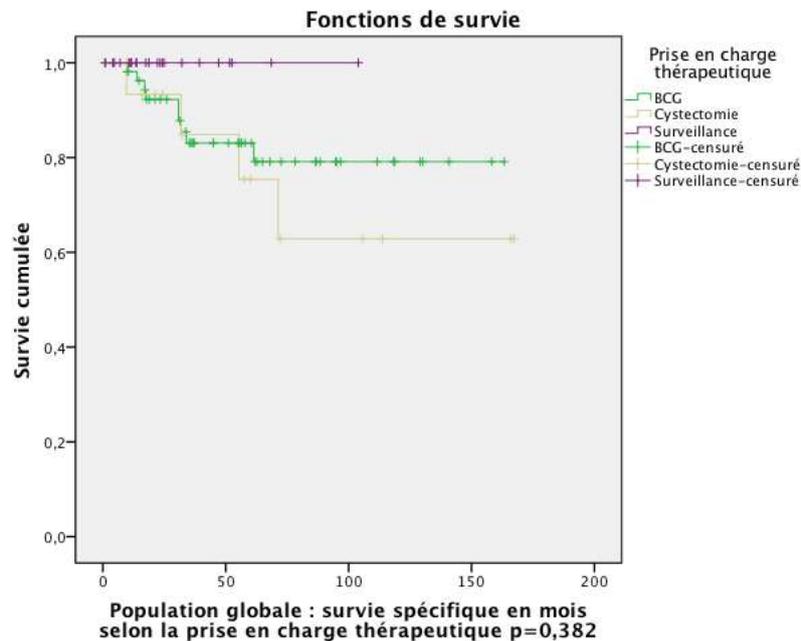


Figure 37. Survie spécifique selon la prise en charge thérapeutique.

3.6.3.3. Survie sans récurrence

Le délai moyen de survie sans récurrence a été de $32,9 \pm 32,0$ mois dans le groupe BCG, de $52,6 \pm 52,1$ mois dans le groupe cystectomie, et de $17,9 \pm 21,9$ mois dans le groupe surveillance. Il existait une différence significative entre les groupes ($p = 0,019$).

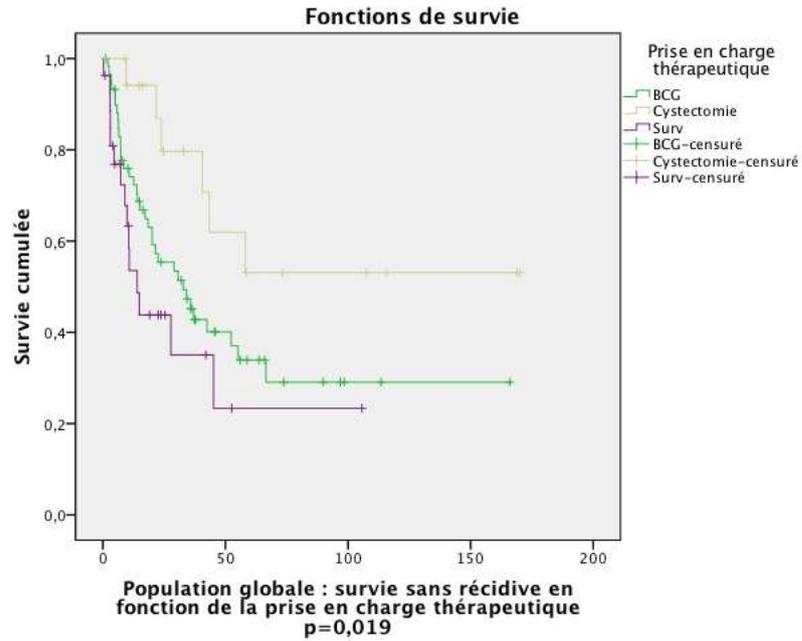


Figure 38. Survie sans récurrence selon la prise en charge thérapeutique.

3.6.3.4. Survie sans progression

Nous n'avons pas étudié la survie sans progression dans le groupe cystectomie. Le délai moyen de survie sans progression a été de $50,8 \pm 43,0$ mois dans le groupe BCG, de $25,1 \pm 22,4$ mois dans le groupe surveillance. Il n'a pas existé de différence significative entre les groupes ($p = 0,502$).

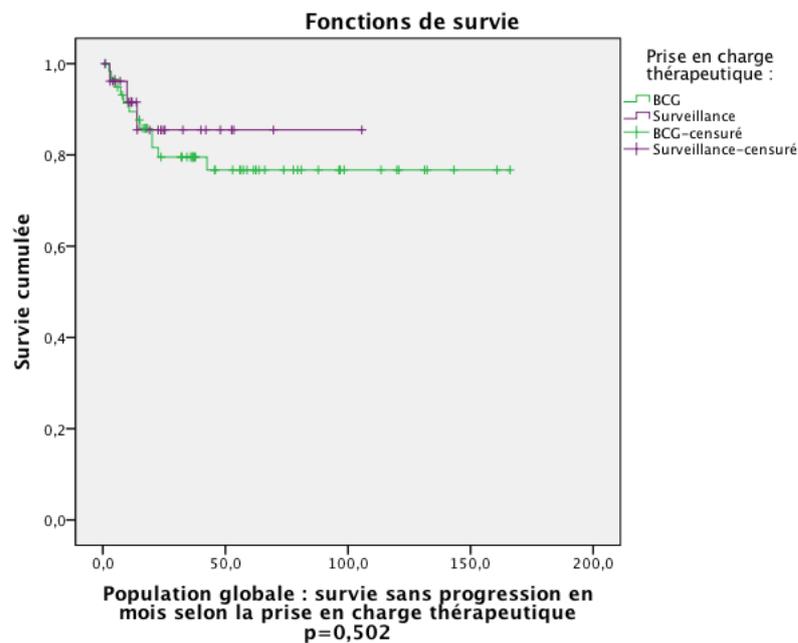


Figure 39. Survie sans progression selon la prise en charge thérapeutique.

Tableau n°10 : Survie des patients de la population générales et des 3 groupes.					
	Population globale	BCG	Cystectomie précoce	Surveillance	p value (log rank)
n =	108	60	19	27	
Survie globale	47,8mois	41,3 mois	55,5 mois	25,9 mois	0,001
Survie spécifique	50,6 mois	57,5 mois	59,7 mois	26,4 mois	0,382
Survie sans récurrence	32,0 mois	32,9 mois	52,6 mois	17,9 mois	0,019
Survie sans progression	45,4 mois	50,8 mois	/	25,1 mois	0,502

3.7. Facteurs pronostics de survie dans la population globale.

3.7.1. Facteurs pronostics des survies globale, spécifique, sans récurrence, et sans progression dans la population globale

3.7.1.1. Sexe

Le sexe est un facteur qui n'a influencé ni la survie globale ($p=0,283$), ni la survie spécifique ($p=0,149$), ni la survie sans récurrence ($0,779$), ni la survie sans progression ($0,614$).

3.7.1.2. Age

L'âge moyen de la population globale de l'étude a été de 69 ans avec une médiane à 70 ans, raison pour laquelle nous avons établi deux groupes de patients, un dont l'âge a été de 70 ans ou moins et l'autre de plus de 70 ans. L'âge a été un facteur influençant la survie globale ($p=0,047$: analyse univariée ; $p= 0,001$: analyse multivariée), mais pas la survie spécifique ($p=0,198$), ni la survie sans récurrence ($0,474$), ni la survie sans progression ($0,883$).

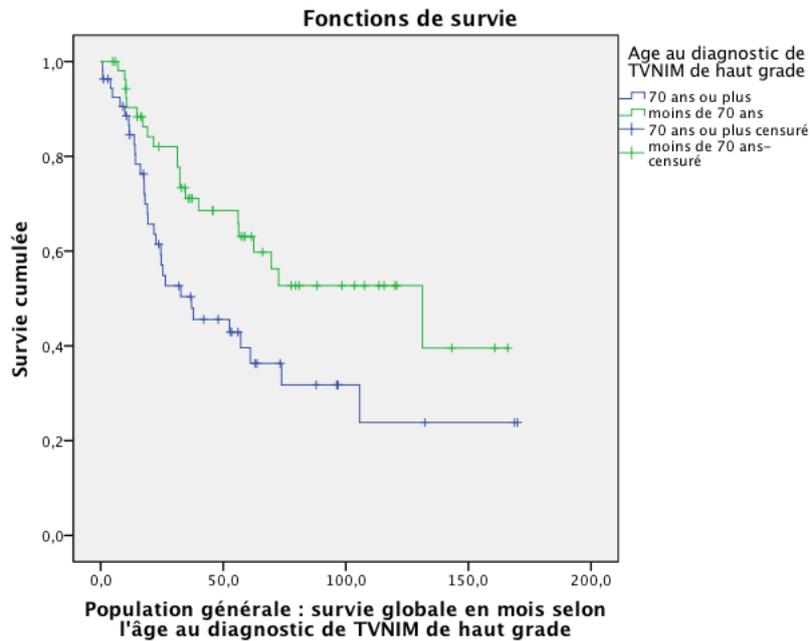


Figure 40. Survie globale dans la population globale selon l'âge au diagnostic.

3.7.1.3. Antécédent de TVNIM

20% des patients présentaient un antécédent de TVNIM de bas grade. Cet antécédent n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,283$), ni la survie spécifique ($p=0,080$), ni la survie sans récurrence ($0,817$), ni la survie sans progression ($0,792$).

3.7.1.4. Antécédent de CIS

19% des patients présentaient un antécédent de CIS isolé. Cet antécédent n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,482$), ni la survie spécifique ($p=0,101$), ni la survie sans récurrence ($0,898$), ni la survie sans progression ($0,887$).

3.7.1.5. Tabagisme

Plus de 81% des patients de la population étudiée étaient tabagiques. Le tabac n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,619$), ni la survie spécifique ($p=0,469$), ni la survie sans récurrence ($0,878$), ni la survie sans progression ($0,063$). A l'observation de la courbe de Kaplan Meier, il a semblé cependant avoir une tendance sur la survie sans progression.

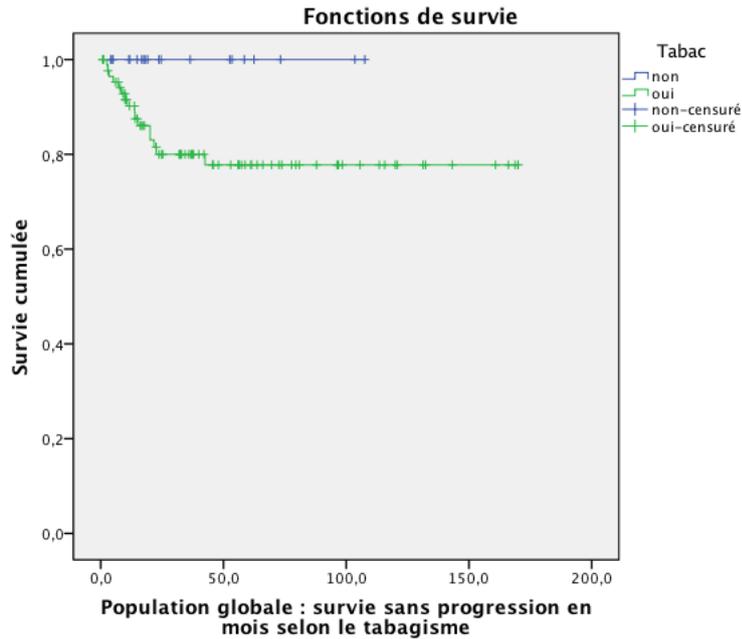


Figure 41. Survie sans progression dans la population globale selon tabagisme.

3.7.1.6. Mode de découverte : hématurie au diagnostic

75 % des patients ont présenté une hématurie lors du diagnostic de la TVNIM de haut grade, ce symptôme n'a influencé ni la survie globale ($p=0,298$), ni la survie spécifique ($p=0,329$), ni la survie sans récurrence ($0,934$), ni la survie sans progression ($0,706$).

3.7.1.7. L'opérateur de la première résection trans-urétrale de vessie

L'opérateur de la première RTUV n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,924$), ni la survie spécifique ($p=0,575$), ni la survie sans récurrence ($0,194$), ni la survie sans progression ($0,214$).

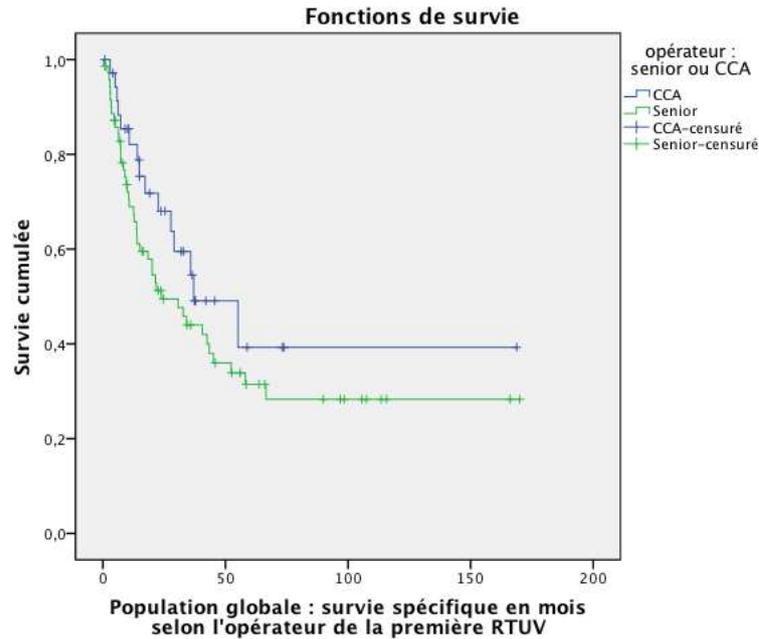


Figure 42. Survie sans progression dans la population globale selon l'opérateur de la première RTUV.

3.7.1.8. Multifocalité tumorale sur la première résection

Dans 46% des cas on a observé une multifocalité tumorale lors de la première résection, le caractère multifocal (tous types de tumeurs confondus) n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,451$), ni la survie spécifique ($p=0,680$), ni la survie sans récidive ($0,570$), ni la survie sans progression ($0,797$).

3.7.1.9. Multifocalité de la tumeur de stade pT1 de haut grade sur la première résection

Dans 31% des cas on a observé une multifocalité prouvée histologiquement de la TVNIM de haut grade lors de la première résection, ce caractère multifocal des TVNIM de haut grade n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,227$), ni la survie spécifique ($p=0,401$), ni la survie sans récidive ($p=0,165$), ni la survie sans progression ($p=0,978$).

3.7.1.10. Taille tumorale

Dans 28% des cas, la taille de la plus volumineuse des tumeurs réséquées dépassait 3 cm. La taille tumorale n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,642$), ni la survie spécifique ($p=0,422$), ni la survie sans récurrence ($0,281$), ni la survie sans progression ($0,519$).

3.7.1.11. L'utilisation de la fluorescence pour la première résection

L'utilisation de la fluorescence a été possible chez 14% des patients lors de la première RTUV. La résection sous PDD n'est pas apparue comme un facteur significatif influençant la survie globale ($p=0,642$), ni la survie spécifique ($p=0,422$), ni la survie sans récurrence ($0,095$), ni la survie sans progression ($0,494$).

3.7.1.12. L'envahissement du chorion profond : sous-stadification du stade pT1 (pT1a/pT1b)

64% des produits de la première RTUV étaient du pT1a, 36 % étaient de pT1b, et envahissaient ainsi le chorion profond. L'invasion du chorion profond (pT1b) n'a influencé significativement la survie globale ($p=0,194$), ni la survie sans récurrence ($p=0,999$) ni la survie sans progression, ce facteur a diminué cependant la survie spécifique ($p=0,011$).

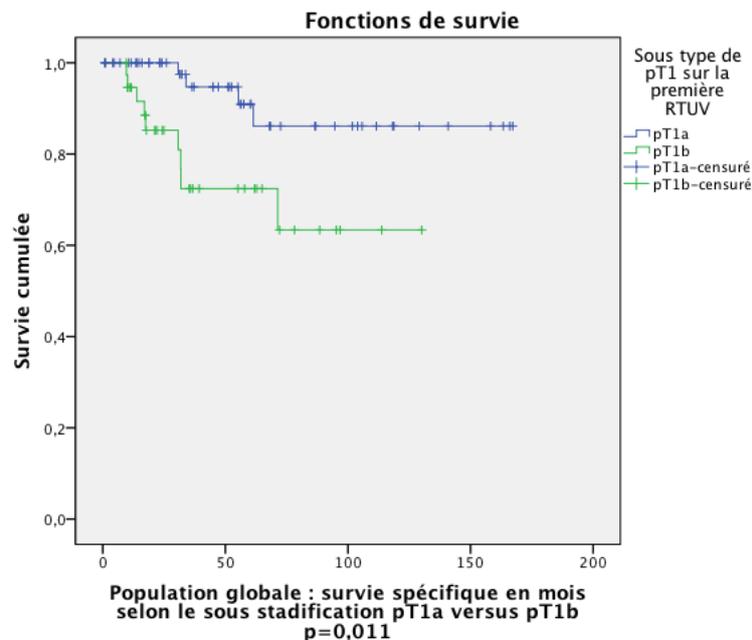


Figure 43. Survie spécifique dans la population globale selon la sous stadification du stade pT1 (pT1a/pT1b).

3.7.1.13. Présence de musculéuse sur le produit de la première RTUV

Dans 9 %, des cas la musculéuse n'a pas été vue sur le produit de la première RTUV. Le fait de ne pas avoir de musculéuse n'a influencé ni la survie globale ($p=0,674$), ni la survie spécifique ($p=0,947$), ni la survie sans progression ($p=0,651$), mais a influencé significativement en analyse univariée ($p=0,015$) comme en analyse multivariée ($p=0,042$) la survie sans récidive.

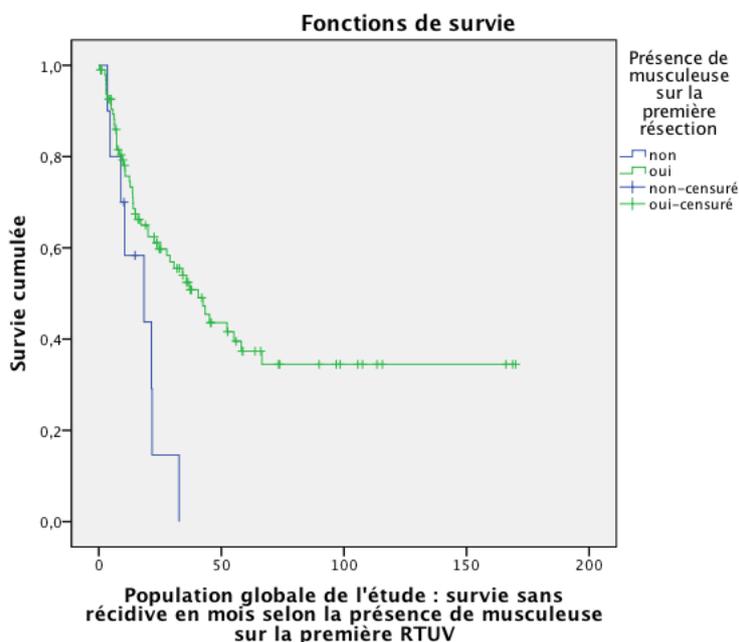


Figure 44. Survie sans récidive dans la population globale selon la présence de musculéuse sur la première RTUV.

3.7.1.14. Présence d'embolies tumorales intra-vasculaires sur le produit de la première RTUV

Dans 36 % des cas, il existait des embolies tumorales intra-vasculaires sur le produit de la première RTUV. La présence d'embolies tumorales intra-vasculaires a été un facteur significatif influençant la survie globale ($p=0,007$: en analyse univariée ; $p=0,003$ en analyse multivariée), mais qui n'a influencé ni la survie spécifique ($p=0,094$), ni la survie sans progression ($0,051$) ni la survie sans récidive ($0,590$). Bien que non statistiquement

significatif, les courbes de survies tendaient à considérer la présence d'emboles vasculaires tumoraux comme un facteur péjoratif sur les survies spécifique et sans progression.

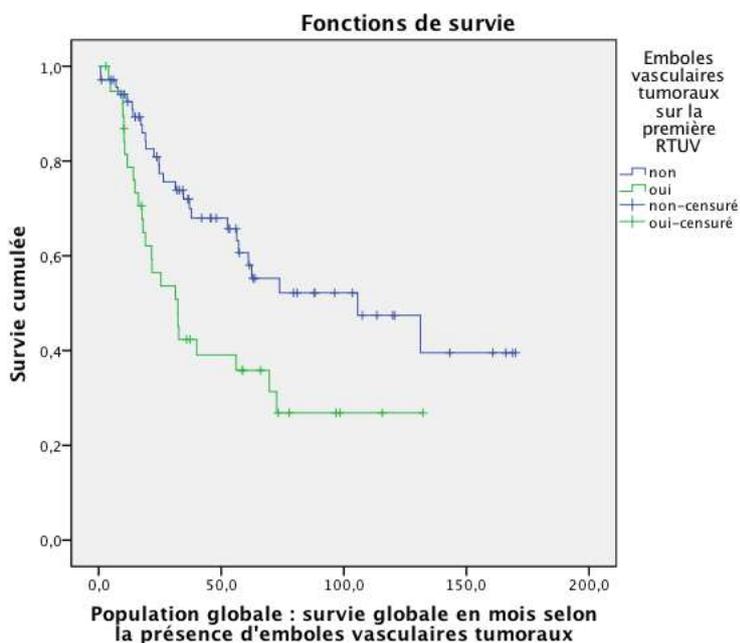


Figure 45. Survie globale dans la population globale selon la présence d'emboles tumoraux vasculaires sur la première RTUV.

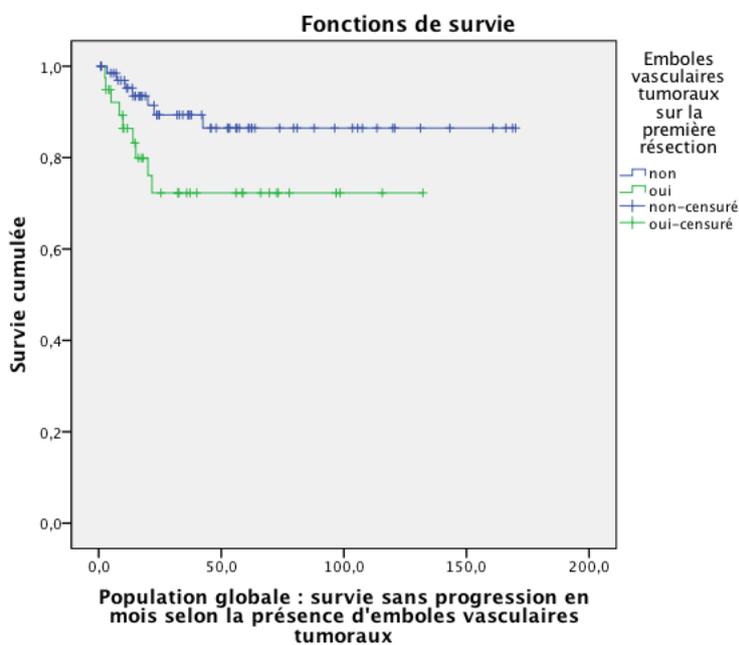


Figure 46. Survie sans progression dans la population globale selon la présence d'emboles tumoraux vasculaires sur la première RTUV.

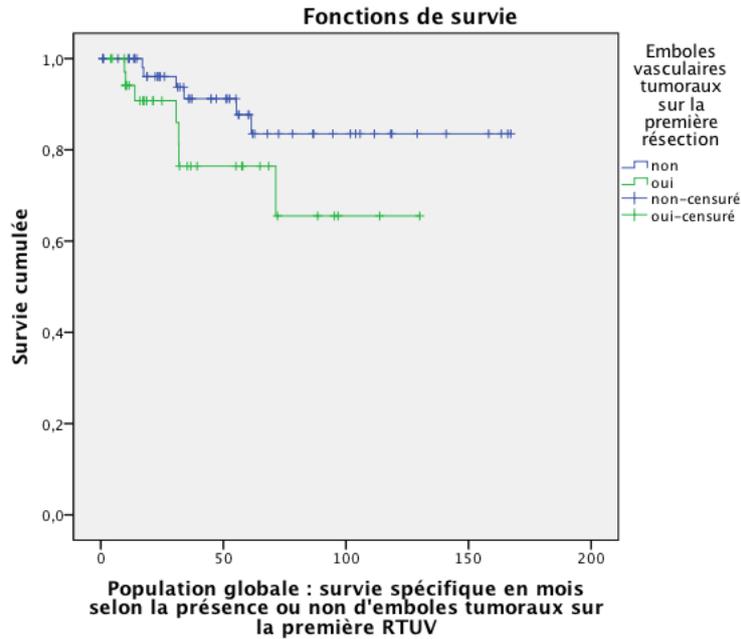


Figure 47. Survie spécifique dans la population globale selon la présence d'embolies tumorales vasculaires sur la première RTUV.

3.7.1.15. Présence de carcinome in situ sur le produit de la première RTUV

La présence de carcinome in situ lors de l'analyse anatomopathologique du produit de la première RTUV (23% des cas), n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,420$), ni la survie spécifique ($p=0,972$), ni la survie sans récurrence ($0,618$), ni la survie sans progression ($0,887$).

3.7.1.16. Réalisation d'une deuxième résection

Une seconde résection a été réalisée dans 72% des cas, elle n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,129$), ni la survie spécifique ($p=0,890$), ni la survie sans récurrence ($p=0,597$), ni la survie sans progression ($0,732$). L'aspect de la courbe de Kaplan Meier de survie globale a semblé montrer une tendance favorable pour le groupe qui a eu une seconde résection bien que cette différence n'ait pas été statistiquement significative.

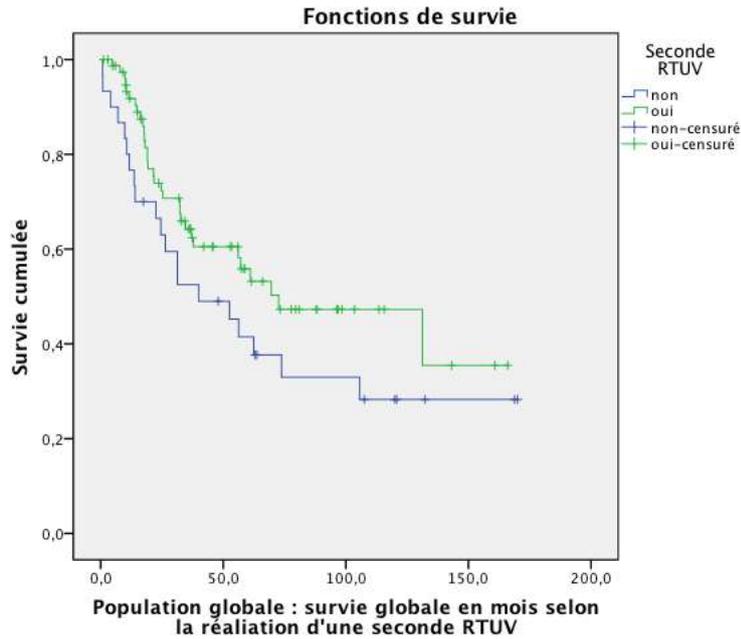


Figure 48. *Survie globale dans la population globale selon réalisation ou non d'une deuxième RTUV.*

3.7.1.17. Présence de tumeur résiduelle sur la deuxième résection

La présence de tumeur résiduelle sur la deuxième résection n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,135$), ni la survie spécifique ($p=0,224$), ni la survie sans récurrence ($p=0,296$), ni la survie sans progression ($p=0,082$). L'analyse multivariée a cependant montré une influence significative de la présence de tumeur résiduelle sur la survie globale. Les courbes de Kaplan Meier ont montré une tendance en faveur de l'absence de tumeur résiduelle pour les survies globale, spécifique, sans récurrence et sans progression.

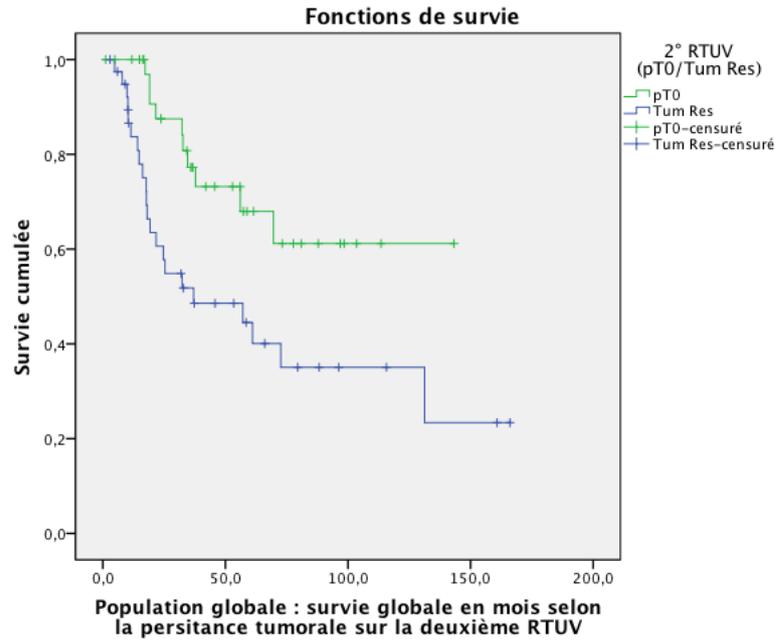


Figure 49. Survie globale dans la population globale selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

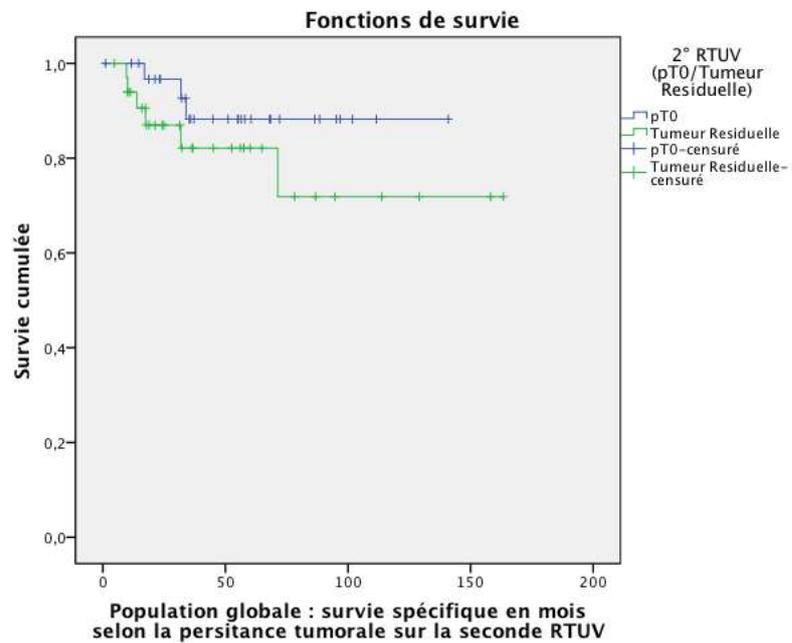


Figure 50. Survie spécifique dans la population globale selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

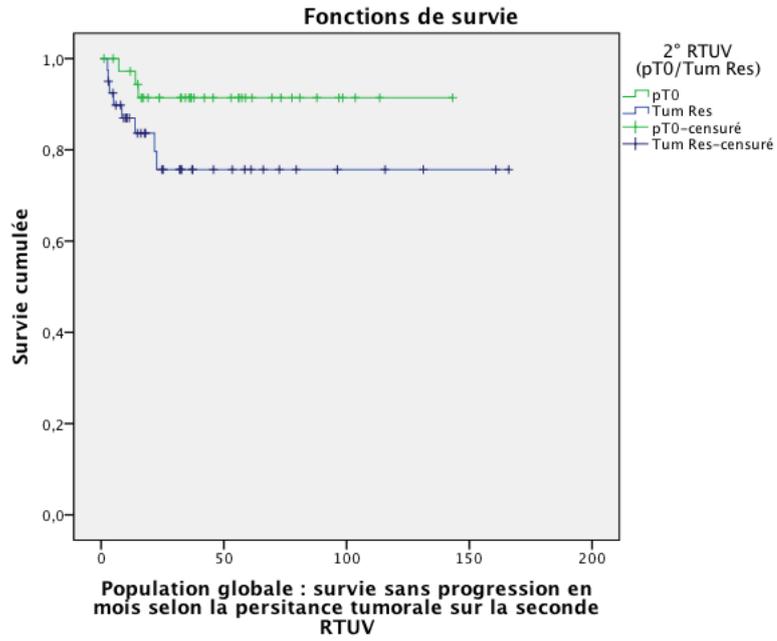


Figure 51. Survie sans progression dans la population globale selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

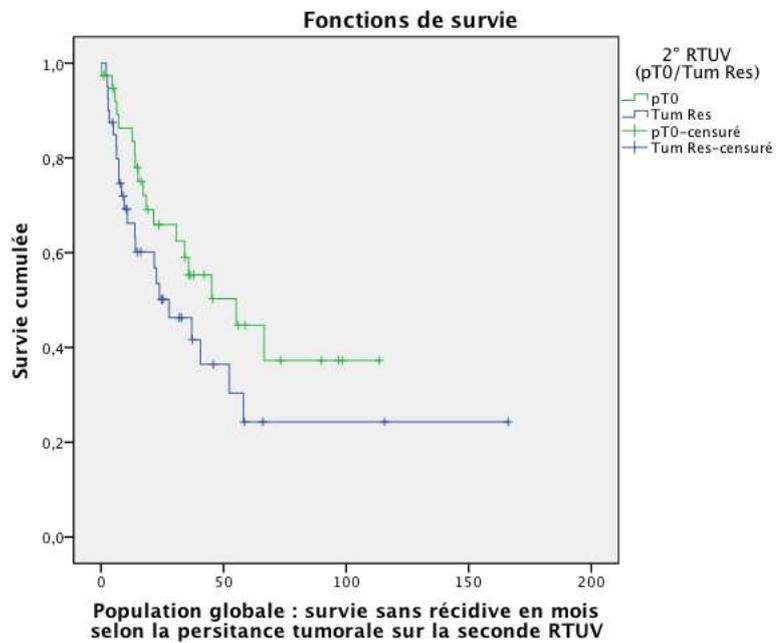


Figure 52. Survie sans récurrence dans la population globale selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

3.7.1.18. Surexpression de p53

La surexpression de p 53 a été recherchée chez 36 patients. Le seuil de positivité de 10% de surexpression de p53 a été dépassé dans 80% des cas. La positivité de p53 n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,162$), ni la survie spécifique ($p=0,392$), ni la survie sans récurrence ($p=0,991$), ni la survie sans progression ($0,594$).

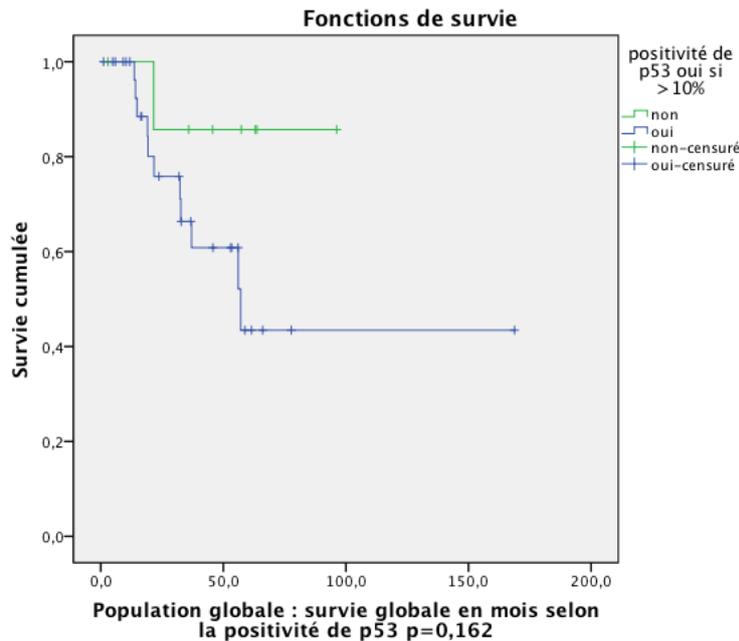


Figure 53. Survie globale dans la population globale selon la positivité de p53 sur la première RTUV.

3.7.1.19. Surexpression de KI 67/MIB-1

La surexpression du marqueur de prolifération cellulaire KI 67/MIB-1 a été recherchée chez 40 patients, elle a été positive dans la grande majorité des cas (93%). Elle n'a influencé significativement ni la survie globale ($p=0,129$), ni la survie spécifique ($p=0,392$), ni la survie sans récurrence ($p=0,991$), ni la survie sans progression ($0,594$). Mais l'observation de la courbe de survie a montré une tendance à une meilleure survie globale pour les patients ne surexprimant pas KI 67/MIB-1.

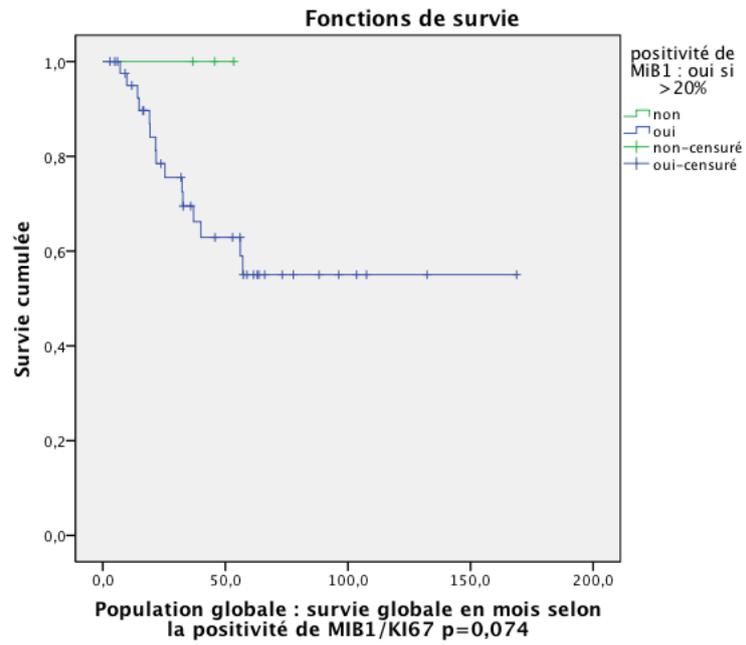


Figure 54. Survie globale dans la population globale selon la positivité de Ki67/Mib-1 sur la première RTUV.

3.7.2. Tableaux récapitulatifs des facteurs de survie dans la population globale.

Tableau n° 11: <i>Survie globale de la population générale selon les différents facteurs de risques : analyse univariée</i>		
Facteurs de risques (population globale)	Survie globale en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 55,7 mois	p = 0,047
	≥ 70 ans = 39,8 mois	
Sexe	Femme = 35,2 mois	p = 0,283
	Homme = 50,7 mois	
Tabagisme	Oui = 49,3 mois	p = 0,619
	Non = 47,3 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 47,1 mois	p = 0,299
	Non = 50,8 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 44,9 mois	p = 0,482
	Non = 48,5mois	
Hématurie initiale	Oui = 49,3 mois	p = 0,619
	Non = 47,3 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 43,7 mois	p = 0,924
	Senior = 49,9 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 49,8 mois	p = 0,451
	Non = 45,5 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 49,7 mois	p = 0,227
	Non = 43,3 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 46,3 mois	p = 0,642
	Non = 51,6 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 49,8 mois	p = 0,951
	Non = 35,5 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 51,6 mois	p = 0,194
	pT1b = 41,2 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 48,6 mois	p = 0,674
	Non = 39,7 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 38,1 mois	p = 0,007
	Non = 53,7 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 49,6 mois	p = 0,420
	Non = 41,8 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 36,2 mois	p = 0,162
	Non = 48,2 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 45,2 mois	p = 0,074
	Non = 45,8 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 35,6 mois	p = 0,619
	Non = 50,5 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 36,3 mois	p = 0,135
	Non = 48,3 mois	
Délai entre le diagnostic de TVNIM de haut grade et la cystectomie précoce : <3mois ?	Oui = 45,9 mois	p = 0,260
	Non = 45,3 mois	

Tableau n° 12 : *Survie spécifique de la population générale selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

Facteurs de risques (population globale)	Survie spécifique en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 41,9 mois	p = 0,198
	≥ 70 ans = 59,2 mois	
Sexe	Femme = 39,4 mois	p = 0,149
	Homme = 53,0 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 55,1 mois	p = 0,080
	Non = 49,7 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 47,5 mois	p = 0,575
	Senior = 52,1 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 46,3 mois	p = 0,680
	Non = 54,7 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 42,8 mois	p = 0,401
	Non = 54,7 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 57,3 mois	p = 0,422
	Non = 48,2 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 40,1 mois	p = 0,688
	Non = 51,9 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 56,5 mois	p = 0,011
	pT1b = 41,5 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 39,4 mois	p = 0,947
	Non = 57,6 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 39,4 mois	p = 0,094
	Non = 57,6 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 42,0 mois	p = 0,972
	Non = 53,5 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 49,7 mois	p = 0,890
	Non = 52,8 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 47,9 mois	p = 0,224
	Non = 51,3 mois	
Tabagisme	Oui = 53,0 mois	p = 0,469
	Non = 39,5 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 33,4 mois	p = 0,392
	Non = 45,5 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 52,3 mois	p = 0,708
	Non = 48,7 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 48,1 mois	p = 0,101
	Non = 51,1 mois	
Hématurie initiale	Oui = 50,7 mois	p = 0,329
	Non = 50,3 mois	

Tableau n° 13 : Survie sans récurrence de la population générale selon les différents facteurs de risques : analyse univariée

Facteurs de risques (population globale)	Survie sans récurrence en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 28,4 mois	p = 0,474
	≥ 70 ans = 35,5 mois	
Sexe	Femme = 23,3 mois	p = 0,779
	Homme = 33,9 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 43,2 mois	p = 0,817
	Non = 29,3 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 29,5 mois	p = 0,194
	Senior = 33,2 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 27,2 mois	p = 0,570
	Non = 36,1 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 24,5 mois	p = 0,165
	Non = 35,4 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 33,6 mois	p = 0,281
	Non = 36,8 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 22,0 mois	p = 0,095
	Non = 33,6 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 31,9 mois	p = 0,999
	pT1b = 32,1 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 33,7 mois	p = 0,015
	Non = 14,7 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 33,4 mois	p = 0,590
	Non = 29,4 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 27,8 mois	p = 0,618
	Non = 33,2 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 30,7 mois	p = 0,597
	Non = 35,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 26,6 mois	p = 0,296
	Non = 35,0 mois	
Tabagisme	Oui = 33,6 mois	p = 0,878
	Non = 25,1 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 29,3 mois	p = 0,991
	Non = 30,5 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 31,4 mois	p = 0,898
	Non = 26,6 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 36,8 mois	p = 0,898
	Non = 30,9 mois	
Hématurie initiale	Oui = 32,5 mois	p = 0,934
	Non = 30,3 mois	

Tableau n° 14 : *Survie sans progression de la population générale selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

	Survie sans progression en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 53,2 mois	p = 0,883
	≥ 70 ans = 37,6 mois	
Sexe	Femme = 31,5 mois	p = 0,614
	Homme = 48,6 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 48,9 mois	p = 0,792
	Non = 44,6 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 41,2 mois	p = 0,214
	Senior = 47,5 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 42,2 mois	p = 0,797
	Non = 48,1 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 40,6 mois	p = 0,978
	Non = 47,7 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 50,1 mois	p = 0,519
	Non = 43,6 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 30,4 mois	p = 0,494
	Non = 47,8 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 48,8 mois	p = 0,258
	pT1b = 39,3 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 46,0 mois	p = 0,651
	Non = 39,7 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 36,7 mois	p = 0,051
	Non = 50,4 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 42,8 mois	p = 0,887
	Non = 46 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 43,0 mois	p = 0,732
	Non = 51,7 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 38,7 mois	p = 0,082
	Non = 47,6 mois	
Tabagisme	Oui = 35,9 mois	p = 0,063
	Non = 47,6 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 34,1 mois	p = 0,594
	Non = 44,9 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 42,1 mois	p = 0,415
	Non = 51,7 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 42,9 mois	p = 0,887
	Non = 46,0 mois	
Hématurie initiale	Oui = 44,6 mois	p = 0,706
	Non = 47,7 mois	

Tableau n° 15 : *Survie globale de la population générale selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (population globale)	Survie globale en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Age	< 70 ans = 55,7 mois	p = 0,001
	≥ 70 ans = 39,8 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 51,6 mois	p = 0,569
	pT1b = 41,2 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 38,1 mois	p = 0,003
	Non = 53,7 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 36,3 mois	p = 0,371
	Non = 53,7 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 48,6 mois	p = 0,008
	Non = 42,7 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 45,2 mois	p = 0,173
	Non = 45,8 mois	

Tableau n° 16 : *Survie spécifique de la population générale selon les différents facteurs de risques analyse multivariée*

Facteurs de risques (population globale)	Survie spécifique en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Age	< 70 ans = 41,9 mois	p = 0,585
	≥ 70 ans = 59,2 mois	
Sexe	Femme = 39,4 mois	p = 0,938
	Homme = 53,0 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 55,1 mois	p = 0,978
	Non = 49,7 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 56,5 mois	p = 0,097
	pT1b = 41,5 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 39,4 mois	p = 0,838
	Non = 57,6 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 48,1 mois	p = 0,999
	Non = 51,1 mois	

Tableau n° 17 : *Survie sans récurrence de la population générale selon les différents facteurs de risques analyse multivariée*

Facteurs de risques (population globale)	Survie sans récurrence en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Opérateur de la première RTUV	CCA = 29,5 mois	p = 0,280
	Senior = 33,2 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 24,5 mois	p = 0,163
	Non = 35,4 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 22,0 mois	p = 0,225
	Non = 33,6 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 33,7 mois	p = 0,042
	Non = 14,7 mois	

Tableau n° 18 : *Survie sans progression de la population générale selon les différents facteurs de risques analyse multivariée*

Facteurs de risques (population globale)	Survie sans progression en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 36,7 mois	p = 0,085
	Non = 50,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 38,7 mois	p = 0,093
	Non = 51,7 mois	
Tabagisme	Oui = 35,9 mois	p = 0,961
	Non = 47,6 mois	

3.8. Facteurs pronostics de survie dans le groupe cystectomie précoce.

Aucun des facteurs pronostics pré-opératoires évalués n'a montré une influence significative sur la survie du groupe traité par cystectomie.

3.8.1.1. Délai de cystectomie

L'aspect des courbes de Kaplan Meier a montré une tendance bénéfique sur les survies globale, spécifique et sans récurrence lorsque le délai de réalisation de la cystectomie était inférieur à 3 mois.

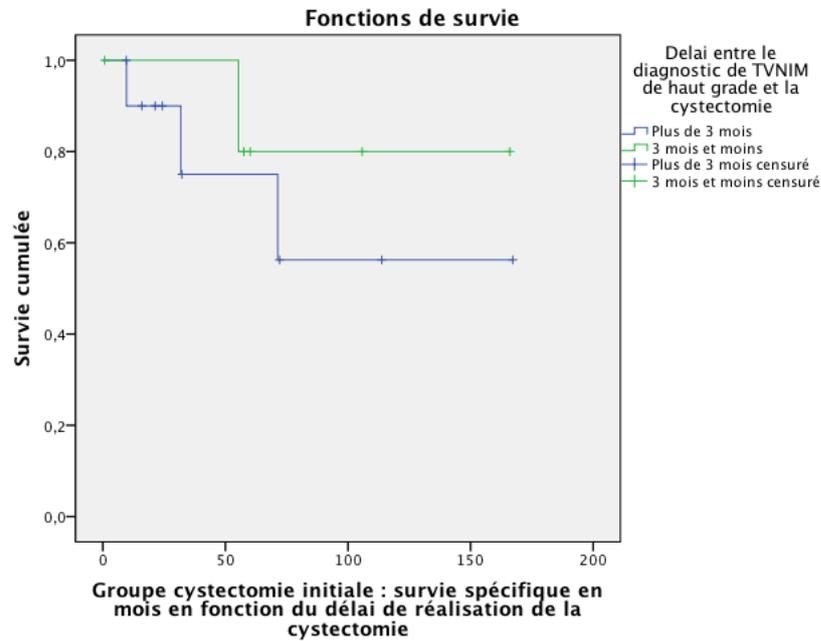


Figure 55. *Survie spécifique dans groupe cystectomie précoce selon le délai de réalisation de la cystectomie.*

3.8.1.2. Infiltration de la musculuse

Afin d'homogénéiser les groupes, nous avons comparé les survies en fonction de l'infiltration de la musculuse par la tumeur sur la pièce de cystectomie. Il n'a pas existé de différence significative entre les survies des TVNIM et des TVIM. L'observation des courbes de Kaplan Meier a montré une tendance à une meilleure survie globale, spécifique et sans récidence pour le groupe des TVNIM.

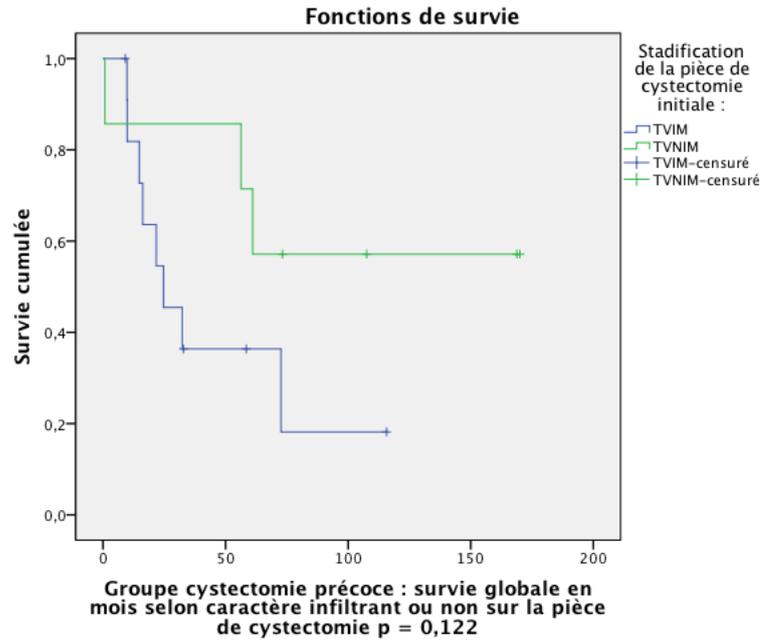


Figure 56. *Survie globale dans groupe cystectomie précoce selon l'infiltration tumorale du muscle ou non sur la pièce de cystectomie.*

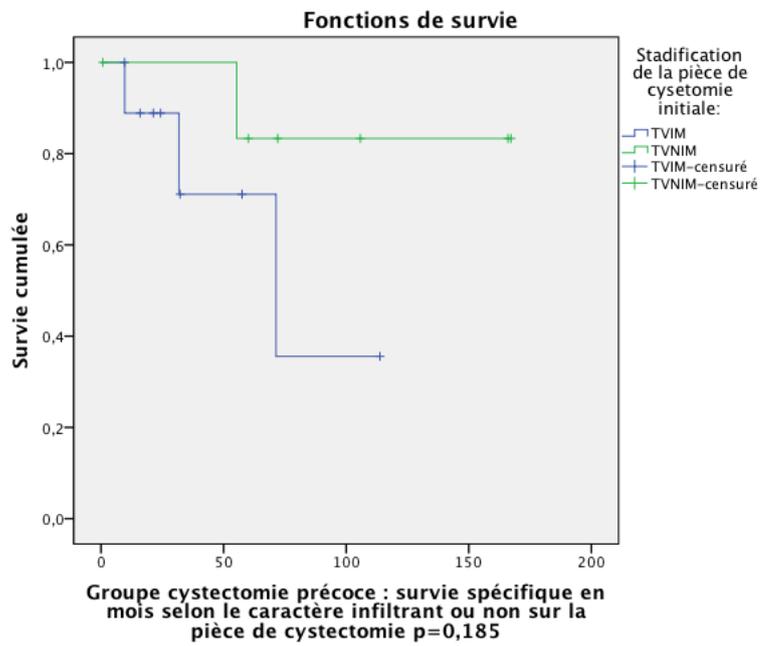


Figure 57. *Survie spécifique dans groupe cystectomie précoce selon l'infiltration tumorale du muscle ou non sur la pièce de cystectomie.*

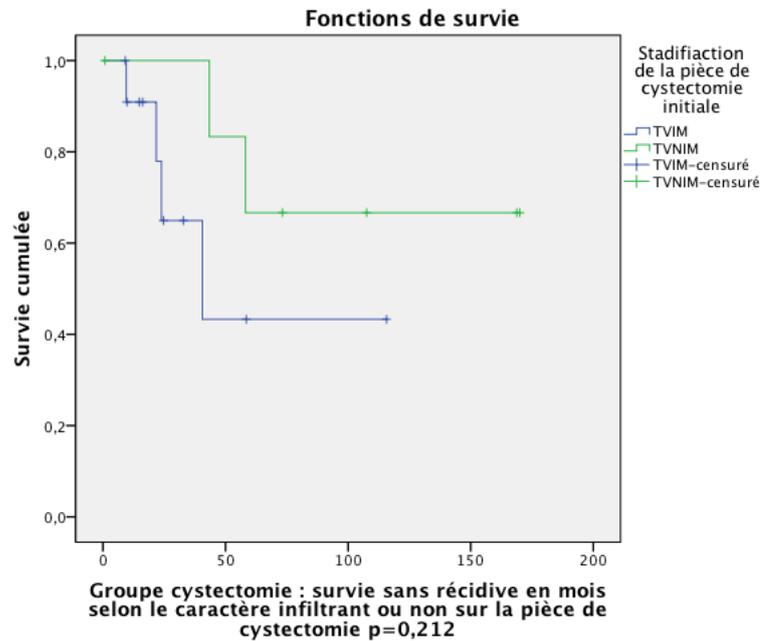


Figure 58. Survie sans récurrence dans groupe cystectomie précoce selon l'infiltration tumorale du muscle ou non sur la pièce de cystectomie.

Tableau n° 19 : Survies globale, spécifique, et sans récurrence dans le groupe cystectomie selon l'infiltration de la musculature sur la pièce de cystectomie			
Survie	Survie moyenne	p value (test du log rank) analyse univariée	p value (régression de Cox) analyse multivariée
Globale	TVNIM = 91,1 mois	0,122	0,136
	TVIM = 34,8 mois		
Spécifique	TVNIM = 89,6 mois	0,185	0,219
	TVIM = 38,7 mois		
Sans récurrence	TVNIM = 88,8 mois	0,212	0,229
	TVIM = 31,4 mois		

3.8.1.3. Statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire a influencé significativement les survies globale, spécifique et sans récurrence.

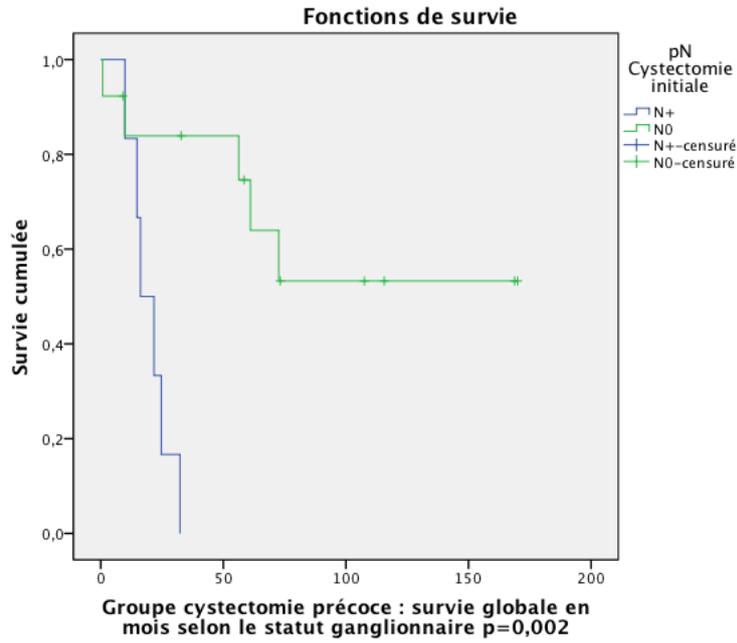


Figure 59. Survie globale dans groupe cystectomie précoce selon statut ganglionnaire.

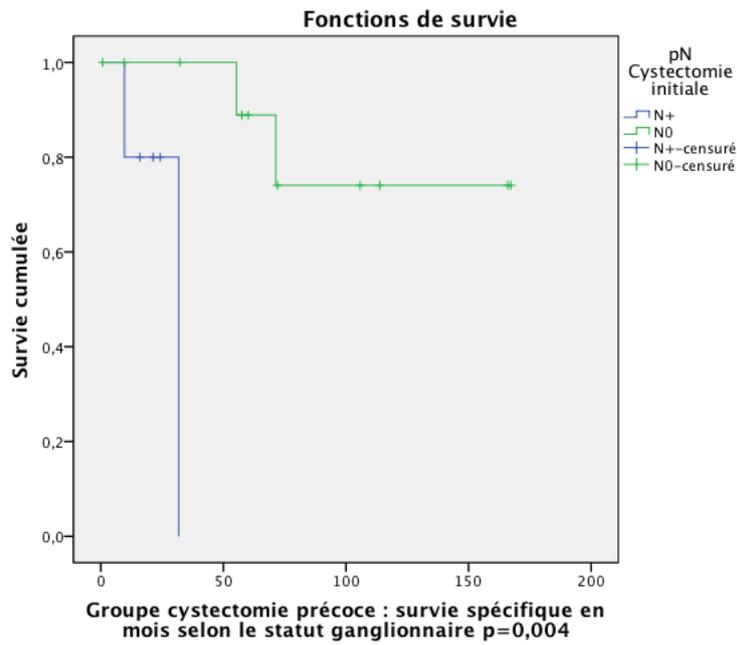


Figure 60. Survie spécifique dans groupe cystectomie précoce selon statut ganglionnaire.

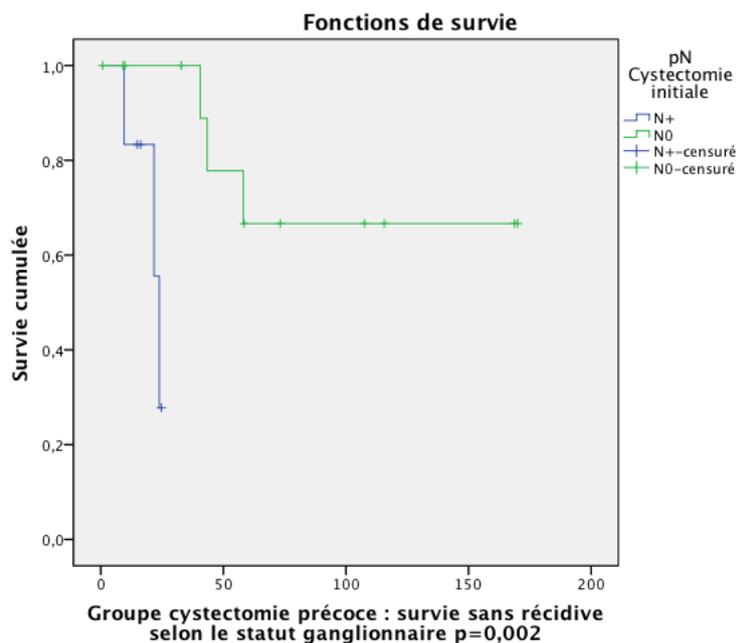


Figure 61. Survie sans récurrence dans groupe cystectomie précoce selon statut ganglionnaire.

Tableau n° 20 : Survies globale, spécifique, et sans récurrence dans le groupe cystectomie selon l'infiltration de la musculature sur la pièce de cystectomie			
Survie	Survie moyenne	p value (test du log rank) analyse univariée	p value (régression de Cox) analyse multivariée
Globale	N0 = 72,0 mois	0,002	0,008
	N+ = 19,9 mois		
Spécifique	N0 = 75,9 mois	0,004	0,008
	N+ = 20,6 mois		
Sans récurrence	N0 = 68,3 mois	0,002	0,003
	N+ = 18,4 mois		

3.8.1.4. Tableaux récapitulatifs de l'influence des facteurs pronostics pré-cystectomie sur les survies (groupe cystectomie précoce).

Tableau n° 21 : *Survie globale du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

Facteurs pronostics (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie globale en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 55,8 mois	p = 0,636
	≥ 70 ans = 55,6 mois	
Sexe	Femme = 44,0 mois	p = 0,529
	Homme = 58,7 mois	
Tabagisme	Oui = 53,5 mois	P = 0,195
	Non = 63,5 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,4 mois	p = 0,070
	Non = 40,1 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 94,8 mois	p = 0,208
	Non = 48,2 mois	
Hématurie initiale	Oui = 56,1 mois	P = 0,257
	Non = 53,6 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 49,9 mois	p = 0,546
	Senior = 58,2 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 53,6 mois	p = 0,204
	Non = 56,5 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 52,1 mois	p = 0,204
	Non = 56,8 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 47,3 mois	p = 0,139
	Non = 63,0 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 91,0 mois	p = 0,814
	Non = 58,1 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 68,1 mois	p = 0,200
	pT1b = 41,6 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 60,0 mois	p = 0,067
	Non = 18,2 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 42,5 mois	p = 0,337
	Non = 70,1 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 47,2 mois	p = 0,972
	Non = 58,6 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 49,4 mois	p = 0,862
	Non = 57,8 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 54,7 mois	p = 0,417
	Non = 56,2 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 41,7 mois	p = 0,612
	Non = 85,5 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 39,1 mois	p = 0,421
	Non = 73,2 mois	
Délai entre diagnostic TVNIM de haut grade et cystectomie précoce < 3 mois	Oui = 59,6 mois	P = 0,767
	Non = 52,6 mois	

Tableau n° 22 : *Survie spécifique du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

Facteurs pronostics (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie spécifique en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 59,7 mois	p = 0,395
	≥ 70 ans = 59,7 mois	
Sexe	Femme = 54,7 mois	p = 0,354
	Homme = 60,1 mois	
Tabagisme	Oui = 55,7 mois	P = 0,203
	Non = 78,4 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,2 mois	p = 0,101
	Non = 43,7 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 93,2 mois	p = 0,203
	Non = 52,5mois	
Hématurie initiale	Oui = 61,9 mois	P = 0,236
	Non = 52,7 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 67,8 mois	p = 0,236
	Senior = 57,2 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 52,7 mois	p = 0,964
	Non = 63,5 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 51,2 mois	p = 0,771
	Non = 63,2 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 56,4 mois	p = 0,636
	Non = 62,0 mois	
Première RTUV sous Hexvix	/	/
	Non = 59,7 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 73,4 mois	p = 0,171
	pT1b = 44,2 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 62,1 mois	p = 0,789
	Non = 21,4 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 44,8 mois	p = 0,284
	Non = 76,5 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 46,4 mois	p = 0,269
	Non = 65,2 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 73,2 mois	p = 0,372
	Non = 56,8 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 67,9 mois	p = 0,112
	Non = 55,3 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 46,4 mois	p = 0,550
	Non = 84,1 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 43,8 mois	p = 0,541
	Non = 72,0 mois	
Délai entre diagnostic TVNIM de haut grade et cystectomie précoce < 3 mois	Oui = 74,3 mois	P = 0,485
	Non = 51,8 mois	

Tableau n° 23 : Survie sans récurrence du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse univariée

Facteurs pronostics (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie sans récurrence en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 49,7 mois	p = 0,911
	≥ 70 ans = 52,2 mois	
Sexe	Femme = 44,0 mois	p = 0,212
	Homme = 54,9 mois	
Tabagisme	Oui = 49,7 mois	P = 0,097
	Non = 63,5 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,3mois	p = 0,232
	Non = 36,5 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 93,8 mois	p = 0,471
	Non = 44,9 mois	
Hématurie initiale	Oui = 52,3mois	P = 0,172
	Non = 53,6 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 49,9 mois	p = 0,162
	Senior = 53,8 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 50,9 mois	p = 0,951
	Non = 53,4 mois	
Multifocalité de la TVNIM de haut grade sur la première RTUV	Oui = 49,5 mois	p = 0,744
	Non = 53,7 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 42,0 mois	p = 0,565
	Non = 62,2 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 91,0 mois	p = 0,999
	Non = 55,0 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 66,5 mois	p = 0,739
	pT1b = 37,2 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 56,6 mois	p = 0,054
	Non = 18,2 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 38,4 mois	p = 0,287
	Non = 68,4 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 46,6 mois	p = 0,528
	Non = 54,7 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 49,4 mois	p = 0,990
	Non = 53,7 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 54,7 mois	p = 0,285
	Non = 51,0 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 38,4 mois	p = 0,266
	Non = 83,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 35,5 mois	p = 0,269
	Non = 73,2 mois	
Délai entre diagnostic TVNIM de haut grade et cystectomie précoce < 3 mois	Oui = 57,6 mois	P = 0,449
	Non = 48,9 mois	

Tableau n° 24 : *Survie globale du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie globale en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Tabagisme	Oui = 53,5 mois	p = 0,223
	Non = 63,5 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,4 mois	p = 0,102
	Non = 40,1 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 47,3 mois	p = 0,142
	Non = 63,0 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 68,1 mois	p = 0,710
	pT1b = 41,6 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 60,0 mois	p = 0,070
	Non = 18,2 mois	

Tableau n° 25 : *Survie spécifique du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie spécifique en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,2 mois	p = 0,974
	Non = 43,7 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 73,4 mois	p = 0,494
	pT1b = 44,2 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 67,9 mois	p = 0,974
	Non = 55,3 mois	

Tableau n° 26 : *Survie sans récurrence du groupe cystectomie selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe cystectomie précoce T2 inclus)	Survie sans récurrence en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Tabagisme	Oui = 49,7 mois	p = 0,975
	Non = 63,5 mois	
Hématurie initiale	Oui = 52,3 mois	p = 0,999
	Non = 53,6 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 49,9 mois	p = 0,972
	Senior = 53,8 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 66,5 mois	p = 0,139
	pT1b = 37,2 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 56,6 mois	p = 0,070
	Non = 18,2 mois	

3.9. Facteurs pronostics de survie dans le groupe traité par BCG.

Aucun facteur n'a influencé significativement les survies globale, spécifique, sans récurrence et sans progression.

3.9.1. Présence de tumeur résiduelle

L'observation des courbes de Kaplan Meier a montré une tendance en faveur de l'absence de tumeur résiduelle sur la seconde RTUV pour la survie sans récurrence et la survie sans progression.

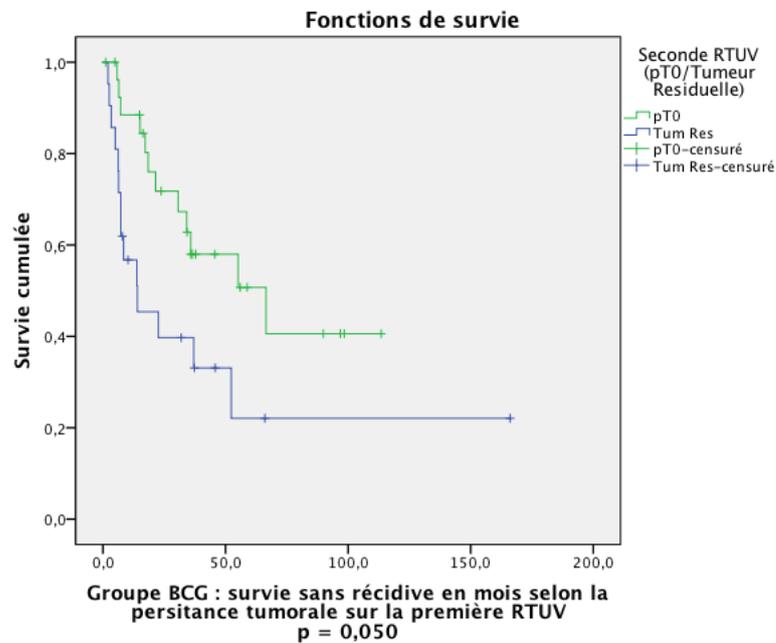


Figure 62. Survie sans récurrence dans groupe BCG selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

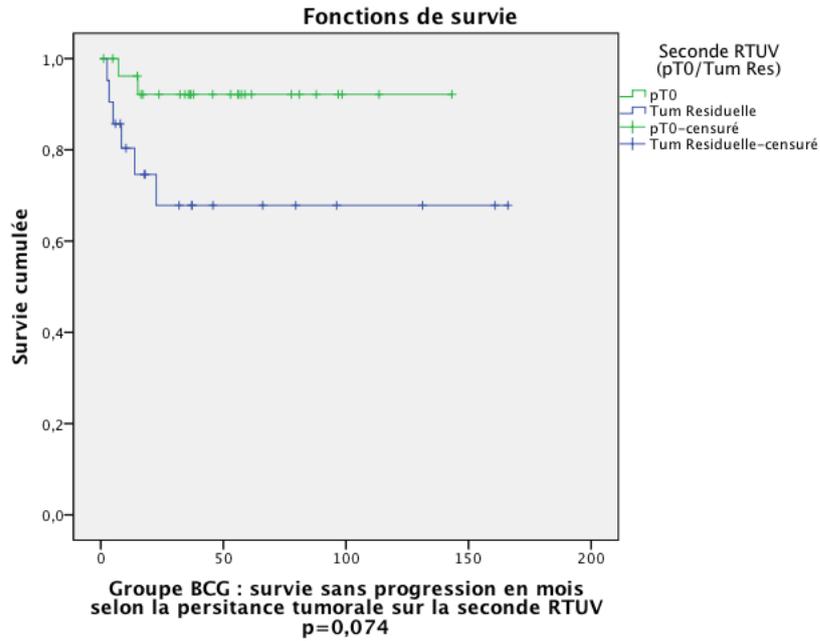


Figure 63. Survie sans progression dans groupe BCG selon la persistance tumorale sur la deuxième RTUV.

3.9.2. Envahissement du chorion profond (pT1b)

Les patients ayant eu une tumeur de stade pT1a ont semblé avoir une meilleure survie spécifique.

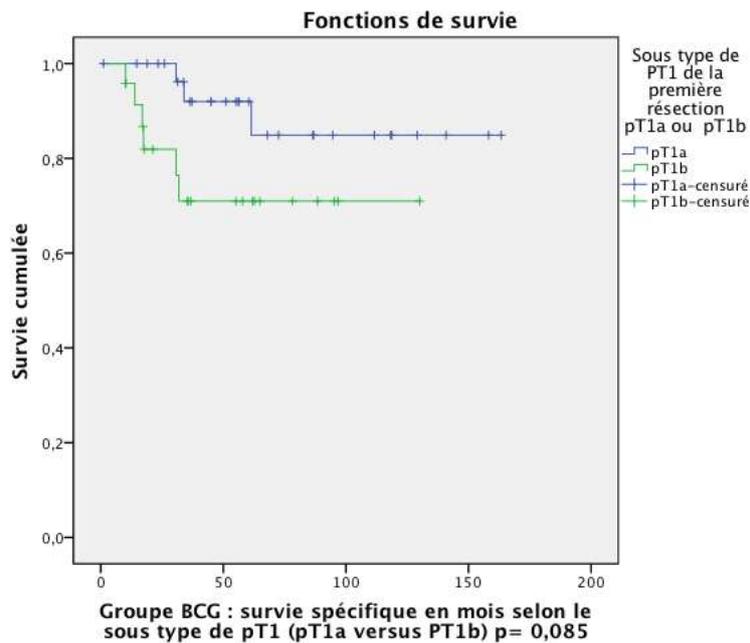


Figure 64. Survie sans spécifique dans groupe BCG selon le sous type de pT1 (pT1a /pT1b).

3.9.3. La multifocalité histologiquement prouvée de la tumeur pT1 de haut grade

La multifocalité de la tumeur pT1 de haut grade prouvée histologiquement a semblé diminuer la survie sans récidive.

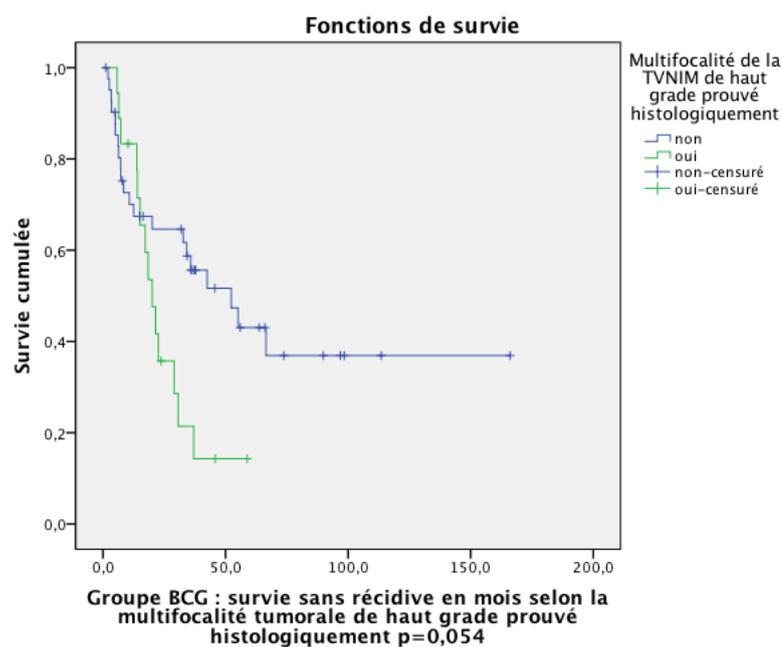


Figure 65. Survie sans récidive dans groupe BCG selon la multifocalité de pT1 de haut grade prouvée histologiquement.

3.9.4. Tableaux récapitulatifs de l'influence des facteurs pronostics pré- BCGthérapie sur les survies.

Tableau n° 30 : <i>Survie globale du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse univariée</i>		
Facteurs (groupe BCG)	Survie globale en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 47,5 mois	p = 0,187
	≥ 70 ans = 59,0 mois	
Sexe	Femme = 43,9 mois	p = 0,345
	Homme = 56,0 mois	
Tabagisme	Oui = 57,3 mois	P = 0,531
	Non = 27,8 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 40,6 mois	p = 0,671
	Non = 58,0 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 40,6 mois	p = 0,671
	Non = 58,0 mois	
Hématurie initiale	Oui = 53,2 mois	P = 0,660
	Non = 59,8 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 49,7 mois	p = 0,197
	Senior = 57,8 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 52,6 mois	p = 0,605
	Non = 56,9 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 48,2 mois	p = 0,257
	Non = 57,6 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 68,7 mois	p = 0,309
	Non = 50,2 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 49,7 mois	p = 0,909
	Non = 55,7 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 60,1 mois	p = 0,261
	pT1b = 46,0 mois	
Présence de musculuse sur la première RTUV	Oui = 54,9 mois	p = 0,669
	Non = 53,6 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 45,9 mois	p = 0,214
	Non = 58,7 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 45,2 mois	p = 0,318
	Non = 58,2 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 36,5 mois	p = 0,501
	Non = 54,8 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 49,1 mois	p = 0,413
	Non = 41,2 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 52,0 mois	p = 0,861
	Non = 67,5 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 52,9 mois	p = 0,219
	Non = 51,2 mois	

Tableau n° 31 : *Survie spécifique du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

Facteurs (groupe BCG)	Survie spécifique en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 49,2 mois	p = 0,450
	≥ 70 ans = 62,3 mois	
Sexe	Femme = 50,9 mois	p = 0,362
	Homme = 58,2 mois	
Tabagisme	Oui = 59,4 mois	p = 0,531
	Non = 33,0 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 46,1 mois	p = 0,202
	Non = 59,5 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 46,1 mois	p = 0,202
	Non = 59,5 mois	
Hématurie initiale	Oui = 55,9 mois	p = 0,736
	Non = 62,4 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 48,9 mois	p = 0,881
	Senior = 63,3 mois	
Mutifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 53,6 mois	p = 0,851
	Non = 61,3 mois	
Mutifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 48,1 mois	p = 0,228
	Non = 61,7 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 72,0 mois	p = 0,725
	Non = 52,6 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 49,0 mois	p = 0,730
	Non = 59,0 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 66,7 mois	p = 0,085
	pT1b = 45,7 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 58,0 mois	p = 0,700
	Non = 52,8 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 45,8 mois	p = 0,254
	Non = 63,2 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 46,7 mois	p = 0,639
	Non = 61,6 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 41,3 mois	p = 0,370
	Non = 53,9 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 53,9 mois	p = 0,332
	Non = 44,9 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 55,3 mois	p = 0,423
	Non = 66,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 56,8 mois	p = 0,651
	Non = 54,1 mois	

Tableau n° 32 : Survie sans récurrence du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse univariée

Facteurs (groupe BCG)	Survie sans récurrence en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 26,4 mois	p = 0,316
	≥ 70 ans = 36,0 mois	
Sexe	Femme = 27,0 mois	p = 0,373
	Homme = 33,1 mois	
Tabagisme	Oui = 34,2 mois	p = 0,203
	Non = 12,9 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 30,9 mois	p = 0,638
	Non = 32,8 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 30,9 mois	p = 0,638
	Non = 32,8 mois	
Hématurie initiale	Oui = 32,5 mois	p = 0,815
	Non = 32,4 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 28,0 mois	p = 0,706
	Senior = 35,0 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 27,4 mois	p = 0,363
	Non = 37,2 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 22,1 mois	p = 0,054
	Non = 54,1 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 46,8 mois	p = 0,154
	Non = 27,7 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 31,4 mois	p = 0,628
	Non = 32,6 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 30,4 mois	p = 0,690
	pT1b = 35,5 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 33,8 mois	p = 0,153
	Non = 17,3 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 35,4 mois	p = 0,727
	Non = 31,2 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 26,6 mois	p = 0,256
	Non = 34,6 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 29,5 mois	p = 0,624
	Non = 34,4 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 31,7 mois	p = 0,912
	Non = 26,0 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 33,3 mois	p = 0,232
	Non = 28,5 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 26,4 mois	p = 0,050
	Non = 38,5 mois	

Tableau n° 33 : *Survie sans progression du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

Facteurs (groupe BCG)	Survie sans progression en mois	P value (test du log rank)
Age	< 70 ans = 42,8 mois	p = 0,587
	≥ 70 ans = 55,6 mois	
Sexe	Femme = 31,4 mois	p = 0,013
	Homme = 53,0 mois	
Tabagisme	Oui = 53,0 mois	p = 0,345
	Non = 27,9 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 36,8 mois	p = 0,531
	Non = 54,0 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 36,8 mois	p = 0,531
	Non = 54,0 mois	
Hématurie initiale	Oui = 48,7 mois	p = 0,912
	Non = 57,3 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 45,6 mois	p = 0,366
	Senior = 53,9 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 47,1 mois	p = 0,980
	Non = 54,4 mois	
Multifocalité de la TVNIM de haut grade sur la première RTUV	Oui = 43,3 mois	p = 0,863
	Non = 54,1 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 65,8 mois	p = 0,999
	Non = 45,9 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 41,8 mois	p = 0,981
	Non = 52,5 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 55,7 mois	p = 0,450
	pT1b = 43,6 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 50,6 mois	p = 0,298
	Non = 53,6 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 43,8 mois	p = 0,308
	Non = 53,9 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 39,3 mois	p = 0,562
	Non = 55,1 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 33,2 mois	p = 0,884
	Non = 50,9 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 42,9 mois	p = 0,752
	Non = 41,2 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 48,3 mois	p = 0,282
	Non = 62,2 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 46,1 mois	p = 0,074
	Non = 50,0 mois	

Tableau n° 34 : *Survie globale du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe BCG)	Survie globale en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Age	< 70 ans = 47,5 mois	p = 0,368
	≥ 70 ans = 59,0 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 49,7 mois	p = 0,386
	Senior = 57,8 mois	

Tableau n° 35 : *Survie spécifique du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe BCG)	Survie spécifique en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 66,7 mois	p = 0,103
	pT1b = 45,7 mois	

Tableau n° 36 : *Survie sans récurrence du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe BCG)	Survie sans récurrence en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 27,4 mois	p = 0,176
	Non = 37,2 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 46,8 mois	p = 0,155
	Non = 27,7 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 33,8 mois	p = 0,371
	Non = 17,3 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 26,4 mois	p = 0,039
	Non = 38,5 mois	

Tableau n° 37 : *Survie sans progression du groupe traité par BCG selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

Facteurs de risques (groupe BCG)	Survie sans progression en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 46,1 mois	p = 0,085
	Non = 50,0 mois	

3.10. Evaluation de la prise en charge thérapeutique : BCG versus cystectomie précoce

19 patients ont eu une cystectomie de façon précoce. Dans le groupe cystectomie, précoce 6 patients ont été cystectomisés pour une tumeur infiltrant le muscle vésical, dont le diagnostic avait été redressé au cours d'une deuxième RTUV. Nous avons donc exclu ces 6 patients.

Nous avons comparé les 60 patients traités par BCG aux 13 patients traités par cystectomie précoce pour une tumeur de stade pT1 de haut grade.

3.10.1. Caractéristiques pré-thérapeutiques des deux groupes

Les deux groupes ont été comparables pour les critères étudiés dans le tableau ci-dessous. Il y a eu significativement plus de tumeurs résiduelles lors de la deuxième résection dans le groupe traité par cystectomie ($p=0,018$).

Tableau n° 38 : Comparaison des caractéristiques des patients des groupes traités par cystectomie et par BCG

	BCG n=60	Cystectomie précoce T2 exclu n=13	p value (Mann et Witney pour les variables quantitatives et Fischer pour les qualitatives)
Age moyen	65.6 ans ± 11.1	69.8 ans ± 7.2	0.188
Sexe	H = 88%	H = 76%	0.195
	F = 12%	F = 24%	
BMI moyen	26.4	25.5	0.582
Score ASA >2	40%	30%	0.375
ATCD de TVNIM de bas grade pré RTUV	18%	23%	0.705
ATCD de CIS pré RTUV	18%	15%	0.999
Opérateur	CCA : 35%	CCA : 38%	0.999
	Senior :65%	Senior :62%	
Tabagisme	89%	84%	0.601
Hexvix + sur la première RTUV	14%	7%	0.679
Multifocalité tumorale	47%	38%	0.557
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	29%	30%	0.999
Taille tumorale >3cm	24%	53%	0.051
Musculeuse vue sur la première RTUV	89%	85%	0.578
Sous type de pT1 sur la première RTUV	pT1a = 61%	pT1a = 69%	0.754
	pT1b = 39%	pT1b = 31%	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	29%	38%	0.532
CIS sur la première RTUV	26%	30%	0.742
Positivité de p 53 sur la première RTUV	33%	23%	0.222
Positivité de MIB1 sur la première RTUV	42%	46%	0.797
Réalisation d'une deuxième RTUV	81%	53%	0.064
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	34%	46%	0.018

3.10.2. Survies

Il n'a pas existé de différence significative entre le traitement par BCGthérapie et la cystectomie précoce pour les survies globales ($p=0,275$), spécifiques ($p=0,463$), sans récurrence ($p=0,078$). L'aspect de la courbe de Kaplan Meier a montré une tendance à moins de récurrences dans le groupe cystectomie précoce que dans le groupe BCG.

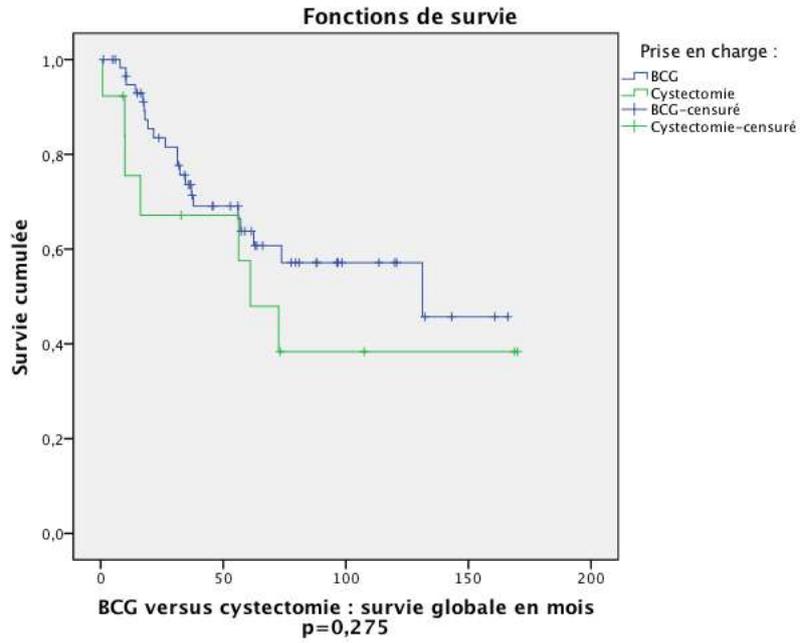


Figure 66. Survie globale : BCG versus cystectomie précoce.

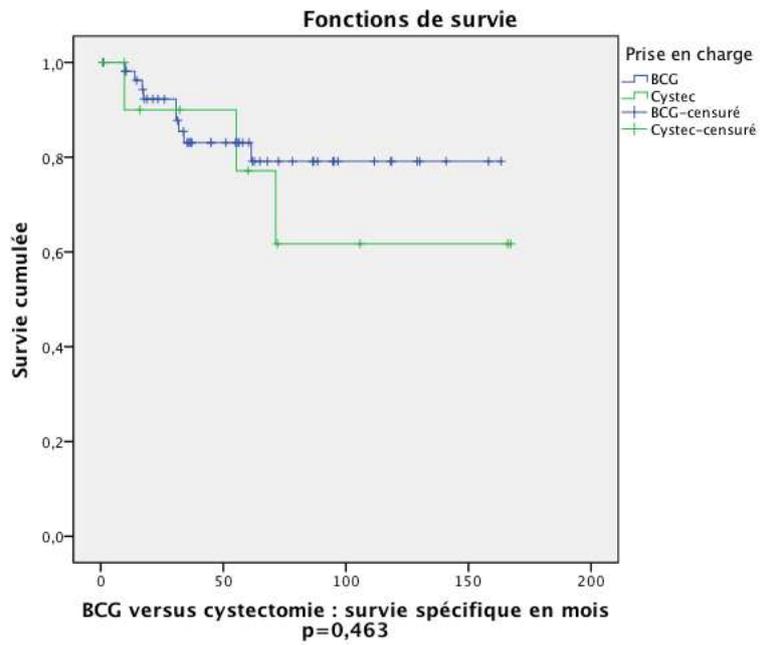


Figure 67. Survie spécifique : BCG versus cystectomie précoce.

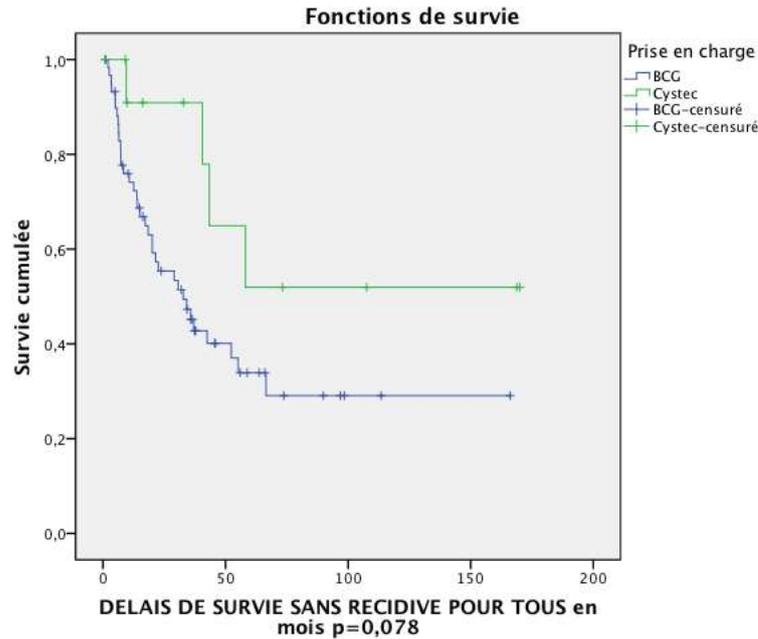


Figure 68. Survie sans récidence : BCG versus cystectomie précoce

3.11. Evaluation de la prise en charge thérapeutique : cystectomie précoce versus différée

3.11.1. Caractéristiques des patients

13 patients ont été traités par cystectomie précoce pour une tumeur de stade pT1 de haut grade. Parmi les 60 patients traités par BCG thérapie, 11 ont eu une cystectomie différée. Les deux groupes sont comparables en terme de sexe, d'âge, de BMI et de score ASA. Le délai de cystectomie précoce moyen a été de $3,7 \pm 3,1$ mois, celui des cystectomies différées a été de $25,9 \pm 23,3$ mois.

Tableau n° 39 : Comparaison des caractéristiques des patients des groupes traités par cystectomie précoce et par cystectomie différée

	Cystectomie différée suite d'un échec de BCG n=11	Cystectomie précoce (T2 sur la première RTUV exclus) n=13	p value (Mann et Witney pour les variables quantitatives et Fischer pour les qualitatives)
Age moyen	69.3 ans ± 7.4	69.8 ans ± 7.2	0.852
Sexe	H = 100%	H = 76%	0.223
	F = 0%	F = 24%	
BMI moyen	27.1	25.5	0.417
Score ASA >2	39%	30%	0.517
ATCD de TVNIM de bas grade pré RTUV	9%	23%	0.596
ATCD de CIS pré RTUV	9%	15%	0.999
Opérateur	CCA : 36%	CCA : 38%	0.999
	Senior :64%	Senior :62%	
Tabagisme	81%	84%	0.999
Hexvix + sur la première RTUV	18%	7%	0.576
Multifocalité tumorale	36%	38%	0.999
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	27%	30%	0.999
Taille tumorale >3cm	36%	53%	0.444
Muscleuse vue sur la première RTUV	81%	85%	0.199
Sous type de pT1 sur la première RTUV	pT1a = 64%	pT1a = 69%	0.999
	pT1b = 36%	pT1b = 31%	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	27%	38%	0.679
CIS sur la première RTUV	36%	30%	0.999
Positivité de p 53 sur la première RTUV	9%	23%	0.397
Positivité de MIB1 sur la première RTUV	27%	46%	0.423
Réalisation d'une deuxième RTUV	72%	53%	0.423
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	45%	46%	0.380

3.11.2. Analyse anatomopathologique des pièces de cystectomie

3.11.2.1. Stadification pT

Il a existé une différence significative ($p=0,001$) entre les deux groupes. Le groupe de cystectomie différée a été composé de tumeurs de vessie d'un stade pT plus élevé que dans le groupe cystectomie précoce.

Tableau n° 40 : *Comparaison des pièces de cystectomie des groupes traités par cystectomie précoce et par cystectomie différée*

Stade pT	Cystectomie différée n=11	Cystectomie précoce (T2 sur la première RTUV exclus) n=13	p value (Khi 2)
T0	7%	8%	0,001
CIS seul	0%	8%	
Ta	7%	0%	
T1	0%	38%	
T2	29%	8%	
T3	21%	23%	
T4	36%	15%	

3.11.2.2. Stadification pN

Il a existé une différence significative entre les deux groupes ($p=0,001$). Le groupe de cystectomie différée a comporté plus d'atteinte ganglionnaire que le groupe cystectomie précoce.

Tableau n° 41 : *Comparaison des statuts ganglionnaires des groupes traités par cystectomie précoce et par cystectomie différée.*

Stade pN	Cystectomie différée n=11	Cystectomie précoce (T2 sur la première RTUV exclus) n=13	p value (Khi 2)
N0	36%	68%	0,001
N+	64%	32%	

3.11.3. Analyse comparative des survies

Tableau n° 42 : Comparaison des survies globale, spécifique, et sans récurrence des groupes traités par cystectomie précoce et par cystectomie différée			
Survie moyenne en mois	Groupe Cystectomie immédiate	Groupe Cystectomie différée	P value (test du log Rank) univariée
Globale	60,6	61,8	p = 0,533
Spécifique	63,8	60,8	p = 0,946
Sans récurrence	56,9	20,1	p = 0,002

Il n'a pas existé de différence significative entre les deux groupes pour les survies globales, et spécifiques, par contre la survie sans récurrence a été plus longue de façon significative en analyse univariée (p=0,002) dans le groupe cystectomie précoce.

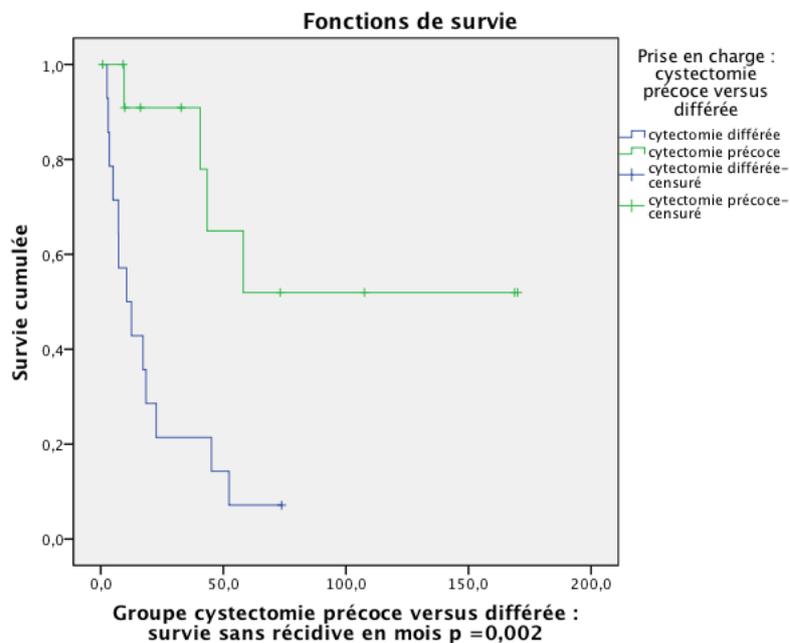


Figure 69. Survie sans récurrence : cystectomie précoce versus cystectomie différée.

3.11.4. Facteurs pronostics de survie dans le groupe cystectomie différée.

Tableau n° 43 : *Survie globale du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie globale en mois	P value (test du log rank) analyse univariée
Sexe	Femme = /	/
	Homme = 62,9 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 73,8 mois	p = 0,817
	Non = 61,9 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 79,8 mois	p = 0,647
	Senior = 55,3 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 41,5 mois	p = 0,025
	Non = 97,0 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 97,4 mois	p = 0,111
	Non = 47,6 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 34,5 mois	p = 0,003
	Non = 80,5 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 83,8 mois	p = 0,144
	Non = 59,0 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 81,9 mois	p = 0,186
	pT1b = 32,2 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 52,6 mois	p = 0,289
	Non = 64,7 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 30,0 mois	p = 0,010
	Non = 83,2 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 65,3 mois	p = 0,466
	Non = 61,3 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 69,3 mois	p = 0,308
	Non = 48,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 83,8 mois	p = 0,596
	Non = 57,6 mois	
Tabagisme	Oui = 90,4 mois	p = 0,410
	Non = 61,3 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 14,1 mois	p = 0,063
	Non = 96,2 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 14,1 mois	p = 0,906
	Non = 64,3 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 73,7 mois	p = 0,817
	Non = 61,9 mois	

Tableau n° 44 : *Survie spécifique du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie spécifique en mois	P value (test du log rank) analyse univariée
Sexe	Femme = /	/
	Homme = 61,8 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 72,5 mois	p = 0,513
	Non = 60,0 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 78,5 mois	p = 0,736
	Senior = 54,4 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 95,4 mois	p = 0,050
	Non = 40,8 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 46,8 mois	p = 0,109
	Non = 95,6 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 33,9 mois	p = 0,035
	Non = 79,2 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 58,0 mois	p = 0,326
	Non = 82,5 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 80,6 mois	p = 0,262
	pT1b = 31,7 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 63,6 mois	p = 0,425
	Non = 51,8 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 28,9 mois	p = 0,262
	Non = 81,8 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 64,2 mois	p = 0,555
	Non = 60,0 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 68,1 mois	p = 0,834
	Non = 47,6 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 56,7 mois	p = 0,811
	Non = 82,4 mois	
Tabagisme	Oui = 65,9 mois	p = 0,507
	Non = 39,2 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 13,9 mois	p = 0,079
	Non = 94,6 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 58,6 mois	p = 0,834
	Non = 63,2 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 72,5 mois	p = 0,513
	Non = 60,9 mois	

Tableau n° 45 : *Survie sans récurrence du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie sans récurrence en mois	P value (test du log rank) analyse univariée
Sexe	Femme = /	/
	Homme = 20,8 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 73,7 mois	p = 0,086
	Non = 16,4 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 29,6 mois	p = 0,291
	Senior = 16,9 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 20,0 mois	p = 0,708
	Non = 22,1 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 25,9 mois	p = 0,525
	Non = 18,5 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 18,3 mois	p = 0,607
	Non = 22,4 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 37,5 mois	p = 0,317
	Non = 17,8 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 25,5 mois	p = 0,172
	pT1b = 13,3 mois	
Présence de musculature sur la première RTUV	Oui = 22,6 mois	p = 0,541
	Non = 11,0 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 11,0 mois	p = 0,069
	Non = 26,4 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 11,2 mois	p = 0,332
	Non = 26,8 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 19,7 mois	p = 0,833
	Non = 23,2 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 17,9 mois	p = 0,960
	Non = 22,0 mois	
Tabagisme	Oui = 23,1 mois	p = 0,266
	Non = 80,5 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 50,0 mois	p = 0,418
	Non = 73,0 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 94,9 mois	p = 0,248
	Non = 25,8 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 73,7 mois	p = 0,086
	Non = 16,4 mois	

Tableau n° 46 : *Survie globale du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie globale en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 97,0 mois	p = 0,947
	Non = 41,5 mois	
Multifocalité de la TVNIM de haut grade sur la première RTUV	Oui = 97,4 mois	p = 0,996
	Non = 47,6 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 34,5 mois	p = 0,956
	Non = 80,5 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 45,5 mois	p = 0,995
	Non = 53,7 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 81,9 mois	p = 0,944
	pT1b = 32,2 mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 30,0 mois	p = 0,933
	Non = 83,2 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 14,1 mois	p = 0,434
	Non = 96,2 mois	

Tableau n° 47 : *Survie spécifique du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie spécifique en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 95,4 mois	p = 0,948
	Non = 40,8 mois	
Multifocalité de la TVNIM de haut grade sur la première RTUV	Oui = 46,8 mois	p = 0,952
	Non = 95,6 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 33,9 mois	p = 0,205
	Non = 79,2 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 13,9 mois	p = 0,287
	Non = 94,6 mois	

Tableau n° 48 : *Survie sans récurrence du groupe traité par cystectomie différée selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE DIFFEREE		
Facteurs	Survie sans récurrence en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 73,7 mois	p = 0,987
	Non = 16,4 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 25,5 mois	p = 0,464
	pT1b = 13,3mois	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 11,0 mois	p = 0,169
	Non = 26,4 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 73,7 mois	p = 0,987
	Non = 16,4 mois	

3.11.5. Facteurs pronostics de survie cystectomie précoce.

Tableau n° 49 : *Survie globale du groupe traité par cystectomie précoce (T2 exclus) selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

GROUPE CYSTECTOMIE PRECOCE		
Facteurs	Survie globale en mois	P value (test du log rank) analyse univariée
Sexe	Femme = 39,1 mois	p = 0,964
	Homme = 67,0 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,2 mois	p = 0,238
	Non = 44,9 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 59,9 mois	p = 0,238
	Senior = 56,9 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 61,4 mois	p = 0,290
	Non = 59,3 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 58,9 mois	p = 0,180
	Non = 61,3 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 55,1 mois	p = 0,228
	Non = 67,0 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = 9,1 mois	p = 0,773
	Non = 64,9 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 61,9 mois	p = 0,228
	pT1b = 41,3 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 60,6 mois	/
	Non = /	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 36,3 mois	p = 0,267
	Non = 75,8 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 52,8 mois	p = 0,919
	Non = 64,0 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 55,2 mois	p = 0,742
	Non = 90,4 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 33,6 mois	p = 0,435
	Non = 73,2 mois	
Tabagisme	Oui = 55,2 mois	p = 0,116
	Non = 90,4 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 70,2 mois	p = 0,196
	Non = 57,7 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 66,8 mois	p = 0,081
	Non = 55,2 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 84,3 mois	p = 0,598
	Non = 56,3 mois	

Tableau n° 50 : *Survie spécifique du groupe traité par cystectomie précoce (T2 exclus) selon les différents facteurs de risques : analyse univariée*

GROUPE CYSTECTOMIE PRECOCE		
Facteurs	Survie spécifique en mois	P value (test du log rank) analyse univariée
Sexe	Femme = 53,2 mois	p = 0,165
	Homme = 65,9 mois	
Antécédent de TVNIM de bas grade	Oui = 11,1 mois	p = 0,227
	Non = 48,1 mois	
Opérateur de la première RTUV	CCA = 67,7 mois	p = 0,071
	Senior = 61,9 mois	
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 58,3 mois	p = 0,907
	Non = 67,7 mois	
Multifocalité du pT1 de haut grade sur la première RTUV	Oui = 57,9 mois	p = 0,629
	Non = 66,8 mois	
Taille maximale de la tumeur supérieure à 3 cm	Oui = 61,8 mois	p = 0,314
	Non = 65,9 mois	
Première RTUV sous Hexvix	Oui = /	/
	Non = 63,8 mois	
Sous-type de pT1 (pT1a/pT1b)	pT1a = 75,4 mois	p = 0,829
	pT1b = 40,6 mois	
Présence de musculéuse sur la première RTUV	Oui = 63,8 mois	/
	Non = /	
Emboles vasculaires tumoraux sur la première RTUV	Oui = 35,7 mois	p = 0,916
	Non = 83,9 mois	
CIS sur la première RTUV	Oui = 51,9 mois	p = 0,447
	Non = 69,8 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 43,5 mois	p = 0,366
	Non = 84,0 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 37,8 mois	p = 0,601
	Non = 72,0 mois	
Tabagisme	Oui = 58,8 mois	p = 0,401
	Non = 88,0 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 56,8 mois	p = 0,615
	Non = 9,9 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 77,1 mois	p = 0,277
	Non = 54,3 mois	
Antécédent de CIS avant l'apparition de TVNIM de haut grade	Oui = 82,9 mois	p = 0,999
	Non = 60,0 mois	

Tableau n° 51 : *Survie globale du groupe traité par cystectomie précoce (T2 exclus) selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE PRECOCE		
Facteurs	Survie globale en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Multifocalité tumorale sur la première RTUV	Oui = 61,4 mois	p = 0,346
	Non = 59,3 mois	
Tabagisme	Oui = 55,2 mois	p = 0,962
	Non = 90,4 mois	
Positivité de p53 (>10%) sur la première RTUV	Oui = 70,2 mois	p = 0,965
	Non = 57,7 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	Oui = 66,8 mois	p = 0,332
	Non = 55,2 mois	

Tableau n° 52 : *Survie spécifique du groupe traité par cystectomie précoce (T2 exclus) selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE PRECOCE		
Facteurs	Survie spécifique en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Sexe	Femme = 53,2 mois	p = 0,625
	Homme = 65,9 mois	
Opérateur de la première RTUV	Oui = 46,8 mois	p = 0,479
	Non = 95,6 mois	

Tableau n° 53 : *Survie sans récurrence du groupe traité par cystectomie précoce (T2 exclus) selon les différents facteurs de risques : analyse multivariée*

GROUPE CYSTECTOMIE PRECOCE		
Facteurs	Survie sans récurrence en mois	P value (régression de Cox) Analyse multivariée
Opérateur de la première RTUV	CCA = 56,9 mois	p = 0,978
	Senior = 56,9 mois	
Deuxième RTUV	Oui = 34,2 mois	p = 0,697
	Non = 83,3 mois	
Tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV	Oui = 27,7 mois	p = 0,989
	Non = 73,2 mois	
Tabagisme	Oui = 50,8 mois	p = 0,980
	Non = 90,4 mois	
Positivité de MIB1 (>20%) sur la première RTUV	pT1a = 66,6 mois	p = 0,980
	pT1b = 48,3 mois	

3.11.6. Facteurs pronostics significatifs dans les groupes cystectomie précoce et différée.

L'objectif de cette comparaison a été de relever des facteurs étant de mauvais pronostic dans le groupe cystectomie retardé mais ne l'étant pas dans le groupe cystectomie précoce. Il sagissait de dégager des facteurs de mauvais pronostics en cas de cystectomie différée incitant à la réalisation d'une cystectomie précoce.

3.11.6.1. La taille tumorale

La taille tumorale supérieure à 3 cm a été un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale dans le groupe cystectomie différée ($p=0,003$), mais ne l'a pas été dans le groupe cystectomie précoce ($p=0,267$). Il en a été de même pour la survie spécifique ($p=0,035$ pour le groupe cystectomie précoce versus $p=0,314$ dans le groupe cystectomie différée).

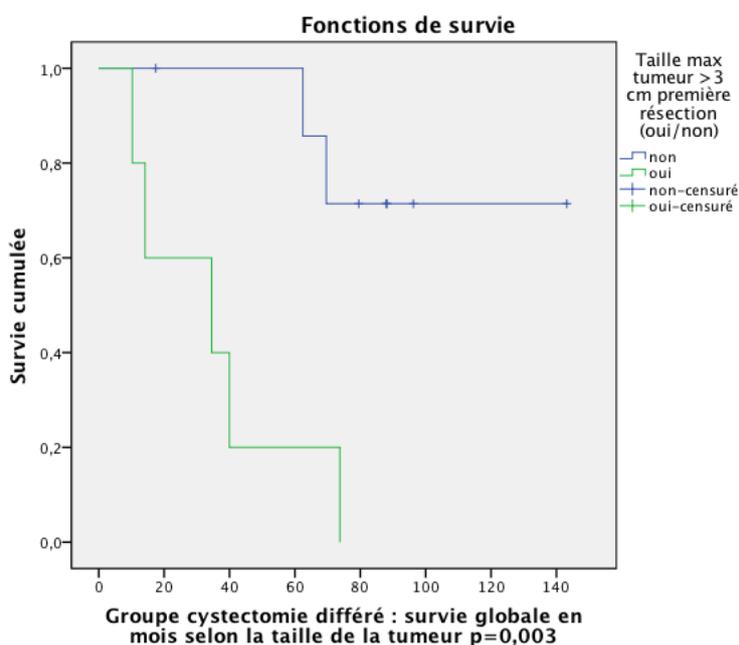


Figure 70. Survie globale dans le groupe cystectomie différée selon la taille tumorale.

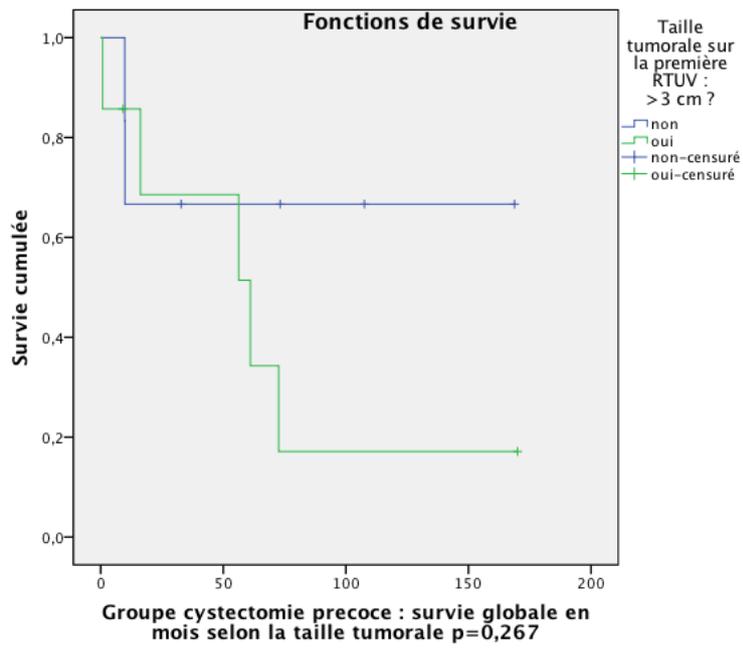


Figure 71. Survie globale dans le groupe cystectomie précoce selon la taille tumorale.

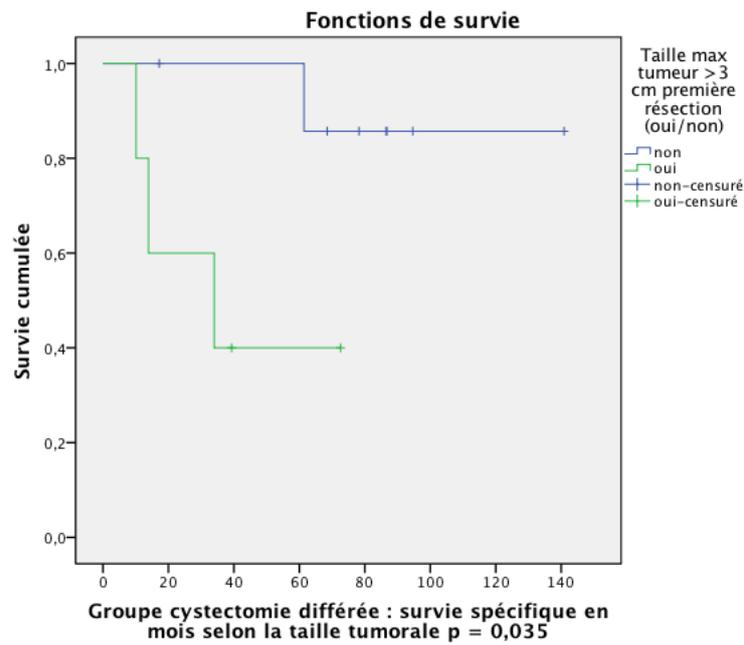


Figure 72. Survie spécifique dans le groupe cystectomie différée selon la taille tumorale.

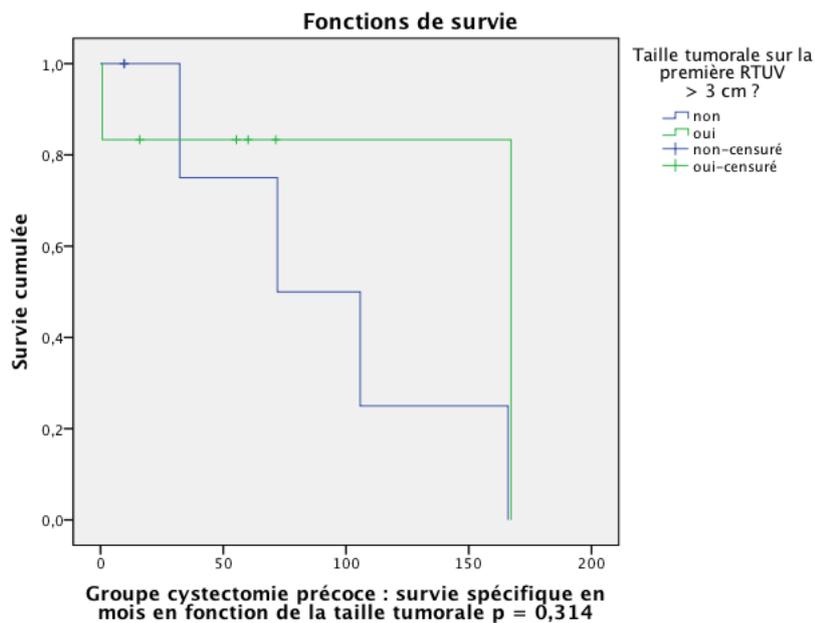


Figure 73. Survie spécifique dans le groupe cystectomie précoce selon la taille tumorale.

3.11.6.2. Multifocalité tumorale sur la première RTUV

La multifocalité tumorale sur la première RTUV a été un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale dans le groupe cystectomie différée ($p=0,025$), mais ne l'a pas été dans le groupe cystectomie précoce ($p=0,454$).

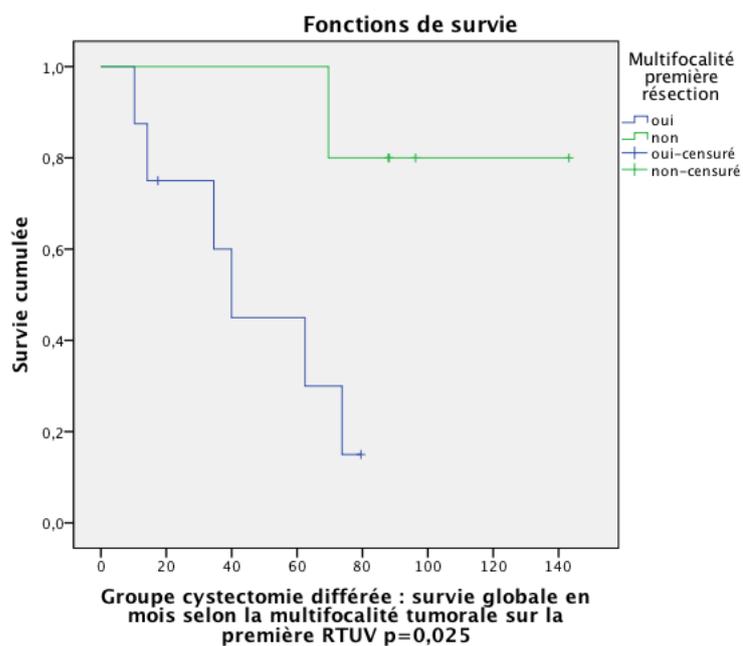


Figure 74. Survie globale dans le groupe cystectomie différée selon la multifocalité tumorale.

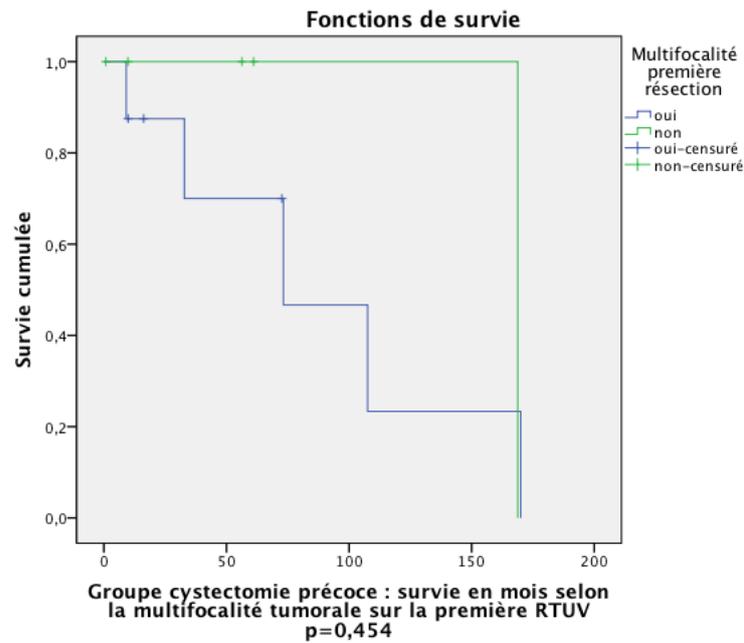


Figure 75. Survie globale dans le groupe cystectomie précoce selon la multifocalité tumorale.

3.11.6.3. Emboles tumoraux

La présence d'emboles tumoraux intravasculaires sur la première RTUV a été un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale dans le groupe cystectomie différée ($p=0,010$), mais ne l'a pas été dans le groupe cystectomie précoce ($p=0,917$).

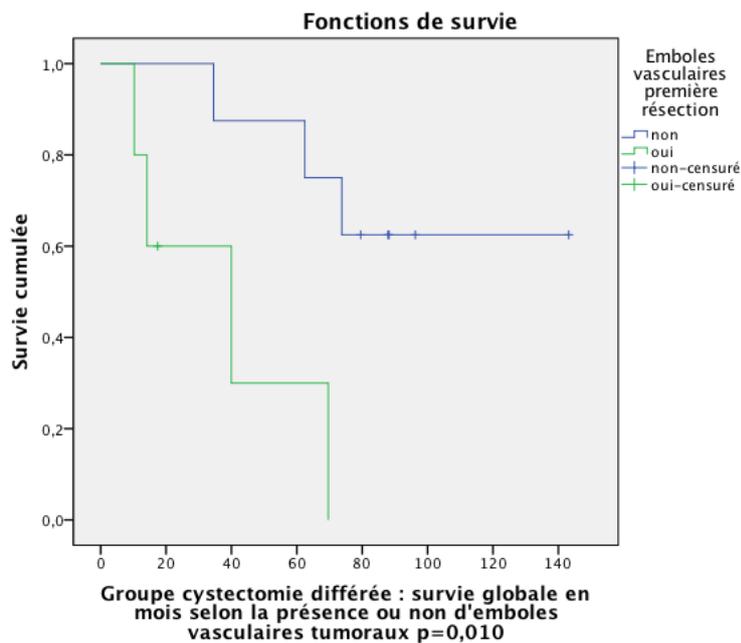


Figure 76. Survie globale dans le groupe cystectomie différée selon la présence d'emboles tumoraux sur la première RTUV.

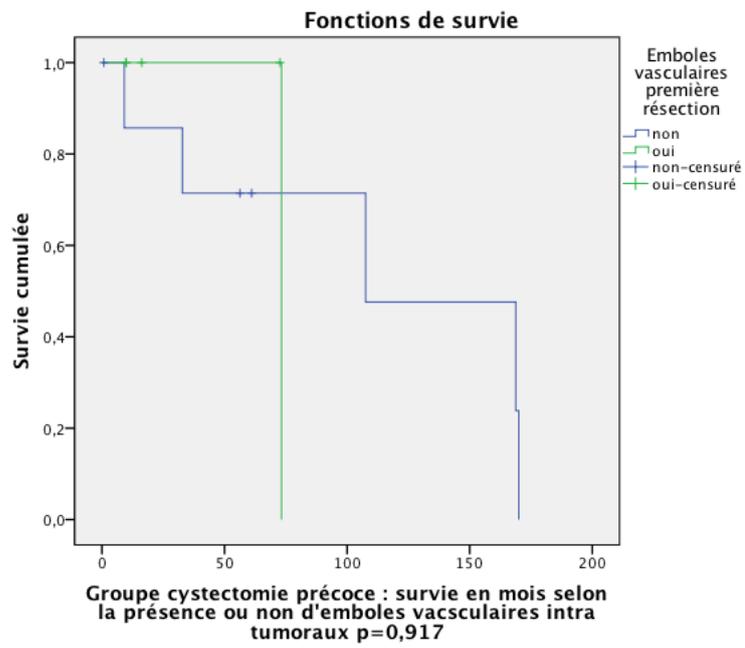


Figure 77. Survie globale dans le groupe cystectomie précoce selon la présence d'emboles tumorales sur la première RTUV.

4. DISCUSSION

La prise en charge des tumeurs vésicales urothéliales de stade pT1 de haut grade est complexe. Le choix dans la thérapeutique est difficile, toute la problématique est d'identifier à temps les formes de mauvais pronostics pour lesquelles le traitement conservateur par BCG sera un échec. L'objectif de cette étude a été d'identifier ces facteurs de mauvais pronostics.

4.1. La tumeur est-elle vraiment une tumeur de stade pT1 de haut grade ?

4.1.1. Importance de la qualité de la première RTUV

4.1.1.1. Présence de musculature sur le produit de RTUV

Les objectifs de la résection trans-urétrale de vessie sont triples, il s'agit de réaliser l'exérèse la plus complète possible de la tumeur, de classer son type histologique et son degré d'envahissement pariétal. Pour savoir si le muscle est envahi, le produit histologique de la résection doit bien évidemment comporter du muscle. La présence de muscle vésical a été dans notre étude un critère de qualité de résection, mais aussi un facteur pronostic indépendant de survie sans récurrence. Mariappan l'a également récemment montré dans une étude prospective sur 356 patients²⁴.

4.1.1.2. Résection sous fluorescence

Malgré une résection dite complète en lumière blanche, 10 à 20 % des tumeurs de vessie persistent²⁵. Un composé chimique s'accumulant préférentiellement dans les cellules néoplasiques et pouvant émettre une lumière rouge en cas d'illumination avec une lumière dans le spectre des ultra-violet a été utilisé afin d'améliorer la technique de résection. Les premières expériences de cystoscopie en fluorescence ont été réalisées en 1957 avec la tétracycline. Plus récemment les porphyrines photo-actives ont été développées, ce sont des composants de la synthèse de l'hème qui s'accumulent sous forme de protoporphyrine IX de manière sélective dans les cellules tumorales. En cas d'illumination en lumière bleue, les protoporphyrines actives émettent une fluorescence rouge. Le premier dérivé des porphyrines

utilisé a été l'acide 5-aminolévulinique (5 ALA) ²⁶. Le développement de son ester, l'hexaminolévulinate ou acide hexaminolévulinique (Hexvix®), qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2006, a permis de diminuer du temps de contact préalable entre l'agent fluorescent et le tissu vésical, et d'augmenter considérablement la fluorescence et la sélectivité pour le tissu tumoral. La résection sous fluorescence ou photodynamic diagnosis (PDD) est recommandée par l' AFU et l'EAU dans le contexte des T1 de haut grade ^{12 20}. Contrairement à ce qu'a montré Schumacher dans une étude randomisée multicentrique prospective sur 300 patients ²⁷, une méta-analyse récente ²⁸ montre que le PDD augmente significativement les taux de détection des TVNIM (20%) et du CIS (23%) ainsi que la survie sans récurrence. Dans notre série, seules 15 procédures ont pu être réalisées, ce qui explique probablement l'absence de différence significative entre les patients réséqués sous fluorescence et les autres.

4.1.1.3. Influence de l'opérateur

Si l'on considère la présence de musculature et la présence de tumeur résiduelle sur une seconde RTUV comme critères de qualité de résection, il n'a pas existé de différence significative entre les opérateurs juniors (CCA) et les seniors dans notre étude. Zurkirchen a également clairement établi que le taux de tumeur résiduelle ne variait pas selon l'expérience de l'opérateur ²⁹. A l'inverse Mariappan a montré que la survie sans récurrence dépendait de l'expérience de l'opérateur et était plus importante chez des patients réséqués par un opérateur senior ²⁴.

4.1.2. Une deuxième résection systématique s'impose

La résection endoscopique est le principal traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. La règle la plus importante est de réaliser une résection complète pour éradiquer toutes les tumeurs visibles macroscopiquement. Il est impossible de garantir une résection complète microscopiquement, même si celle-ci apparaît macroscopiquement complète, notamment sur les berges et la base. Le terme de deuxième résection diffère de celui de deuxième temps de résection d'un premier geste incomplet, et diffère aussi d'une deuxième résection de stadification en cas de muscle non vu. Il s'agit en effet d'une vraie deuxième résection de réévaluation de la persistance d'une tumeur urothéliale. Cette deuxième résection dite initialement de sécurité a été prodiguée dès 1969 par Bressel ³⁰. Dans le cas des tumeurs de stade pT1 de haut grade, la deuxième résection est recommandée par l' AFU²⁰ et l' EAU³¹.

Dans notre étude, la deuxième résection a permis d'objectiver une persistance tumorale dans 51% des cas et d'identifier 8% de tumeurs infiltrant le muscle vésical. De nombreuses séries ont montré des taux de persistance variant entre 19,5 et 78%³².

Cette deuxième résection montre selon les auteurs entre 2 et 33% de progression des tumeurs qui infiltraient alors le muscle vésical.

A noter également que cette deuxième résection est souvent plus une résection de re-stadification. Herr a montré que sur les résections concluant à une tumeur de stade pT1, le muscle n'était pas vu dans 39% des cas, et que 49% des tumeurs infiltraient alors le muscle ; a contrario si le muscle était vu initialement, seules 14% des tumeurs étaient des TVIM³³. Dans notre série, sur les 8,3% des cas où le muscle n'est pas vu sur la première RTUV, on retrouve une TVIM dans 33% des cas.

Tableau n° 55 : Résultats anatomopathologiques des secondes résections des principales séries de tumeurs pT1 de haut grade

<i>Auteurs</i>	<i>nombre de tumeurs pT1</i>	<i>persistance tumorale</i>	<i>pTa</i>	<i>pT1</i>	<i>≥pT2</i>
Klan 1991 ³⁴	46	44%	15%	26%	2%
Mersdorf 1998 ³⁵	45	58%	18% 15% Tis	16%	9%
Vogeli 1998 ³⁶	30	43%			
Herr 1999 ³⁷	58	78%	26%	24%	28%
Schwaibold 2000 ³⁸	60	55%	17%	28%	10%
Schips 2002 ³⁹	76	32,9%	10%	14%	8%
Brauers 2000 ⁴⁰	42	64,5%	16,7% 19,1% Tis	23,8%	4,7%
Rigaud 2002 ³²	52	36,5%	11,5% 3,85% Tis	17,3%	3,85%
Divrik 2006 ⁴¹	80	33,8%	8,7%	28%	3,1%
Sanseverino 2006 ⁴²	72	44,4%	1,4%	22,3%	20,8%
Divrik 2010 ⁴³	105	33,3%	13%	7,6%	7,6%
Dwivedi 2009 ⁴⁴	42	28,5%	33,3%	33,3%	33,3%
Giulianelli 2007 ⁴⁵	46	19,5%	15,2%	0%	4,3%
Guevara 2010 ⁴⁶	49	72,4%			

La présence ou non de tumeur résiduelle sur la deuxième résection est un facteur pronostic indépendant. Ainsi Brauers⁴⁰ a montré que, parmi 42 patients ayant une tumeur de stade pT1 de haut grade initialement, tous les patients n'ayant pas de tumeur résiduelle sur la deuxième résection n'ont ni récidivé ni progressé à 5 ans, alors que le taux de récurrence a été de 40%

dans le groupe ayant une tumeur résiduelle sur la deuxième résection. Fitzpatrick a montré que la récurrence ou la persistance à 3 mois était le facteur pronostic le plus important en terme de délai de progression et de survie sans progression ⁴⁷. De même, une étude prospective randomisée sur 210 patients a montré, qu'à 5 ans, les patients ayant eu une deuxième résection avaient une survie sans récurrence supérieure de 27% et une survie sans progression était supérieure de 14%⁴³.

Dans notre série, la présence de tumeur résiduelle sur la deuxième RTUV a semblé, à l'observation des courbes de Kaplan Meier, être un facteur de mauvais pronostic sur les survies globale, spécifique, sans récurrence et sans progression, mais l'étude a probablement manqué de puissance pour montrer une différence significative. Certains auteurs comme Herr ⁴⁸ considèrent que la persistance de tumeurs sur la deuxième résection est un facteur de mauvais pronostic et constitue à elle seule l'indication d'une cystectomie précoce.

Quel est le délai idéal entre les deux résections ? Les durées préconisées dans la littérature varient de 7 jours à 3 mois ⁴⁹. Le délai moyen dans notre série a été de 1,9 mois. La deuxième résection apparaît, au vu de son important bénéfice en terme de survie sans récurrence, de survie sans progression, et d'une faible morbidité ⁵⁰, comme une étape obligatoire dans la prise en charge des TVNIM de stade pT1 de haut grade. Cette deuxième résection s'impose car la première est fréquemment incomplète et sous-estime le stade tumoral, amenant ainsi à proposer un traitement conservateur à des patients porteurs de TVIM.

4.2. Quelle attitude thérapeutique adopter ?

Toute la difficulté de la prise en charge des tumeurs de stade pT1 de haut grade est dans la sélection des malades pour qui le traitement conservateur par BCG thérapie sera un échec et qui doivent alors avoir une cystectomie précocement.

4.2.1. Le choix doit être le bon dès le début de la prise en charge.

Plusieurs séries ^{51 52} ont rapporté des taux de survie significativement supérieurs pour les patients ayant été cystectomisés précocement par rapport aux patients cystectomisés de façon différée pour échec de BCG thérapie. Ainsi, Denzinger ⁵³ a comparé 54 patients ayant eu une cystectomie précoce à 51 ayant eu une cystectomie différée. Il a montré qu'il existait une

meilleure survie spécifique dans le groupe cystectomie précoce, sans différence significative sur la survie globale. Dans notre série, la survie sans récurrence est significativement meilleure pour le groupe cystectomie précoce que pour le groupe cystectomie différée dans les suites d'un échec de BCG.

4.2.2. Traitement conservateur ou traitement radical ?

4.2.2.1. Traitement conservateur : BCG thérapie

Les instillations endo-vésicales de BCG ont été utilisées pour le traitement des tumeurs de vessie pour la première fois en 1976⁵⁴. La BCG thérapie est le traitement conservateur actuel de référence des tumeurs de stade pT1 de haut grade.

4.2.2.1.1. Résultats oncologiques

Compte tenu de résultats contradictoires dans la littérature, il est difficile d'évaluer le bénéfice de la BCGthérapie sur la progression et les survies spécifique et globale. Les différentes séries présentées dans le tableau ci-dessous sont hétérogènes : la deuxième résection n'a pas été systématique dans toutes les séries, les durées de suivi sont variables et les protocoles d'instillation inhomogènes. Les taux de récurrences s'échelonnent de 23 à 74 %, les taux de progression de 5 à 49%, les taux de survies spécifiques de 59 à 100%, et les taux de survie globale de 44 à 91%. Shelley⁵⁵ a montré, dans une revue de la littérature sur 585 patients dont plus de la moitié avaient des tumeurs de haut grade de stade pT1, un taux de récurrence à un an de 26% en cas de BCGthérapie contre 51% en cas de RTUV seule. Sylvester⁵⁶ a montré dans une méta-analyse sur 4863 patients une diminution de risque relatif de progression 27% dans un groupe traité par BCGthérapie versus RTUV seule, mais n'a pas montré d'impact sur la survie spécifique. Dans notre série, le délai moyen de survie sans récurrence a été significativement plus long dans le groupe BCG (32,9 mois) que dans le groupe RTUV seule (17,9 mois), cependant les délais de survie spécifique ne sont pas significativement différents. La durée de suivi du groupe traité par RTUV seule a été plus faible du fait d'une mortalité globale significativement plus élevée du fait d'importantes comorbidités, induisant ainsi un biais potentiel d'analyse.

Tableau n° 56 : Résultats oncologiques des principale séries de patients ayant des tumeur de stade pT1 de haut grade traitée par BCG : taux de survie à 5 ans. D'après Girish S. Kulkarni⁵⁷

Etude	n=	Durée moyenne de suivi (%)	Taux de récurrence (%)	Taux de progression (%)	Taux de survie spécifique (%)	Taux de survie globale (%)
Zhang 1996 ⁵⁸	23	45	74	35	78	/
Herr 1997 ⁵⁹	25	184	/	40	/	/
Lebret 1998 ⁶⁰	35	45	43	20	94	86
Hurle 1999 ⁶¹	51	85	47	18	86	67
Gohji 1999 ⁶²	25	63	40	5	100	/
Brake 2000 ⁶³	44	28	27	16	89	60
Lamm 2000 ²³	192	119	56	45	/	83
Patard 2001 ⁶⁴	50	60	52	22	80	/
Pansadoro 2002 ⁶⁵	81	76	33	15	93	74
Iori 2002 ⁶⁶	41	40	23	5	/	/
Kulkarni 2002 ⁶⁷	69	45	46	19	94	91
Griffiths 2002 ⁶⁸	75	41	/	49	59	/
Shahin 2003 ⁶⁹	92	64	70	33	77	58
Hara 2003 ⁷⁰	57	25	45	7	/	/
Peyromaure 2003 ⁷¹	57	53	42	23	88	/
Margarel 2007 ⁷²	78	107	35	18	84	44

4.2.2.1.2. Résultats fonctionnels

Nous n'avons pas étudié les résultats fonctionnels et la morbidité de la BCGthérapie sur cette série. L'immunothérapie est un traitement conservateur aux effets secondaires locaux ou généraux fréquents, limitant ainsi le protocole d'instillation chez certains patients. Ainsi seuls 19 % des patients de l'étude Southwest Oncology Group Study (SWOG)²³ ont effectué la totalité des 6 cycles du protocoles d'instillation. Dans notre série un patient a dû avoir une cystectomie du fait d'une vessie complètement rétractile dans les suites de la BCGthérapie.

4.2.2.2. Traitement radical : la cystectomie

4.2.2.2.1. Résultats oncologiques

La cystectomie précoce apparaît dans la littérature comme le traitement le plus efficace sur les survies sans récurrence, spécifique et globale. Les résultats oncologiques des principales séries sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Les survies spécifiques à 5 ans oscillent entre 78 et 92 %, ces taux sont probablement sous-estimés car les indications de cystectomie sont souvent posées du fait de facteurs de mauvais pronostics. Dans notre série, les délais moyens de survie n'ont pas été statistiquement différents de ceux du groupe BCG.

Tableau n° 57 : Résultats oncologiques des principales séries de patients ayant des tumeurs de stade pT1 de haut grade traitées par cystectomie : taux de survie à 5 ans. D'après Girish S. Kulkarni⁵⁷

Etude	n=	Durée moyenne de suivi (%)	Taux de récurrence (%)	Taux de survie spécifique (%)	Taux de survie globale en (%)
Herr 2001 ³³	35	/	/	92	/
Dutta 2001 ⁷³	78	/	/	78	64
Thalmann 2004 ⁷⁴	29	47	21	69	54
Masood 2004 ⁷⁵	30	57	/	88	/
Bianco 2004 ⁷⁶	66	48	78	78	/
Lambert 2007 ⁷⁷	104	/	48	93	87
Gupta 2008 ⁷⁸	167	34	29	82	69
Denzinger ⁵³	54	61	/	78	/

4.2.2.2.2. Résultats fonctionnels

Nous n'avons pas étudié les résultats fonctionnels et la morbidité de la cystectomie sur cette série. Quel que soit le mode de dérivation urinaire le schéma corporel se trouve modifié notamment en cas de dérivation urinaire cutanée. Une étude récente⁷⁹ de la qualité de vie des patients ayant, soit un Bricker, soit un remplacement vésical a montré que les patients étaient capables de s'adapter à des situations très variées et finalement, d'en être le plus souvent

satisfaits. La cystectomie génère de nombreux troubles non urinaires, en particulier sexuels et digestifs. Les troubles de la continence semblent être les plus gênants, quel que soit le mode de dérivation choisi. D'où l'importance de l'information préalable, de la prise en charge et de l'accompagnement spécialisé, tant avant qu'après l'intervention.

4.2.3. Facteurs pronostiques lors de la première RTUV

4.2.3.1.1. Critères per-opératoires

4.2.3.1.1.1. Taille tumorale

Parmi les différentes études, le cut off pronostic de la taille tumorale a été placé à 3 cm. Ainsi, Sylvester¹⁴ a montré qu'une tumeur T1 de haut grade de plus de 3 cm augmente de façon indépendante le risque de récurrence de 1,54, et le risque de progression de 1,89. De même, pour Divrik⁴³, le risque de récurrence augmente d'un facteur 2,05 et celui de progression d'un facteur 3,12. Dans notre étude, la taille tumorale a été un facteur de mauvais pronostic significatif sur les survies globale et spécifique dans le groupe cystectomie différée, mais ne l'a été pas dans le groupe cystectomie précoce. Une tumeur de plus de 3cm est donc un facteur de mauvais pronostic en cas d'échec de la BCG thérapie.

4.2.3.1.1.2. La multifocalité

Dans notre étude, la multifocalité tumorale a été un facteur de mauvais pronostic significatif sur la survie globale dans le groupe cystectomie différée, mais ne l'a pas été dans le groupe cystectomie précoce. La multifocalité a donc été un facteur de mauvais pronostic en cas d'échec de la BCG thérapie. Sylvester¹⁴ a montré que la multifocalité augmentait le risque de récurrence d'un facteur 1,70 de progression d'un facteur 1,56.

4.2.3.1.2. Critères anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique des produits de résection est au carrefour de la prise en charge de tumeur de stade pT1 de haut grade. Witjes a montré sur 450 tumeurs superficielles, qu'il existait une concordance d'analyse anatomopathologique entre deux praticiens, de 79% pour le stade et de 70% pour le grade ⁸⁰.

4.2.3.1.2.1. L'invasion du chorion profond au-delà de la lamina propria (stade pT1b)

Les tumeurs de vessie de stade pT1 sont celles qui envahissent le chorion sans atteindre la musculature. Le chorion peut être divisé en deux parties par la muscularis mucosae (MM). Cette bande inconstante de fibres musculaires lisses n'appartient pas à la musculature, et passe au sein même du chorion. Elle a été décrite la première fois en 1983 par Dixon ⁸¹. Ro ⁸² a montré que la MM est une structure discontinue dans 97% des cas et inexistante dans 6% des cas, elle est retrouvée sur les lames dans 35 à 94% des cas selon les différentes études ⁸³. Cette variabilité est due à la qualité du produit de résection, mais également à l'expérience du pathologiste, ainsi Orsola a montré qu'après huit ans d'expérience le taux de détection de la MM était augmenté de 17% ⁸⁴. Le taux de détection de la MM augmente au fil du temps, il est passé de près de 70% au début des années 1990 ^{85, 86 87} à près de 100% dans les années 2000 ^{88 89}. Le taux de détection de la MM est en constante augmentation, d'autant plus depuis l'utilisation d'un anticorps spécifique facilitant ainsi sa mise en évidence ^{90 91}.

Initialement, en 1990, Younes ⁸⁵ décrivait 3 sous- stadifications des stade pT1 : les pT1a envahissant la partie superficielle du chorion au-dessus de la MM, les pT1b envahissant la MM sans la dépasser et les pT1c dépassant la MM et infiltrant ainsi tout le chorion. Cette classification peu applicable à été remplacée par une sous-stadification des pT1 en deux : les pT1a la partie superficielle du chorion sans dépasser la MM, et les pT1b envahissant la partie profonde du chorion en franchissant la MM. Une étude multicentrique rétrospective du comité de cancérologie de l'AFU a montré une différence entre les deux sous-groupes de pT1 en faveur des stade pT1a qui ont une meilleure survie sans progression et une meilleure survie spécifique. ⁹². Nous avons montré que l'invasion du chorion profond était un facteur de mauvais pronostic diminuant significativement la survie spécifique. Notre analyse peut cependant être biaisée, car pour certains dossiers la sous-stadification du stade pT1 en

pT1a/pT1b a été établie rétrospectivement à partir des comptes-rendus anatomopathologiques. Le tableau ci-dessous montre une revue des principales séries comparatives des deux sous-groupes de pT1 de haut grade.

Etude	N=	Survie sans récurrence	Survie sans progression	Survie spécifique	Survie globale
Younes 1990 ⁸⁵	32	-	-	-	Différence significative
Hasui 1994 ⁸⁷	88	Différence significative	Différence significative	Différence significative	-
Angulo 1995 ⁸⁶	99	-	-	-	Différence significative
Platz 1996 ⁹³	68	-	-	Différence significative	-
Holmang 1997 ⁹⁴	113	-	Différence significative	Différence significative	Différence NON significative
Smits 1998 ⁹⁵	124	Différence NON significative	Différence significative	-	-
Hermann 1998 ⁸⁹	143	-	-	-	Différence NON significative
Cheng 1999 ⁹⁶	83	-	Différence NON significative	-	-
Kondylis 2000 ⁸³	49	Différence NON significative	Différence NON significative	-	-
Bernardini 2001 ⁸⁸	94	-	Différence NON significative	-	-
Sozen 2002 ⁹⁷	50	Différence significative	Différence significative	-	-
Orsola 2005 ⁸⁴	97	Différence NON significative	Différence significative	Différence NON significative	-
Faivre d'Arcier 2010 ⁹²	387	Différence NON significative	Différence significative	Différence significative	Différence significative

4.2.3.1.2.2. La présence de Carcinome in Situ

Le carcinome in situ de la vessie (CIS), décrit pour la première fois en 1952⁹⁸, est une atteinte tumorale urothéliale plane non papillaire, à considérer comme une maladie globale de l'urothélium. Il s'agit d'anomalie cyto-architecturale évidente de toute la hauteur de l'urothélium, à l'origine d'un défaut de cohésion avec le chorion sous-jacent. Ce défaut de cohésion explique la fréquente positivité des examens cytologiques urinaires dans les contextes de CIS. Dans notre série la présence de CIS n'est pas apparue significativement comme facteur de mauvais pronostic. Pourtant c'est un facteur de mauvais pronostic des tumeurs de stade pT1 de haut grade clairement établi dans la littérature. Ainsi Shariat⁹⁹ a montré dans une analyse multivariée sur 105 patients ayant une lésion de stade pT1 de haut grade que la présence de CIS augmentait significativement de façon indépendante le risque de récurrence de 12,7% à 3 ans, et de 22,3% à 5 ans. De même Sylvester¹⁴ a rapporté un risque de progression à 5 ans des tumeurs de stade pT1 de haut grade à 74 % en cas de CIS associé, versus 28% en l'absence de CIS. Denzinger a montré que la présence de CIS était un facteur

de mauvais pronostic sur la survie spécifique en cas de cystectomie différée, mais ne l'était pas en cas de cystectomie précoce ⁵³.

4.2.3.1.2.3. Emboles vasculaires

La présence d'emboles tumoraux intra-vasculaires a été dans notre étude un facteur de mauvais pronostic significatif sur la survie globale et semble influencer les survies spécifique et sans progression sur l'aspect des courbes de Kaplan Meier. De même Lopez ¹⁰⁰ et Andius ¹⁰¹ ont montré que la présence d'emboles tumoraux était un facteur péjoratif sur la survie sans progression dans des séries respectives de 170 et 680 patients ayant une tumeur de stade pT1 de haut grade.

4.2.3.1.2.4. Multifocalité de la tumeur de stade pT1 de haut grade

Nous avons différencié dans notre étude la multifocalité tumorale macroscopiquement visible en résection de la multifocalité de la tumeur de stade pT1 de haut grade prouvée histologiquement. Aucun de ces deux facteurs ne s'est avéré être significatif sur les survies. Sylvester a pourtant montré que la multifocalité tumorale augmentait le risque de récurrence d'un facteur 1,56 et le risque de progression de 1,70 ¹⁴

4.2.3.1.2.5. Marqueurs immunologiques

4.2.3.1.2.5.1. p53

p53 est la protéine connue comme étant la gardienne du génome et intégrant des signaux de prolifération et d'apoptose. La valeur prédictive des altérations du gène p53 sur l'évolution des tumeurs de vessie a fait l'objet de nombreuses études. Une grande majorité des auteurs s'accorde sur le fait que la mutation du gène p53 ou la surexpression anormale de la protéine,

sont d'autant plus fréquentes qu'il s'agit de tumeurs infiltrantes et de grades élevés.^{102 103}. En 1994 Esrig¹⁰⁴ a montré, sur 243 patients atteints d'une tumeur urothéliale de stade pT1 de haut grade, que la surexpression de p53 diminuait la survie sans récurrence de 51%. Shariat¹⁰⁵ a de même montré, sur 92 pièces de cystectomie de stade pT1 de haut grade, qu'une surexpression de p53, diminuait les survies spécifique et sans récurrence. Dans notre étude trop peu de surexpression de p 53 ont été recherchées, ce qui explique que ce n'a pas été un facteur de mauvais pronostic dans cette série. Leuret¹⁰⁶ a montré que la surexpression de p53 par une tumeur de stade pT1 de haut grade n'était pas un facteur prédictif de réponse à une BCGthérapie ni un facteur de récurrence post BCGthérapie.

4.2.3.1.2.5.2. Ki67 Mi-BI

Ki-67 a été décrit comme un marqueur immunohistochimique de l'activité proliférative, témoin de l'« agressivité » biologique de nombreux types tumoraux. La surexpression de Ki-67 est corrélée à un stade pathologique avancé (les tumeurs invasives ayant un indice de Ki-67 plus élevé que les tumeurs superficielles). Ainsi, dans les tumeurs infiltrantes, les cellules marquées sont localisées à travers toute la tumeur ou plus fréquemment au niveau de la portion infiltrante, alors que dans les tumeurs superficielles, les cellules marquées sont majoritairement localisées au niveau de la membrane basale^{107 108}. Marguilis a montré, sur 713 pièces de cystectomie, que le taux de Ki67 était significativement corrélé aux survies sans récurrence et spécifiques¹⁰⁹. Dans notre étude l'analyse des courbes de Kaplan Meier a montré une tendance à une survie globale moindre en cas de positivité de Ki 67 /MIB-1, celle-ci n'a pas été significative probablement par manque de puissance. Leuret¹¹⁰ a montré, qu'une tumeur de stade pT1 de haut grade ayant une surexpression de Ki-67 de plus de 20%, était un facteur de mauvaise réponse à une BCGthérapie, sans pour autant être un critère suffisant pour porter l'indication d'une cystectomie précoce.

4.2.3.1.2.5.3. Association de p53 et Ki-67

Shariat¹¹¹ a montré que l'association de la positivité de p53 et de Ki-67 augmentait significativement la valeur pronostique de ces marqueurs sur les survies spécifiques et sans récurrence.

4.2.3.1.2.5.4. Autres marqueurs en cours d'évaluation.

D'autres marqueurs immunohistochimiques tels p27, p 21, Survinine et HSP 90^{112 113 114} non utilisés en pratique courante peuvent apporter une évaluation supplémentaire de l'agressivité tumorale.

5. CONCLUSION

Le traitement par BCGthérapie est le traitement conservateur de choix des patients atteints d'une tumeur urothéliale de stade pT1 de haut grade. Une deuxième résection est nécessaire au diagnostic de tumeur de stade pT1 de haut grade, afin de ne pas écarter une sous-stadification tumorale et d'évaluer la persistance tumorale. Toute la difficulté de la prise en charge thérapeutique est l'évaluation du potentiel d'agressivité tumoral, afin d'identifier à temps les formes de mauvais pronostic pour lesquelles le traitement conservateur échouera. Les facteurs de mauvais pronostic dégagés dans cette étude sont : une taille tumorale de plus de trois centimètres, une tumeur multifocale, l'absence de musculature sur la première résection, l'envahissement du chorion profond (stade pT1b), et la présence d'emboles vasculaires tumoraux. Cependant aucun d'eux ne permet isolément d'indiquer une cystectomie précoce. Le choix dans la prise en charge thérapeutique doit se faire sans délai et résulte d'une analyse de l'ensemble de ces facteurs pronostics.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM BF, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burrden : Globocan 2000. *int J Cancer*. 2001;94:153-156.
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66:4-34.
3. Boyle P FJ. Cancer incidence and mortality in europe. *Ann Oncol*. 2004;16:481-488.
4. Ferlay J RG, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int*. 2007;101:11-19.
5. Botteman MF PCL, Redaelli, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer. A comprehensive review of the publISHED literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:1315-1330.
6. Sangar VK RN, Matanheleia SS, Watson MW, Blades RA. The economic consequence of prostate bladder cancer in UK. *BJU Int*. 2005;95:59-63.
7. Pitard A, Brennan P, Clavel J et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control*. 2001;12:551-556.
8. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37 Suppl 8:S4-66.
9. Chopin D, Gattegno B. Descriptive epidemiology of superficial bladder tumors. *Prog Urol*. 2001;11:955-960.
10. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97:72-81.
11. Brennan P, Bogillot O, Greiser E et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control*. 2001;12:411-417.
12. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008;54:303-314.
13. Kiemenev LA, Witjes JA, Verbeek AL, Heijbroek RP, Debruyne FM. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Br J Cancer*. 1993;67:806-812.

14. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-5; discussion 475-7.
15. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007;178:2314-2330.
16. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983;130:1083-1086.
17. Herr HW, Jakse G, Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. *Semin Urol.* 1990;8:254-261.
18. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980;124:38-40.
19. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. [EAU guidelines on non-muscle-carcinoma of the bladder]. *Actas Urol Esp.* 2009;33:361-371.
20. Irani J, Bernardini S, Bonnal JL et al. Urothelial tumors. *Prog Urol.* 2007;17:1065-1098.
21. Le Bret T. Nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC): when to perform cystectomy?. *Prog Urol.* 2008;18 Suppl 5:S111-4.
22. Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol.* 2000;164:1533-1537.
23. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163:1124-1129.
24. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol.* 2009
25. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist! *Urol Int.* 2005;74:97-101.
26. Krieg RC, Fickweiler S, Wolfbeis OS, Knuechel R. Cell-type specific protoporphyrin IX metabolism in human bladder cancer in vitro. *Photochem Photobiol.* 2000;72:226-233.
27. Schumacher MC, Holmang S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol.* 2010;57:293-299.

28. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F et al. Fluorescence diagnosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer: results of a metaanalysis. *Aktuelle Urol.* 2010;41:171-177.
29. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int.* 2004;72:99-102.
30. Bressel M, Kemper K, Stadler F. Requirements and technic of transurethral electroresection of bladder carcinoma. *Urologe.* 1969;8:73-80.
31. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-carcinoma of the bladder. *Actas Urol Esp.* 2009;33:361-371.
32. Rigaud J, Karam G, Braud G, Glemain P, Buzelin JM, Bouchot O. T1 bladder tumors: value of a second endoscopic resection. *Prog Urol.* 2002;12:27-30.
33. Herr HW. Does cystoscopy correlate with the histology of recurrent papillary tumours of the bladder? *BJU Int.* 2001;88:683-685.
34. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1991;146:316-318.
35. Mersdorf B, Wolff, schneider, jakse. Second TUR for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1998;159 supl:abstr. 542.
36. Vogeli TA, Grimm MO, Simon X, Ackermann R. Prospective study of effectiveness. Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma. *Urologe A.* 2002;41:470-474.
37. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-76.
38. Schwaibold T, Kübler, Leyh, Hartung. Significance of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *EurUrol.* 37:111 Abstr. 441.
39. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology.* 2002;59:220-223.
40. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol.* 2001;165:808-810.
41. Divrik T, Yildirim U, Eroglu AS, Zorlu F, Ozen H. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol.* 2006;175:1258-1261.
42. Sanseverino R1 CA, Barela A1, Napodano G1, Intilla O1, Miracolo G1, Perna A. "Second-look" TURB in the diagnostic work up of high risk superficial bladder cancer. *UROLOGY.* 2006;68:40 abstr 11-07.
43. Divrik A, Yildirim, Altok, Zorlu. Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. *European urol.* 2010

44. Dwivedi US, Kumar A, Das SK et al. Relook TURBT in superficial bladder cancer: its importance and its correlation with the tumor ploidy. *Urol Oncol.* 2009;27:514-519.
45. Giulianelli B, Gentile Vincenti Pisanti Mavilla Albanesi Shestani T. The predictive role of the re-TURB in the evaluation of high-grade disease progression rate of T1G3 bladder neoplasm. *UROLOGY.* 2007;70
46. Guevara A, Salomon L, Allory Y et al. The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guerin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. *J Urol.* 2010;183:2161-2164.
47. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol.* 1986;135:920-922.
48. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2007;177:75-9; discussion 79.
49. Birch BR, Harland SJ. The pT1 G3 bladder tumour. *Br J Urol.* 1989;64:109-116.
50. Ackermann VG. Prospective study for quality control of transurethral resection of bladder tumors by routine second transurethral resection. *J Urol.* 1998;159
51. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy--often too late? *Eur Urol.* 1987;13:361-367.
52. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol.* 2001;166:1296-1299.
53. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol.* 2008;53:146-152.
54. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116:180-183.
55. Shelley MD CJB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2000:CD001986
56. Sylvester RJ, van der MEIJDENAP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964-1970.
57. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE et al. An Updated Critical Analysis of the Treatment Strategy for Newly Diagnosed High-grade T1 (Previously T1G3) Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2009
58. Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, Borkon WD, Bernstein SM. Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1996;155:1907-1909.

59. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997;158:62-67.
60. Lebret T, Gaudez F, Herve JM, Barre P, Lugagne PM, Botto H. Low-dose BCG instillations in the treatment of stage T1 grade 3 bladder tumours: recurrence, progression and success. *Eur Urol.* 1998;34:67-72.
61. Hurle R, Losa A, Ranieri A, Graziotti P, Lembo A. Low dose Pasteur bacillus Calmette-Guerin regimen in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy. *J Urol.* 1996;156:1602-1605.
62. Gohji K, Nomi M, Okamoto M et al. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 1999;53:308-313.
63. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology.* 2000;55:673-678.
64. Patard J, Moudouni S, Saint F et al. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology.* 2001;58:551-556.
65. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology.* 2002;59:227-231.
66. Iori F, Di Seri M, De Nunzio C et al. Long-term maintenance bacille Calmette-Guerin therapy in high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* 2002;59:414-418.
67. Kulkarni JN, Gupta R. Recurrence and progression in stage T1G3 bladder tumour with intravesical bacille Calmette-Guerin (Danish 1331 strain). *BJU Int.* 2002;90:554-557.
68. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol.* 2002;167:2408-2412.
69. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003;169:96-100; discussion 100.
70. Hara I, Miyake H, Takechi Y et al. Clinical outcome of conservative therapy for stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol.* 2003;10:19-24.
71. Peyromaure M, Guerin F, Amsellem-Ouazana D, Saighi D, Debre B, Zerbib M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. *J Urol.* 2003;169:2110-2112.
72. Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Urology.* 2007;69:78-82.

73. Dutta SC, Smith JAJ, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2001;166:490-493.
74. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol*. 2004;172:70-75.
75. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004;36:41-44.
76. Bianco FJJ, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DPJ. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2004;22:290-294.
77. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int*. 2007;100:33-36.
78. Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ et al. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology*. 2008;71:302-307.
79. Mottet N, Castagnola C, Rischmann P et al. [Quality of life after cystectomy: French national survey conducted by the French Association of Urology (AFU), the French Federation of Stoma Patients (FSF) and the French Association of Enterostomy Patients (AFET) in patients with ileal conduit urinary diversion or orthotopic neobladder]. *Prog Urol*. 2008;18:292-298.
80. Witjes JA, Kiemeny LA, Schaafsma HE, Debruyne FM. The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. Members of the Dutch South East Cooperative Urological Group. *Br J Urol*. 1994;73:172-176.
81. Dixon JS, Gosling JA. Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *J Anat*. 1983;136:265-271.
82. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:668-673.
83. Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, Kolm P, Schellhammer PF. Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. *J Urol*. 2000;163:1120-1123.
84. Orsola A, Trias I, Raventos CX et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*. 2005;48:231-8; discussion 238.
85. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66:543-548.

86. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology*. 1995;45:47-53.
87. Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology*. 1994;43:782-786.
88. Bernardini S, Billerey C, Martin M, Adessi GL, Wallerand H, Bittard H. The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma. *J Urol*. 2001;165:42-6; discussion 46.
89. Hermann GG, Horn T, Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J Urol*. 1998;159:91-94.
90. Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB, Epstein JI. Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:418-422.
91. Paner GP, Brown JG, Lapetino S et al. Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:792-799.
92. Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A et al. T1 bladder carcinoma: prognostic value of the muscularis mucosae invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU). *Prog Urol*. 2010;20:440-449.
93. Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, Lynch CF. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol*. 1996;9:1035-1039.
94. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*. 1997;157:800-3; discussion 804.
95. Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology*. 1998;52:1009-13; discussion 1013-4.
96. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:3182-3187.
97. Sozen S, Akbal C, Sokmensuer C, Ekici S, Ozen H. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognoses? (pT1 subcategory). *Urol Int*. 2002;69:200-206.
98. MELICOW MM. Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol*. 1952;68:261-279.
99. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol*. 2007;51:152-160.
100. Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology*. 1995;27:27-33.

101. Andius P, Johansson SL, Holmang S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology*. 2007;70:758-762.
102. Halimi M, Salehi A, Baybordi H, Nezami N. Immunohistochemical positive stained p53 protein in bladder transitional cell carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52:155-158.
103. Uchida T, Wada C, Ishida H et al. p53 mutations and prognosis in bladder tumors. *J Urol*. 1995;153:1097-1104.
104. Esrig D, Elmajian D, Groshen S et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1259-1264.
105. Shariat SF, Lotan Y, Karakiewicz PI et al. p53 Predictive value for pT1-2 N0 disease at radical cystectomy. *J Urol*. 2009;182:907-913.
106. Lebret T, Becette V, Barbagelatta M et al. Correlation between p53 over expression and response to bacillus Calmette-Guerin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol*. 1998;159:788-791.
107. Fontana D, Bellina M, Gubetta L et al. Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol*. 1992;148:1149-1151.
108. Margulis V, Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. Ki-67 is an independent predictor of bladder cancer outcome in patients treated with radical cystectomy for organ-confined disease. *Clin Cancer Res*. 2006;12:7369-7373.
109. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz PI et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:114-119.
110. Lebret T, Becette V, Herve JM et al. Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to Bacillus Calmette-Guerin therapy in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer. *Eur Urol*. 2000;37:654-659.
111. Shariat SF, Bolenz C, Godoy G et al. Predictive value of combined immunohistochemical markers in patients with pT1 urothelial carcinoma at radical cystectomy. *J Urol*. 2009;182:78-84; discussion 84.
112. Lebret T, Watson RW, Molinie V et al. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta-T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol*. 2007;51:161-6; discussion 166-7.
113. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol*. 2004;45:606-612.
114. Pfister C, Moore L, Allard P et al. Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. *Clin Cancer Res*. 1999;5:4079-4084.

Titre de thèse : Les tumeurs urothéliales de vessie de stade pT1 de haut grade : résultats oncologiques en fonction de la prise en charge.

RESUME

Toute la difficulté de la prise en charge des tumeurs urothéliales de vessie de stade pT1 de haut grade est dans la sélection des malades pour qui le traitement conservateur par BCG thérapie sera un échec et qui doivent alors avoir une cystectomie précocement. Cette série rétrospective sur 108 patients a comparé les résultats oncologiques en fonction de la prise en charge, il n'y a pas existé de différence significative de survie. Les facteurs de mauvais pronostics dégagés dans cette étude sont : une taille tumorale de plus de trois centimètres, une tumeur multifocale, l'absence de musculature sur la première résection, l'envahissement du chorion profond (stade pT1b), et la présence d'embolies vasculaires tumoraux. Cependant aucun d'eux ne permet isolément d'indiquer une cystectomie précoce. Le choix dans la prise en charge thérapeutique doit se faire sans délai et résulte d'une analyse de l'ensemble de ces facteurs de risques.

MOTS-CLES

Tumeur urothéliale de vessie de stade pT1 de haut grade, BCGthérapie, Cystectomie