



**HAL**  
open science

## Optimisation de la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés

Y. Neuzillet, R. Geiss, E. Paillaud, P. Mongiat-Artus

### ► To cite this version:

Y. Neuzillet, R. Geiss, E. Paillaud, P. Mongiat-Artus. Optimisation de la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés. *Progrès en Urologie*, 2019, 29, pp.849 - 864. 10.1016/j.purol.2019.08.273 . hal-03488952

**HAL Id: hal-03488952**

**<https://hal.science/hal-03488952v1>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Rapport AFU – CaV 2 – Page de titre**

### **Optimisation de la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés.**

#### ***Optimizing the management of bladder cancer in older patients.***

Yann NEUZILLET <sup>1</sup>, Romain GEISS <sup>2</sup>, .....Elena PAILLAUD <sup>2</sup>, Pierre MONGIAT-ARTUS <sup>3</sup>

1. Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, hôpital Foch, service d'urologie et de transplantation rénale, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, France.
2. Université de Paris Descartes, Hôpital Européen Georges Pompidou, service de gériatrie, Unité d'OncoGeriatrie, 20 rue Leblanc, 75908 PARIS Cedex 15, France.
3. Université de Paris-7-Denis-Diderot, Inserm UMR, S1165, hôpital Saint-Louis, unité de chirurgie et d'anesthésie ambulatoires, service d'urologie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

**Auteur correspondant :** Pr. Yann NEUZILLET, MD, PhD  
Service d'Urologie et Transplantation Rénale  
Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines  
Hôpital Foch  
40, rue Worth  
92150 SURESNES  
Tél. : 01 46 25 24 65  
Mail : [y.neuzillet@hopital-foch.org](mailto:y.neuzillet@hopital-foch.org)

## **Introduction :**

Le cancer de la vessie est une pathologie hétérogène autant sur le plan moléculaire, que clinique. Cliniquement, le spectre des cancers de la vessie va de pathologies localisées à l'urothélium, non infiltrante, requérant uniquement un traitement et une surveillance endoscopique peu morbide, à des pathologies localement avancées et métastatiques, très symptomatiques et requérant des combinaisons thérapeutiques lourdes. Au diagnostic, en France, 70% des tumeurs de vessie sont au stade de tumeurs n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), 20% au stade infiltrant le muscle (TVIM) sans extension métastatique et 5% sont d'emblée métastatiques [1]. La distribution des cancers de la vessie aux stades de TVNIM ou TVIM varie en fonction de l'âge avec une fréquence plus élevée de TVIM chez les patients âgés. De plus, le pronostic des cancers de la vessie est associé à l'âge et est plus défavorable chez les patients les plus âgés [2].

L'objectif de cette analyse de la littérature a été de rapporter les améliorations potentielles dans la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés.

## **Méthode :**

Les données sur les traitements du cancer du vessie chez les patients âgés ont été recherchées dans Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)) et Embase ([www.embase.com/](http://www.embase.com/)) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « *bladder cancer* » ; « *BCG* » ; « *cystectomy* » ; « *chemotherapy* » ; « *elderly* » ; « *treatment* ». Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de la combinaison des éléments suivants : méthodologie, langue publications (anglais/français) pertinence par rapport au sujet traité et date de publications. Ainsi, 1611 articles ont été revus et 129 ont été sélectionnés.

## Résultats :

### Particularité de la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle chez les patients âgés.

- Résection transurétrale de vessie (RTUV) chez le sujet âgé :

Le nombre de publications spécifiques à ce sujet, dans la littérature, est très limité. L'analyse du registre SEER par Prout et al. a montré que ni l'âge, ni les comorbidités du patient n'ont modifié l'indication de RTUV chez les patients ayant une TVNIM [3]. L'extrapolation à partir des données concernant la résection endoscopique de prostate chez le sujet âgé montre que l'âge n'a pas été un facteur de risque de morbidité [4]. Néanmoins, la durée d'hospitalisation des patients de plus de 75 ans a été significativement plus longue que celle de leurs benjamins.

Les principales complications de la RTUV ont été l'hémorragie, la perforation vésicale et le syndrome de réabsorption du liquide d'irrigation utilisé durant la résection (« *TURP syndrom* »).

- **Complications hémorragiques :**

La prévalence rapportée de l'hématurie au décours immédiat d'une RTUV dans la population générale a été variable en fonction de sa définition. Lorsque le critère retenu pour définir l'hématurie comme une complication était celle de la nécessité d'une intervention chirurgicale spécifique, la fréquence était de 2,3% à 10% [5-8]. Lorsque le critère était la nécessité d'une transfusion sanguine, la prévalence a été de 0,9% à 5% [8-14]. Lorsque l'hématurie a été évaluée par la variation péri-opératoire de l'hémoglobémie dans une étude prospective randomisée comparant deux techniques de résection (conventionnelle vs couplant l'utilisation du NBI (*Narrow Band Imaging*) et la vaporisation par plasma bipolaire), Gaevlete et al. ont rapporté une diminution de  $0,58 \pm 0,91$  g/dL [10]. Les études portant sur les facteurs de risque d'hématurie péri-opératoire ont impliqué la médication par anti-agrégation plaquettaire d'une part, et la nature du courant électrique utilisé pour la résection, d'autre part. Les conclusions de ces études sont que seule la double anti-agrégation plaquettaire par l'association clopidogrel et acide acétyl-salicylique

constitue un facteur de risque significatif [9, 11, 13] et que la nature du courant électrique utilisé pour la résection (monopolaire vs. bipolaire) n'est pas associée à une différence de fréquence de survenue d'hématurie péri-opératoire [6, 12, 15]. Ni l'âge ni aucun score de fragilité des patients âgés n'a fait l'objet d'une étude pour déterminer le risque d'hématurie péri-opératoire associé. Aucune étude n'indique que les pertes sanguines aient été plus importantes chez le sujet âgé. Toutefois, la réalisation d'une transfusion sanguine a été plus fréquente chez le sujet âgé. Une anémie préalable plus fréquente et la moindre tolérance cardiaque de l'anémie chez le sujet âgé a pu expliquer des transfusions plus fréquentes [16, 17]. Au total, l'âge pris isolément ne constitue pas un facteur de risque d'hématurie et la nature du courant électrique utilisé pour la résection n'a pas à être modifiée pour prévenir ce risque.

- **Perforation vésicale :**

La prévalence des perforations vésicales au cours de la RTUV dans la population générale a été rapporté entre 1,3% et 16% dans les études définissant cette complication par sa constatation clinique per- ou post-opératoire [5, 7, 10, 18-23]. Lorsque qu'elle a été définie par la constatation d'une extravasation vésicale de produit de contraste lors d'une cystographie systématique, la perforation vésicale a été mise en évidence chez 58% des patients [24]. Les études portant sur les facteurs associés au risque de perforation vésicale peropératoire ont identifié les antécédents de RTUV, le volume tumoral réséqué, le siège tumoral sur les faces latérales et le dôme de la vessie, le genre masculin, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'âge élevé comme étant des facteurs de risque indépendants [5, 15, 18, 20, 24].

La moindre épaisseur de la paroi vésicale chez le patient âgé, pourrait favoriser la survenue d'une perforation lors de la RTUV. Dans une cohorte de 15 patients, 3 femmes et 12 hommes âgés en moyenne de 77, Golan et al. ont spécifiquement rapporté un risque accru de perforation chez les patients plus âgés, ayant une tumeur de localisation postérieure et ayant des antécédents de RTUV [25]. Ces résultats contredisent ceux

précédemment rapportés par Balbay et al. qui montraient, chez 36 patients (33 hommes, 3 femmes, de 26 à 81 ans soit un âge médian de 65,6 ans), que seul le volume tumoral était un facteur de risque de perforation vésicale [24]. La réduction d'épaisseur de la paroi vésicale à sa face postérieure n'est pas le seul facteur explicatif évoqué dans la littérature. Le siège de la tumeur sur les faces latérales de la vessie expose également à un risque accru de perforation vésical en raison de la proximité du nerf obturateur dont la stimulation par le courant électrique utilisé pour la résection provoque la contraction des muscles abducteurs de la cuisse et ainsi une compression de la paroi latérale de la vessie contre l'anse du résecteur. Aucune étude n'indique que la stimulation du nerf obturateur par le courant électrique ait été plus fréquente chez le sujet âgé. La méta-analyse comparant ce risque en fonction de la nature du courant électrique utilisé pour la résection (monopolaire vs bipolaire) n'a pas mis en évidence de différence en faveur de l'une ou l'autre des méthodes [15]. En revanche, les études portant sur l'efficacité d'un bloc anesthésique du nerf obturateur ont démontré une réduction significative du risque de perforation associé à cette anesthésie [26, 27]. Au total, l'âge avancé doit amener le chirurgien à une vigilance toute particulière lors de la RTUV. Un bloc anesthésique du nerf obturateur permet de réduire le risque de perforation.

- **TURP syndrome :**

L'absorption du liquide d'irrigation a été rapportée dans 46% des résections endoscopiques avec 5-10% des patients ayant absorbé plus d'un litre de liquide [28]. Cependant l'incidence des conséquences cliniques de cette absorption a été de 1-2% [29]. La surcharge volémique, les variations de la natrémie et la toxicité directe de la glycine contenue dans le liquide d'irrigation expliquent les conséquences cliniques de son absorption [30]. Avec l'âge avancé, du fait des comorbidités, la fonction ventriculaire gauche (supportant la surcharge volémique), rénale (régulation de la natrémie) et hépatique (métabolisme de la glycine transformée en ammoniac), sont susceptibles d'être altérées, et les

conséquences de l'absorption du liquide d'irrigation d'être aggravées. Cependant, l'âge, considéré isolément, n'a pas été rapporté comme étant un facteur indépendant de risque de TURP syndrome [12, 28].

- **Rétention aiguë d'urine post-opératoire :**

La fréquence de la rétention aiguë d'urine après ablation de la sonde vésicale dans les suites d'une RTUV a été rapportée entre 3% et 13% [6, 7]. Les facteurs de risques qui lui ont été associés ont été une hypertrophie bénigne de prostate symptomatique préexistante et le siège de la tumeur sur le col vésical ou le trigone. La rétention aiguë d'urine après RTUV a exposé à un risque de perforation vésicale secondaire. Sa prévention par la prescription d'alpha-bloquant peut-être proposée [31].

Au total, les indications et la technique de RTUV ne sont pas modifiées chez les patients âgés. Une attention particulière doit être apportée en préopératoire à la comorbidité présentée par le sujet âgé, notamment la présence d'une anémie, d'une insuffisance cardio-respiratoire, rénale et/ou hépatique. Le risque de complications pourra être minimisé par le fait que le chirurgien ait une expérience avancée en RTUV [21].

- Instillation endovésicale chez le sujet âgé :

Concernant les instillations vésicales, il n'y a pas de restriction de leurs indications liée à l'âge des patients.

- **Mitomycine C (MMC)**

L'efficacité de la MMC a été étudiée dans le cadre de l'Instillation Post-Opératoire Précoce (IPOP) dans une cohorte multicentrique de 4 258 patients (âgés de 55 à 75 ans, soit un âge médian de 67 ans) traité pour une TVNIM sans distinction de groupe de risque et dont 2 605 ont reçu une IPOP [32]. Les auteurs n'ont pas montré de différence d'efficacité en fonction de l'âge sur la réduction observée du risque de récurrence. Leurs données ne permettaient pas d'évaluer la tolérance des IPOP en fonction de l'âge des patients. Dans l'étude prospective multicentrique néerlandaise comparant l'efficacité de l'IPOP chez 2243 patients inclus (âge médian de 68 ans), l'âge n'était pas un facteur associé au risque de récurrence rapporté à ce traitement [33]. De même, la méta-analyse des

données individuelles de 2278 patients (âge médian de 64 ans) inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de MMC, gemcitabine ou pirarubicine) faite par Sylvester et al. n'a pas montré de caractère prédictif de l'âge vis à vis de l'efficacité de l'IPOP [34]. Toutefois, aucune de ces études n'a évalué la faisabilité et la tolérance de l'IPOP en fonction de l'âge alors que le risque de perforation vésicale lors de la RTUV a été rapporté comme supérieur chez les patients âgés [25].

Concernant les instillations adjuvantes de MMC, l'âge n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif de l'efficacité du traitement [35]. En revanche, indépendamment de l'âge, la réalisation des instillations adjuvantes de MMC a été associée à une réduction du risque de récurrence des TVNIM de risque intermédiaire.

Au total, dans le respect des recommandations émises par les sociétés savantes, l'IPOP et les instillations adjuvantes de MMC doivent être réalisées selon les mêmes critères de sécurité et de délai chez les patients âgés.

- **BCG-thérapie**

L'efficacité de la BCG-thérapie repose sur la capacité du système immunitaire du patient. Le BCG, mycobactérie vivante, adhère au mucus vésical puis à l'urothélium. Le BCG active alors l'immunité innée et est phagocyté par des cellules présentatrices d'antigène (macrophage, cellule dendritique). Le BCG peut également pénétrer dans les cellules urothéliales par endocytose. Dans les cellules urothéliales, le BCG a un effet cytotoxique via la production de monoxyde d'azote (NO) et les produits de dégradation du BCG sont présentés par le système HLA et par le système du CD1. L'initiation de la réponse immune spécifique par activation des lymphocytes T helper au contact des cellules présentatrices d'antigène s'accompagne de la production de cytokines (IL1, IL2, IL6, IL 8, Interferon gamma, Tumor Necrosis Factor alpha et bêta, Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Ces cytokines orientent la réponse immunitaire vers une réponse de Th1, c'est à dire centrée sur l'amplification, la migration et l'activation de cellules cytotoxiques (CD8,



lymphocyte NK, LAK, BAK et gamma-delta, macrophages). Dans des modèles murins, le vieillissement a été associé à des modifications du système immunitaire (regroupées sous le terme d'immunosénescence) aux différentes étapes du mécanisme d'action de la BCG-thérapie (Figure 1) :

- Une réduction du nombre et une altération de la fonction des lymphocytes T CD4 qui initient la réponse immune par reconnaissance des antigènes présenté par les macrophages et les cellules dendritiques. Parmi les lymphocytes T CD4, sont les lymphocytes T4 naïfs, et non les T4 mémoires, qui ont été observés en moindre quantité [36, 37].
- Une diminution de l'expression des facteurs de co-stimulation du récepteur des cellules T, notamment du CD80, CD86 et du récepteur du TNF [38].
- Une diminution de la production d'interleukines par les lymphocytes T CD4, conduisant à un moindre recrutement de cellules effectrices, cytotoxiques, dans le cadre d'une réponse de type Th1 [38].
- Une diminution du nombre des lymphocytes T CD8 naïfs, acteurs cytotoxiques de la réponse immunitaire adaptative [39].
- Une diminution de l'expression des Toll-Like Recepteur qui stimule une réponse immunitaire cytotoxique innée par les macrophages, lymphocyte BAK et Natural Killer [40, 41].
- Une accumulation tissulaire de Lymphocyte T régulateur et de cellules myéloïdes suppressives, qui ont une action immuno-suppressive [42, 43].

L'efficacité clinique du BCG chez les patients âgés a été évaluée par 5 études.

La première, une phase II évaluant l'efficacité de l'association BCG + INF-alpha-2b, rapportée en 2006 par Joudi et al. a inclu 123 patients de plus de 80 ans sur un total de 412 patients [44]. L'efficacité de cette combinaison a été inférieure chez les patients de plus de 80 ans avec un taux de patient sans récurrence de 39% comparativement à un taux de 61% pour les patients de 61-70 ans. Les patients de plus de 80 ans avaient ainsi

1,56 fois plus de risque de récidiver une TVNIM (hasard ratio). Toutefois la portée des conclusions de cette étude est limitée par le fait qu'elle évalue une association thérapeutique non-usuelle.

La seconde, rapportée en 2007 par Herr et al. concernait 55 patients de plus de 80 ans parmi 805 patients au total et n'a pas montré de différence de survie sans récurrence à 2 ans et à 5 ans [45]. Toutefois, cette étude, outre son caractère rétrospectif, présentait des limites : les patients n'avaient pas de résection de second look et les récurrences précoces ( $\leq 6$  mois) ont été exclues de l'analyse.

La troisième, également rétrospective, a été rapportée en 2011 par Yuge et al., concernait 86 patients de plus de 75 ans parmi 1252 patients traités par BCG de souche Tokyo, et n'a pas montré de différence de fréquence des récurrences [46]. La limite de cette étude vis à vis des conclusions pour la pratique clinique est que la souche de BCG utilisée n'est pas commercialisée en Europe.

La quatrième étude rapportée en 2011 par Margel et al. exploitait les données d'une cohorte prospective de 238 patients parmi lesquels 44 étaient âgés de plus de 80 ans [47]. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence en termes de survie sans récurrence. En revanche, ils ont montré que l'âge  $\geq 75$  ans était un facteur prédictif de progression vers une TVIM avec un hasard ratio de 2,1 par rapport au patient moins âgés.

La cinquième et dernière étude à ce jour est l'essai prospectif randomisé EORTC 30911 ayant inclus 822 patients dont 288 étaient âgés de plus de 70 ans [48]. L'âge supérieure à 70 ans était prédictif d'une moindre efficacité de la BCG-thérapie (avec traitement d'entretien) avec un hasard ratio de 1,26 pour la récurrence et de 1,92 pour la progression. Toutefois, la BCG-thérapie était rapportée comme plus efficace que la chimiothérapie intra-vésicale (épirubicine) quel que soit l'âge.

La tolérance de la BCG-thérapie n'a été évaluée que dans une étude rétrospective de 58 patients consécutifs dont 37 avaient plus de 70 ans [49]. 48,6% des patients de plus de 70 ans ont présenté une complication de la BCG-thérapie contre 17,6% pour les patients moins âgés. La nature

des complications rapportées chez les patients de plus de 70 ans a été similaire à celles des patients moins âgés avec en premier lieu des cystites et des hyperthermies prolongées. La sévérité des complications a été plus élevée chez les patients de plus de 80 ans.

L'ensemble de ces études présente la limite de ne pas avoir intégré de donnée gériatrique hormis l'âge chronologique des patients. De fait, l'hétérogénéité importante de la population des patients âgés n'a pas été prise en compte dans leurs analyses.

Au total, l'âge, du fait de l'immunosénescence, est un facteur prédictif de moindre efficacité de la BCG-thérapie mais celle-ci demeure plus efficace que la chimiothérapie intra-vésicale et sa prescription lorsqu'elle est indiquée conformément aux recommandations ne doit pas être remise en question du fait de l'âge du patient [50]. L'encadrement des instillations doit être renforcé en raison du risque accru de complications.

- Cystectomie totale chez le sujet âgé :

Le pronostic des tumeurs de vessie est plus péjoratif chez les patients âgés. La revue de la littérature préalablement rapportée a décrit une mortalité spécifique augmentée d'une part par un retard diagnostique et, d'autre part, par un accès plus restreint à la chirurgie curatrice. Cette explication est soutenue par les données sur l'importance pronostique du délai entre le diagnostic et la cystectomie [51]. La TVIM chez le sujet âgé constitue donc une urgence diagnostique et thérapeutique.

Dans les faits, certains médecins peuvent avoir des réticences à faire subir une cystectomie totale à des patients âgés [52]. Leur rationnel repose sur l'importante morbidité de cette chirurgie et ses conséquences psychologiques chez des patients âgés pouvant présenter de nombreux problèmes concomitants tels que la comorbidité associée, le déclin fonctionnel et la moindre résistance au stress, une dynamique familiale complexe, des problèmes sociaux et psychologiques. [53].

## Morbi-morbidité de la cystectomie totale chez le sujet âgé

La méta-analyse de Fonteyne et al. [2] incrémentée par les études plus récentes de Haden et al. [54], Lin et al. [55] Groeben et al. [56], Jerlström et al. [57] et Young et al. [58] montrait des résultats en faveur d'une augmentation des risques de complications péri-opératoires entre les patients de plus de 70 ans et ceux moins âgés (tableau 1). Comme rapporté dans l'analyse des spécificités épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du cancer de la vessie chez les patients âgés, plusieurs études rétrospectives de cohortes ont en effet montré que la morbidité et la mortalité de la cystectomie totale sont plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les patients plus jeunes [59-61]. Dans l'analyse multivariée faite par Morgan et al., l'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité dans les 90 jours suivant la cystectomie totale [62]. Les morbidités compétitives ont également été corrélées au pronostic péri-opératoire [60, 63].

La cystectomie totale semble raisonnable chez les personnes âgées dont l'espérance de vie est supérieure à 2 ans, à condition qu'une évaluation préopératoire multidisciplinaire rigoureuse et une gestion anesthésique soient effectuées.

### **Prévention et prise en charge optimisée :**

L'inclusion de tous les patients dans un protocole de RAAC (récupération améliorée après chirurgie) comprenant une optimisation pré, per et post-opératoire est recommandée par les sociétés savante [64].

L'évaluation préopératoire de morbidité compétitive, par exemple par le score de Charlson [65], apporte une information pronostique complémentaire mais ne modifie pas, en soit, le pronostic du patient [60]. En effet, recenser les fragilités, les comorbidités associées des patients, sans les corriger ou

adapter la prise en charge péri-opératoire n'a pas d'autre intérêt que celui d'évaluer le risque de complication et de décès. De plus, d'autres domaines gériatriques impactant le devenir du patient en post opératoire doivent être évalués tel que son état fonctionnel, son état neuro-psychologique, son environnement social. Ainsi une évaluation gériatrique approfondie est recommandée pour les patients dont le score G8 de dépistage de la fragilité est  $\leq 14$  [66]. Dans une cohorte de 375 patients âgés d'au moins 70 ans et pris en charge pour un cancer (tout site confondu et pour 58,7% digestifs), Caillet et al. ont démontré que l'évaluation gériatrique approfondie aboutissait à une modification de la prise en charge initialement proposé par l'équipe oncologique dans 1 cas sur 5 [67]. L'évaluation gériatrique globale et la mise en place des mesures correctives en lien avec les domaines gériatriques altérées, pourraient apporter une réduction de morbi-mortalité péri-opératoire [68]. Aucune étude sur l'évaluation gériatrique globale dans la condition spécifique des patients âgés subissant une cystectomie totale n'a été faite. Par ailleurs, l'accès au gériatre ou à l'équipe mobile gériatrique n'est pas toujours réalisable faute de ressources locales et la mise en place des mesures correctives n'est pas toujours effectuée et suivie faute de temps.

En revanche, l'application des modalités pré-opératoires de la RAAC ont fait l'objet de deux essais prospectifs randomisés démontrant la faisabilité et l'efficacité des programmes de préparation physique [69, 70]. Toutefois ces études n'avaient pas d'orientation gériatrique. L'étude de Jensen et al. a inclus 107 patients, de 70 ans de moyenne d'âge (de 46 à 91 ans) et dont seuls 3 avaient plus plus de 75 ans [69]. L'étude de Banerjee et al. a inclus 60 patients de 72 ans de moyenne d'âge, sans précision quant à la part de ceux qui avaient 75 ans

ou plus [70]. Le caractère pronostique vis à vis de la survenue de complications et de la survie à 90 jours de la sarcopénie a été démontré dans une cohorte de 327 patients par Mayr et al. [71]. Si toutes les modalités de la RAAC doivent être idéalement appliquées, le renforcement pré-opératoire de la masse musculaire, par un programme adapté d'exercice physique et de nutrition doit donc être une priorité chez les patients âgés candidat à une cystectomie totale. Certains programmes de pré- et per habilitation gériatriques sont à l'étude en France, notamment au sein de l'étude PROADAPT (NCT03659123) incluant tout type de cancer.

#### **Alternatives à la chirurgie à visée curative :**

Le résultat de l'évaluation onco-gériatrique peut faire proposer par défaut une alternative thérapeutique non chirurgicale au patient en réalisant un traitement par radio-chimiothérapie concomitante. Les méta-analyses des études concernant l'efficacité de cette modalité de thérapeutique chez les patients de plus de 80 ans a montré qu'elle est associée, dans le respect de ses indications recommandées, à un résultat comparable à celui de la chirurgie en termes de survie globale [72, 73]. Toutefois, il est indispensable de considérer que les résultats ainsi rapportés de la radio-chimiothérapie concomitante concernaient des individus sélectionnés, répondant à des critères tumoraux (i.e. : tumeurs unifocales, de stade T2 maximum, sans CIS, sans hydronéphrose et réséquées intégralement [64]) et d'éligibilité à la chimiothérapie. La revue systématique de la littérature faite par Turgeon et al. en 2014 [74], incrémentée des études plus récentes de McPherson et al. [75], Bonet et al. [76], Baxter et al. [77], Boustani et al. [78] et Giacalone et al. [79] ont rapporté des concessions de pratique de chimiothérapie, avec 32% à 75% de patients ne recevant pas de sels de platine ni de MMC+5FU. L'association à une

chimiothérapie d'efficacité réputée moindre eu égard aux données disponibles dans le traitement néoadjuvant et palliatif des cancers de la vessie est discutable. Sur une cohorte de 1369 patients de plus de 80 ans traité par radiothérapie seule (n=739) ou radio-chimiothérapie concomitante (n=630), Korpics et al. ont montré l'infériorité de la radiothérapie isolée avec une survie globale de 42% vs 56% à 2 ans [80]. Chez les personnes âgées de plus de 80 ans et non-éligibles à la chimiothérapie de référence pour les protocoles de radio-chimiothérapie concomitante, l'irradiation vésicale hypofractionnée a été évaluée par Hammer et al. dans 2 études cumulant 125 patients [81, 82]. La morbidité liée au traitement a été jugée satisfaisante par les auteurs, avec 8% de toxicité de grade 3, essentiellement gastro-intestinale. Au total, le traitement à visée curative alternatif à la cystectomie totale par radio-chimiothérapie concomitante doit être proposée aux patients âgés répondant à ses critères de sélection. Une dégradation du traitement par la prescription d'une chimiothérapie différente de celles des protocoles validés doit faire discuter sa balance bénéfice-risque par rapport à une irradiation hypofractionnée isolée. La radiothérapie hypofractionnée est le traitement à privilégier chez les patients âgés fragiles non éligibles à une radio chimiothérapie concomitante.

#### Le traitement chirurgical doit-il être modifié du fait de l'âge du patient ?

Le traitement chirurgical curateur de référence des TVIM consiste en une cystectomie totale (cystoprostatectomie chez l'homme) avec curage ganglionnaire pelvien et dérivation urinaire utilisant un segment iléal (que ce soit pour réaliser un Bricker ou une entérocystoplastie). La chirurgie est précédée, selon les recommandations, d'une chimiothérapie néo-adjuvante [64, 83]. Le traitement peut nécessiter une adaptation à ce que le patient est capable de subir avec graduellement (figure 2) :

- **L'omission de la chimiothérapie néo-adjuvante.** La chimiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues à base de sels de platine, avec une fonction rénale satisfaisante (clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min selon la formule CKD-EPI) et un bon état général (PS  $\leq$ 1) [64, 83]. Les recommandations françaises précisent que dans le cas de patients dits « *unfit* » et donc fragiles pour une chimiothérapie néoadjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée. Les patients âgés présentent plus fréquemment des contre-indications à une chimiothérapie à base de sels de platine [84]. Les données publiées concernant l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie par MVAC en fonction de l'âge sont limitées en nombre et en qualité méthodologique et ne permettent pas de conclure [85]. De fait, dans les deux principaux essais prospectifs qui ont évalué la chimiothérapie néoadjuvante, aucun patient inclus n'avait plus de 80 ans [86, 87]. Les données rétrospectives concernant l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie par protocole gemcitabine-cisplatine permettent d'affirmer sa faisabilité chez les patients âgés de plus de 70 ans et d'y associer des résultats comparables à ceux observés chez les patients moins âgés [88]. Toutefois, le protocole gemcitabine-cisplatine n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif. Il est actuellement à l'étude dans le protocole national VESPER (inclusions terminées), mais ne peut être à ce jour recommandé hors essai thérapeutique. L'étude d'Hinata et al. a démontré que le pronostic lié au cancer des patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante sans cisplatine est équivalent à celui des patients ne recevant pas de chimiothérapie



néoadjuvante [89]. Par ailleurs, les analyses en sous-groupes ont montré que le bénéfice attendu de la chimiothérapie néoadjuvante est supérieur chez les patients présentant une tumeur cT3-4a vs. une tumeur cT≤2 [90, 91]. En l'état actuel des connaissances, les recommandations concernant l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante ne peuvent pas, faute de preuve scientifique, être transposées chez patients âgés de plus de 80 ans ayant une TVIM localisée.

- **L'omission du curage ganglionnaire.** Dans une étude du registre SEER, Abdollah et al. ont montré que le curage ganglionnaire pelvien a été moins fréquemment réalisé chez les patients de plus de 80 ans, alors que ses valeurs pronostiques et thérapeutiques étaient virtuellement les mêmes que chez les patients moins âgés [92]. Ces résultats ont été récemment confortés par l'analyse de 10 387 cystectomies totales des registres SEER et NIS dont 981 chez des patients octogénaires [93]. Le bénéfice du curage ganglionnaire sur la réduction de la mortalité spécifique au cancer a été observé à la fois chez les patients de moins de 80 ans et chez ceux plus âgés. L'argument de l'inintérêt du curage en tant qu'élément d'information pronostique est recevable si, l'âge avancé du patient contre-indique une chimiothérapie adjuvante. En revanche, la valeur thérapeutique du curage ganglionnaire a été démontrée [94] et justifie d'autant plus sa réalisation qu'aucune chimiothérapie ne sera proposée aux patients en post-opératoire. Dans une cohorte monocentrique de 102 patients octogénaires opérés d'une cystectomie avec (n=74) ou sans curage ganglionnaire (n=28), Grabbert et al. n'ont pas mis en évidence de différence de morbidité péri-opératoire liée à l'omission du curage ganglionnaire [95]. Au total, l'âge du patient ne constitue pas une justification pour surseoir au curage ganglionnaire.

- **L'éviction d'un prélèvement iléal pour la dérivation urinaire.**

La dérivation des urines après cystectomie est rendue impérative par la suppression du réservoir vésical et peut être schématiquement assurée soit par un abouchement cutané des uretères direct (urétérostomie cutanée) ou à travers un segment intestinal (urétérostomie trans-iléale de type Bricker, la plus fréquemment utilisée), soit par un remplacement vésical orthotopique (entérocystoplastie). Il n'y a pas d'étude comparative randomisée permettant de démontrer la supériorité d'une technique par rapport aux autres, que ce soit en termes de complications péri- ou post-opératoires ou en termes de qualité de vie. Pycha et al. ont comparé les complications péri- et post-opératoires de 130 patients à haut risque de complications (défini sur le score ASA) en fonction du type de dérivation cutanée réalisée. Contrairement à ce qui était attendu, la morbidité de l'urétérostomie cutanée, technique la plus simple, n'a pas été significativement plus faible que celle des dérivations utilisant un segment digestif. Néanmoins, les 3 groupes de l'étude n'étaient pas comparables sur le plan du score ASA, au détriment des patients ayant eu une urétérostomie cutanée [96]. Si la morbidité potentielle de la technique de dérivation augmente avec sa complexité, elle est essentiellement dépendante de l'expérience des équipes qui la pratique et dans ce domaine les résultats des centres à haut volume d'activité ont montré leurs supériorités [97]. Concernant la qualité de vie, la récupération de la continence urinaire après entérocystoplastie a été plus aléatoire chez les patients âgés de plus de 75 ans [98]. Cependant, là encore, l'expérience de l'environnement (gériatres, kinésithérapeutes, infirmières, psychologues et stomathérapeutes) a été déterminante dans le résultat fonctionnel et son ressenti pour le patient [52, 99].

- **L'éviction de la cystectomie et la réalisation d'une dérivation urinaire cutanée isolée.** Laissant en place la tumeur, cette stratégie chirurgicale à l'inconvénient de ne pas réduire le risque de complication pelvienne lié à l'extension tumorale (douleurs, hématurie, rectorragie...) et s'avère plus morbide à réaliser qu'une dérivation percutanée par néphrostomies. A notre connaissance, il n'existe pas de données publiées comparant les deux techniques. Toutefois, les rapports de cas d'urétérostomie chirurgicale font toutes mention d'une anesthésie générale pour réaliser le geste alors qu'elle n'est pas nécessaire pour la mise en place de néphrostomie [100].

En résumé, les principes carcinologiques de la cystectomie totale ne doivent pas être remis en cause du fait de l'âge du patient. En revanche, les patients âgés bénéficieraient d'une chirurgie réalisée dans un environnement adapté, c'est à dire avec un maximum d'expérience de cette chirurgie, avec, idéalement, une prise en charge péri-opératoire gériatrique globale et impérativement une évaluation gériatrique pré-opératoire chez les sujets âgés fragiles.

- Traitements adjuvant et palliatif par chimiothérapie :

Plusieurs essais randomisés, dont le dernier publié en 2015, n'ont pas réussi à démontrer le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie à la récurrence pour les tumeurs pT3-T4 ou pN+ [101, 102]. La plupart de ces études n'étaient pas parvenues à inclure le nombre de sujets initialement prévus. Dans une méta-analyse publiée en 2014, il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale avec une amélioration significative de la survie sans progression [103].

Dans l'analyse rétrospective de 508 patients pris en charge au MSKCC pour une cystectomie totale, Dash et al. ont montré que la proportion de patient inéligible au cisplatine augmentait avec l'âge, de 7% avant 60 ans, 16% entre 60 et 70 ans, 36% entre 70 et 80 ans et atteignant 68% chez les plus de 80 ans [104].

L'analyse de l'ensemble des essais cliniques ayant évalué l'efficacité des chimiothérapies pour le traitement adjuvant ou palliatif du cancer de la vessie, montre que l'âge n'a pas été associé à une différence en termes de survie sans progression et de survie globale (tableau 2) [105-115].

Au total, en l'état actuel des connaissances, la chimiothérapie adjuvante ne peut pas être recommandée chez les patients âgés.

- Traitements chirurgicaux palliatifs :

Les traitements chirurgicaux du cancer de vessie réalisés à titre palliatif sont la RTUV pour les TVIM, la cystectomie sans curage et des dérivations urinaires cutanées.

Les RTUV palliatives ont permis le contrôle transitoire des hématuries et, dans une moindre mesure, une réduction des symptômes algiques et irritatifs liés au volume tumoral intra-vésical. Dans le cas d'une obstruction des méats urétéraux par la tumeur, la RTUV peut permettre de reperméabiliser les voies excrétrices supérieures de façon transitoire. La mise en place d'endoprothèses urétérales a permis d'améliorer la durée des résultats [116]. Cependant, la mise en place de telles endoprothèses a également été corrélée à des symptômes irritatifs vésicaux altérant la qualité de vie [117].

Lorsque les voies excrétrices supérieures étaient obstruées et que la dérivation n'était pas possible par voie rétrograde (mise en place d'endoprothèse JJ), la mise en place de néphrostomies a permis de traiter une insuffisance rénale aiguë ou une pyélonéphrite obstructive. Néanmoins, la mise en place de tels drains a été associée à une altération de la qualité de vie [118] alors même que l'espérance de vie médiane des patients ayant une obstruction urétérale n'est que d'environ 3 mois [119]. Par conséquent, l'évaluation du bénéfice de cette dérivation doit être déterminée en prenant en considération la vitesse de croissance tumorale et les possibilités de chimiothérapie qui peuvent être proposées au patient en fonction de son état général [118].

- Quid de l'immunothérapie systémique ?

Les années 2010 ont vu l'avènement d'une nouvelle thérapie oncologique utilisant le système immunitaire des patients [120]. La découverte des mécanismes de la tolérance immune vis à vis des cellules cancéreuses, expliquant que celles-ci échappent à la destruction par les cellules immunitaires cytotoxiques de l'hôte, principalement au travers de la caractérisation des couples récepteur-ligand CTLA4/B27 et PD-1/PD-L1, a été suivi du développement d'anticorps monoclonaux permettant leur blocage. Les inhibiteurs du checkpoint immuns ont été évalués dans des cancers à forte charge mutationnelle, signifiant une immunogénicité potentielle importante par l'expression de nombreux néoépitopes [121]. Dans le traitement du cancer de la vessie, les études de phase 1/2 qui ont évalué l'atezolizumab [122], le pembrolizumab [123], le nivolumab [124] et le durvalumab [125] n'avaient pas limité l'âge maximal des patients pour l'inclusion et ont donc concerné des patients âgés jusqu'à 94 ans. Les patients devaient toutefois avoir un score EGOG de *performance status*  $\leq 1$ . Les études de phase 2/3 qui ont suivi, où le score ECOG pouvait atteindre 2 à l'inclusion, ont montré que l'âge n'était pas un facteur associé à la réponse objective au traitement et n'ont pas rapporté de différence en fonction de l'âge concernant leur tolérance (tableau 3) [126-130]

### **Conclusion :**

Au stade de TVNIM, les indications et la technique de RTUV ne sont pas modifiées chez les patients âgés. Toutefois, l'âge avancé doit amener le chirurgien à une vigilance toute particulière lors de la RTUV et un bloc anesthésique du nerf obturateur peut être proposé pour réduire le risque de perforation. L'efficacité et la tolérance du traitement adjuvant par chimiothérapie endovésicale n'ont pas été altérées chez les patients âgés et il doit être réalisé selon les mêmes critères de sécurité et de délai chez les patients âgés. En revanche, l'âge a été un facteur prédictif de moindre efficacité de la BCG-thérapie, celle-ci demeurant toutefois plus efficace que la chimiothérapie intra-vésicale. La prescription de BCG-thérapie ne doit pas être remise en question du fait de l'âge du patient.

Au stade de TVIM localisée, La prise en charge médico-chirurgicale des cancers de vessie chez les patients âgés doit faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire afin d'en

réduire la morbidité péri-opératoire, et doit être rapide afin de ne pas retarder l'intervention dont les principes carcinologiques sont les mêmes que chez le patient plus jeune. L'expertise onco-gériatrique des équipes médicales et chirurgicales est un facteur pronostique particulièrement important dans ce contexte. En l'état actuel des connaissances, les recommandations concernant l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante ne peuvent pas être transposée chez patients âgés de plus de 80 ans ayant une TVIM localisée. En revanche, le renforcement pré-opératoire de la masse musculaire, par un programme adapté d'exercice physique et de nutrition doit être proposé chez les patients âgés candidat à une cystectomie totale. Alternativement à la cystectomie totale, le traitement à visée curative par radio-chimiothérapie concomitante doit être proposée aux patients âgés selon les mêmes critères de sélection. La radiothérapie hypofractionnée est le traitement à privilégier chez les patients âgés fragiles non éligibles à une radio chimiothérapie concomitante.

Déclaration de liens d'intérêts :

YN : Consultant pour les laboratoires Sanofi-Pasteur, Merck Sharp and Dohme, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb.

## Références :

1. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglà E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
2. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, Paillaud E, Saad F, Ploussard G. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):40-50.
3. Prout GR Jr, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1638-47.
4. Uchida T, Ohori M, Soh S, Sato T, Iwamura M, Ao T, Koshiba K. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology*. 1999 Jan;53(1):98-105.
5. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1529-32.
6. Avallone MA, Sack BS, El-Arabi A, Charles DK, Herre WR, Radtke AC, Davis CM, See WA. Ten-Year Review of Perioperative Complications After Transurethral Resection of Bladder Tumors: Analysis of Monopolar and Plasmakinetic Bipolar Cases. *J Endourol*. 2017 Aug;31(8):767-773.
7. De Nunzio C, Franco G, Cindolo L, Autorino R, Cicione A, Perdonà S, Falsaperla M, Gacci M, Leonardo C, Damiano R, De Sio M, Tubaro A. Transurethral resection of the bladder (TURB): analysis of complications using a modified Clavien system in an Italian real life cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Jan;40(1):90-5.
8. Pycha A, Lodde M, Lusuardi L, Palermo S, Signorello D, Galantini A, Mian C, Hohenfellner R. Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge? *Urology*. 2003 Jul;62(1):46-8.
9. Del Rosso A, Pace G, Masciovecchio S, Saldutto P, Galatioto GP, Vicentini C. Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: a single center randomized controlled trial. *Int J Urol*. 2013 Apr;20(4):399-403.
10. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors--results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012 Apr;79(4):846-51.
11. Prader R, De Broca B, Chevallier D, Amiel J, Durand M. Outcome of Transurethral Resection of Bladder Tumor: Does Antiplatelet Therapy Really Matter? Analysis of a Retrospective Series. *J Endourol*. 2017 Dec;31(12):1284-1288.
12. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1703-7.
13. Wenders M, Wenzel O, Nitzke T, Popken G. Perioperative platelet inhibition in transurethral interventions: TURP/TURB. *Int Braz J Urol*. 2012 Sep-Oct;38(5):606-10.
14. Xishuang S, Deyong Y, Xiangyu C, Tao J, Quanlin L, Hongwei G, Jibin Y, Dongjun W, Zhongzhou H, Jianbo W, Lina W, Lin Y. Comparing the safety and efficiency of

- conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol.* 2010 Jan;24(1):69-73.
15. Cui Y, Chen H, Liu L, Chen J, Qi L, Zu X. Comparing the Efficiency and Safety of Bipolar and Monopolar Transurethral Resection for Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016 Mar;26(3):196-202.
  16. Senay S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion.* 2009 Nov;24(6):373-80.
  17. Beyer I, Compté N, Busuioc A, Cappelle S, Lanoy C, Cytryn E. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation. *Hematology.* 2010 Apr;15(2):116-21
  18. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Ribeiro Filho LA, Nunes RL, Chade D, Menezes M, Srougi M. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol.* 2009 Jul;23(7):1183-6.
  19. Frachet O, Cordier G, Henry N, Tligui M, Gattegno B, Sebe P. Perforations vésicales au cours d'une résection trans-urétrale de tumeur de vessie. *Prog Urol.* 2007 Nov;17(7):1310-2.
  20. Herkommer K, Hofer C, Gschwend JE, Kron M, Treiber U. Gender and body mass index as risk factors for bladder perforation during primary transurethral resection of bladder tumors. *J Urol.* 2012 May;187(5):1566-70.
  21. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2307-9.
  22. Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis C. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1908-11.
  23. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, Fushimi K, Kattan MW, Homma Y. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol.* 2014 Nov;192(5):1355-9.
  24. Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koç A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2260-2
  25. Golan S, Baniel J, Lask D, Livne PM, Yossepowitch O. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int.* 2011 Apr;107(7):1065-8.
  26. Pladzyk K, Jureczko L, Lazowski T. Over 500 obturator nerve blocks in the lithotomy position during transurethral resection of bladder tumor. *Cent European J Urol.* 2012;65(2):67-70.
  27. Jo YY, Choi E, Kil HK. Comparison of the success rate of inguinal approach with classical pubic approach for obturator nerve block in patients undergoing TURB. *Korean J Anesthesiol.* 2011 Aug;61(2):143-7.
  28. Gray RA, Lynch C, Hehir M, Worsley M. Intravesical pressure and the TUR syndrome. *Anaesthesia.* 2001 May;56(5):461-5.



29. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):969-79
30. Gravenstein D. Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management. *Anesth Analg.* 1997 Feb;84(2):438-46.
31. Blaivas JG, Flisser A, Tash JA. Treatment of primary bladder neck obstruction in women with transurethral resection of the bladder neck. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1172-5.
32. Xylinas E, Kent M, Dabi Y, Rieken M, Kluth LA, Al Hussein Al Awamlh B, Ouzaid I, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, Lotan Y, Karakiewicz PI, Holmang S, Shariat SF. Impact of age on outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with immediate postoperative instillation of mitomycin C. *Urol Oncol.* 2018 Mar;36(3):89.e1-89.e5.
33. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, Beckers GMA, van Moorselaar RJA. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol.* 2018 Feb;73(2):226-232.
34. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):231-44.
35. Molina Escudero R, Alvarez Ardura M, Ripalda Ferretti E, Crespo Martínez L, González Avila N, Dorado Valentín M, Páez Borda A. Predicting factors for recurrence in low-grade Ta primary bladder tumours. *Arch Esp Urol.* 2014 Jul;67(6):541-8.
36. Hurez V, Padrón ÁS, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts. *Clin Exp Immunol.* 2017 Jan;187(1):53-63
37. Mirza N, Pollock K, Hoelzinger DB, Dominguez AL, Lustgarten J. Comparative kinetic analyses of gene profiles of naïve CD4+ and CD8+ T cells from young and old animals reveal novel age-related alterations. *Aging Cell.* 2011 Oct;10(5):853-67.
38. Myers CE, Mirza NN, Lustgarten J. Immunity, cancer and aging: lessons from mouse models. *Aging Dis.* 2011 Dec;2(6):512-23.
39. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, Casti A, Franceschi C, Passeri M, Sansoni P. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000 May 1;95(9):2860-8.
40. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol.* 2002 Nov 1;169(9):4697-701.
41. Boehmer ED, Goral J, Faunce DE, Kovacs EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol.* 2004 Feb;75(2):342-9.
42. Sharma S, Dominguez AL, Lustgarten J. High accumulation of T regulatory cells prevents the activation of immune responses in aged animals. *J Immunol.* 2006 Dec 15;177(12):8348-55.

43. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, Nayak L, Moss PA. The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):540-6.
44. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol*. 2006 May;175(5):1634-9
45. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology*. 2007 Jul;70(1):65-8.
46. Yuge K, Kikuchi E, Matsumoto K, Takeda T, Miyajima A, Oya M. Could patient age influence tumor recurrence rate in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with BCG immunotherapy? *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Apr;41(4):565-70.
47. Margel D, Alkhateeb SS, Finelli A, Fleshner N. Diminished efficacy of Bacille Calmette-Guérin among elderly patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urology*. 2011 Oct;78(4):848-54.
48. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, de Reijke TM, Prescott S, Witjes JA, Oosterlinck W. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):694-701.
49. Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Oncol*. 2008 Mar-Apr;26(2):137-40.
50. Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, Black PC, Roupert M, Catto JW, Comperat E, Ingersoll MA, Witjes WP, McConkey DJ, Witjes JA. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We There Yet? A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 May;73(5):738-748.
51. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009 Mar 1;115(5):988-96.
52. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol*. 2009 Nov-Dec;27(6):653-67.
53. Somani BK, Gimlin D, Fayers P, N'dow J. Quality of life and body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion—a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology*. 2009 Nov;74(5):1138-43.
54. Haden TD, Prunty MC, Jones AB, Deroche CB, Murray KS, Pokala N. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):895-899.
55. Lin WY, Wu CT, Chen MF, Chang YH, Lin CL, Kao CH. Cystectomy for bladder cancer in elderly patients is not associated with increased 30- and 90-day mortality or readmission, length of stay, and cost: propensity score matching using a population database. *Cancer Manag Res*. 2018 May 31;10:1413-1418.
56. Groeben C, Koch R, Baunacke M, Borkowetz A, Wirth MP, Huber J. In-Hospital Outcomes after Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Comparing National Trends in the United States and Germany from 2006 to 2014. *Urol Int*. 2019 Jan 30:1-9.

57. Jerlström T, Gårdmark T, Carringer M, Holmäng S, Liedberg F, Hosseini A, Malmström PU, Ljungberg B, Hagberg O, Jahnson S. Urinary bladder cancer treated with radical cystectomy: perioperative parameters and early complications prospectively registered in a national population-based database. *Scand J Urol*. 2014 Aug;48(4):334-40.
58. Young MJ, Elmussareh M, Weston P, Dooldeniya M. Radical cystectomy in the elderly - Is this a safe treatment option? *Arab J Urol*. 2017 Oct 5;15(4):360-365.
59. Liberman D, Lughezzani G, Sun M, Alasker A, Thuret R, Abdollah F, Budaus L, Widmer H, Graefen M, Montorsi F, Shariat SF, Perrotte P, Karakiewicz PI. Perioperative mortality is significantly greater in septuagenarian and octogenarian patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2011 Mar;77(3):660-6.
60. Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol*. 2004 Feb;45(2):147-53
61. Madersbacher S, Bauer W, Willinger M, Wehrberger C, Berger I, Brössner C. Radical cystectomy for bladder cancer in the 70+ population: a nation-wide registry analysis of 845 patients. *Urol Int*. 2010;85(3):287-90.
62. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, Penson DF, Clark PE, Smith JA Jr, Cookson MS. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):829-34.
63. Aghazadeh MA, Barocas DA, Salem S, Clark PE, Cookson MS, Davis R, Gregg J, Stimson CJ, Smith JA Jr, Chang SS. Determining factors for hospital discharge status after radical cystectomy in a large contemporary cohort. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):85-9.
64. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, Larré S, Masson-Lecomte A, Colin P, Brunelle S, Xylinas E, Roumiguié M, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. *Prog Urol*. 2018 Nov;28(12S):S46-S78.
65. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
66. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, Albrand G, Servent V, Jean OS, van Praagh I, Kurtz JE, Périn S, Verhaeghe JL, Terret C, Desauw C, Girre V, Mertens C, Mathoulin-Pélissier S, Rainfray M. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014 Dec 11;9(12):e115060.
67. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, Bastuji-Garin S, Culine S, Paillaud E. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3636-42.
68. Koroukian SM. Assessment and interpretation of comorbidity burden in older adults with cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Nov;57 Suppl 2:S275-8.
69. Jensen BT, Laustsen S, Jensen JB, Borre M, Petersen AK. Exercise-based prehabilitation is feasible and effective in radical cystectomy pathways-secondary results from a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016 Aug;24(8):3325-31.
70. Banerjee S, Manley K, Shaw B, Lewis L, Cucato G, Mills R, Rochester M, Clark A, Saxton JM. Vigorous intensity aerobic interval exercise in bladder cancer patients

- prior to radical cystectomy: a feasibility randomised controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018 May;26(5):1515-1523.
71. Mayr R, Fritsche HM, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, Pycha A, van Rhijn BWG, Burger M, Gierth M. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*. 2018 Aug;36(8):1201-1207.
  72. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, Stenzl A, Gakis G. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Feb;36(2):43-53.
  73. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Sep;95(3):387-96.
  74. Turgeon GA, Souhami L. Trimodality therapy for bladder preservation in the elderly population with invasive bladder cancer. *Front Oncol*. 2014 Aug 5;4:206.
  75. McPherson VA, Rodrigues G, Bauman G, Winkquist E, Chin J, Izawa J, Potvin K, Ernst S, Venkatesan V, Sexton T, Ahmad B, Power N. Chemoradiotherapy in octogenarians as primary treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jan-Feb;11(1-2):24-30.
  76. Bonet M, Bonfill T, Nuñez M, De Verdonces L, Mur E, Gallardo E, Fernandez-Morales L, Aguilar A, Prats J, Arenas M. Curative radiation therapy for very elderly bladder cancer patients with localized disease. *Clin Transl Oncol*. 2018 Jul;20(7):899-905.
  77. Baxter E, Dennis K, Kollmannsberger C, Black P, Attwell A, Morris WJ, Tyldesley S. Radical trimodality therapy for patients with locally advanced bladder cancer: The British Columbia Cancer Agency experience. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):66.e13-9.
  78. Boustani J, Bertaut A, Galsky MD, Rosenberg JE, Bellmunt J, Powles T, Recine F, Harshman LC, Chowdhury S, Niegisch G, Yu EY, Pal SK, De Giorgi U, Crabb SJ, Caubet M, Balssa L, Milowsky MI, Ladoire S, Créhange G; Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. Radical cystectomy or bladder preservation with radiochemotherapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer: Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. *Acta Oncol*. 2018 Apr;57(4):491-497.
  79. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, Michaelson MD, Lee RJ, Saylor PJ, Wszolek MF, Feldman AS, Dahl DM, Zietman AL, Efsthathiou JA. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*. 2017 Jun;71(6):952-960.
  80. Korpics MC, Block AM, Martin B, Hentz C, Gaynor ER, Henry E, Harkenrider MM, Solanki AA. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3524-3531.
  81. Hammer L, Laufer M, Dotan Z, Leibowitz-Amit R, Berger R, Felder S, Weiss I, Lawrence YR, Symon Z. Accelerated Hypofractionated Radiation Therapy for Elderly Frail Bladder Cancer Patients Unfit for Surgery or Chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2019 Feb;42(2):179-183.

82. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, Harris V, Taylor H, Khoo V, Thomas K, Hansen V, Dearnaley D, Horwich A, Huddart R. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 May 1;98(1):115-122.
83. Witjes JA, Comp erat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Le Bret T, Ribal MJ, Van der Heijden AG, Sherif A; European Association of Urology. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):778-92.
84. Guancial EA, Roussel B, Bergsma DP, Bylund KC, Sahasrabudhe D, Messing E, Mohile SG, Fung C. Bladder cancer in the elderly patient: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2015 Jun 10;10:939-49.
85. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, Kaag M, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Drabick JJ. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016 Jun;21(6):708-15.
86. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, de Vere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859-66.
87. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2171-7.
88. Leone AR, Zargar-Shoshtari K, Diorio GJ, Sharma P, Boulware D, Gilbert SM, Powsang JM, Zhang J, Sexton WJ, Spiess PE, Poch MA. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Aug;15(4):e583-e589.
89. Hinata N, Hussein AA, George S, Trump DL, Levine EG, Omar K, Dasgupta P, Khan MS, Hosseini A, Wiklund P, Guru KA. Impact of suboptimal neoadjuvant chemotherapy on peri-operative outcomes and survival after robot-assisted radical cystectomy: a multicentre multinational study. *BJU Int*. 2017 Apr;119(4):605-611.
90. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmstr om PU; Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):297-303.
91. Hermans TJN, Voskuilen CS, Deelen M, Mertens LS, Horenblas S, Meijer RP, Boormans JL, Aben KK, van der Heijden MS, Pos FJ, de Wit R, Beerepoot LV, Verhoeven RHA, van Rhijn BWG. Superior efficacy of neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in cT3-4aNOMO compared to cT2NOMO bladder cancer. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1453-1459.

92. Abdollah F, Sun M, Shariat SF, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. The importance of pelvic lymph node dissection in the elderly population: implications for interpreting the 2010 National Comprehensive Cancer Network practice guidelines for bladder cancer treatment. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2078-84.
93. Mistretta FA, Mazzone E, Knipper S, Palumbo C, Tian Z, Nazzani S, Saad F, Montanari E, Tilki D, Briganti A, Shariat SF, de Cobelli O, Karakiewicz PI. Contemporary trends of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for urothelial carcinoma of urinary bladder and associated cancer specific mortality and complications: comparison between octogenarian versus younger patients. *Cancer Epidemiol*. 2019;59:135-142.
94. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, Studer UE. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):826-35.
95. Grabbert M, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Schulz G, Jokisch F, Schneevoigt BS, Stief CG, Karl A. Risks and benefits of pelvic lymphadenectomy in octogenarians undergoing radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 2017 Dec;49(12):2137-2142.
96. Pycha A, Comploj E, Martini T, Trenti E, Mian C, Lusuardi L, Lodde M, Mian M, Palermo S. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):825-32.
97. Hautmann RE, Hautmann SH, Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol*. 2011 Nov 1;8(12):667-77.
98. Neuzillet Y, Yonneau L, Leuret T, Herve JM, Butreau M, Botto H. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int*. 2011 Aug;108(4):596-602.
99. Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Jun;10(6):903-15.
100. Nogueira L, Reis RB, Machado RD, Tobias-Machado M, Carvalhal G, Freitas C Jr, Magnabosco W, Menezes CL, Corradi C, Reis LO, Cologna A, Rodrigues Junior AA, Faria EF. Cutaneous ureterostomy with definitive ureteral stent as urinary diversion option in unfit patients after radical cystectomy. *Acta Cir Bras*. 2013;28 Suppl 1:43-7.
101. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, Massidda B, Rubagotti A, Giannarelli D, Boccardo F; Study Group. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):695-700
102. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, Dumez H, de Santis M, Théodore C, Leahy MG, Chester JD, Verbaeys A, Daugaard G, Wood L, Witjes JA, de Wit R, Geoffrois L, Sengelov L, Thalmann G, Charpentier D, Rolland F, Mignot L, Sundar S, Symonds P, Graham J, Joly F, Marreaud S, Collette L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):76-86.

103. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):529-41.
104. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, Bochner BH. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):506-13.
105. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, Xanthakis I, Tsiatas M, Koutoulidis V, Constantinidis C, Hatzimouratidis C, Samantas E, Visvikis A, Chrisophos M, Stravodimos K, Deliveliotis C, Eleftheraki A, Pectasides D, Fountzilias G, Dimopoulos MA. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1011-7.
106. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
107. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Paz-Ares L, Laufman LR, Winkquist E, Raghavan D, Marreaud S, Collette S, Sylvester R, de Wit R. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1107-13.
108. Albers P, Park SI, Niegisch G, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, Heimbach D, Heidenreich A, Fimmers R, Siener R; AUO Bladder Cancer Group. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):288-94.
109. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):220-8.
110. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer*. 2004 Apr 15;100(8):1639-45.
111. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant

- human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2638-46.
112. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(1):50-4.
  113. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068-77.
  114. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
  115. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1066-73.
  116. Flam T, Géraud M, Zerbib M, Debré B, Steg A. [Palliative diversion using an autostatic ureteral stent after endoscopic resection of the ureteral meatus in T4 pelvic tumors]. *Ann Urol (Paris)*. 1990;24(6):530-2.
  117. Allen DJ, Longhorn SE, Philp T, Smith RD, Choong S. Percutaneous urinary drainage and ureteric stenting in malignant disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Nov;22(9):733-9.
  118. Aravantinos E, Anagnostou T, Karatzas AD, Papakonstantinou W, Samarinas M, Melekos MD. Percutaneous nephrostomy in patients with tumors of advanced stage: treatment dilemmas and impact on clinical course and quality of life. *J Endourol*. 2007 Nov;21(11):1297-302.
  119. Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, Higashi Y, Kihara K. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction: analysis of 140 cases. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):618-21
  120. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64.
  121. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Illicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast



- Cancer Consortium; ICGC MMML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
122. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1909-20.
  123. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, Lunceford J, Saraf S, Perini RF, O'Donnell PH. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):212-220.
  124. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaika M, Azrilevich A, Rosenberg JE. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1590-1598.
  125. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, Curiel TJ, Colon-Otero G, Hamid O, Sanborn RE, O'Donnell PH, Drakaki A, Tan W, Kurland JF, Rebelatto MC, Jin X, Blake-Haskins JA, Gupta A, Segal NH. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3119-25.
  126. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
  127. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Fléchon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE 3rd, Banchereau R, Hegde PS, Mariathasan S, Cui N, Shen X, Derleth CL, Green MC, Ravaud A. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):748-757.
  128. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1483-1492.

129. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
130. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.

Figure 1 : Interactions entre les mécanismes d'action de la BCG-thérapie et le vieillissement du système immunitaire d'après les observations relevées dans des modèles animaux.

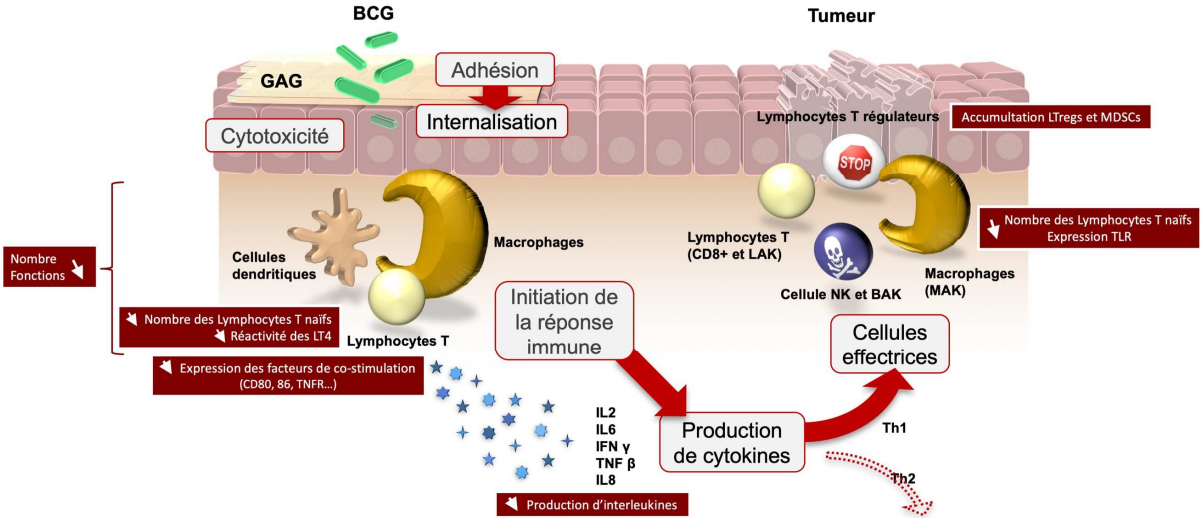


Figure 2 : Représentation schématiques des interventions chirurgicale qui peuvent être proposée pour le traitement des TVIM chez les patients âgés distribuées verticalement en fonction de leur niveau d'efficacité oncologique établi par l'évaluation des survies globales et sans progression et, horizontalement, en fonction de leur faisabilité.

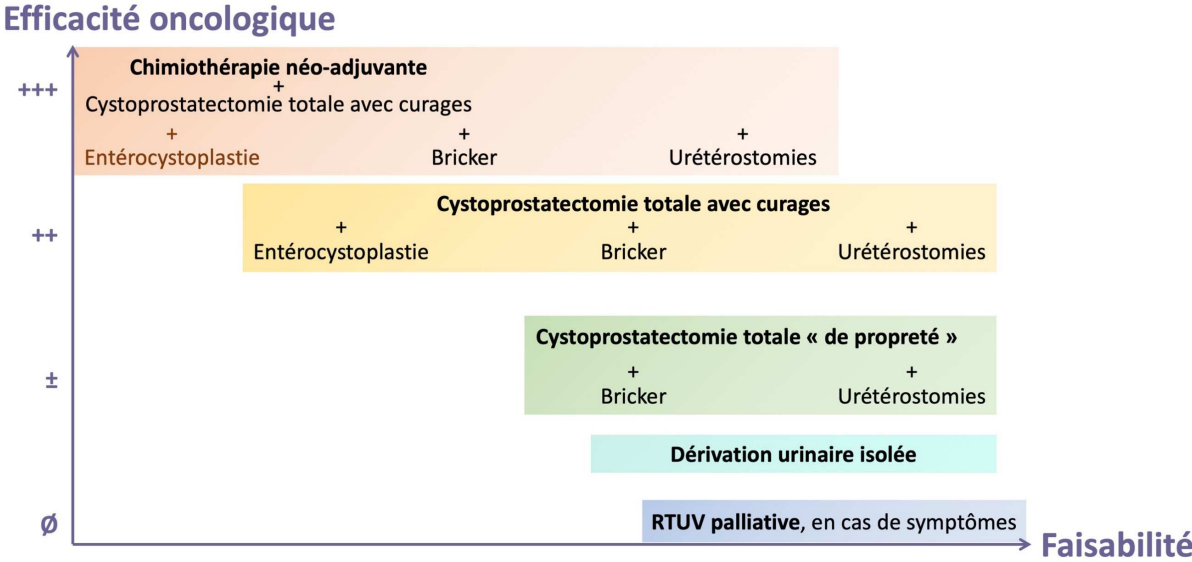


Tableau 1 : Données de morbidité rapportée dans les études comparant par analyse multivariée le risque de complications après cystectomie totale chez les patients âgés, présentant l'odd ratio et son intervalle de confiance de 95% concernant le risque de survenu par rapport au patient moins âgés [2, 54-58]

| Age (ans)  |       | <50                       | 50-54 | 55-59                           | 60-64                            | 65-69                            | 70-74  | 75-79                             | 80-84                             | ≥85                            |  |
|--|-------|---------------------------|-------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Etude (1 <sup>er</sup> auteur, année)              | n=    |                           |       |                                 |                                  |                                  |  |                                   |                                   |                                |  |
| Mortalité à l'hôpital                              |       |                           |       |                                 |                                  |                                  |  |                                   |                                   |                                |  |
| Abdollah, 2012                                     | 6188  | Réf. (n=1178)             |       |                                 | 2,31 [1,05-5,09] p=0,03 (n=1839) |                                  | 4,57 [2,18-9,60] p<0,001 (n=2358)              |                                   | 6,25 [2,85-13,67] p<0,001 (n=813) |                                |  |
| Fedelli, 2010                                      | 7743  | Réf. (n=578)              |       | 1,38 [0,50-3,82] p=0,54 (n=658) | 0,71 [0,24-2,05] p=0,52 (n=989)  | 1,98 [0,82-4,78] p=0,13 (n=1412) | 2,79 [1,19-6,54] p=0,18 (n=1712)               | 3,13 [1,34-7,34] p=0,009 (n=1512) | 4,61 [1,95-10,90] p=0,001 (n=882) |                                |  |
| Mortalité dans les 30 jours suivant l'intervention |       |                           |       |                                 |                                  |                                  |  |                                   |                                   |                                |  |
| Haden, 2018  | 1710  |                           |       |                                 |                                  |                                  | <b>2,30%</b> (n=1217)                          |                                   | <b>4,25%, p=0,04</b> (n=493)      |                                |  |
| Lin, 2018  | 430   | <b>1,54%</b> Réf. (n=324) |       |                                 |                                  |                                  | <b>3,77%</b> 3,50 [0,78-15,70] (n=106)         |                                   |                                   |                                |  |
| Fairey, 2012                                       | 2263  | Réf. (n=557)              |       |                                 | 0,50 [0,14-1,73] (n=679)         |                                  | 1,15 [0,44-3,03] (n=846)                       |                                   | 1,84 [0,52-6,56] (n=181)          |                                |  |
| Isbam, 2009  | 5510  | 0,20 [0,04-0,60] (n=1428) |       |                                 | 0,60 [0,3-1,20] (n=1395)         |                                  | 1,60 [1,20-2,20] (n=441)                       |                                   |                                   | 8,9 [3,00-19,6] p<0,001 (n=56) |  |
| Mortalité dans les 90 jours suivant l'intervention |       |                           |       |                                 |                                  |                                  |  |                                   |                                   |                                |  |
| Lin, 2018  | 430   | <b>4,32%</b> Réf. (n=324) |       |                                 |                                  |                                  | <b>12,30%</b> 3,71 [1,52-9,07] p<0,001 (n=106) |                                   |                                   |                                |  |
| Schmidt, 2015                                      | 570   | Réf. (n=265)              |       |                                 |                                  |                                  | 1,30 [0,40-3,90] p=0,70 (n=305)                |                                   |                                   |                                |  |
| Schiffmann, 2014                                   | 5207  |                           |       |                                 | Réf. (n=1033)                    |                                  | 1,60 [1,20-2,10] p=0,001 (n=2792)              |                                   | 2,40 [1,80-3,30] p<0,001 (n=1382) |                                |  |
| Fairey, 2012                                       | 2263  | Réf. (n=557)              |       |                                 | 1,46 [0,66-3,25] (n=679)         |                                  | 1,91 [0,91-3,99] (n=846)                       |                                   | 2,98 [1,22-7,30] p=0,004 (n=181)  |                                |  |
| Liberman, 2011                                     | 12722 | Réf. (n=6803)             |       |                                 |                                  |                                  | 2,80 (n=4480)                                  |                                   | 5,02 p<0,001 (n=1439)             |                                |  |
| Isbam, 2009  | 5510  | 1,20 [0,70-1,90] (n=1428) |       |                                 | 2,30 [1,60-3,20] (n=1395)        |                                  | 5,80 [4,90-6,80] (n=441)                       |                                   |                                   | 14,3 [6,4-26,2] p<0,001 (n=56) |  |
| Complications post-opératoires                     |       |                           |       |                                 |                                  |                                  |  |                                   |                                   |                                |  |
| Haden, 2018  | 1710  |                           |       |                                 |                                  |                                  | <b>31,06%</b> (n=1217)                         |                                   | <b>30,93%, p=NS</b> (n=493)       |                                |  |
| Young, 2017  | 81    | <b>56,86%</b> (n=51)      |       |                                 |                                  |                                  | <b>66,67%, p=NS</b> (n=30)                     |                                   |                                   |                                |  |
| Schmidt, 2015                                      | 570   | Réf. (n=265)              |       |                                 |                                  |                                  | 0,80 [0,40-1,40] p=0,40 (n=305)                |                                   |                                   |                                |  |
| Roghmann, 2014                                     | 12274 | Réf. (n=4815)             |       |                                 |                                  |                                  | 1,22 p<0,001 (n=1605)                          |                                   |                                   |                                |  |
| Jerlström, 2014                                    | 285   | Réf. (n=265)              |       |                                 | 1,26 [0,64-2,53] p=0,51          |                                  | 2,33 [1,02-5,47] p=0,047                       |                                   |                                   |                                |  |

Tableau 2 : Résumé de données concernant les études de phase III évaluant les chimiothérapies cytotoxiques dans le traitement du cancer de la vessie métastatique ou localement avancé. CP : Carboplatine + Paclitaxel. GC : Gemcitabine + Carboplatine. GP : Gemcitabine + Paclitaxel. HD- : association à du Granulocyte ColonyStimulating Factor (G-CSF). MVAC : Methotrexate + Vinblastine + Adriamycine + Cisplatine. PCG : Paclitaxel + Cisplatine + Gemcitabine. RO : Réponses Objectives. Unfit : patient non-éligible à un traitement par cisplatine.

| Etude                  | Drogue                          | Nombre de patients (critère de sélection)   | Age médian (min.-max.), année | Données d'efficacité en fonction de l'âge   |
|------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------|---|
| HE 16/03 [105]         | HD-MVAC vs. GC                  | 130   | 65(34-80)                     | Age non-associé à la survie globale et sans progression.  |
| EORTC 30986 [106]      | GC vs. MVAC                     | 238 (unfit)                                 | 71 (34-87)                    |   |
| EORTC 30987 [107]      | PGC vs. GC                      | 626   | 61 (27-80)                    |   |
| AB 20/99 [108]         | GPx6 vs. GP jusqu'à progression | 102 (2 <sup>e</sup> ligne après cisplatine) | 64,6 (42,8-80,6)              | Age non-associé à la survie globale et sans progression.  |
| [109]                  | HD-DC vs. HD-MVAC               | 220   | 65 (32-75)                    | Age non-associé à la survie globale et sans progression.  |
| [110]                  | CP vs. MVAC                     | 85  | 65                            |   |
| EORTC 30924 [111, 112] | HD-MVAC vs. MVAC                | 263   | 62 (32-81)                    |   |
| [113, 114]             | GC vs. MVAC                     | 405   | 63.0                          | Age ≥ 70 associé à une survie sans progression inférieure lors de la l'analyse après 19 mois ; non-associé lors de l'analyse ultérieure. Non-associé à la survie globale. |
| [115]                  | Cisplatine vs. MVAC             | 269   |                               |   |

Tableau 3 : Résumé de données concernant les études évaluant les inhibiteurs du checkpoint immuns dans le traitement du cancer de la vessie métastatique ou localement avancé, réfractaire au cisplatine ou chez des patients n'y étant pas éligibles. RO : Réponses Objectives.

| Etude               | Phase | Drogue        | Nombre de patients | Age médian (min.-max.), année | Données d'efficacité en fonction de l'âge   |
|---------------------|-------|---------------|--------------------|-------------------------------|---|
| IMvigor 210 [122]   | 2     | Atezolizumab  | 315                | 66 (32-91)                    |   |
| IMvigor 210 [126]   | 2     | Atezolizumab  | 123                | 73 (51-92)                    | 25 (21%) patients ≥ 80 ans.<br>Taux de RO : ≥ 80 ans = 28%<br>vs. 23% pour population totale.   |
| IMvigor 211 [127]   | 3     | Atezolizumab  | 931                | 67 (33-88)                    |   |
| KeyNote-012 [123]   | 1b    | Pembrolizumab | 33                 | 70 (44-85)                    |   |
| KeyNote-052 [128]   | 2     | Pembrolizumab | 374                | 74 (34-94)                    | 139 (38%) patients 75-84 ans<br>40 (11%) patients ≥ 85 ans<br>RO chez patients < 65 ans = 17/57 (30%)<br>RO chez patients ≥ 65 ans = 66/250 (26%) |
| KeyNote-045 [129]   | 3     | Pembrolizumab | 542                | 67 (29-88)                    | Décès chez patients < 65 ans : 149/230 (6%)<br>Décès chez patients ≥ 65 ans : 185/312 (59%)   |
| CheckMate 032 [124] | 1/2   | Nivolumab     | 78                 | 65,5 (31-85)                  | 10 (13%) patients ≥ 75 ans  |
| CheckMate 275 [130] | 2     | Nivolumab     | 270                | 66 (38-90)                    | 35 (13%) patients de 75-84 ans<br>3 (1%) patients ≥ 85 ans  |
| Medi4736 [125]      | 1/2   | Durvalumab    | 61                 | 66 (31-85)                    |   |