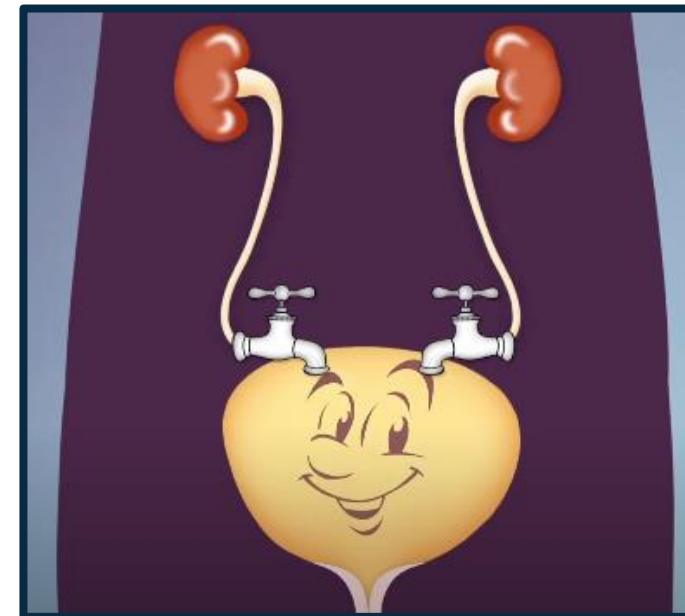


Stratégie de conservation d'organe - Vessie

RADIOTHÉRAPIE - QUOI DE NEUF ?

ACTUALITÉS DES CONGRÈS SFRO ET ASTRO 2022



Mardi 08 Novembre 2022

Dr Nicolas BENZIANE OUARITINI

**CCA à l'Institut Bergonié
Service du Dr SARGOS**



Présentation du Cas Clinique

- Mr B, 72 ans
- Bilan hématurie
- **Antécédents / comorbidités :**
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs stentée
 - Diabète type II
 - HTA
- Tabagisme : 45 paquets-année sevré depuis environ 20 ans
- **Traitement :** Kardegic, Glucophage, Lercan

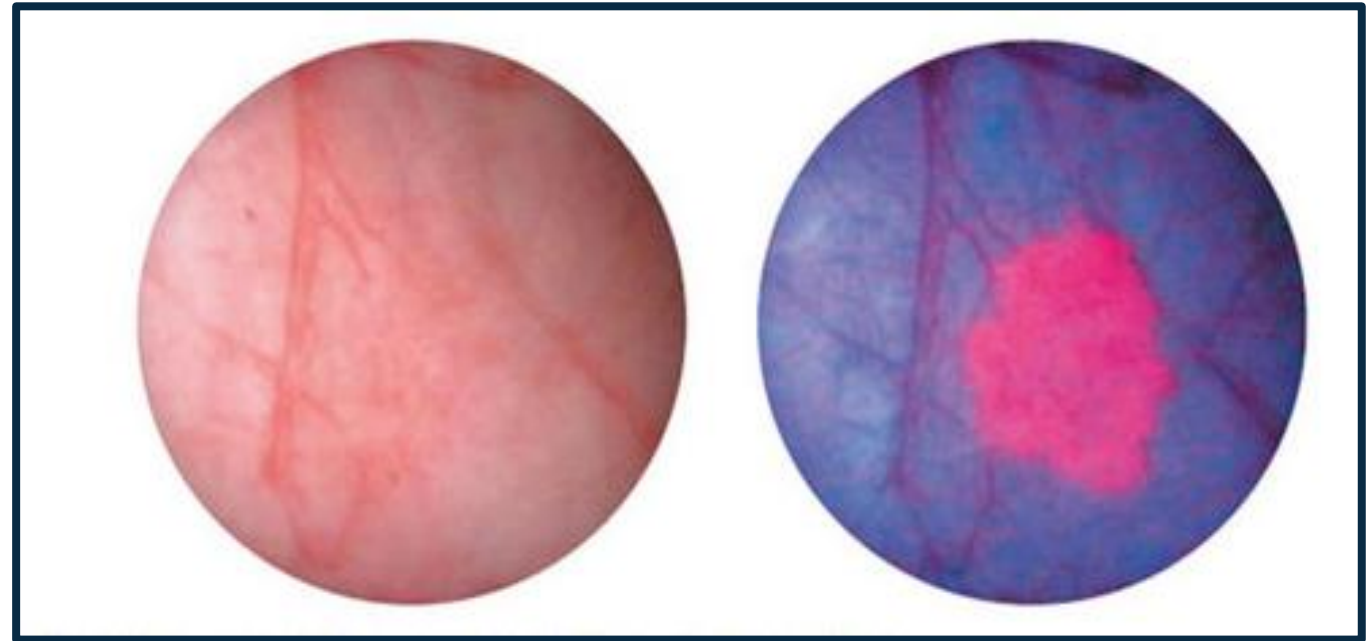
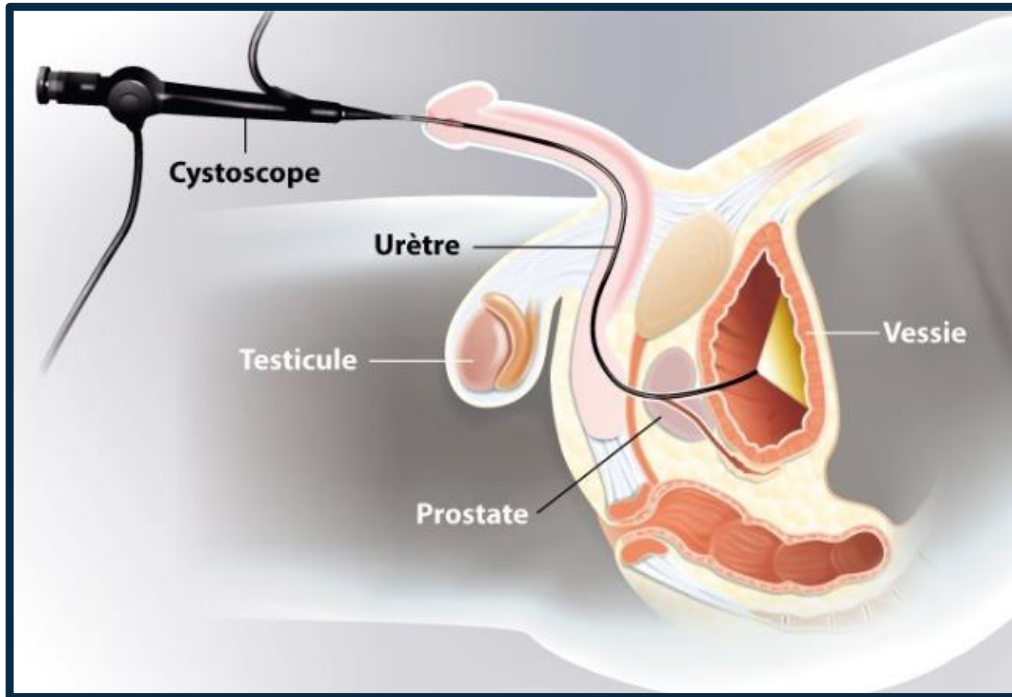


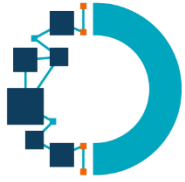
Présentation du Cas Clinique

- **Examen :**
 - PS 0
 - Poids stable 88 kg, activité de marche régulière, pas de dénutrition
 - Hématurie macroscopique terminale évoluant depuis plusieurs semaines
 - Absence de signes irritatifs, 2 levers nocturnes, Sd obstructif débutant (IPSS 4)
 - Pas de syndrome tumoral palpable
- **Biologie**
 - Clairance créatinine MDRD : 58ml/min



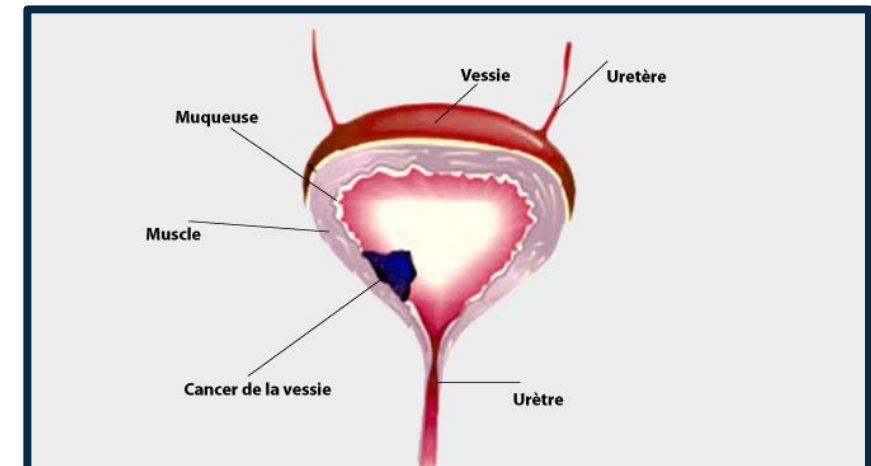
Bilan Cystoscopie

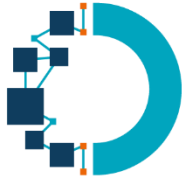




Résection transurétrale de vessie

- Réalisée sous lumière bleue après instillation Hexvix
- Lésion d'allure infiltrante face latérale droite de vessie, base d'implantation sessile
- Résection endoscopique complète
- Pas d'autres lésions visibles
- Sonde vésicale en lavage continu





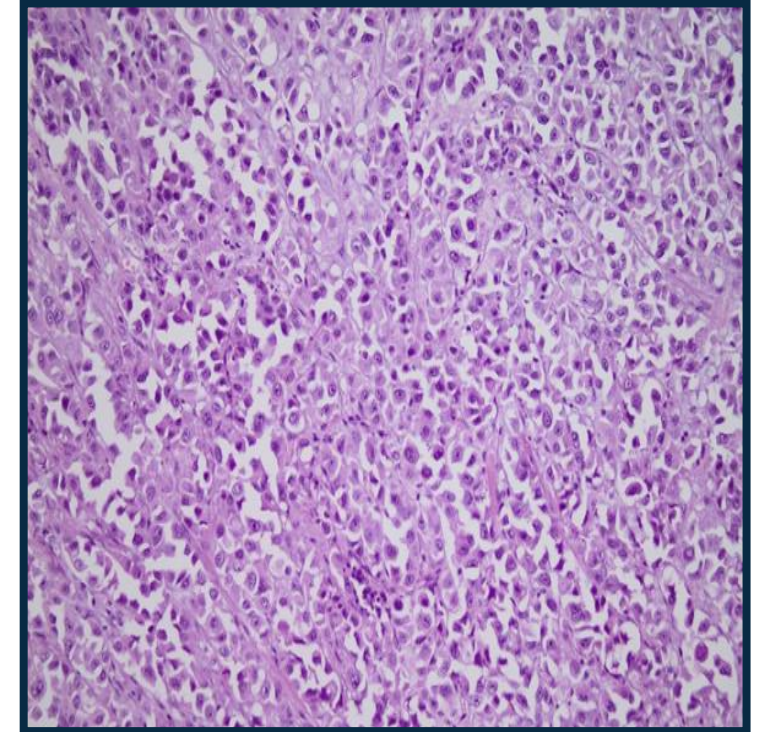
Anatomo-pathologie

EXAMEN MICROSCOPIQUE

En surface, on observe un urothélium souvent abrasé. Il comporte focalement une désorganisation architecturale avec des atypies cytonucléaires réalisant des aspects de carcinome urothélial in situ. Cette zone des CK20+ sur toute la hauteur, p53+.

Il existe une abondante prolifération tumorale infiltrante agencée le plus souvent sous la forme de cellules indépendantes, de petite taille, infiltrant l'ensemble de la hauteur du chorion et s'étendant largement au fragment musculaire de détrusor présent. Un stroma lâche coloré par le PAS et le bleu Alcian est noté. L'étude immunohistochimique montre que cette prolifération carcinomateuse est CK AE1/AE3+ , P63 - , GATA3 - .

Il n'a pas été observé d'embolie lympho-vasculaire.



cT2

- **Diagnostic histologique :**
- Petites cellules
- Noyaux hyperchromatiques excentrés
- Cytoplasme abondant éosinophile
- Très petites vacuoles mucus



Bilan d'extension

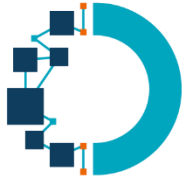
- TDM TAP et TEP FDG négatifs
- cT2N0M0



Discussion avec le patient

- Désir fort de conserver une continence urinaire





La préservation d'organes – Naissance de l'Oncologie Comtemporaine

Défi Carcinologique  Défi Carcinologique + Fonctionnel



Cerveau

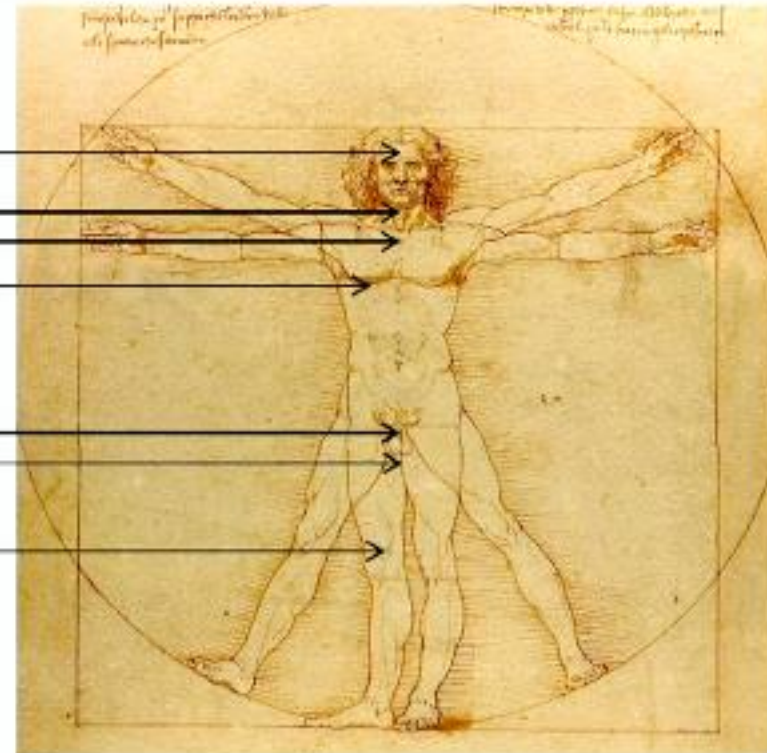
Larynx
Oesophage

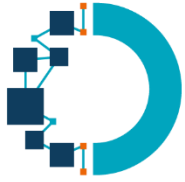
Poumon
Sein

Col, vagin

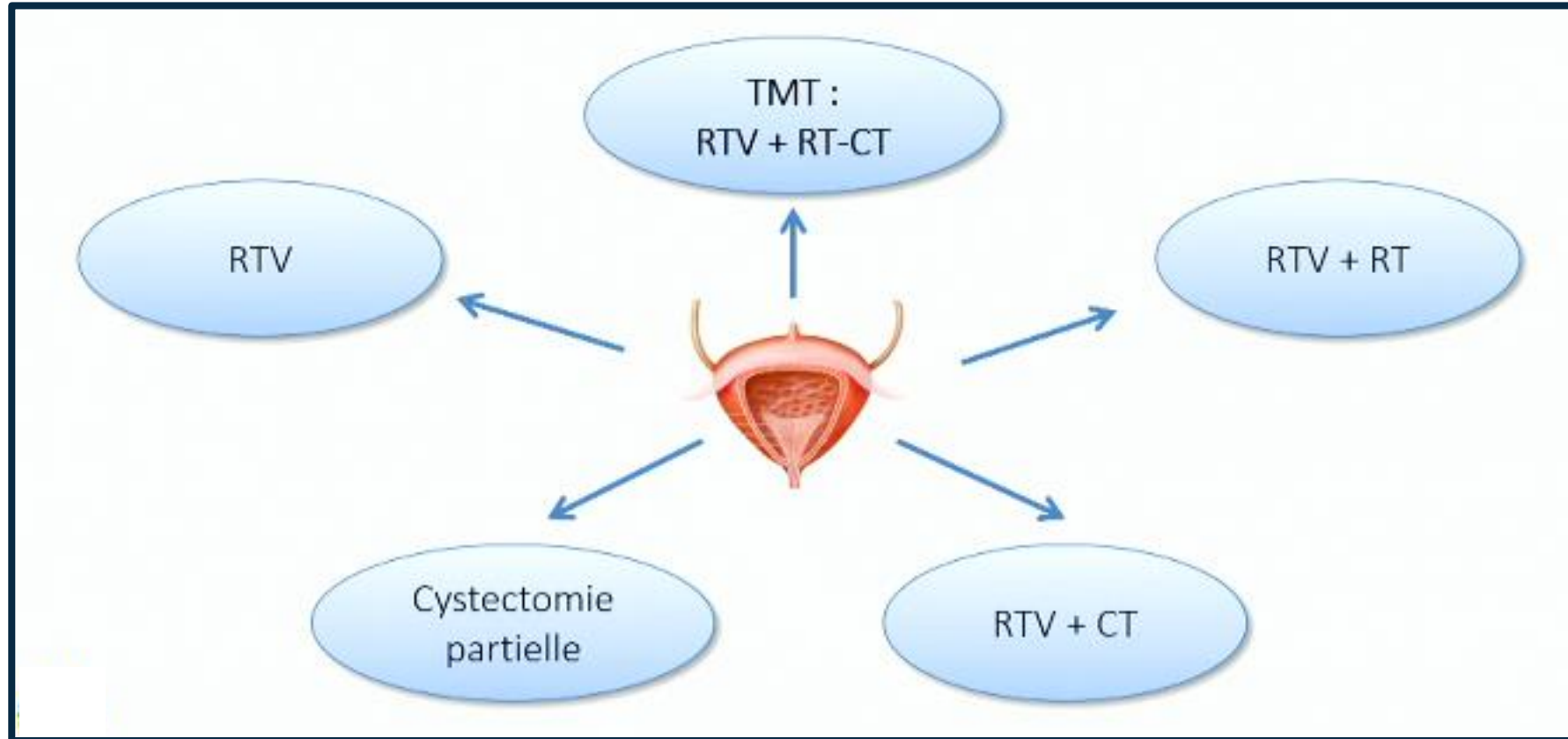
Canal anal

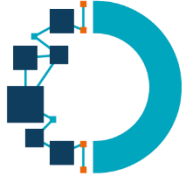
Membre
(sarcome)





La « Préservation » de la vessie



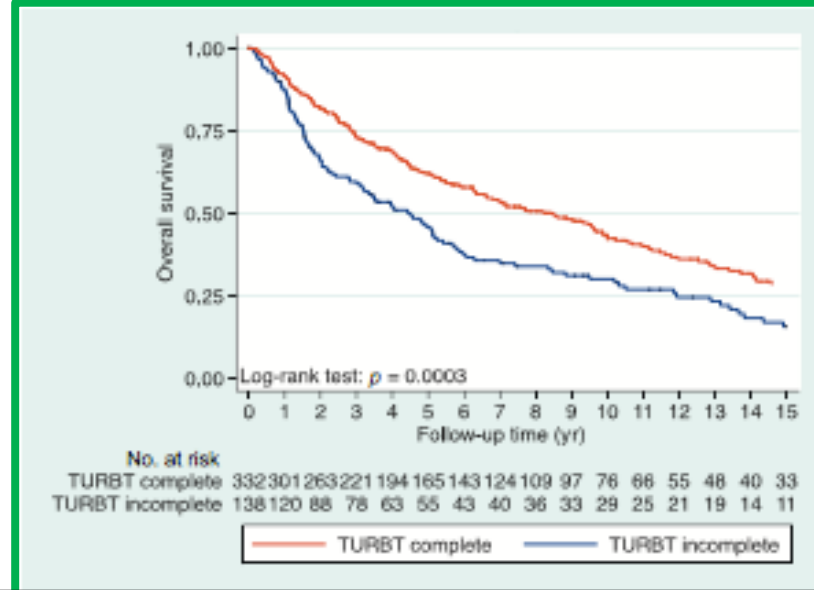
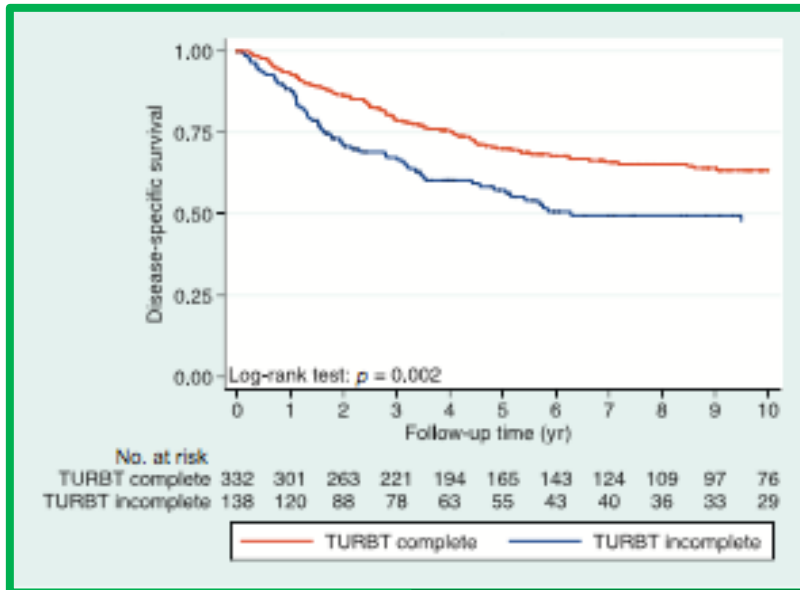


La Résection trans-urétrale de Vessie

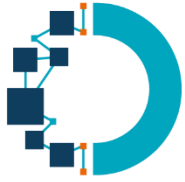
475 Patients -> TMT

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

Nicholas J. Giacalone^{a,b}, William U. Shipley^a, Rebecca H. Clayman^a, Andrzej Niemierko^a, Michael Drumm^a, Niall M. Heney^c, Marc D. Michaelson^d, Richard J. Lee^d, Philip J. Saylor^d, Matthew F. Wszolek^c, Adam S. Feldman^c, Douglas M. Dahl^c, Anthony L. Zietman^a, Jason A. Efstathiou^{a,*}



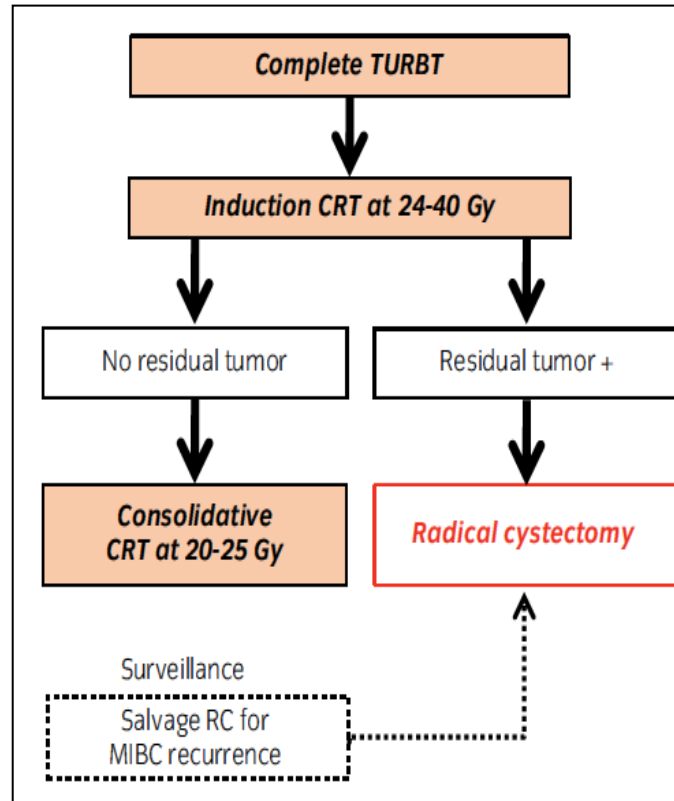
Le TMT optimal débute par une RTUV extensive



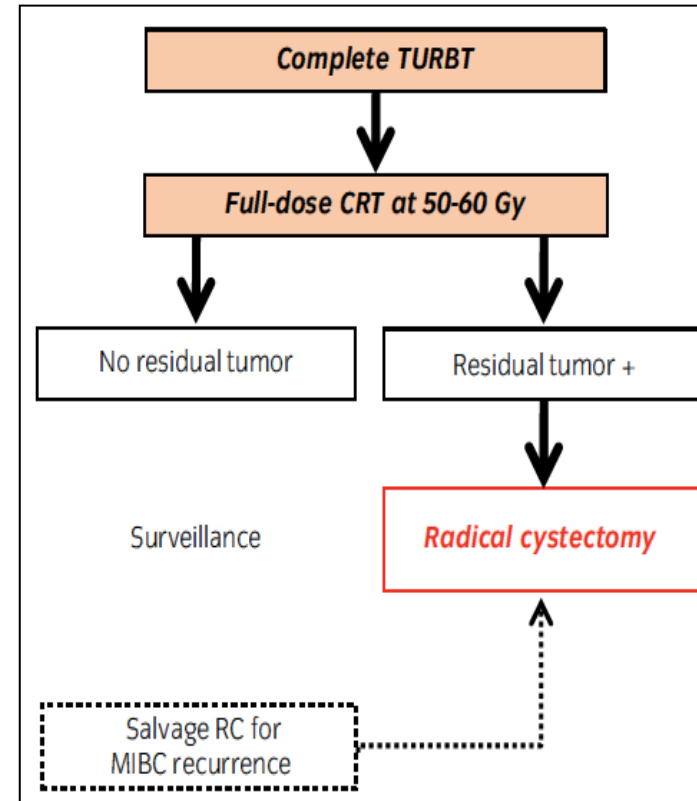
Traitement conservateur = Traitement Trimodal

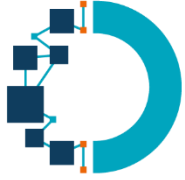
- 2 écoles : Split-course vs continu

Ecole MGH
Priorité au contrôle



Ecole Erlangen
Priorité à la préservation

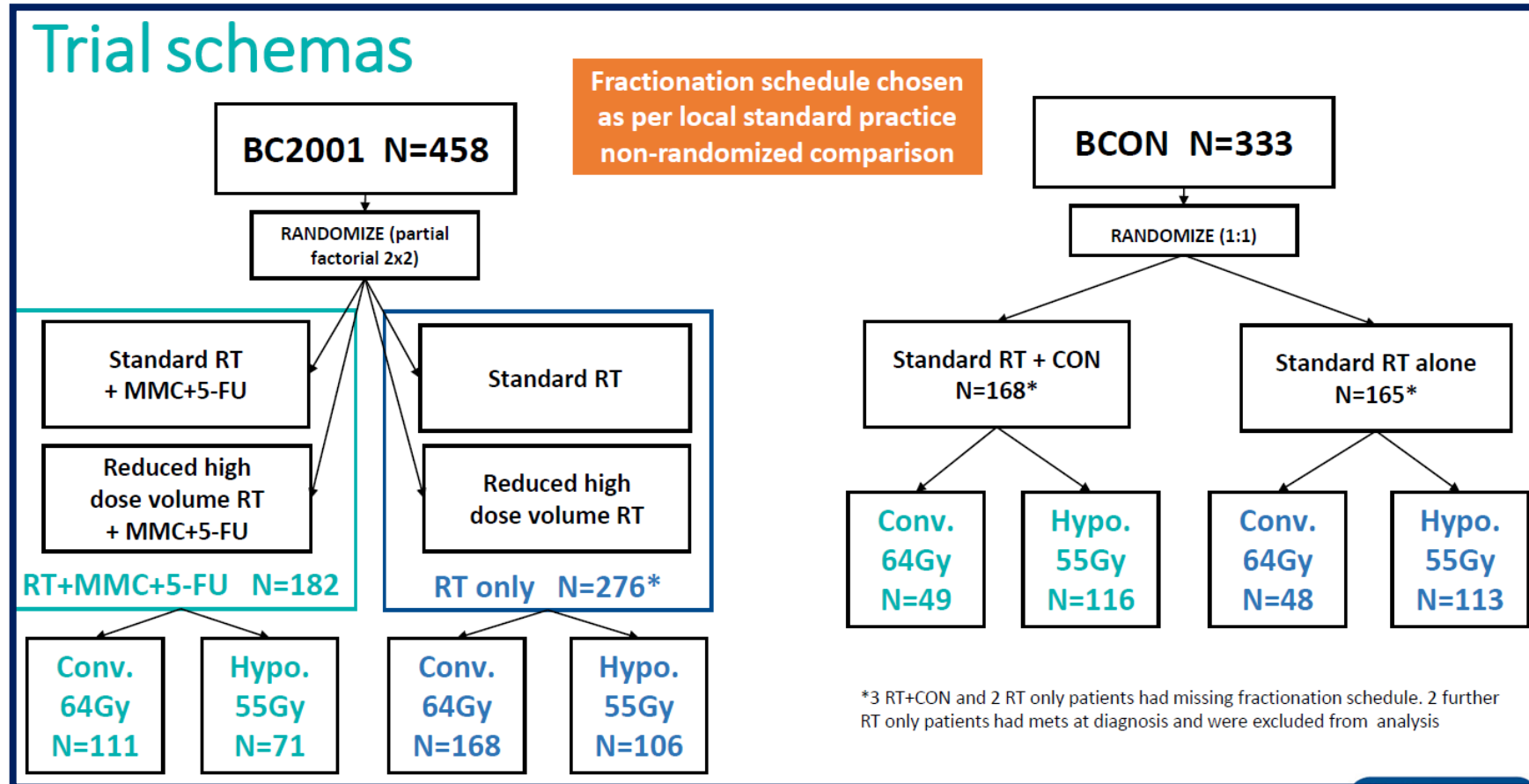




Hypofractionnement accéléré

Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials

Ananya Choudhury*, Nuria Porta*, Emma Hall, Yee Pei Song, Ruth Owen, Randal MacKay, Catharine M L West, Rebecca Lewis, Syed A Hussain, Nicholas D James†, Robert Huddart†, Peter Hoskin†, on behalf of the BC2001 and BCON investigators



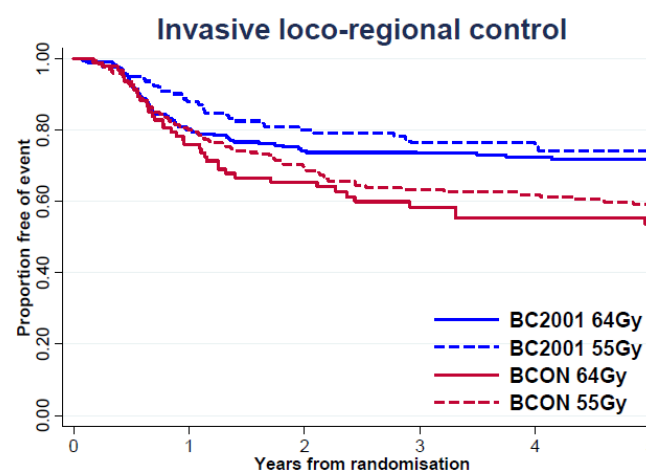
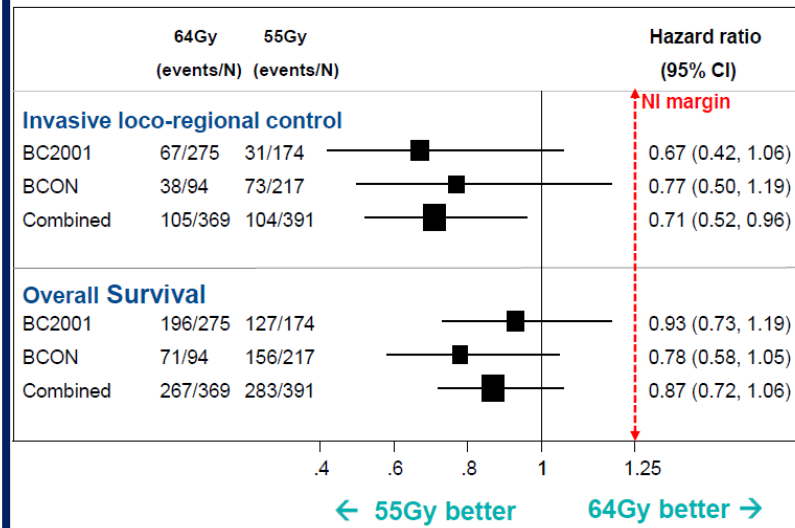
Choudhury et al, Lancet Oncol 2021



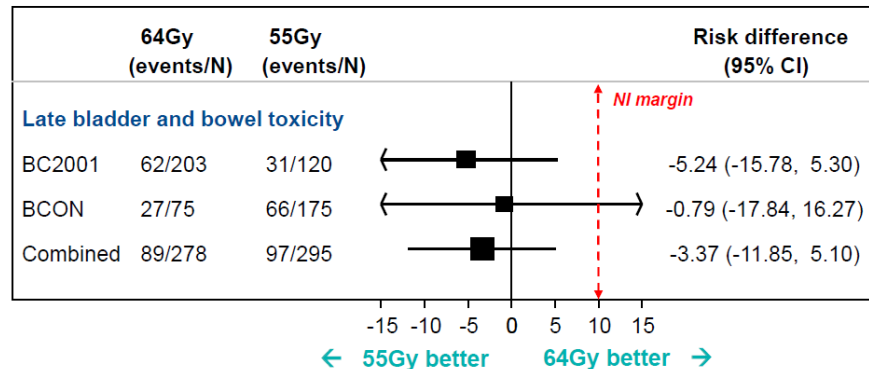
Hypofractionnement accéléré

Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials

Ananya Choudhury*, Nuria Porta*, Emma Hall, Yee Pei Song, Ruth Owen, Randal MacKay, Catharine M L West, Rebecca Lewis, Syed A Hussain, Nicholas D James†, Robert Huddart†, Peter Hoskin†, on behalf of the BC2001 and BCON investigators



95% CI excludes non-inferiority margin (p-value<0.001) AND excludes null difference (superiority p-value 0.026)

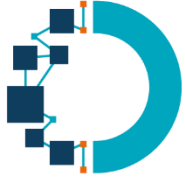


Recommended dose constraints for a hypofractionated schedule.

Structure	Dose constraint
Rectum	Mean dose < 40 Gy V50Gy < 50%
Small bowel	V50Gy < 98 cc
Femoral head	V50 < 50%
Body	Max dose (1 cc) < 105%

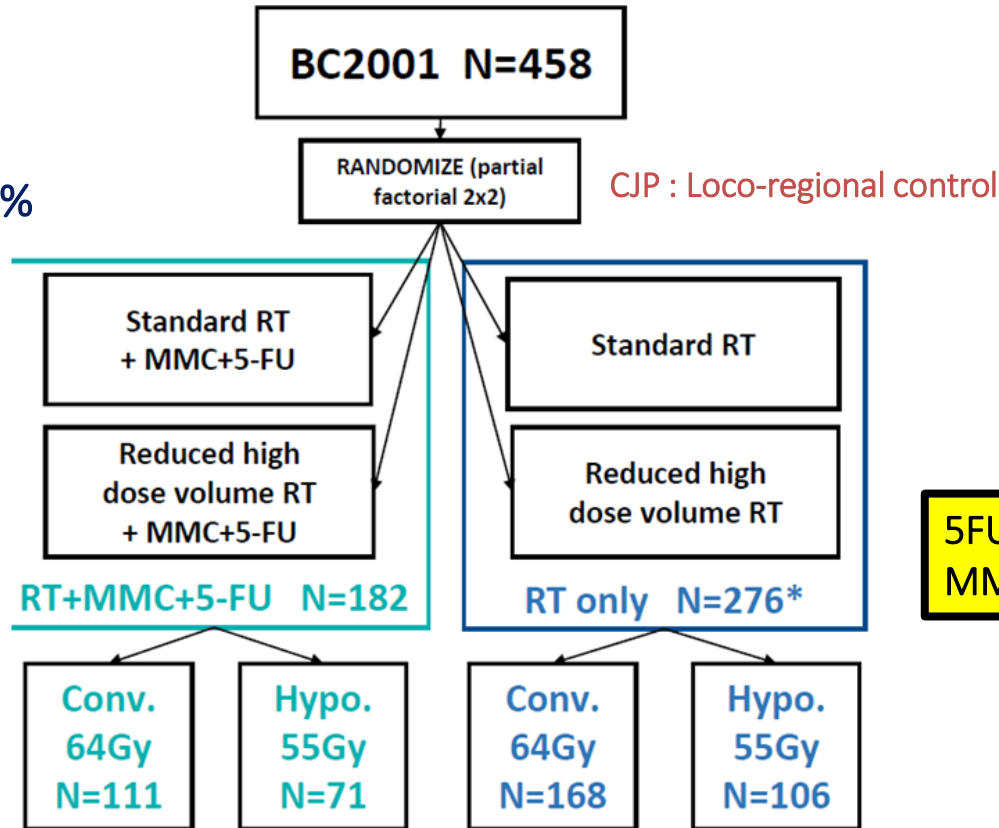
Choudhury et al, Lancet Oncol 2021

Radiothérapie - Quoi de neuf ? (2022)



Bénéfice de la chimiothérapie

T2-T4aN0M0
T2 : 83%
Non RTV : 11%
RTV complète : 55%
NACT : 33%



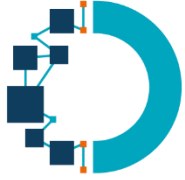
Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer

Nicholas D. James, M.B., B.S., Ph.D., Syed A. Hussain, M.B., B.S., M.D., Emma Hall, Ph.D., Peter Jenkins, M.B., B.S., Ph.D., Jean Tremlett, M.Sc., Christine Rawlings, M.Sc., Malcolm Crundwell, M.D., B.Chir., Bruce Sizer, M.B., B.S., Thiagarajan Sreenivasan, M.B., B.S., Carey Hendron, M.Sc., Rebecca Lewis, B.Sc., Rachel Waters, M.Sc., and Robert A. Huddart, M.B., B.S., Ph.D., for the BC2001 Investigators*

Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial

Emma Hall^{a,i,*}, Syed A. Hussain^{b,i}, Nuria Porta^a, Rebecca Lewis^a, Malcolm Crundwell^c, Peter Jenkins^d, Christine Rawlings^e, Jean Tremlett^f, Thiagarajan Sreenivasan^g, Jan Wallace^h, Isabel Syndikusⁱ, Denise Sheehan^c, Anna Lydon^e, Robert Huddart^{a,j,‡}, Nicholas James^{a,j,‡}, on behalf of the BC2001 Investigators

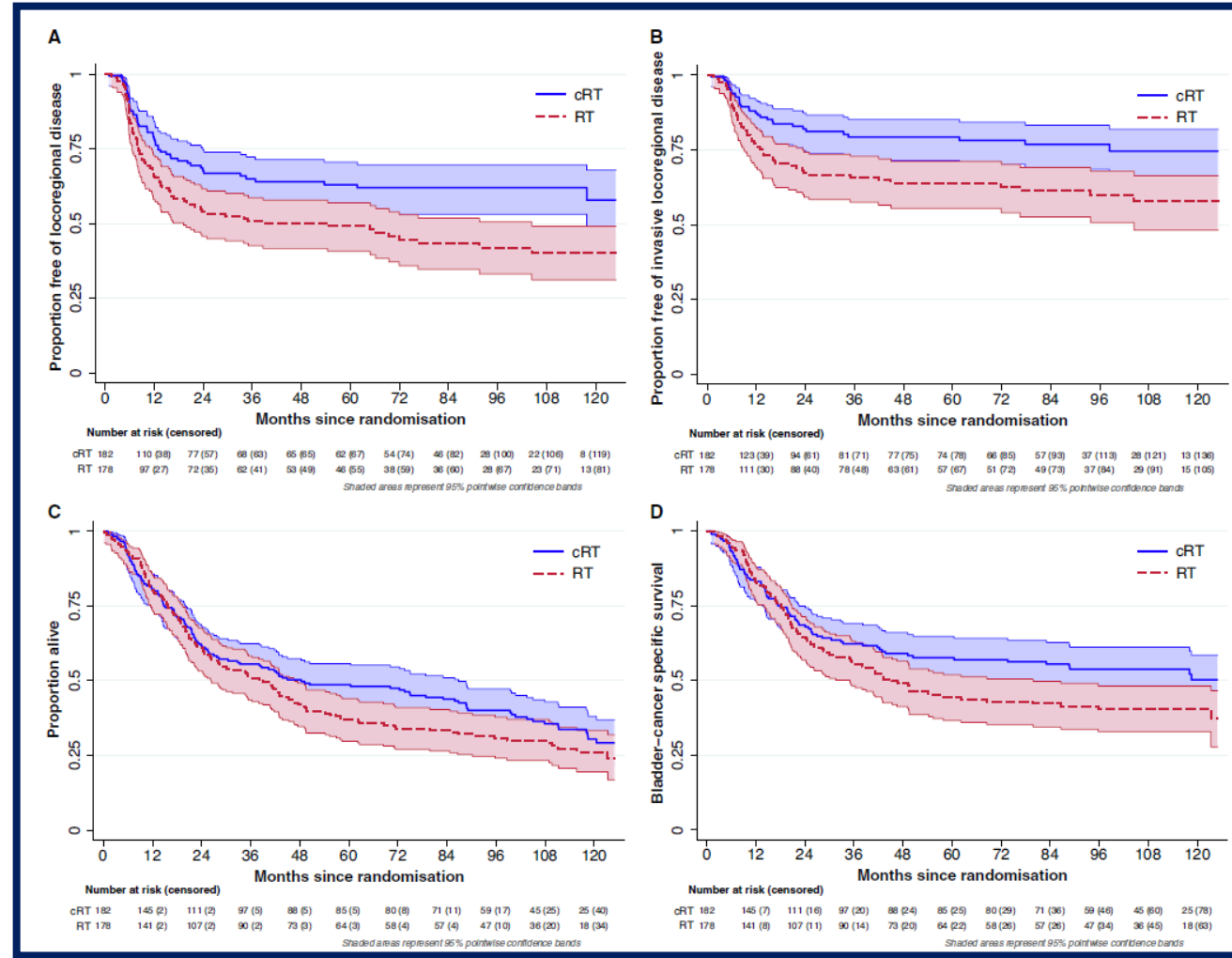
5FU : 500mg/m² J1-J5 et J16-J20
MMC : 12mg/m² J1



Bénéfice de la chimiothérapie

LRC :
HR adj = 0.59
 $p=0.004$

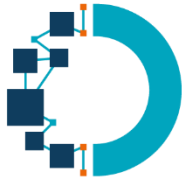
OS :
HR adj = 0.81
 $p=0.1$



ILRC :
HR adj = 0.52
 $p=0.004$

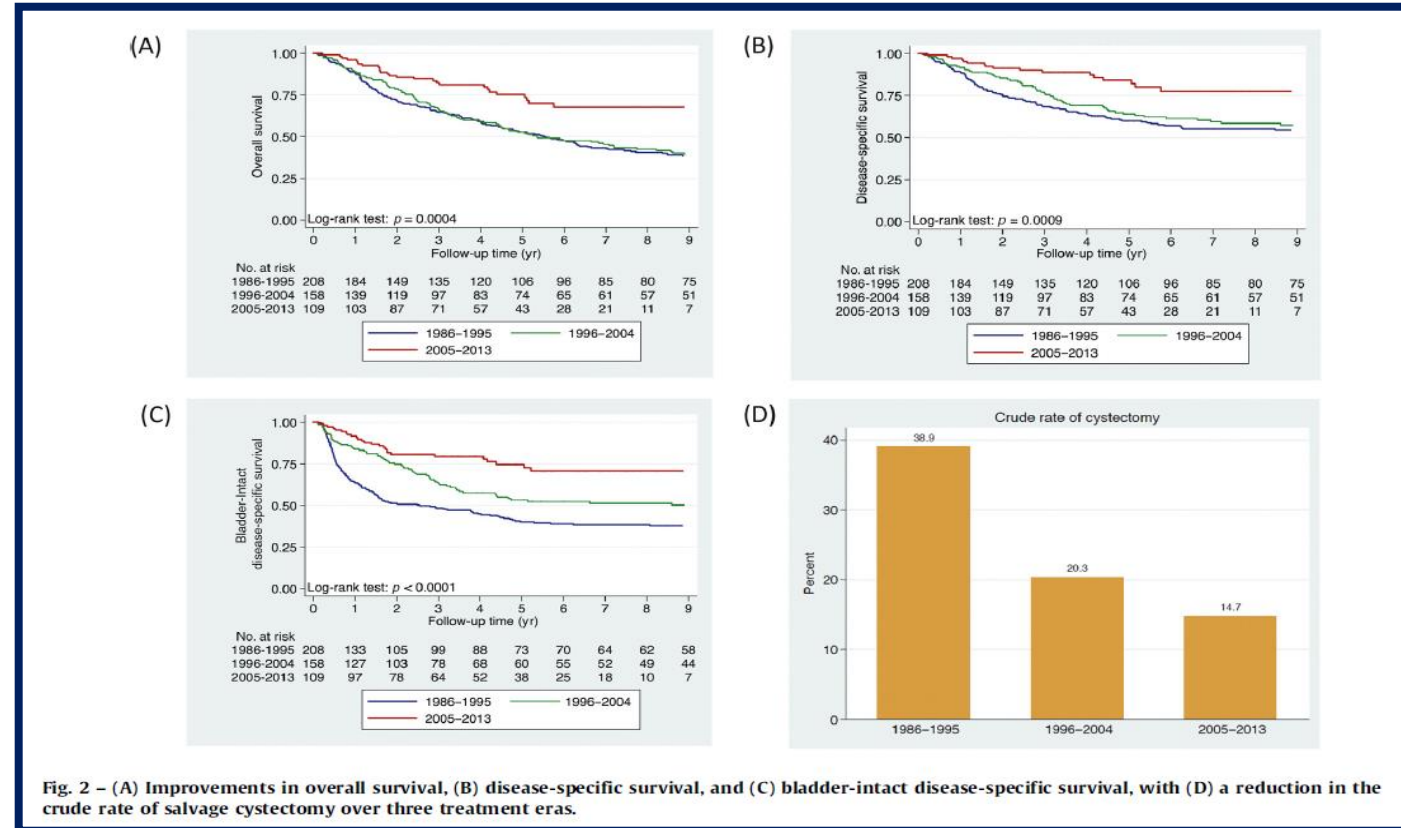
BCSS :
HR adj = 0.73
 $p=0.043$

James et al, NEJM 2012 ;
Hall et al, Eur Urol 2022



La Trimodalité, un standard en évolution, Résultats Oncologiques

■ **N=475,**
FU=7,2 ans

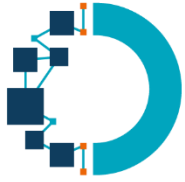


- Taux de RC=70% // SG à 5 ans=50 % // SS à 5 ans=50-82 %
- 70-80 % des patients ont une vessie conservée à 5 ans

Giaccalone et al, Eur Urol 2017

Radiothérapie - Quoi de neuf ? (2022)

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Toxicités de l'approche conservatrice

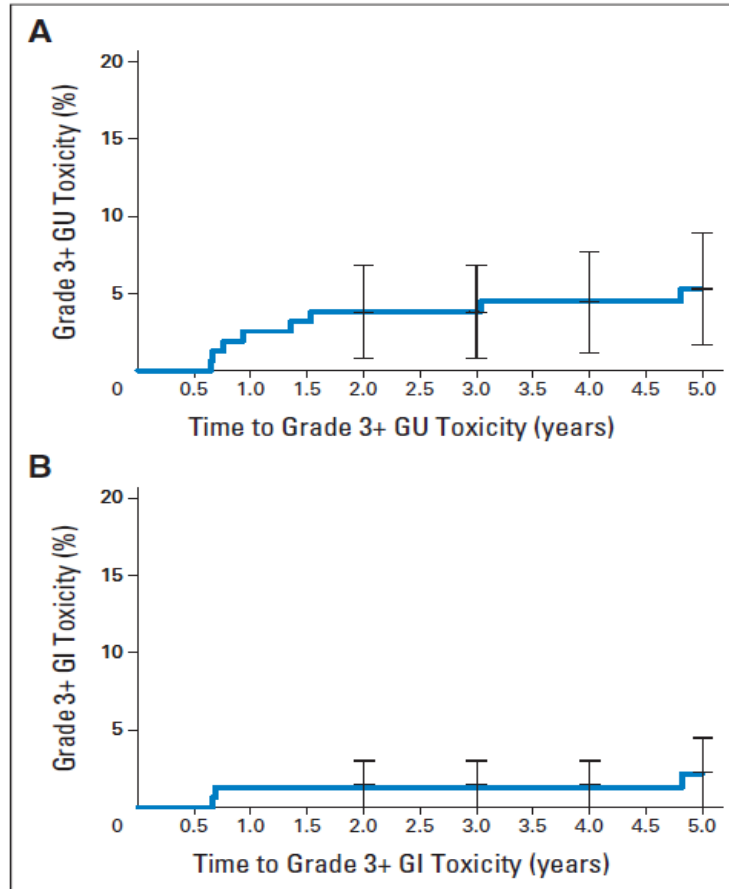
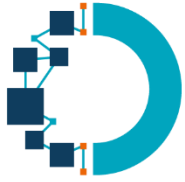


Fig 1. (A) Time to late grade 3+ genitourinary (GU) toxicity; (B) time to late grade 3+ GI toxicity.

**-Toxicités Tardives GU ou GI
Grade>2= 2-7%
-Dysfonction Erectile= 8-38%
-Cystectomie pour
complications= 2%**



La Cystectomie de rattrapage, vraiment plus toxique ?

- Taux de Cystectomie de rattrapage : 15-20% à 5 ans
- Taux de complications patients irradiés vs non irradiés

Table 3 – Early surgical complication rate*

Complication	1970–2005		p value
	Salvage cystectomy, % (No.)	Primary cystectomy, % (No.)	
Wound infection	5 (21)	3.8 (16)	0.47
Haemorrhage	1.7 (7)	0.5 (2)	0.17
Anastomotic bowel leak	1.4 (6)	1.1 (5)	0.98
Wound dehiscence	4.8 (20)	4.2 (18)	0.83
Urinary leak	3.8 (16)	4 (17)	0.89

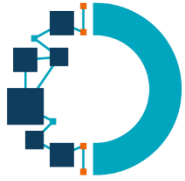
* More than 30 d postoperative; there was no statistically significant difference in either of the groups (χ^2 test).

Table 5 – Late surgical complications*

Late complications	1970–2005		p value
	Salvage cystectomy % (No.)	Primary cystectomy % (No.)	
Ureteroileal stricture	3.1 (13)	1.9 (8)	0.36
Stomal complications	5.7 (24)	2.1 (9)	0.012
Parastomal hernia	8.3 (35)	8.0 (34)	0.95

* More than 30 d; p values calculated using the χ^2 test.

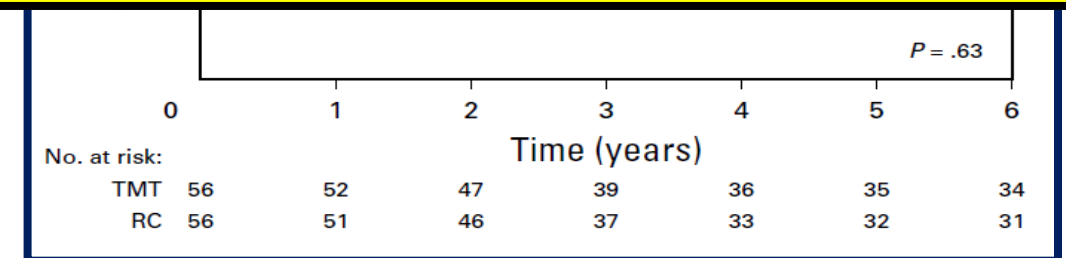
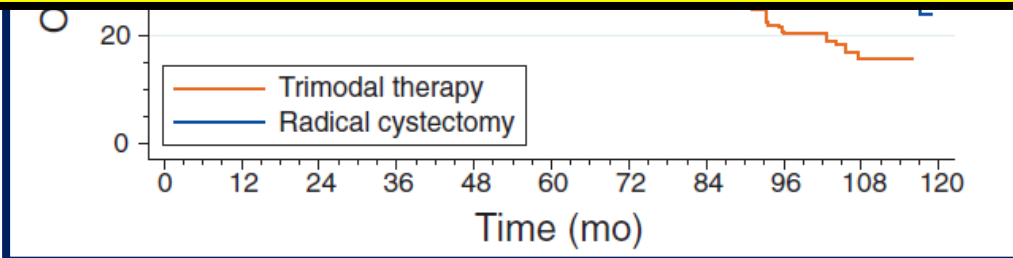
Pas de différence de morbidité ou de mortalité



« Comparaison » avec la chirurgie



Résultats inconstants (mais plutôt en faveur d'une équivalence des stratégies)
Etudes de « registre » avec données incomplètes
Patients non correctement sélectionnés (inopérables, refus chirurgie, N+)
RTUV et RTCT non optimale



NCDB = données de population

(Pas de détails sur le nombre de cycles de CT, le type de CT, la qualité de la résection, taille tumorale, CIS, la présence d'hydronéphrose... pas d'évaluation possible de la survie spécifique)

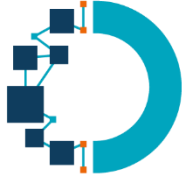
Seisen et al, Eur Urol 2017

Radiothérapie - Quoi de neuf ? (2022)

Données patients + Score de Propension

Matching: 112 patients...

Kulkarny et al, JCO 2017



Radiothérapie versus Chirurgie ?

BJUI
BJU International

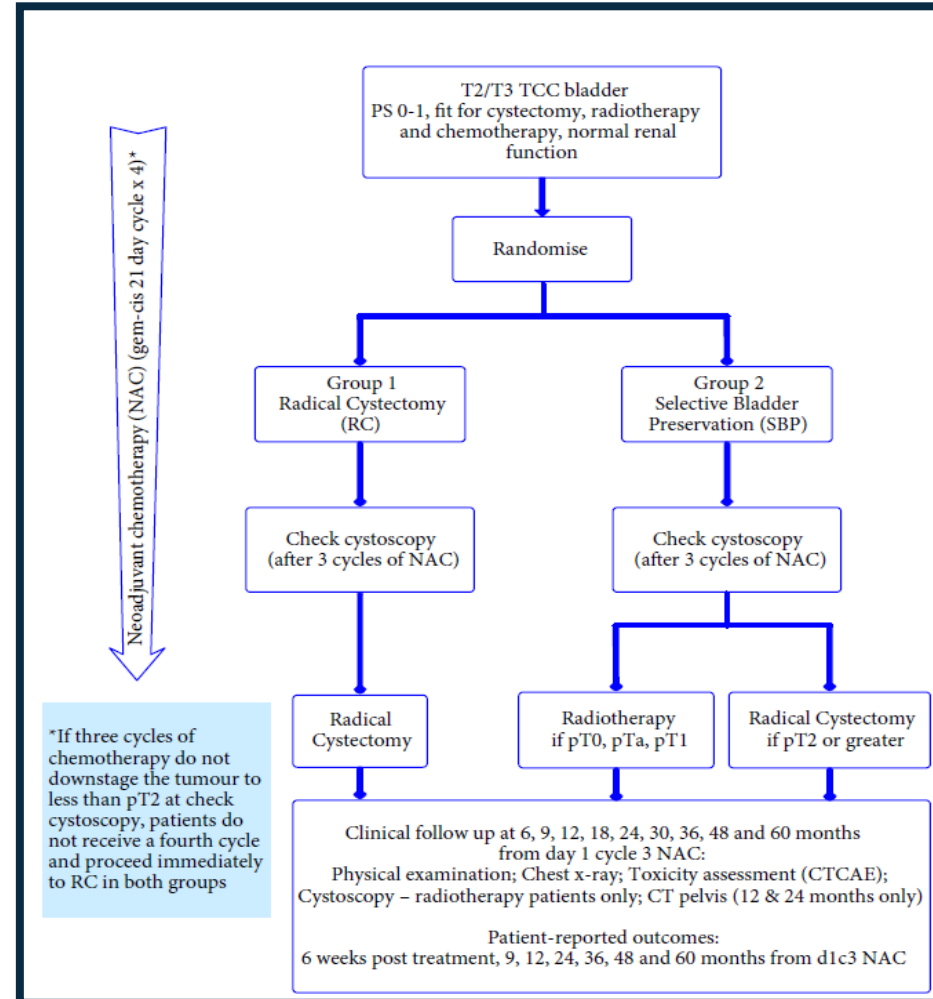
Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy

Robert A. Huddart^{*†}, Alison Birtle[‡], Lauren Maynard^{*}, Mark Beresford[§], Jane Blazeby[¶], Jenny Donovan[§], John D. Kelly^{**}, Tony Kirkbank^{††}, Duncan B. McLaren^{‡‡}, Graham Mead^{§§}, Clare Moynihan^{*}, Raj Persad^{¶¶}, Christopher Scrase^{***}, Rebecca Lewis^{*} and Emma Hall^{* @}

^{*}The Institute of Cancer Research, London, UK; [†]Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; [‡]Royal Preston Hospital, Preston and University of Manchester, Manchester, UK; [§]Royal United Hospital Bath, Bath, UK; [¶]University of Bristol, Bristol, UK; ^{**}University College London Hospital, London, UK; ^{††}Patient Representative, Edinburgh, UK; ^{‡‡}Western General Hospital, Edinburgh, UK; ^{§§}Southampton General Hospital, Southampton, UK; ^{¶¶}North Bristol NHS Trust, Bristol, UK; and ^{***}The Ipswich Hospital NHS Trust, Ipswich, UK

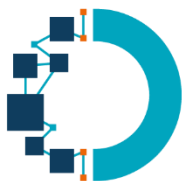
Phase II/III: clos... 45 patients

Hypothèse de **non-infériorité en SG**



Conclusions

A randomised phase III trial comparing SBP and RC after neoadjuvant chemotherapy was not feasible. Due to the small number of patients, firm conclusions about disease and toxicity outcomes following these interventions cannot be drawn, although high rates of bladder preservation appear to be achievable in chemotherapy responders without compromising OS.



Le bon candidat

Patient Selection For Bladder Preservation

Preferred or Ideal	Less than Ideal	Relative Contraindications	Absolute Contraindications
• T2 • No hydronephrosis • No CIS • Visibly complete TURBT • Unifocal tumor • Good bladder function and capacity	• T3a • Incomplete TURBT • Multifocal tumor • Poor bladder function or capacity	• T3b–T4a • Diffuse CIS • Lymph node positive disease	• T4b • Tumor-Related Hydronephrosis • Prior pelvic radiation therapy • Not a candidate for chemotherapy • Prostatic stromal invasion

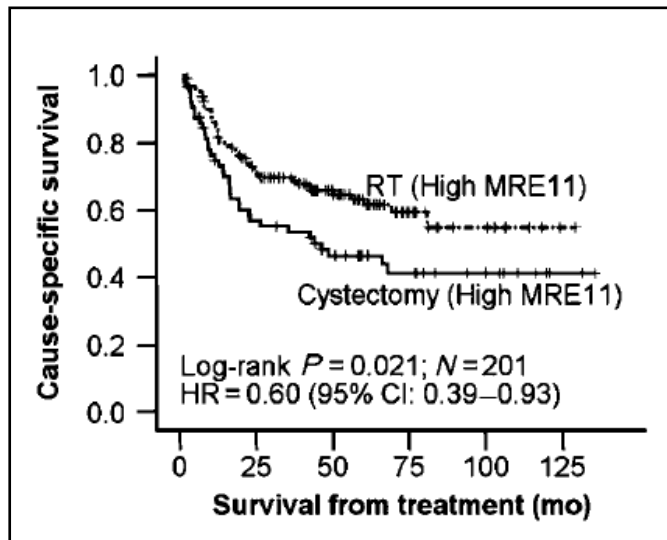
Celui qui est susceptible d'avoir une réponse complète



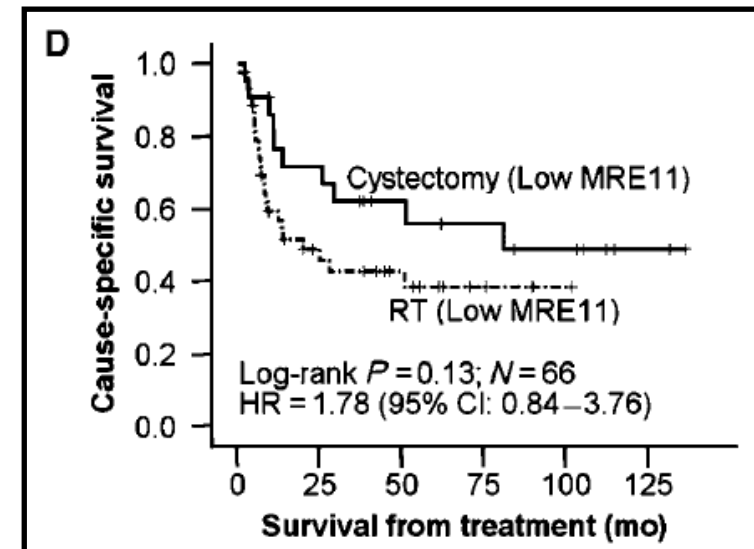
Le bon candidat – Prédiction de Radiosensibilité

- Surexpression (IHC) de MRE11 (*protéine impliquée réparation ADN*):
- **Critère de sélection des patients pour TT Conservateur?**

Forte expression MRE11



Faible expression MRE11





Conclusion Stratégie de préservation vésicale

- **Résultats équivalents à ceux de la chirurgie pour des patients bien sélectionnés**
 - Taux de **RC=70%** // **SG à 5 ans=50-60 %** // **SS à 5 ans=70 %**
 - **60-80 %** des patients ont une **vessie conservée** à 5 ans
 - **80%** des patients ont une **QDV** conservée à 5 ans
- Seulement 2% des patients nécessitent une cystectomie pour complications
- Toxicités GU, GI sexuelle acceptable

