

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 22

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Oncologie médicale

PAR

Laura Bender

Née le 27 août 1990 à Schiltigheim

**Analyse thérapeutique et pronostique des patients traités pour un carcinome urothélial
métastatique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre 2008 et 2018**

Président de thèse : Professeur Jean-Emmanuel Kurtz

Directeur de thèse : Docteur Philippe Barthélémy

		FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)		Edition MAI 2019 Année universitaire 2018-2019	
<ul style="list-style-type: none"> Président de l'Université Doyen de la Faculté Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) Doyens honoraires : (1976-1983) (1983-1989) (1989-1994) (1994-2001) (3.10.01-7.02.11) Chargé de mission auprès du Doyen Responsable Administratif 		<ul style="list-style-type: none"> M. DENEKEN Michel M. SIBILIA Jean M. GOICHOT Bernard M. DORNER Marc M. MANTZ Jean Marie M. VINCENDON Guy M. GERLINGER Pierre M. LUDES Bertrand M. VICENTE Gilbert M. BITSCH Samuel 		HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) Directeur général : M. GAUTIER Christophe	
A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE MANDEL Jean-Louis		Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)			
A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.) BAHRAM Salimiah DOLFUS Hélène		Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2016) Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)			
A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)					
PO191					
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités		
ADAM Philippe PO001	NRP3 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	60.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
AKLADIOS Chouf PO181	NRP3 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique	
ANDRES Emmanuel PO002	NRP3 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne	
ANHEIM Mathieu PO003	NRP3 NCS	• Pôle Tête et Cou- CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie	
ARNAUD Laurent PO100	NRP3 NCS	• Pôle M/RNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie	
BACHELLIER Philippe PO004	RP3 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/ HP	53.02	Chirurgie générale	
BAHRAM Salimiah PO005	NRP3 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)	
BALDAUF Jean-Jacques PO006	NRP3 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique	
BAUMERT Thomas PO007	NRP3 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie / NHC	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie	
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP3 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)	
BEAUMEUX Rémy PO008	NRP3 Réap	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)	
BÉCMEUR François PO009	RP3 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile	
BERNA Fabrice PO192	NRP3 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes	
BERTSCHY Gilles PO013	NRP3 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes	
BIERRY Guillaume PO176	NRP3 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neurosciences-Imagerie ostéocartilagineuse-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	42.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)	
BILBAULT Pascal PO014	NRP3 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence	
BOBIN Frédéric PO187	NRP3 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie	
Mme BOEHN-BURGER Nelly PO016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)	
BONNOMET François PO017	NRP3 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	60.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
BOURCIER Titian PO018	NRP3 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie	
BOURGIN Patrice PO020	NRP3 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie	
Mme BRIGAND Cécile PO022	NRP3 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale	
BRUANT-RODIER Catherine PO023	NRP3 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	
NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie					

2			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme GAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Emano P0025	RP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM-HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAÏFE Nabil P0029	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire : médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe P0013 / P0172	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0026	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPOT Anne P0030	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHÉLILY Jameleddine P0172	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0182	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation , Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP5 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP5 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP5 CS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DERRY Christian P0049	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0061	RP5 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0064	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCCIOSI Bernard P0065	NRP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (S) (T) P0066	Smh Cora	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strausz (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Nawacha P0068	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0080	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie : Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0092	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Alshin P0092	RP5 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0093	NRP5 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0094	NRP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire : médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0095	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICROT Bernard P0098	RP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de Nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P0097	NRP5 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	45.02 Médecine et santé au travail Travail

3			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0308	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0371	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0372	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0374	RPS NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessia P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0188		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0074	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDODIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESÉL-MOUREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0301	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0303	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0304	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSELER Romain P0005	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0306	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	49.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANÓW Anne-Sophie P0287	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaires - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Piara P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0305	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0300	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0201	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique - gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0292	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0180	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0304	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0307	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0308	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0309	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

4			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (optico biologique)
MEZIANI Farhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzié Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NÔEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0136	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
RELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESBAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CO0	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Stylve P0198	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie

5			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	48.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDIER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Straus - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0184	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganés / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépto-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

7			
MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénom	CS*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0005		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	43.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		- Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie : Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0009		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOURIGES Olivier M0092		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		- Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie : Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0214		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
DOLLONGUES Nicolas M0010		- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	48.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christelle M0190 (Dispo → 15.08.18)	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0092		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Celine		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		- Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		- Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et - Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

B.			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JÉHL François M0325		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0389		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0336		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0340		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0342		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0343	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS • Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cedric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Diplômé + 31 DE 2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie : Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRUJ Valérie M0345		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0260		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0262		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIQUET Laurent M0347		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MQUTOU Céline ép. GUMTHNER M0248	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0266		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NDLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0311		• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0252		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PEAFF Alexander M0253		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0254		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0257		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0258		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0268		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEDEL Philippe M0269		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0263		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoit M0261		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0126		• Pôle Tête et Cou • Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	48.01 Neurologie

9			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0098		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0069		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffray M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)
B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)			
Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Annie	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)			
Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0062	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE			
Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09-15)

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0100	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
--------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU Anna	M0100	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire	M0086	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M00117	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0088	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0096	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANGQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr GAUGLER Eïse	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dr GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dr TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADOLFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREIGS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaires) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURLJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claudio (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques - informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	DUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRE Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.10
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	VALTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.06.17	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.08
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KIRN André (Virologie) / 01.09.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Génétique) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.95.07.06
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Elisac* : 15, rue Cranach - 67250 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.88

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Straus" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clémenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clémenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISÉES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel Kurtz, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Georges Noël, vos conseils et votre disponibilité durant mon internat m'ont été d'une aide précieuse pour progresser. Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et d'apporter votre expertise à ce travail.

À Monsieur le Professeur Hervé Lang, vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

À Madame le Docteur Véronique Lindner, je vous remercie de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de mon travail.

À Monsieur le Docteur Philippe Barthélémy, mon directeur de thèse, je te remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé tout au long de ce travail.

À Justine, Laure, Frédérique, Sébastien, Elise et Blandine, vous m'avez transmis votre savoir, votre expertise et votre état d'esprit positif et bienveillant.

À tout le personnel du service d'onco-hématologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour votre bonne humeur et votre aide au quotidien dans les soins des patients.

À tous les internes que j'ai croisés au cours de mon internat, vous avez façonné, chacun à votre manière, une petite partie de celui-ci.

À François, pour ta patience et ta rigueur qui m'ont appris à être ce que je suis

À maman et papa, pour votre soutien indéfectible et votre bienveillance

À Anne-Sophie, pour ce lien exceptionnel qui nous unit

À Philippe, pour notre complicité

À ma filleule Rose, pour tes rires d'enfant

À mamie, je suis heureuse de t'avoir à mes côtés lors de cette étape de ma vie

À marraine, parrain, mes tantes et oncles, pour votre présence dans les moments importants

À mes cousines et cousins, pour votre bonne humeur

À mamama, papapa et papi, dont je regrette l'absence tout particulièrement ce jour

Table des matières

I. État de l'art.....	18
1. Epidémiologie	18
2. Facteurs de risque	18
2.1. Facteurs génétiques	18
2.2 Exposition externe	20
2.3 Exposition professionnelle.....	21
2.4 Facteurs nutritionnels	22
2.5 Exposition environnementale	22
2.6 Le genre masculin	22
3. Histopathologie.....	23
3.1 Le carcinome urothélial de vessie	24
3.1.1 Le carcinome urothélial de vessie musculo-invasif.....	25
3.1.2 Le carcinome urothélial non invasif.....	26
4. Analyse génétique du carcinome urothélial de vessie.....	27
4.1 La voie du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3)/RAS.....	27
4.2 La voie p53/rétinoblastome de type 1 (Rb1).....	28
5. Classification moléculaire.....	30
5.1 Les sous-types moléculaires	31
5.1.1 Le carcinome urothélial de vessie de type basal.....	31
5.1.2 Le carcinome urothélial de vessie de type luminal.....	32
5.1.3 Le carcinome urothélial de vessie de type p-53-déficient	32
6. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial non musculo-invasif de vessie ...	32
6.1 Traitement endo-vésical adjuvant	34
6.2 Chimiothérapie endo-vésicale	34
6.3 BCG thérapie endo-vésicale.....	34
6.4 Immunothérapie par check-point inhibiteur (CPI) anti-PD1	34
6.5 Place des essais cliniques.....	35
7. Prise en charge du carcinome urothélial musculo-invasif de vessie localisé	37
7.1 Chirurgie	37
7.2 Radiothérapie et chimioradiothérapie.....	38
7.3 Chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante.....	41
7.3.1 Chimiothérapie adjuvante.....	41
7.3.2 Chimiothérapie néo-adjuvante.....	43
7.3.4 Immunothérapie en situation péri-opératoire	45
7.3.5 Place des essais cliniques en situation péri-opératoire	45

8. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial de vessie métastatique	46
8.1 <i>Traitements de première ligne</i>	46
8.1.1 Prise en charge des patients éligibles au cisplatine	46
8.1.2 Prise en charge des patients inéligibles au cisplatine	49
8.1.3 Place de l'immunothérapie en première ligne	51
8.1.4 Place des essais cliniques en première ligne	53
8.2 <i>Traitements de seconde ligne</i>	57
8.2.1 Chimiothérapie de seconde ligne.....	57
8.2.2 Place de l'immunothérapie en seconde ligne	58
8.2.3 Place des thérapies ciblées : anti FGFR et anti-angiogénique.....	60
8.2.4 Place des drug-conjugates	62
II. Article	67
III. Annexes.....	90
1. Annexe 1	90
2. Annexe 2	93
3. Annexe 3	95
IV. Bibliographie	96

Analyse thérapeutique et pronostique des patients traités pour un carcinome urothélial métastatique à Strasbourg entre 2008 et 2018.

I. État de l'art

1. Epidémiologie

Le carcinome urothélial (CU) est le 12^e cancer le plus fréquent et le second cancer de l'arbre génito-urinaire à travers le monde. En 2018, 549 393 nouveaux cas de CU ont été diagnostiqués dans le monde entraînant 199 922 décès [1]. L'Institut de Veille Sanitaire dénombre 13000 nouveaux cas de CU et environ 5000 décès en France en 2017. La population masculine est majoritairement touchée par ce type tumoral (ratio homme/femme 3:1) [2,3]. Parmi l'ensemble des tumeurs malignes, le CU est diagnostiqué à un âge plus tardif avec un âge médian de 73 ans [4,5]. Une période de latence de plus de 30 ans est décrite dans les données de la littérature [6,7]. On distingue deux entités en fonction de l'origine anatomique : les tumeurs de la vessie et celles du haut appareil urinaire.

2. Facteurs de risque

Deux catégories de facteurs de risque de CU ont été identifiées : les facteurs liés à des prédispositions génétiques non héréditaires et les facteurs liés à une exposition environnementale [6].

2.1. Facteurs génétiques

Les patients présentant un génotype Gluthatione-S-Transférase Mu (GSTM) « Nul » ou N-Acétyl-Transférase de type 2 (NAT2) « slow » ont à un risque plus élevé de développer un CU. Effet, sur le plan physiopathologique, les métabolites actifs des amines aromatiques (AA) et des hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA), retrouvés dans la fumée de cigarette, sont à l'origine de formation d'adduits au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN),

participant à la carcinogénèse. La N-Acétyl-Transférase et la GSTM sont des enzymes catalytiques ayant la capacité de métaboliser ces substances cancérigènes [8]. Plus particulièrement, les HPA sont métabolisés par la GSTM de type 1 (GSTM1) via un mécanisme de mercapto-conjugaison alors que les AA sont transformées par la NAT2 via un mécanisme d'acétylation. Le gène codant pour la NAT présente 26 variations alléliques. Certains variants ont une activité catalytique diminuée. La présence chez un individu de deux variations alléliques du gène de la NAT codant pour une protéine à activité enzymatique diminuée correspondant à un génotype dit « slow ». De même, la GSTM1 présente 3 variations alléliques (variant de référence, variant avec une variation nucléotidique et variant dit « nul » présentant une délétion du gène). La présence de deux allèles dits « nuls » (génotype « nul ») est à l'origine de l'absence d'expression de la protéine (phénotype « nul ») et de ce fait, d'une perte d'activité enzymatique. Une étude, incluant 1088 cas de CU et 1282 cas-témoins, a montré que les patients ayant un génotype GSTM1 « nul » ont statistiquement un risque plus élevé de développer un CU (OR 1,54 IC95% 1,05-2,25 ; p=0,02). Cependant, le génotype NAT2 « slow » n'était pas statistiquement associé à une augmentation du risque de CU (OR : 0,97 IC95% 0,57-1,65 ; p=0,91). Dans cette même étude, le phénotype NAT2 « slow » était statistiquement plus fréquent chez les patients ayant une consommation tabagique intense (de plus de 40 cigarettes par jour) et prolongée (plus de 40 ans) (p= 0,01 et p=0,07 ; respectivement) [9]. Une méta-analyse, incluant 20 articles soit 3451 patients ayant un CU et 3451 cas-témoins, a également décrit une corrélation significative entre le génotype NAT2 « slow » et le risque de développer un CU (OR 1,1 IC95% 1,11-1,55) [10]. Kantor et al. ont décrit une histoire familiale chez 162 patients suivis pour un CE (6%) parmi les 2982 patients inclus dans leur étude. Les caractéristiques de ces patients étaient un âge inférieur à 45 ans (RR 2,7), le sexe féminin (RR 1,8), une couleur de peau non blanche (RR 2,0), les origines françaises (RR 2,4), anglaises (RR 1,7) et allemandes (RR 1,8). Les patients non-

fumeurs ayant une histoire familiale de CU de vessie ont une augmentation significative du risque relatif de développer un cancer de vessie (RR 1,5 IC95% 1,0-2,2). Ce risque relatif est également corrélé à la consommation tabagique. En effet, les fumeurs consommant entre 40 et 59 cigarettes par jour et ayant une histoire familiale de CU ont cinq fois plus de risque de développer un CU par rapport aux fumeurs sans susceptibilité familiale (RR 4,8 IC95 % 2,5-5,1). Ce risque relatif est multiplié par 28 pour les fumeurs de plus de 60 cigarettes par jour ayant une histoire familiale (RR 28,1 IC95% 3,5- 604,1) [11].

2.2 Exposition externe

Le tabagisme est la première cause de carcinome urothélial. En effet, les fumeurs ont quatre fois plus de risque de développer un CU contrairement aux non-fumeurs (HR 4,1 IC95% 3,7-4,5) [7]. Cumberbatch et al. ont confirmé ces résultats dans une méta-analyse publiée en 2016 incluant 83 articles. Le risque relatif (RR) de développer un CU chez les personnes tabagiques était de 3,5 (IC95% 3,07-3,91) par rapport aux non-fumeurs [12]. Actuellement 30 à 50% des cas de CU sont liés à la consommation tabagique [7,13]. Une cohorte prospective, incluant 619 cas de CU a montré que le RR de développer un CU augmente avec la consommation tabagique (entre 5 et 10 cigarettes par jour : RR 2,4 IC95% 1,6-3 ; plus de 25 cigarettes par jour : RR 3,7 IC95% 2,4-5,4). De plus, le RR de cancer de vessie est corrélé à la durée du tabagisme (entre 10 et 20 ans : RR 1,8 IC95% 1,1-2,8 ; plus de 50 ans : RR 5,4 IC95% 3,5-8,5). Les mêmes auteurs ont décrit que l'exposition tabagique précoce était associée à un RR plus élevé de CU (âge de début entre 17 et 19 ans RR 2,3 IC95% 1,6-3,3 ; plus de 25 ans : RR 2,0 IC95% 1,3-3,3). Enfin, les résultats de l'étude ont montré une corrélation négative entre le RR de CU et la durée de sevrage du tabac (sevrage de moins d'un an : RR 3,4 IC95% 2,5-4,7 ; de plus de 20 ans : RR 1,9 IC95% 1,2-2,9), soit une diminution de 4% du risque de cancer par année de sevrage [14]. Hou et al. ont réalisé une méta-analyse étudiant le lien entre le risque de rechute, le taux de mortalité spécifique et le tabagisme. Le

risque de rechute était plus élevé pour les patients fumeurs actifs (HR 1,23 IC95% 1,05-1,45) et les ex-fumeurs (HR 1,22 IC95% 1,09-1,37) que pour les patients non exposés au tabac. Le taux de mortalité spécifique était augmenté de 28 % (OR 1,28 IC95% 1,07-1,52) pour les patients fumeurs actifs et de 20 % (OR 1,20 IC95% 1,03-1,41) pour les ex-fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs [15]. Cumberbatch et al. ont décrit des résultats similaires ; en effet le RR de décès spécifique était statistiquement plus élevé pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (RR 1,79 IC95% 1,40-2,29 ; $p < 0.001$) [13]. Actuellement la prévalence des fumeurs est identique dans la population féminine et masculine, entraînant une augmentation du nombre de nouveaux cas de CU dans la population féminine [6,16]. Yan et al. ont réalisé une méta-analyse étudiant l'impact du tabagisme passif sur le risque de développer un carcinome urothélial. Quatorze études ont été incluses soit un total de 4002 cas de CU et 321 262 témoins. Les patients exposés au tabagisme passif avaient un RR de CU supérieur (RR 1,22 IC95% 1,06-1,40) aux témoins non exposés [17]. Bassett et al. ont décrit l'impact du diagnostic de CU sur le comportement du patient face à la consommation tabagique. L'étude a montré que 92% des fumeurs reconnaissaient le tabac comme un facteur de risque de CU au moment du diagnostic contre 60% pour les anciens fumeurs et 57% pour les non-fumeurs ($p < 0.01$). Le diagnostic de CU était la première raison de sevrage du tabac (76%) suivi de l'information donnée par l'urologue sur l'importance du sevrage tabagique (55%) [18].

2.3 Exposition professionnelle

Les amines aromatiques et les hydrocarbures polycycliques aromatiques ont été identifiés comme des substances carcinogènes dans le milieu professionnel [19]. Cumberbatch et al. ont réalisé une revue systématique de la littérature s'intéressant aux métiers à risque d'exposition à ces agents carcinogènes. Les personnes travaillant dans l'industrie de l'aluminium (RR 1,41), de la métallurgie (RR 1,14), du caoutchouc (RR 1,49), du goudron (RR 1,20), des

colorants (RR 1,58), du charbon (RR 1,53), de la peinture (RR 1,23) et du textile (RR 1,10) ainsi que les coiffeurs et barbiers (RR 1,32) sont exposées à ces agents carcinogènes et ont, de ce fait un risque plus élevé de développer un CU par rapport aux personnes non exposées. Les personnes travaillant dans la métallurgie ont dix fois plus de risques de décéder d'un CU (RR 10,20 IC95% 6,89-15,09) par rapport aux personnes n'exerçant pas dans ce milieu professionnel. L'absence d'ajustement avec la consommation tabagique est une limite dans ce travail [19]. En conclusion, une surveillance médicale est recommandée pour les travailleurs à risque très élevé d'exposition à ces produits carcinogènes. Le dépistage consiste à réaliser une cytologie urinaire tous les 6 mois à partir de la vingtième année après le début de l'exposition.

2.4 Facteurs nutritionnels

Des facteurs nutritionnels tels que la consommation de viande, de protéines animales et de café ont été étudiés mais les données sont controversées [13].

2.5 Exposition environnementale

L'exposition à l'arsenic présent dans l'eau de consommation a été reconnue comme un facteur de risque de carcinome urothélial. En effet, Burger et al. ont montré que la population exposée à l'arsenic ont un risque de décès secondaire à un CU trois fois plus élevé (HR 3,6 IC95% 3,0-4,7) par rapport à une population non exposée [6].

2.6 Le genre masculin

Fajkovic et al. ont montré dans une revue de la littérature que le carcinome urothélial était trois à quatre fois plus fréquent dans la population masculine [20]. Cependant, Cohn *et al.* ont décrit un taux de mortalité plus élevé chez les femmes ayant un CU par rapport à la population masculine (ratio 2,4:1). Les auteurs expliquent cette différence par un délai entre le diagnostic de cancer de la vessie et le symptôme initial (hématurie) plus long pour la population féminine par rapport aux hommes (85,4 jours (IC95% 81,3-89,4) versus 73,6 jours

(IC95%71,2-76,1), respectivement) [3]. Une autre étude, menée sur 17 923 patients ayant un CU (13 115 hommes et 4 808 femmes), a décrit que les femmes avaient un risque de décès plus élevé par rapport aux hommes [20,21]. De plus, Tilki *et al.* ont montré que les femmes traitées par cystectomie radicale pour un CU localisé avaient un risque de rechute et de décès spécifique plus élevé que les hommes quel que soit le stade initial (243 cas de carcinome in situ, 4430 cas classés p T0 et 583 cas classés p T4) (23-25). Lieberman *et al.* ont montré des résultats similaires ; le risque de décès spécifique après cystectomie radicale était statistiquement plus élevé chez les femmes atteintes d'un CU localement avancé (T4) par rapport aux hommes (HR 1,22 ; $p < 0.001$) [25]. Actuellement, le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé pour expliquer cette différence de survie entre les deux sexes. Des études animales impliquant le rôle potentiel des hormones stéroïdiennes notamment les androgènes et leurs récepteurs sont en cours.

3. Histopathologie

La classification World Health Organization (WHO) 2016 décrit 9 types histologiques de tumeurs du tractus urinaire. Le carcinome urothélial est la forme histologique la plus fréquente (92%), suivi du carcinome à différenciation épidermoïde (5%) et le carcinome à différenciation glandulaire (1%). Le carcinome de l'ouraque, les tumeurs de type Müllérienne, les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs mélanocytaires, les tumeurs mésenchymateuses et les tumeurs lymphoïdes sont des formes histologiques plus rares (2%) [26,27].

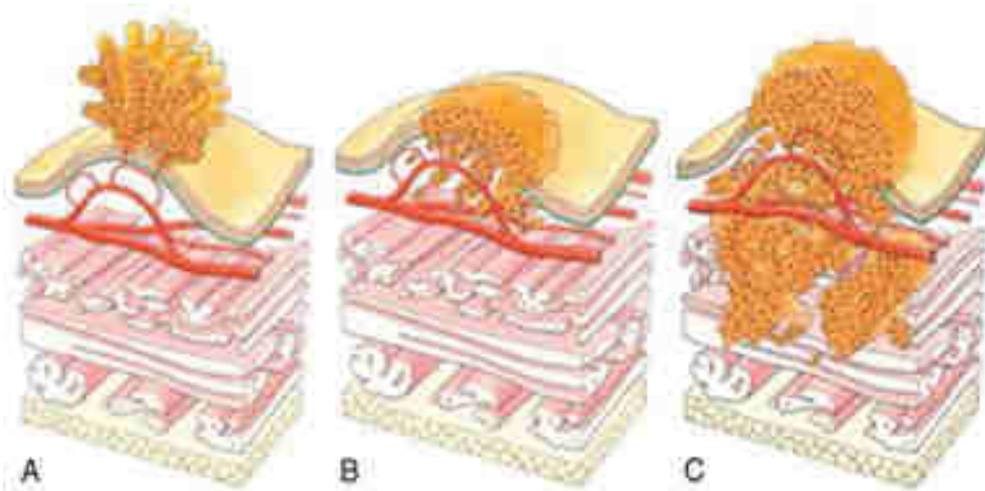
Urothelial tumours		Neuroendocrine tumours	
<i>Infiltrating urothelial carcinoma</i>	8120/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nested, including large nested		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Microcystic		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Micropapillary	8131/3	Paraganglioma	8693/1
Lymphoepithelioma-like	8082/3		
Plasmacytoid / signet ring cell / diffuse		Melanocytic tumours	
Sarcomatoid	8122/3	Malignant melanoma	8720/3
Giant cell	8031/3	Naevus	8720/0
Poorly differentiated	8020/3	Melanosis	
Lipid-rich			
Clear cell		Mesenchymal tumours	
		Rhabdomyosarcoma:	8900/3
<i>Non-invasive urothelial neoplasms</i>		Leiomyosarcoma	8890/3
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	Angiosarcoma	9120/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade	8130/2	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	8130/2	Perivascular epithelioid cell tumour	
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Benign	8714/0
Urothelial papilloma	8120/0	Malignant	8714/3
Inverted urothelial papilloma	8121/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential		Leiomyoma	8890/0
Urothelial dysplasia		Haemangioma	9120/0
		Granular cell tumour	9580/0
		Neurofibroma	9540/0
Squamous cell neoplasms		Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	
Pure squamous cell carcinoma	8070/3		
Verrucous carcinoma	8051/3	Miscellaneous tumours	
Squamous cell papilloma	8052/0	Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands	8140/3
		Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Glandular neoplasms		Epithelial tumours of the upper urinary tract	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3	Tumours arising in a bladder diverticulum	
Enteric	8144/3	Urothelial tumours of the urethra	
Mucinous	8480/3		
Mixed	8140/3		
Villous adenoma	8261/0		
Urachal carcinoma	8010/3		
Tumours of Müllerian type			
Clear cell carcinoma	8310/3		
Endometrioid carcinoma	8380/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (B17A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for (unspecified, borderline, or uncertain behaviour); /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Tableau 1. Classification histologique WHO 2016 des tumeurs du tractus urinaire [26]

3.1 Le carcinome urothélial de vessie

Le carcinome urothélial de vessie se compose de deux sous-types : le carcinome urothélial non invasif et le carcinome urothélial invasif. Au moment du diagnostic, 75 % des patients ont une forme non invasive classée, Ta, T1 ou Tis et 25% ont une atteinte invasive, classée \geq T2 [26,27]. On distingue ces deux entités en fonction de l'invasion du muscle détroisor.



A. Tumeur Ta : seul l'urothélium est touché.

B. Tumeur T1 : la tumeur reste superficielle mais envahit le chorion.

C. Tumeur T2 : la tumeur envahit le muscle vésical.

Copyright des illustrations : Renaud Chabrier, pour François Radvanyi et Yves Allory, 2009 (Institut Curie, CNRS, UMR 144).

Figure 1. Evolution des tumeurs de vessie aux différents stades de la maladie (Association française d'urologie, R.Chabrier)

3.1.1 Le carcinome urothélial de vessie musculo-invasif

Il se divise en dix sous-types histologiques (micropapillaire, peu différencié, à cellules géantes, à cellules claires, lymphoépithélioma-like, sarcomatoïde, microcytique, plasmacytoïde, en nid). Le facteur pronostique majeur du CU invasif est le stade TNM (T : taille tumorale, N : atteinte ganglionnaire, M : métastases à distance).

T (Tumeur)

- **Tx** : tumeur primitive ne pouvant être classée ;
- **T0** : pas de tumeur primitive décelable ;
- **Ta** : tumeur papillaire non invasive ;
- **Tis** : carcinome *in situ* : « tumeur plane » ;
- **T1** : tumeur envahissant le chorion ;
- **T2** : tumeur envahissant la musculéuse ;
 - **T2a** : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne),
 - **T2b** : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) ;
- **T3** : tumeur envahissant le tissu péri-vésical ;
 - **T3a** : envahissement microscopique,
 - **T3b** : envahissement macroscopique (masse extra-vésicale) ;
- **T4** : envahissement d'un organe péri-vésical ou de la paroi ;
 - **T4a** : prostate, utérus ou vagin,
 - **T4b** : paroi pelvienne ou paroi abdominale.

N (Adénopathies régionales)

- **Nx** : ganglions non évaluables ;
- **N0** : pas de métastase ganglionnaire.
- Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés :
 - **N1** : un seul ganglion atteint ;
 - **N2** : plusieurs ganglions atteints.
- Atteinte des ganglions de l'iliaque commune :
 - **N3** : un ou plusieurs ganglions.

M (Métastases à distance)

- **M0** : Pas de métastase à distance ;
- **M1** : Présence de métastases à distance.

Tableau 2. Classification TNM 2009 des carcinomes urothéliaux de vessie [28]

3.1.2 Le carcinome urothélial non invasif

La classification WHO 2016 décrit huit sous-types de CU non-invasifs parmi les plus fréquents le carcinome urothélial papillaire *in situ*, papillaire à faible potentiel de malignité, papillaire de bas grade et papillaire de haut grade [27]. Cinquante à soixante pour cent des CU non invasifs présentent une rechute locale et dans 10 à 20% l'évolution vers un carcinome urothélial invasif est décrite. Les facteurs pronostiques du CU non invasif sont la multifocalité, la taille supérieure à 3 centimètres, le grade histologique et la présence de carcinome *in situ*.

4. Analyse génétique du carcinome urothélial de vessie

Les tumeurs vésicales ont un taux élevé de mutations (médiane de 5,8 par mégabases). Ce taux est semblable à celui retrouvé dans les tumeurs bronchiques et le mélanome [29]. Des altérations génétiques ont été mises en évidence permettant d'affiner la classification histologique. La délétion du chromosome 9 (locus 9p21) est l'un des événements moléculaires à l'origine de la carcinogénèse des tumeurs vésicales [30]. Le locus 21 du bras court du chromosome 9 correspond au gène suppresseur de tumeur p16 qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire. Cette anomalie chromosomique est présente dès les premiers stades de la carcinogénèse (dysplasies et hyperplasies). La carcinogénèse du CU de vessie implique deux voies moléculaires principales : la voie FGFR3/RAS et la voie p53/Rb1/PTEN [30].

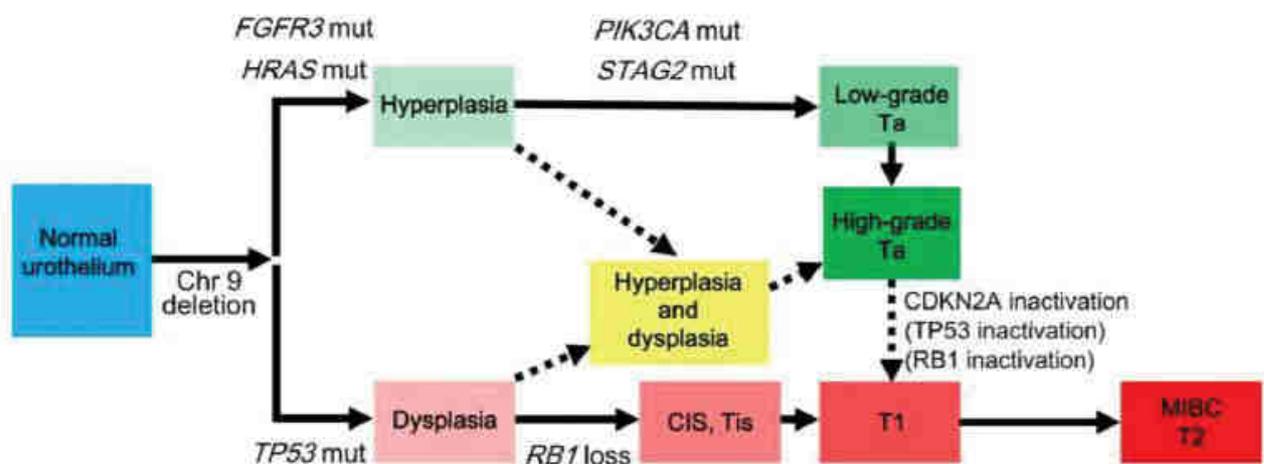


Figure 2. Les voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse des carcinomes urothéliaux. Robertson et al, Cell 2017[31]

4.1 La voie du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3)/RAS

Les mutations de FGFR3 entraînent l'activation d'une cascade de voies de signalisation contribuant à la prolifération cellulaire telles que les voies RAS/MAPK et PI3K/AKT à

l'origine de la carcinogénèse dans le CU de vessie [32]. L'activation de la voie FGFR3/RAS est principalement retrouvée dans le CU de vessie non musculo-invasif de type papillaire et de bas grade. En effet, 80% des tumeurs de vessie non-invasives ont une mutation du gène FGFR3 (95% au niveau de l'exon 7 et l'exon 10), alors que cette altération génétique n'est retrouvée que dans 10 à 20% des carcinomes urothéliaux de vessie musculo-invasifs [33]. Van Rhijn *et al.* ont décrit un impact pronostic favorable de la mutation de FGFR3, dans une étude incluant 132 cas de CU de vessie non-invasifs (stade pT1). En effet, la présence d'une mutation de FGFR3 était statistiquement associée à une meilleure survie sans progression ($p=0.013$) [34]. Cette altération génétique est moins fréquente dans les CU de vessie invasifs. En effet, Kim *et al.* ont décrit des mutations activatrices du gène de FGFR3 chez 22% (16/74) des patients traités par cystectomie radicale pour un carcinome urothélial de vessie invasif [35]. Ousati *et al.* ont décrit, dans une étude incluant 50 patients traités chirurgicalement pour un CU de vessie invasif, une surexpression statistiquement significative de FGFR3 dans le tissu tumoral par rapport au tissu normal ($p = 0.007$) quel que soit le stade [32].

4.2 La voie p53/rétinoblastome de type 1 (Rb1)

Les gènes suppresseurs de tumeurs p53 et Rb1 interviennent dans la régularisation du cycle cellulaire. Ils sont décrits comme les gardiens du génome. L'activation de la voie RAS/MAPK, via les facteurs de croissance (EGFR), activent les cyclines D1 et E. Ces deux molécules vont participer à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire en libérant le facteur de transcription EF2 par phosphorylation du complexe Rb1/EF2. La progression dans le cycle cellulaire, notamment le passage de la phase G1 à S, est régulée par p53 et Rb1. On comprend de ce fait que la perte d'expression des gènes Rb1 et p53 est à l'origine d'une dérégulation du cycle cellulaire et d'une prolifération cellulaire inadaptée [36].

Les mutations inactivatrices du gène p53 sont à l'origine de la transformation du tissu urothélial normal en dysplasie. La perte d'expression de Rb1 entraîne la transformation de la dysplasie en carcinome in situ [30]. Dinney *et al.* ont également étudié la carcinogénèse du CU de vessie [37]. Les auteurs ont relaté que les mutations des gènes suppresseurs de tumeur tels que p53 et Rb1 étaient à l'origine d'une différenciation du tissu urothélial vers une forme histologique non papillaire [37]. Shariat *et al.* ont étudié l'expression de p53, Rb, p27 et p21 chez 74 patients ayant un CU non-invasif et 226 patients ayant un CU invasif. La perte d'expression de p53, Rb, p27 et p21 était respectivement de 34%, 39%, 47% et 35% chez les patients traités pour une tumeur non musculo-invasive. La perte d'expression de ces 4 gènes était plus fréquente pour les patients suivis pour une tumeur musculo-invasive (53% p53, 50% Rb, 60% p27 et 34% p21). De plus, les auteurs ont montré que la présence d'une variation d'un ou plusieurs de ces gènes avait un impact statistiquement défavorable en survie sans progression (SSP) et survie spécifique (SS) ($p < 0.001$). La présence de plus de deux altérations génétiques avait un impact pronostic négatif en terme de survie sans rechute (SSR) (SSR à 5 ans de 51 % en cas de deux altérations génétiques versus 17% en cas de quatre altérations génétiques, $p < 0.001$) et une SS (SS à 5 ans de 51% en cas de deux altérations génétiques versus 22% en cas de quatre altérations, $p < 0.001$) [38].

D'autres altérations génétiques, telles que la surexpression du gène de EGFR (70% des CU de vessie invasif), l'amplification du gène de EGFR [39], l'inactivation du gène CDKN2A [40], ont été décrites comme jouant un rôle dans la carcinogénèse des tumeurs vésicales. De plus, l'amplification des gènes des cyclines D1 et E participe également à la prolifération cellulaire en phosphorylant Rb1 de manière continue ce qui permet la libération du facteur de transcription E2. L'ensemble de ces anomalies génétiques participe à la carcinogénèse des carcinomes urothéliaux de vessie et la transformation des tumeurs vésicales non invasives en tumeurs musculo-invasives [36].

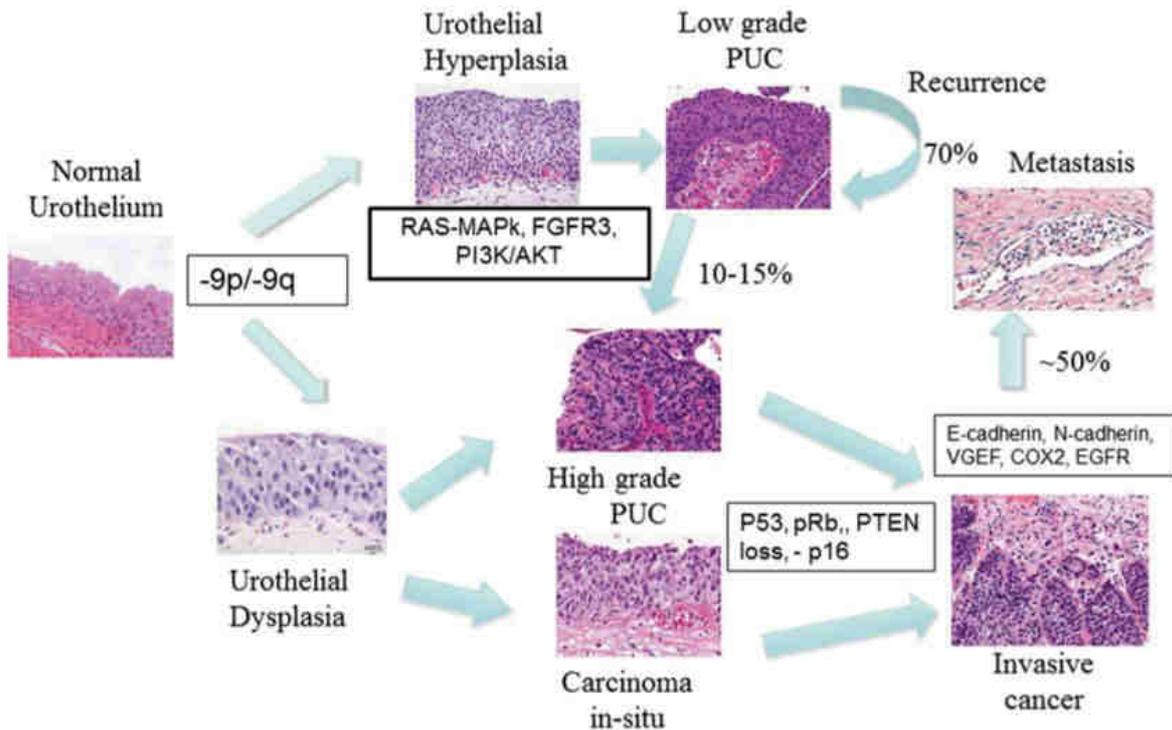


Figure 3. Deux voies de carcinogénèse des carcinomes urothéliaux en fonction du type histologique. Altération moléculaire initiale : délétion chromosome 9. Carcinome urothélial de bas grade : activation de la voie RAS/MAPK, hyper-expression de FGFR3 (70%), HRAS (30 à 40%) et de PIK3CA (10%). Carcinome urothélial de haut grade : Mutations inactivatrices de Rb1 et TP53, perte de PTEN et p16 [41].

5. Classification moléculaire

Depuis 2012, des sous-groupes moléculaires ont été identifiés permettant d'affiner la classification des CU en tenant compte des altérations génétiques. Quatre essais majeurs ont défini des sous-types moléculaires. Sjödhall *et al.* ont réalisé à la fois une analyse génomique et protéomique (28 protéines) dans 307 cas de CU de vessie musculo-invasif localement avancés traités par cystectomie. Les auteurs ont mis en évidence cinq signatures moléculaires correspondantes à des phénotypes distincts : urothélial-like (FGFR3+, CCND1+, Rb+, p16-), génétiquement instable (FGFR3-, CCND1-, Rb-, p16+), basal/SC-like (KRT5+, KRT14+, FOXA1-, GATA3-), mésenchymateux-like (VIM+, ZEB2+, CDH1-, EPCAM-), neuroendocrine-like (TUBB2B+, EPCAM+, CDH1-, GATA3-) [42]. Choi *et al.* ont défini trois sous-groupes moléculaires à partir de l'étude génomique de 73 CU de vessie invasif :

basal ; p53-like, luminal. Les CU de vessie de type basal correspondent aux carcinomes épidermoïdes. En effet, ils expriment fortement les cytokératines (CK) notamment CK5, CK6 et CK14. Les CU de vessie de type luminal expriment les marqueurs épithéliaux (E-cadherine) et FGFR3 [43]. Le Cancer Génome Atlas a réalisé une étude multi-omique de 131 carcinomes urothéliaux de vessie permettant de distinguer quatre sous-types moléculaire : cluster I (luminal), cluster II (p-53 like), cluster III et IV (basal-like) [44]. Damrauer *et al.* ont caractérisé les CU de vessie en deux sous-types moléculaires : luminal (mutations activatrices FGFR3, voie PI3KCA) et basal (anomalie de la protéine p53 et Rb1). La mise en évidence de ces sous-types moléculaires a un impact clinique. En effet, les patients présentant une tumeur vésicale de type basal ou de type p53 ont une survie globale et une survie spécifique statistiquement plus faible que les patients ayant une TV de type luminal. Esrig *et al.* ont montré une association statistiquement significative entre la présence d'une mutation de p53 et la survie globale diminuée ($p=0.001$) [45]. Choi *et al.* ont montré que la survie globale était de 34,6 mois pour les 26 patients suivis pour un carcinome urothélial p53-like, de 14,9 mois pour les 23 patients ayant un sous-type basal et de 65,6 mois pour les 24 patients ayant un sous type luminal, respectivement [43].

5.1 Les sous-types moléculaires

5.1.1 Le carcinome urothélial de vessie de type basal

Les tumeurs vésicales de type basal ont un mauvais pronostic. Ces tumeurs sont marquées principalement par une activation de la voie EGFR. Elles présentent une différenciation épidermoïde et/ou sarcomatoïde. Elles se caractérisent par une expression des cytokératines CK5/6, CK14 et CD44 et l'absence d'expression de GATA3, FOXA1 et CK20 [46]. Sur le plan thérapeutique, ces tumeurs sont particulièrement chimiosensibles. De plus, elles sont également marquées par une forte expression des marqueurs immunologiques tels que PD-L1 et CTLA4, ce qui suppose une réponse favorable aux checkpoint inhibiteurs [31]. Les CU de

vessie de type basal sont plus agressifs avec souvent une présentation d'emblée métastatique au diagnostic. [43]. Ces tumeurs expriment certains gènes tels que KRT14, KRT5, KRT6A ou EGFR. Ces gènes sont impliqués dans la transition mésenchymato-épithéliale; première étape de la dissémination tumorale [27].

5.1.2 Le carcinome urothélial de vessie de type luminal

Les tumeurs de vessie de type luminal ont un meilleur pronostic. Elles sont marquées par l'activation de FGFR3 et de récepteur de la glitazone (PPAR γ). Ces tumeurs expriment GATA3, FOXA1 et CK20. Les marqueurs CK5/6 et CD44 ne sont pas exprimés dans les CU de vessie de type luminal [46]. Sur le plan thérapeutique, ces tumeurs présentent une moindre réponse à la chimiothérapie. La présence de mutations activatrices de FGFR3 permet l'utilisation d'un traitement ciblé par inhibiteur de FGFR3 [31].

5.1.3 Le carcinome urothélial de vessie de type p-53-déficient

Les tumeurs de vessie de type p-53-déficient présentent également une activation de FGFR3 et PPAR γ . Le profil immunohistochimique se caractérise par l'expression de GATA3, FOXA1, CK20 et HER2. Ces tumeurs n'expriment pas les cytokératines 5 et 6 ni CD44 [46]. Sur le plan thérapeutique, ces tumeurs présentent une chimiorésistance, liée à une résistance à l'apoptose. Sur le plan clinique, ce sous-type est associé à la présence de métastases osseuses.

6. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial non musculo-invasif de vessie

La résection trans-urétérale de vessie sous cystoscopie est le traitement standard de ces tumeurs non invasives. Après analyse anatomopathologique de la pièce d'exérèse, on distingue quatre groupes en fonction du risque de rechute : faible risque, risque intermédiaire, haut risque, très haut risque. La prise en charge thérapeutique ultérieure a été définie spécifiquement en fonction de ces 4 niveaux de risques :

- Groupe à faible risque

Les tumeurs à faible risque se caractérisent par un stade pTa, un bas grade (G1), une atteinte uni-focale, une taille inférieure à 3 cm et l'absence de carcinome in situ. Le risque de rechute étant très faible, une instillation post-opératoire précoce suivie d'une cystoscopie de surveillance à 3 mois sont recommandées.

- Groupe à risque intermédiaire

Les tumeurs à risque intermédiaire correspondent aux tumeurs classées pTa, de bas grade sans aucun critère associé au groupe à risque élevé et très élevé. Après RTUV, elles sont traitées par des instillations endo-vésicales de chimiothérapie (mitomycine C) ou de Bacille de Calmette-Guérin (BCG). Un traitement d'entretien durant 1 an est conseillé. Une cystoscopie de surveillance et une cytologie urinaire sont indiquées à 3 mois post résection trans-urétérale.

- Groupe à haut risque

Les tumeurs à haut risque présentent au moins un des trois critères suivants : stade pT1 et/ou haut grade (G3) et/ou la présence d'un carcinome in situ. Compte tenu du potentiel de rechute et de progression, il est recommandé de réaliser des instillations endo-vésicales par BCG-thérapie post-RTUV durant 3 ans. A noter qu'une résection trans-urétérale dite de second-look, 2 à 6 semaines après la première résection, est indiquée avant les instillations endo-vésicales. Une cystoscopie et une cytologie urinaire de surveillance sont recommandées tous les 3 mois.

- Groupe à très haut risque

Les tumeurs à très haut risque de rechute et de progression se définissent par un stade pT1 et un haut grade (G3) et la présence d'un carcinome in situ, ou une atteinte multifocale, ou une taille supérieure à 3 cm, ou un envahissement lympho-vasculaire, ou une atteinte prostatique.

Les tumeurs pT1 de haut grade ayant une forme anatomopathologique agressive (carcinome urothélial micro-papillaire, microkystique, carcinome épidermoïde, adénocarcinome, tumeur en formes de nids, plasmocytoïde, sarcomatoïde, neuro-endocrine, à petites cellules, carcinoïde, à grandes cellules, lymphoépithéliomatoïde ou à grandes cellules) sont également classées dans le groupe à très haut risque. La cystectomie radicale avec curage ganglionnaire est le traitement standard pour ce groupe à très haut risque de rechute et de progression.

6.1 Traitement endo-vésical adjuvant

On distingue deux types de traitement endo-vésical adjuvant : la BCG thérapie et la chimiothérapie endo-vésicale. L'objectif de ce traitement adjuvant est de diminuer le risque de rechute locale.

6.2 Chimiothérapie endo-vésicale

La mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée comme traitement endo-vésical adjuvant.

6.3 BCG thérapie endo-vésicale

La BCG-thérapie est débutée après cicatrisation vésicale entre 2 et 6 semaines post résection. Le traitement d'induction est défini par six instillations hebdomadaires. Le traitement d'entretien consiste à réaliser une instillation endo-vésicale à 3, 6 et 12 mois post RTUV pour les patients à risque intermédiaire et une instillation endo-vésicale à 3, 6, 12 mois puis tous les 6 mois durant 2 ans pour les patients à haut risque.

6.4 Immunothérapie par check-point inhibiteur (CPI) anti-PD1

Plusieurs essais ont étudié l'impact des check-point inhibiteurs anti-PD1 dans les CU de vessie non invasifs récidivants. L'étude de phase II KEYNOTE-057, a inclus 102 patients atteints d'une tumeur vésicale non musculo-invasive (TVNIM) à haut risque en rechute après

BCG thérapie et inéligibles à la cystectomie radicale. Tous les patients étaient traités par pembrolizumab (anticorps anti-PD1) (200 mg tous les 21 jours par voie intraveineuse). Le critère principal de jugement était la réponse complète (RC). Le taux de RC à 3 mois était de 40,2% (IC95% 30,6%-50,4%). Parmi les 41 patients ayant une RC à 3 mois, 31 (75%) et 22 (53%) patients étaient toujours en RC à 6 et 9 mois, respectivement. Concernant le profil de tolérance, 13 patients (12%) présentaient des effets secondaires de grade 3 ou 4 (asthénie, prurit, diarrhée). Le taux d'effets secondaires immunologiques était de 18,4%. Un décès toxique a été rapporté (colite), ce qui pose la question du rapport bénéfice-risque dans cette population qui peut être guérie par une approche chirurgicale [47]. Une autre approche serait l'instillation intra-vésicale de check-point inhibiteurs. Les données préliminaires d'une étude de phase I incluant 4 patients, atteints d'un carcinome urothélial de vessie non invasif à risque intermédiaire en rechute après RTUV traités par pembrolizumab par voie intra-vésicale a montré une tolérance acceptable ; ce qui permet d'envisager cette approche [48].

6.5 Place des essais cliniques

De nombreuses études, actuellement en cours d'inclusion, évaluent la place des CPI dans cette population de patients avec une TVNIM (Tableau 3). Citons l'étude dans la population à risque intermédiaire en rechute après la RTUV avec deux bras : pembrolizumab par voie intraveineuse et pembrolizumab par voie intra-vésicale. Le critère de jugement principal est la tolérance (clinicaltrials.gov : NCT03167151). Une étude de phase III évalue l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab par voie intra-veineuse chez les patients suivis pour une TVNIM à haut risque réfractaire ou évolutif sous BCG thérapie (clinicaltrials.gov : NCT03711032).

Date d'ouverture	Nom	Protocole	Référence
Juin 2016	WO29635	Atézolizumab seul et en association avec la BCG thérapie	NCT02792192
Février 2017	S1605	Atézolimumab	NCT02844816
Mai 2018	BMS 9UT	Nivolumab ou Nivolumab + inhibiteur d'IDO1 ± BCG thérapie	NCT03519256
Mai 2018	POTOMAC	Durvalumab + BCG versus BCG en monothérapie	NCT03528694
Janvier 2019	ALBAN	Atézolizumab + 1 an d'instillation intra-vésicale de BCG	NCT03799835
Mai 2019	OUSCC-ABC	Avelumab + BCG thérapie	NCT03892642
Décembre 2019	CHECKMATE 7G8	Nivolumab + BCG versus BCG en monothérapie	NCT04149574
Décembre 2019	BLADDERGATE	Atézolizumab + BCG thérapie	NCT04134000
Juin 2020	PREVERT	Avelumab + Radiothérapie	NCT03950362

Tableau 3. Essais cliniques évaluant la place de l'immunothérapie dans des carcinomes urothéliaux non musculo- invasifs de vessie

7. Prise en charge du carcinome urothélial musculo-invasif de vessie localisé

7.1 Chirurgie

Le traitement standard des tumeurs vésicales musculo-invasives (TVIM) repose sur la cystectomie ou cysto-prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien [49,50]. Stein *et al.* ont étudié les résultats à long terme concernant 1504 patients traités par cystectomie radicale pour un CU invasif. Après un suivi de 10,2 ans, la survie sans rechute à 5 et 10 ans était respectivement de 68% et 60%. La survie globale à 5 et 10 ans était respectivement de 66% et 43%. Le stade histologique pT3-T4 et l'envahissement ganglionnaire étaient statistiquement associés à une survie sans rechute et une survie globale plus faibles ($p < 0.001$). Ils ont décrit un taux de mortalité opératoire de 2,5% et un taux de complications post-opératoires précoces de 28% [51].

Plusieurs séries ont été publiées sur la place de la cystectomie partielle comme une alternative thérapeutique pour des patients sélectionnés (tumeur isolée sans carcinome in situ). Le principal avantage de cette approche est une réduction des morbidités. Les cohortes du M.D Anderson Cancer Center (2006) et du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (2004) incluant 95 patients ont montré une survie sans rechute à 5 ans entre 39 et 67% [52,53]. En 2013, Ma *et al.* ont démontré dans leur cohorte de 101 patients traités par cystectomie partielle que l'invasion lympho-vasculaire et la réimplantation urétérale étaient associées à une réduction de la survie sans rechute, de survie spécifique et de survie globale. Ceci confirme la nécessité de sélectionner les patients éligibles à une cystectomie partielle [54]. Knoedler *et al.* n'ont décrit aucune différence en survie spécifique et survie sans métastase entre la cystectomie radicale et partielle dans une série de 86 patients sélectionnés [55,56]. La cystectomie partielle peut être une alternative thérapeutique pour des patients sélectionnés ou

dans une optique de chirurgie avec préservation d'organe en l'intégrant dans une approche multimodale [56].

Les tumeurs du haut appareil urinaire sont plus rares, représentant 5 à 10% des tumeurs urothéliales. La néphro-urétérectomie radicale est le traitement de référence en cas d'atteinte localisée. Cependant, grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et d'imagerie, la chirurgie avec épargne rénale a été validée en 2016 par les sociétés savantes d'urologie (EAU 2016) pour des patients sélectionnés. Une revue de la littérature incluant 7 essais, publiée en 2016 par Seisen *et al.* a montré des résultats oncologiques identiques entre les deux techniques pour les tumeurs non invasives et de bas grade. En cas de tumeurs invasives, l'urétérectomie segmentaire est à discuter pour des patients sélectionnés [57].

En synthèse : la chirurgie est le traitement de référence des tumeurs urothéliales localisées.

7.2 Radiothérapie et chimioradiothérapie

Les patients traités pour un CU de vessie ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires et pulmonaires, favorisées par le tabagisme. De ce fait, en raison d'un haut risque de complications post-opératoires, le traitement chirurgical n'est parfois pas réalisable pour cette population. La radiothérapie (RT) ou la chimio-radiothérapie (CRT) sont une option thérapeutique pour les patients, atteints d'une TVIM localisée, où la chirurgie est contre-indiquée. Plusieurs études ont évalué la place de cette approche thérapeutique. Rödel *et al.* ont inclus 428 patients atteints d'une TVIM (T2-T4) ou une TVNMI classée T1 de haut grade. Cent vingt-six patients ont été traités par RTUV suivie d'une radiothérapie et 302 par RTUV suivie d'une chimio-radiothérapie. La médiane de dose de RT était de 54 Grays. Les molécules de chimiothérapie utilisées étaient le cisplatine en monothérapie, le carboplatine en monothérapie et l'association cisplatine/5-fluorouracile (5-FU). Une cystectomie de rattrapage

a été réalisée pour les patients n'ayant pas répondu au traitement initial. Le taux de survie globale et de survie spécifique à 5 ans était respectivement de 51% et 56%. Après une durée de suivi de 60 mois, plus de 80% des survivants ont eu une préservation d'organe. Les auteurs décrivent la chimio-radiothérapie comme une alternative thérapeutique pour les patients ayant une contre-indication à la chirurgie, notamment en cas d'atteinte uni-focale [58]. Cooke *et al.* ont réalisé une étude prospective incluant 159 patients atteints d'un CU de vessie invasif localisé (stade T2-T4NxM0). Soixante-seize patients (48%) ont été randomisés dans le bras radiothérapie (RT) et 83 patients (52%) dans le groupe CRT à base de cisplatine. Après un suivi médian de 11 ans, 130 patients étaient décédés (82%). La durée médiane de SG était de 24 mois (IC95% 19-29) avec un taux de survie à 5 ans de 30%. La différence de SG n'était pas statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0,77$). Une cystectomie de rattrapage a été réalisée chez 38 patients, 18 (20%) dans le groupe RT et 20 (28%) dans le groupe CRT. La médiane de survie globale des patients ayant eu une cystectomie de rattrapage était de 15 mois (IC95% 9-23). La survie globale post-cystectomie était statistiquement plus élevée pour les patients du groupe RT (36 mois IC95% 18-124) par rapport aux patients du groupe CRT (9 mois ; IC95% 3-15 ; $p=0,02$) [59]. James *et al.* ont réalisé une étude de phase III, multicentrique, randomisée, incluant 360 patients ayant une tumeur de vessie localisée T2, T3 ou T4a (N0M0). Parmi les 360 patients, 122 patients (33%) ont été traités par CRT à base de fluorouracile et mitomycine C et 278 patients (77%) par radiothérapie seule (RT). La survie sans récurrence loco-régionale était statistiquement plus longue dans le bras CRT. En effet, la survie sans rechute à 2 ans était de 67% (IC95% 59 à 74%) dans le bras CRT versus 54% (IC95% 46 à 62%) dans le bras RT (HR 0,68 ; IC95% 0,48–0,96 ; $p=0,03$). Le taux de survie globale à 5 ans était de 48% (IC95% 40 à 55%) dans le groupe CRT et de 35% (IC95% 28 à 43%) dans le groupe RT. La durée de survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes ($p=0,16$). Concernant le profil de tolérance, le taux de toxicité gastro-

intestinale était statistiquement plus élevé dans le groupe CRT ($p=0,007$). La CRT à base de fluorouracile et mitomycine C permet une amélioration du contrôle loco-régional comparativement à la seule radiothérapie [60]. De plus, une méta-analyse a évalué les résultats à long terme du traitement multimodal chez les 468 patients atteints d'une TVIM localisée inclus dans les 6 études du RTOG. Le traitement combiné consistait à réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante associée à une CRT à base de cisplatine ou cisplatine/paclitaxel. La cystectomie a été réservée comme traitement de rattrapage. Les tumeurs classées T2 étaient majoritaires (61%). Après un suivi de 4,3 ans, le taux de survie globale à 5 et 10 ans était respectivement de 57% et 36%. Le taux de survie spécifique à 5 et 10 ans était respectivement de 71% et 65%. Après un suivi de 5 ans, 205 patients étaient en vie dont 80% avec une préservation d'organe. Cent patients (21%) avaient subi une cystectomie de rattrapage. En analyse uni-variée, le stade histologique (HR 1,45 ; $p=0,0078$), l'âge (HR 1,02 ; $p=0,0048$) et la présence d'une hydronéphrose (HR1,52 ; $p=0,045$) étaient des facteurs pronostiques associés à une plus faible survie globale [61].

Un essai de phase II évaluant la place de la radiothérapie en situation adjuvante portant sur 120 patients a été publié en 2018. Dans cette étude, 75 patients ont été traités par chimiothérapie (cisplatine-gemcitabine) plus radiothérapie et 45 patients par chimiothérapie seule. Les auteurs ont rapporté une amélioration significative du contrôle local à 2 ans dans le groupe chimiothérapie-radiothérapie (96% versus 69 ; $p<0,01$) mais sans amélioration statistiquement significatif en survie sans progression ($p=0,07$) ni survie globale ($p=0,11$). Sur le plan de la tolérance, 7% des patients ont présenté une toxicité digestive tardive de grade III dans le groupe chimiothérapie-radiothérapie [62]. Suite à ces résultats, un essai de phase III portant sur 198 patients randomisés dans trois bras ; 75 patients dans le bras chimiothérapie séquentielle (cisplatine-gemcitabine 2 cycles avant et après la radiothérapie) plus radiothérapie (45 Gy en 30 fraction de 1,5 Gy biquotidienne), 78 dans le bras radiothérapie

seule et 45 dans le bras chimiothérapie seule, a été réalisé. Le contrôle local à 2 ans était statistiquement meilleur dans le bras radiothérapie versus chimiothérapie (92% versus 59% ; $p < 0,01$). Mais il n'y avait pas de différence en survie sans progression (SSP à 2 ans de 54% versus 47% ; $p = 0,63$) ni en survie globale (SG à 2 ans : 61% versus 60% ; $p = 0,83$) entre le bras radiothérapie par rapport au bras chimiothérapie. Une analyse complémentaire suggère une non-infériorité de la radiothérapie versus chimiothérapie en situation adjuvante. La toxicité digestive tardive était plus fréquente dans le bras radiothérapie (8% versus 1%) [63]. Les guidelines publiées par la National Comprehensive Cancer Network (version 5.2018) proposent la radiothérapie adjuvante (50,4 Gy) comme une option thérapeutique pour les TVIM pT3/T4 ou pN+ dès lors que la chimiothérapie néo-adjuvant n'a pas été réalisée [64].

En synthèse : la radiothérapie ou chimio-radiothérapie sont deux options thérapeutiques en cas de contre-indication à la chirurgie dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux de vessie musculo-invasifs localisés, notamment en cas de stade T2 et/ou d'atteinte unifocale.

7.3 Chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante

Introduction sur le concept de traitement péri-opératoire

Les patients traités pour un CU de vessie invasif ont un haut risque de rechute locale et métastatique. En effet, le taux de survie à 5 ans pour les patients ayant une tumeur de vessie classée pT3/pT4 N0M0 ou pN+M0 est de 50% [65]. A partir de cette constatation et en raison de la chimio-sensibilité des tumeurs vésicales, la chimiothérapie péri-opératoire est un standard dans la prise en charge des TVIM localisée.

7.3.1 Chimiothérapie adjuvante

De nombreuses études ont été menées pour évaluer la place de la chimiothérapie adjuvante dans les CU mais avec des effectifs souvent très faibles, des résultats discordants et de

nombreux biais méthodologiques. C'est la raison pour laquelle une méta-analyse portant sur 6 études a été menée en 2005 [2] puis réactualisée en 2014 [66] avec la mise à jour des études et le rajout de 3 études complémentaires.

La première méta-analyse de 2005, incluant 6 études soit 491 patients atteints d'une TVIM localisée, a évalué l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine post-cystectomie radicale. La durée médiane de suivi était de 5,2 ans. Les auteurs ont montré une réduction statistiquement significative du risque de décès de 25% pour les patients dans le groupe chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine comparativement aux patients dans le groupe surveillance (HR 0,75 ; $p=0,019$). De plus, l'analyse a montré une réduction du risque de décès spécifique de 32% pour les patients traités par chimiothérapie adjuvante (HR 0,68 IC95% 0,5-0,89 ; $p=0,004$) [2].

La méta-analyse a été réactualisée en 2014 portant le nombre total de patients à 945. Elle confirme le bénéfice en survie sans progression (HR 0,66 IC95% 0,45-0,91; $p=0,014$) et en survie globale (HR 0,77 IC95% 0,59-0,99 ; $p=0,049$) [66]. Enfin Sternberg *et al.* ont conduit, au sein du groupe de l'EORTC, une étude de phase III, randomisée ouverte incluant 284 patients atteints d'une tumeur de vessie classée pT3-T4 ou pN+,M0 comparant les résultats oncologiques de la chimiothérapie immédiate (adjuvante) versus différée. Trois protocoles de chimiothérapie à base de cisplatine étaient utilisés (MVAC, MVAC dose dense ou cisplatine-gemcitabine). Après un suivi médian de 5 ans, la durée de survie sans progression était statistiquement plus élevée dans le groupe chimiothérapie immédiate comparativement à la chimiothérapie différée (HR 0,54 IC95% 0,40-0,73 ; $p<0,0001$). Cependant la survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (HR 0,7 IC95% 0,56-1,08 ; $p=0,13$). La médiane de survie globale était de 6,7 ans (IC95% 3,5-NA mois) dans le groupe chimiothérapie immédiate versus 4,6 ans (IC95% 2,1-6,2 mois) dans le groupe chimiothérapie différée [67]. Au total, la chimiothérapie adjuvante a un impact positif en survie sans

progression et en survie globale. Elle a l'avantage de ne pas retarder la chirurgie et de sélectionner les patients avec une extension locale et/ou une atteinte ganglionnaire (p T3-T4, N+). Cependant les données concernant l'impact de chimiothérapie néo-adjuvante sont plus robustes.

L'essai de phase III POUT incluant 260 tumeurs du haut appareil urinaire localisées (pT2-T4 N0-3 M0) a démontré après un suivi médian de 17,3 mois, une réduction du risque de rechute de 51% (HR 0,49 IC95% 0,31-0,76 ; p=0,001) pour les patients traités par chimiothérapie versus surveillance post néphro-urétérectomie ; cependant ce bénéfice n'était pas significatif en cas de traitement par carboplatine-gemcitabine ou la présence de marges positives. Le bénéfice en survie globale reste à évaluer après un suivi prolongé [68].

7.3.2 Chimiothérapie néo-adjuvante

Le niveau de preuve de la place de la chimiothérapie néo-adjuvante est bien supérieur avec de nombreuses études de phase III et 2 méta-analyses ayant démontré le bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante.

Citons l'étude de Grossman *et al.* qui ont ainsi réalisé une étude prospective, multicentrique incluant 307 cas de TVIM (T2-T4N0M0) randomisés entre chimiothérapie néo-adjuvante à base de MVAC suivie d'une cystectomie ou cystectomie seule. Avec une durée médiane de suivi de 8,7 ans les auteurs rapportent que la médiane de survie globale était de 77 mois (IC95% 55-104 mois) dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante versus 46 mois (IC95% 25-60 mois) dans le groupe cystectomie seule (p= 0,05). Le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie néo-adjuvante versus la cystectomie seule était particulièrement important pour les tumeurs classées stade T3-T4 (65 versus 24 mois) par rapport aux tumeurs de stade T2 (105 versus 75 mois). Les patients traités par cystectomie seule avaient une augmentation du risque de décès de 33% (HR 1,33 IC95% 1,00-1,76). Concernant le profil de tolérance,

aucun décès toxique n'a été enregistré dans les deux groupes. Les principaux effets secondaires grade 3 et 4 dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante étaient la neutropénie et la mucite. De même, concernant le taux de complications post-opératoires, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les 2 bras de l'étude [69]. La méta-analyse publiée en 2004 portant sur 2605 cas de TVIM a montré une réduction du risque de décès de 10% (HR 0,9 IC95% 0,82-0,99 ; p=0,02). Ce bénéfice était plus important pour les patients traités par polychimiothérapie à base de cisplatine (HR 0,87 IC95% 0,78-0,96 ; p=0,006). La seconde méta-analyse publiée en 2003 et réactualisée en 2005 incluant 11 essais soit 3005 patients a conclu à un bénéfice en survie globale statistiquement significatif pour les patients traités par polychimiothérapie à base de cisplatine (HR 0,86 IC95% 0,77-0,95 ; p=0,003). Ce qui correspond à un gain absolu de survie de 5% à 5 ans. Le bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante a été retrouvé quel que soit le sous-groupe de patients [2]. L'essai de phase III VESPER est en cours afin d'étudier les résultats oncologiques de deux protocoles de chimiothérapie en situation néo-adjuvante (cisplatine-gemcitabine versus MVAC dose dense) (clinicaltrials.gov : NCT01812369).

En synthèse : La polychimiothérapie péri-opérative à base de sel de platine est un standard dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux de vessie musculo-invasifs localisés. Le niveau de preuve de la chimiothérapie néo-adjuvante étant bien supérieur à celui de la chimiothérapie adjuvante, les sociétés savantes s'accordent à considérer la chimiothérapie néo-adjuvante comme un standard pour toute tumeur pT2 à la RTUV. La chimiothérapie adjuvante garde sa place en cas de non réalisation de la chimiothérapie en néo-adjuvant ainsi que pour les CU du haut appareil urinaire (ESMO 2014, AFU 2013, ASCO 2016)

7.3.4 Immunothérapie en situation péri-opératoire

Avec l'arrivée des immunothérapies, de nombreuses études sont actuellement en cours afin d'évaluer leur place en situation péri-opératoire, soit en monothérapie, en situation néo-adjuvante ou en situation adjuvante pour les patient inéligibles aux sels de platine, soit en association avec les chimiothérapies péri-opératoires. La première étude rapportée est l'essai de phase II PURE-01, incluant 50 patients traités par pembrolizumab (checkpoint inhibiteur anti-PD1) en situation néo-adjuvante et qui a montré un taux de réponse complète de 42%. Le bénéfice était majeur pour les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 10\%$ (54%) [70]. Une étude de phase III est actuellement en cours d'inclusion pour confirmer le bénéfice du pembrolizumab en situation néo-adjuvante. L'essai de phase II ABACUS a quant à lui évalué l'atézolizumab en situation néo-adjuvante dans une population de 74 patients ayant une TVIM. Parmi les 74 patients inclus, 67 ont eu une cystectomie radicale. Le taux de réponse complète était de 29%. Tout comme dans l'étude PURE, le taux de réponse complète était plus important pour les patients ayant une expression positive de PD-L1 (40% versus 16%) [71].

La problématique actuelle est de déterminer un ou plusieurs facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. L'expression de PD-L1 intra-tumoral et la charge mutationnelle pourraient permettre de définir le sous-groupe de patients bénéficiant davantage de l'immunothérapie.

En synthèse : il n'y a actuellement aucune indication d'immunothérapie en situation péri-opératoire.

7.3.5 Place des essais cliniques en situation péri-opératoire

L'essai de phase II NEMIO évalue la chimiothérapie néo-adjuvante par MVAC dose dense en combinaison avec le durvalumab (anti PD-L1) et tremelimumab (anti CTLA-4)

(clinicaltrials.gov : NCT03549715). L'essai AURA évalue l'efficacité de l'avelumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie en situation néo-adjuvante (clinicaltrials.gov : NCT03674424). L'essai de phase III Checkmate CA 209-274 compare l'efficacité du nivolumab (anti-PD1) à la surveillance en situation adjuvante pour les patients atteints d'un CU de vessie invasif à risque élevé de rechute après cystectomie (clinicaltrials.gov : NCT02632409). L'essai de phase III IMVIGOR 010 compare la survie sans récurrence du traitement adjuvant par atézolizumab à la surveillance pour les patients à haut risque de rechute post-cystectomie radicale (clinicaltrials.gov : NCT02450331). L'essai de phase II PANDORE étudie l'impact du pembrolizumab (anti-PD1) en situation néo-adjuvante chez les patients inéligibles au cisplatine (clinicaltrials.gov : NCT03212651). Enfin, l'essai PROOF étudie le bénéfice d'un anti-FGFR en situation adjuvante chez les patients atteints d'une TVIM avec une mutation du gène FGFR3 (clinicaltrials.gov : NCT04197986).

8. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial de vessie métastatique

8.1 Traitements de première ligne

8.1.1 Prise en charge des patients éligibles au cisplatine

Les tumeurs vésicales musculo-invasives au stade métastatique ont un pronostic défavorable, avec une médiane de survie globale de 3 à 6 mois en absence de traitement [72,73]. En 1992, Loehrer *et al.* ont réalisé une première étude de phase III randomisée incluant 246 patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique afin d'évaluer l'intérêt d'une polychimiothérapie. Les patients étaient randomisés entre deux bras : 120 patients dans le bras polychimiothérapie à base de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine (MVAC) et 126 patients dans le bras cisplatine en monothérapie. Le taux de réponse était statistiquement plus important dans le groupe MVAC par rapport au groupe cisplatine (39% versus 12% ; $p < 0,0001$). De même, la durée médiane de survie sans progression (10 mois versus 4,3 mois ;

p=NA) et de survie globale (12,5 mois versus 8,5 mois ; p=0,002) étaient statistiquement plus longues dans le groupe MVAC par rapport au groupe cisplatine seul. Cependant la polychimiothérapie était comme attendu plus toxique avec un taux de décès relié au traitement supérieur dans le bras MVAC par rapport au bras cisplatine (5 versus 0, p=0,21) [74]. Cette étude a conduit à considérer la chimiothérapie de type MVAC comme le traitement standard de première ligne pour les CU localement avancés ou métastatique.

En 2000, Von der Masse *et al.* ont réalisé une étude de phase III, multicentrique évaluant l'association cisplatine-gemcitabine par rapport au traitement standard MVAC. Parmi les 405 patients inclus, 202 patients ont été randomisés dans le bras MVAC et 203 patients dans le bras cisplatine-gemcitabine (CG). La durée médiane de suivi était de 19 mois. La médiane de survie globale était similaire entre les deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a été observée (HR 1,04 IC95% 0,82 à 1,32 ; p=0,75). La durée médiane de SG était respectivement de 14,8 et 13,8 mois dans le groupe MVAC et CG. Concernant le profil de tolérance, le taux de thrombopénie grade 4 était plus important dans le groupe CG par rapport au groupe MVAC (28,5% versus 12,9%). Cependant le taux de neutropénie fébrile était statistiquement plus élevé dans le groupe MVAC par rapport au groupe CG (12% versus 1% ; p<0,001). Le taux de décès toxique était respectivement de 3% et 1% dans le bras MVAC et CG [75]. L'association cisplatine-gemcitabine est ainsi devenue une option thérapeutique en première ligne métastatique compte tenu du rapport bénéfice/toxicité en faveur du schéma CG. Cependant il est à noter que le pourcentage de longs survivants semble plus important dans les séries étudiant le protocole MVAC.

Approche du dose dense

Afin d'optimiser le traitement, Sternberg *et al.* ont proposé une étude de phase II, randomisée, multicentrique évaluant le schéma MVAC dose dense. Cette étude a randomisé 263 patients avec un ratio 1 : 1 entre un bras MVAC (n=129) et un bras MVAC dose dense avec facteurs

de croissance granulocytaire (n=120). La durée médiane de suivi était de 38 mois. Le taux de survie sans progression à 2 ans était statistiquement plus long dans le groupe MVAC dose dense par rapport au protocole MVAC classique (24,7% versus 11,6% ; p=0,037). Cependant la durée de survie globale n'était pas différente entre les deux groupes (p=0,12). Le profil de toxicité était en faveur du MVAC dose dense. Ainsi sur le plan hématologique, le taux de neutropénie fébrile était statistiquement plus faible dans le groupe MVAC DD (10% versus 26% ; p=0,001). L'utilisation systématique de facteurs de croissance granulocytaire a permis de réduire le risque de complication iatrogène [76]. Depuis cette étude, le protocole MVAC dose dense a supplanté le schéma MVAC standard.

Sur le même principe, Bamias *et al.* ont voulu évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine (CG) dose dense et ont conduit une étude de phase III auprès de 130 patients randomisés entre un bras MVAC dose dense et un bras CG dose dense. La médiane de survie globale était respectivement de 19 mois et 18 mois dans le bras MVAC dose dense et CG dose dense (p=0,98) mais le profil de tolérance était en faveur du bras CG (60). Le protocole cisplatine-gemcitabine dose dense peut ainsi être considéré comme une option thérapeutique.

Approche du triplet

Afin de tenter d'améliorer la survie des patients plusieurs études ont été menées pour évaluer un triplet de chimiothérapie. Un premier essai de phase II, portant sur 31 patients a ainsi évalué une polychimiothérapie à base de cisplatine-gemcitabine et paclitaxel pour un CU métastatique et a montré une médiane de survie globale de 13.5 mois et un taux de réponse objective de 35% dont 2 cas de réponse complète. Une toxicité de grade 3 ou 4 était observée dans 33 % des cas [77]. L'essai de phase III incluant 626 patients a montré un meilleur taux de réponse (55.5% versus 43.6 ; p=0,003) dans le groupe traité par triplet (cisplatine-gemcitabine-paclitaxel) par rapport au groupe doublet de chimiothérapie, cependant sans

amélioration significative de la survie globale (15,8 versus 12,7 mois ; $p=0,075$). Le taux de neutropénie fébrile était statistiquement plus élevé dans le bras triplet de chimiothérapie ($p<0,001$) [78].

En synthèse : la polychimiothérapie à base de cisplatine est le standard en première ligne métastatique en l'absence de contre-indications.

8.1.2 Prise en charge des patients inéligibles au cisplatine

Les protocoles MVAC dose dense ou cisplatine-gemcitabine sont deux options thérapeutiques en première ligne métastatique des carcinomes urothéliaux. Cependant 30% à 50% des patients sont inéligibles au cisplatine [79]. Bellmunt ainsi que Galsky ont défini des critères pour les patients dit inéligibles au cisplatine [79,80].

Bellmunt et al.

Galsky et al.

Performance statut à 2 (ECOG)

Performance statut à 2 ou plus (ECOG)

Clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min

Clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min

Perte d'audition (25 dB sur 2 fréquences continues)

Altération de l'audition grade ≥ 2 (CTCAE4)

Neuropathie périphérique grade ≥ 2 (CTCAE4)

Neuropathie périphérique grade ≥ 2 (CTCAE4)

Insuffisance cardiaque grade III (NYHA)

Tableau 4. Critères d'inéligibilité au cisplatine selon Bellmunt et Galsky

De Santis *et al.* ont réalisé une étude de phase II/III incluant 238 patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique. Tous les patients étaient considérés comme inéligibles au cisplatine en raison d'une insuffisance rénale (clairance <60 ml/min) ou d'un performance

statut ≥ 2 . Les patients étaient randomisés 1 : 1 entre le bras carboplatine-gemcitabine (CG) et le bras méthotrexate-vinblastine-carboplatine (M-CAVI). Les taux de toxicité aiguës sévères incluant le décès toxique, la néphrotoxicité grade 3 et 4, la neutropénie fébrile, la thrombopénie grade 4 et la mucite grade 3 et 4, étaient respectivement plus élevés dans le groupe M-CAVI par rapport au bras CG (21,2% versus 9,3%). La durée médiane de survie globale était respectivement de 9,3 mois et 8,1 mois dans le bras M-CAVI et CG (HR 0,94, IC95% 0,72-1,22 ; $p=0,64$) [81].

L'association carboplatine-gemcitabine est, de ce fait, le standard en première ligne métastatique pour les patients inéligibles au cisplatine. La question de l'utilisation d'un autre sel de platine a été évaluée récemment dans l'étude COACH. Celle-ci a inclus 80 patients inéligibles au cisplatine et a étudié le taux de réponse entre le bras gemcitabine-carboplatine (GCb) et le bras gemcitabine-oxaliplatine (GemOx). Le taux de réponse objective était respectivement de 49% et 55% dans le bras GCb et GemOx. Le profil de tolérance était en faveur de l'association GemOx. L'association gemcitabine-oxaliplatine peut être une option thérapeutique en première ligne métastatique pour les patients inéligibles au cisplatine [82].

Une autre approche est d'administrer du cisplatine à ces patients mais sous forme fractionnée. Izumi *et al.* ont publié en 2019 un essai incluant 26 patients ayant une insuffisance rénale (DFG<60ml/min) traités par cisplatine fractionnée-gemcitabine versus carboplatine-gemcitabine pour un CU de vessie métastatique. Quinze patients, sans altération de la fonction rénale, ont également été inclus et traités par cisplatine-gemcitabine (groupe de référence). Les durées médianes de survie sans progression (9,9 versus 6,4 mois ; $p=0,0404$) et de survie globale (18,1 versus 12,5 mois ; $p=0,0454$) étaient statistiquement plus longues pour les patients traités par cisplatine fractionné-gemcitabine versus carboplatine-gemcitabine et [83]. Cette même question a été évaluée dans l'étude française VEFORA menée au sein du

GETUG. L'étude a été interrompue pour futilité et les résultats seront communiqués au prochain ASCO GU 2020.

Le doublet de chimiothérapie carboplatine-gemcitabine est le standard thérapeutique pour les patients inéligibles au cisplatine en première ligne métastatique. Le cisplatine fractionné semble une alternative intéressante, cependant les résultats sont à confirmer dans des essais à plus grande échelle.

8.1.3 Place de l'immunothérapie en première ligne

Inéligible au cisplatine

Les premiers essais étudiant la place des CPI en première ligne a été mené dans la population de patients inéligibles au cisplatine. Deux essais majeurs de phase II ont bouleversé la prise en charge de ces patients. Balar *et al.* ont démontré dans une étude de phase II, une activité anti-tumorale du pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) en première ligne métastatique pour 370 patients inéligibles au cisplatine, quel que soit le statut PD-L1. Le taux de réponse objective (RO) était de 28,9% dont 8,1% de réponse complète. La médiane de survie globale (SG) était de 11,5 mois (IC95% 10-13,3). Le sous-groupe de patients ayant une expression de PD-L1 \geq 10% avait un taux de RO de 47,3% et une médiane de SG de 18,5% mois. Un décès toxique a été observé secondairement à une myosite d'origine immunologique. Le profil de tolérance était favorable ; en effet le taux de toxicité grade 3 et 4 était respectivement de 14% et 1% [84]. L'essai de phase II IMVIGOR 210 portant sur 123 patients inéligibles au cisplatine a montré un taux de réponse de 23% dont 9% de réponse complète. Une réponse au traitement était observée quel que soit le statut PD-L1 et également pour le sous-groupe de patients avec des facteurs de mauvais pronostiques. La médiane de SSP et de SG étaient respectivement de 2,7 et 15,6 mois [85].

Le pembrolizumab a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne tout comme l'atézolizumab pour les patients inéligibles cisplatine. Cependant suite aux données préliminaires des études de phase III IMVIGOR 130 (atézolizumab) ainsi que KEYNOTE 361 (pembrolizumab) montrant une surmortalité dans le groupe PD-L1 négatif, les agences du médicament EMA et FDA ont apporté une restriction de l'utilisation des immunothérapies chez les patients PDL1 +. Malgré cette AMM, aucun de ces traitements n'est actuellement remboursé en France en première ligne pour les patients inéligibles au cisplatine.

Eligible au cisplatine

Au vu des résultats encourageants dans la population inéligible au cisplatine, des essais association IO et chimiothérapie en 1^e ligne chez les patients éligibles au cisplatine ont été menés et sont encore en cours. Dans l'essai de phase III IMVIGOR 130, les 1200 patients ont été randomisés dans 3 bras ; atézolizumab-chimiothérapie (CT) à base de sel de platine, atézolizumab seul ou chimiothérapie à base de sel de platine. Il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale dans le bras atézolizumab par rapport à la chimiothérapie. De plus, on a constaté une surmortalité dans le sous-groupe PLD-L1 négatif. En intention de traiter, l'association atézolizumab-CT a permis une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) avec un gain de 1,9 mois. La SG était de 16 mois dans le bras association versus 13 mois dans le bras CT ; cette différence n'était pas statistiquement significative (HR 0,83 IC95% 0,69-1,00 ; p=0,027). La chimiothérapie à base de carboplatine a été largement plus utilisée. Le bénéfice en SSP (HR 0,73 IC95% 0,55-0,97) et SG (HR 0,66 IC95% 0,47-0,94) était significatif dans le sous-groupe traité par cisplatine-gemcitabine alors qu'il ne l'était pas dans le groupe traité par carboplatine. Le taux de réponse était respectivement de 35% dont 13% de RC et de 17% dont 6% dans le groupe IO/CT et IO seule [86]. Les essais similaires sont nécessaires pour valider la place de l'association IO/CT comme nouveau standard en 1^e ligne y compris dans la population éligible au cisplatine.

L'essai SWITCH Maintenance (phase II) a montré un bénéfice en survie sans progression pour les patients traités par pembrolizumab en entretien versus placebo après 8 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine en première ligne (HR 0,64 ; p=0,038) [87].

Le pembrolizumab a une activité anti-tumorale et un profil de toxicité favorable en première ligne pour les patients atteints d'une tumeur urothéliale localement avancée ou métastatique avec une expression positive de PD-L1. Il s'agit d'une option thérapeutique en première ligne pour les patients inéligibles au cisplatine, mais en France ni le pembrolizumab, ni l'atézolizumab n'ont de remboursement.

8.1.4 Place des essais cliniques en première ligne

Plusieurs études sont actuellement en cours afin de déterminer les stratégies thérapeutiques permettant d'améliorer la survie des patients avec un CU de vessie musculo-invasif.

Eligible au cisplatine

En première ligne, afin d'améliorer la survie des patients éligibles au cisplatine, plusieurs études évaluant l'association immunothérapie (IO)-chimiothérapie (IO/CT) sont en cours. L'essai de phase III KEYNOTE-361 randomisant les patients non préalablement traités en 3 bras : pembrolizumab seul ou en association avec chimiothérapie versus chimiothérapie seule, est actuellement en cours d'inclusion (clinicaltrials.gov : NCT02853305). L'essai de phase II GCISAVE évalue la combinaison cisplatine-gemcitabine et avelumab (anti PD-L1) dans les carcinomes urothéliaux de vessie invasifs avancés ou métastatiques (clinicaltrials.gov : NCT03324282). L'essai de phase III DANUBE randomise les patients non préalablement traités en 3 bras ; durvalumab (anti-PD1), durvalumab-tremelimumab (anti-CTLA4) et chimiothérapie. Une stratification selon le statut PD-L1, l'éligibilité au cisplatine et la

présence de métastases viscérales est réalisée. Le critère principal de jugement est la survie sans progression (clinicaltrials.gov : NCT02516241).

Inéligible au cisplatine

Plusieurs essais étudient l'association immunothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase en première ligne chez ces patients. L'essai de phase III LEAP-011 randomise les patients PD-L1+ non préalablement traités dans 2 bras : pembrolizumab seul ou en association avec le lenvatinib (inhibiteur tyrosine kinase) (clinicaltrials.gov : NCT03898180). L'essai de phase II PemCab étudie l'association pembrolizumab et cabozantinib (clinicaltrials.gov : NCT03534804).

Afin d'améliorer le bénéfice des inhibiteurs de FGFR chez les patients porteurs d'une altération de ce gène, l'essai de phase II Fight 205 randomise les patients inéligibles au cisplatine ayant avec une mutation ou un réarrangement FGFR3 en 3 bras : l'association pembrolizumab-pemigatinib (inhibiteur de FGFR), pemigatinib seul, chimiothérapie ou pembrolizumab (clinicaltrials.gov : NCT04003610).

En raison de l'effet abscopal suspecté de la radiothérapie associée à une immunothérapie, un essai de phase II s'intéresse au profil de tolérance de l'association radiothérapie et durvalumab ± tremelimumab chez les patients avec un CU localement avancé ou métastatique et inéligibles à la chimiothérapie (clinicaltrials.gov : NCT03601455).

Enfin les premiers résultats évaluant une association immunothérapie et drug conjuguée à savoir pembrolizumab – enfortumab vedotin ont été rapportés à l'ESMO 2019 avec un taux de réponse de 62% dont 14% de réponse complète sur une population de 29 patients inéligibles au cisplatine [88].

*Compte tenu du mauvais pronostic des patients suivis pour une tumeur vésicale métastatique,
il est recommandé de les inclure dans les essais cliniques.*

Nom	Phase	Molécule	Population	Référence
KEYNOTE-052	Phase II	Pembrolizumab	Inéligible au cisplatine	Balar <i>et al.</i> [85]
KEYNOTE-361	Phase III	Pembrolizumab ± Chimiothérapie		Clinicaltrials.gov : NCT02853305
LEAP-011	Phase III	Pembrolizumab ± Lenvatinib	Inéligible au cisplatine	Clinicaltrials.gov : NCT03898180
FIGHT 205	Phase II	Pembrolizumab ± Pemigatinib	Porteur d'une mutation de FGFR	Clinicaltrials.gov : NCT04003610
PEMCAB	Phase II	Pembrolizumab + Cabozantinib	Inéligible au cisplatine	Clinicaltrials.gov : NCT03534804
	Phase IB	Pembrolizumab + Enfortumab vedotin	Inéligible au cisplatine	Hoimes <i>et al.</i> [88]
VEFORA	Phase III	Cisplatine fractionné-Gem* vs Carboplatine-Gem	Inéligible au cisplatine	Clinicaltrials.gov : NCT02240017
IMVIGOR 130	Phase III	Atézolizumab ± Chimiothérapie		Grande <i>et al.</i> [86]
GCISAVE	Phase II	Cisplatine-gemcitabine + Avelumab	Eligible au cisplatine	Clinicaltrials.gov : NCT03324282
DANUBE	Phase III	Durvalumab ± tremelilumab vs Chimiothérapie	Tous les patients	Clinicaltrials.gov : NCT02516241
JAVELIN	Phase III	Avelumab en maintenance vs Surveillance	Répondeur à la première ligne	Clinicaltrials.gov : NCT02603432

Tableau 5. Synthèse des nouvelles molécules en première ligne et essais cliniques en cours *Gem : Gemcitabine

8.2 Traitements de seconde ligne

8.2.1 Chimiothérapie de seconde ligne

La chimiothérapie à base de sel de platine reste pour l'instant le traitement standard de 1^e ligne dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux localement avancés et métastatiques pour la majorité des patients. Cependant malgré un taux de réponse objective entre 40% et 70% pour les protocoles à base de cisplatine (MVAC, MVAC dose dense, cisplatine-gemcitabine), le taux de survie globale à 5 ans est faible (4% à 20%). Les durées médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 8 mois et 15 mois. Plusieurs molécules de chimiothérapie ainsi que des thérapies ciblées ont été évaluées en 2^e ligne métastatique (paclitaxel, irinotécan, ifosfamide, pemetrexed, sunitib, paclitaxel-gemcitabine, vinflunine...) avec une médiane de survie globale oscillant entre 4,5 mois et 9,6 mois. Actuellement, la seule molécule de chimiothérapie ayant eu l'autorisation de mise sur le marché est la vinflunine, un inhibiteur des microtubules [89,90]. Cette AMM repose sur les résultats de l'étude de phase III, randomisée, incluant 370 patients atteint d'une TVIM métastatique en échappement thérapeutique après une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine, rapportés par Bellmunt *et al.* en 2009. Parmi les 370 patients inclus dans cette étude, 253 patients ont été randomisés dans le bras vinflunine et 117 patients dans le bras soins de support. La durée médiane de survie globale était de 6,9 mois dans le bras vinflunine versus 4,6 mois dans le bras soins de support. La différence de survie globale en intention de traiter n'était pas statistiquement significative (HR 0,88 IC95% 0,69-1,12 ; p=0,28) mais cette différence était significative en per protocole [90]. Après avoir eu accès pendant plusieurs années à cette molécule, celle-ci a été retirée de la liste T2A et n'est pas actuellement accessible en routine en France. Néanmoins, l'ensemble des études de 2^e ligne a considéré comme bras standard comparateur un traitement par vinflunine, paclitaxel ou docetaxel malgré un niveau de preuve faible ou parfois inexistant.

En synthèse : la vinflunine est la seule chimiothérapie ayant une autorisation de mise sur le marché en seconde ligne dans les carcinomes urothéliaux, reposant sur un essai de phase III randomisé. Cependant le paclitaxel ou le docetaxel sont le souvent utilisés en routine clinique.

8.2.2 Place de l'immunothérapie en seconde ligne

Le paysage thérapeutique de 2^e ligne a été bouleversé ces dernières années avec l'arrivée des immunothérapies de type check-point inhibiteurs. La première étude ayant conduit aux modifications de nos standards thérapeutiques a été l'étude KEYNOTE-045 évaluant le pembrolizumab en 2^e ligne thérapeutique [91]. Cette étude a inclus 570 patients atteints d'un CU de vessie métastatique en progression après sel de platine. 266 patients dont 74 ayant une expression de PD-L1 \geq 10% ont été randomisés dans le bras pembrolizumab (check-point inhibiteur anti-PD1) et 255 patients dont 90 ayant une expression de PD-L1 \geq 10% dans le bras standard de chimiothérapie (paclitaxel, vinflunine ou docétaxel). La durée médiane de suivi était de 14,1 mois. L'étude est positive avec une réduction du risque de décès de 27% (HR 0,73 ; IC95% 0,59-0,91 ; p=0,002) pour les patients inclus dans le bras pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie. La durée médiane de survie globale passe de 5.2 mois à 8 mois dans le groupe pembrolizumab pour les patients ayant une expression tumorale de PD-L1 \geq 10% (HR 0,57 IC95% 0,37-0,88 ; p=0,005). En intention de traiter, le bénéfice en survie n'était pas statistiquement significatif en cas d'expression faible de PD-L1 (score CPS<10%) (HR 0,80 IC95% 0,61-1,05). Le profil de tolérance était en faveur du bras pembrolizumab avec un taux de toxicité grade 3/4 et 5 de 15% versus 49,4% dans le bras chimiothérapie. Cependant un risque de décès précoce a été observé dans le bras pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie [91]. Cette surmortalité à l'introduction de l'immunothérapie pourrait être expliquée par un possible phénomène d'hyperprogression ou

liée au délai d'action de l'immunothérapie dans cette pathologie particulièrement agressive. Powles *et al.* ont réalisé une autre étude de phase III, randomisée, évaluant l'intérêt thérapeutique de l'atézolizumab (anti PD-L1) pour cette même population de patients. 467 patients ont été randomisés dans le bras atézolizumab et 464 patients dans le bras chimiothérapie. Une stratification selon l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales, des lymphocytes CD8 + et des cellules immunes du microenvironnement tumoral a été réalisée (<1%, entre 1 et 5%, >5%). La durée médiane de suivi était de 17,3 mois. Cette étude a été réalisée pour confirmer les résultats encourageants obtenus dans la phase II [92]. Pourtant, les résultats rapportés sont négatifs. En effet, les durées de survie sans progression (HR 1,1 IC95% 0,75-1,34) et de survie globale (HR 0,87 IC9% 0,63-1,21 ; p=0,41) n'étaient pas statistiquement différentes dans le bras atézolizumab par rapport au bras chimiothérapie. La durée médiane de survie globale était de 11,1 mois (IC95% 8,6-15,5) versus 10,6 mois (8,4–12,2) dans le bras atézolizumab et chimiothérapie [93]. L'essai est négatif, en raison d'une survie globale dans le bras standard plus élevée par rapport aux résultats obtenus dans les études précédentes. D'autres études de phase II ont étudié d'autres check-point inhibiteurs. L'essai de phase II CHECKMATE-275 étudiant le nivolumab (anti PD1) en deuxième ligne a montré un taux de réponse de 20,7% dont 7% de réponse complète. La survie globale était de 8,6 mois. Les patients ayant une expression de PD-L1 \geq 1% avait un bénéfice en survie plus important que le groupe PD-L1<1% (11,9 versus 6,0 mois) [94]. L'essai de phase II portant sur 191 patients traités par durvalumab (anti PD-L1) a montré un taux de réponse globale de 17,8% and 7 cas de réponse complète. La réponse était précoce, durable et observée quel que soit le statut de PD-L1. La survie globale était de 18,2 mois [95].

Le nivolumab et le durvalumab tout comme le pembrolizumab ont une AMM européenne ; cependant seul le pembrolizumab a obtenu le remboursement en France.

En synthèse : En France, le pembrolizumab est la seule molécule disponible en seconde ligne après échec d'un sel de platine indépendamment du statut PDL1. La surmortalité observée dans les essais cliniques à l'introduction de l'immunothérapie suggère que des critères de sélection des patients semblent nécessaires. Le statut PD-L1 ne semble pas suffisant pour définir le sous-groupe de patients éligibles à l'immunothérapie.

8.2.3 Place des thérapies ciblées : anti-FGFR et anti-angiogénique

Anti-FGFR

Les altérations au niveau des gènes FGFR et en particulier du gène FGFR3 (facteur de croissance des fibroblastes) sont des drivers oncogéniques dans le carcinome urothélial. Plusieurs études évaluant différents inhibiteurs de FGFR ont été menées ces dernières années et sont encore en cours. L'étude de phase II FIERCE 21 a évalué le vofatamab, un anticorps anti-FGFR3, en monothérapie ou en association au docétaxel auprès d'une population de 42 patients prétraités. Les auteurs ont montré un taux de contrôle de la maladie à 6 mois, respectivement de 21% et 27%. Une recherche des altérations du gène FGFR3 a été réalisée préalablement. A noter que le traitement semble être assez bien toléré avec approximativement 20% des patients qui présentaient des effets secondaires de tout grade principalement de l'asthénie, de la diarrhée, des anémies, une anorexie ou des syndromes fébriles [96]. L'essai de phase II du laboratoire pharmaceutique INCYTE évalue l'efficacité et la tolérance du pemigatinib (inhibiteur de FGFR1/2/3) dans une population de patients ayant une tumeur vésicale invasive métastatique ou localement avancée et porteurs d'une altération de la voie FGF/FGFR) (clinicaltrials.gov : NCT02872714). Les premiers résultats sont encourageants avec un taux de réponse de 25% (Annals of Oncology (2018) 29 suppl_8).

Loriot *et al.* ont montré dans un essai de phase II publié en 2019, un taux de réponse de 40% dont 3% de réponse complète chez 99 patients atteints d'une TVIM avec une altération de FGFR, traités par erdafitinib (inhibiteur de FGFR). Tous les patients étaient préalablement traités par chimiothérapie ou immunothérapie [97]. Suite à ces résultats encourageants, l'essai de phase III THOR est en cours de recrutement et compare l'efficacité de l'erdafitinib (inhibiteur de FGFR) versus pembrolizumab ou chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients atteints d'un CU métastatique et porteurs d'une altération génomique du gène FGFR (clinicaltrials.gov :NCT03390504).

Anti-angiogénique

De nombreux essais ont évalué la place des anti-angiogéniques dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux avec des résultats pour la plupart négatifs. La raison en est probablement le manque de biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles d'en bénéficier. Plusieurs essais sont encore en cours de parmi lesquels l'essai de phase II ARCARDIA qui évalue l'association cabozantinib et durvalumab (clinicaltrials.gov : NCT03824691). L'essai de phase III RANGE randomisant 530 patients en deux bras ; ramucirumab (anticorps anti-VEGFR2) et docétaxel versus placebo-docétaxel a montré un gain de survie sans progression de 1,3 mois en faveur du bras ramucirumab-docétaxel (4,1 versus 2,8 mois ; $p=0,0002$) sans impact sur la survie globale (9,4 versus 7,9 ; $p=0,25$). A noter, 3% de décès toxique dans le bras ramucirumab-docétaxel [98].

En synthèse : les thérapies ciblées actuellement en cours de développement semblent être une option thérapeutique intéressante pour les patients en progression après sel de platine ou immunothérapie. La recherche de cible thérapeutique est un espoir pour les patients avec un carcinome urothélial métastatique en progression.

8.2.4 Place des drug-conjugates

Le pronostic des patients ayant un CU de vessie métastatique résistant aux sels de platine est très défavorable. De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'efficacité de nouvelles molécules en particulier les drug conjugates (ADC). Parmi les ADC les plus prometteurs citons l'enfortumab vedotin un anticorps anti-nectine 4 conjugué à un agent cytotoxique. L'essai de phase III EV-301 qui compare l'efficacité de l'enfortumab vedotin à la chimiothérapie par vinflunine (clinicaltrials.gov :NCT03474107) vient de terminer ses inclusions et les résultats sont en attente pour 2020. D'autres essais vont démarrer en 1^e ligne en association avec l'immunothérapie.

L'IMMU-132 ou Sacituzumab govitecan est un anticorps dirigé contre TROP-2 et conjugué au métabolite actif de l'irinotécan. TROP-2 est un antigène de surface des cellules épithéliales exprimé dans les carcinomes urothéliaux. Les premières données issues des phases I/II sont encourageantes avec un taux de réponse de 31%, une durée médiane de réponse de 12,6 mois et une durée médiane de survie globale de 18,9 mois chez 45 patients avec une tumeur vésicale métastatique [99].

La surexpression de HER2 a été décrite dans les carcinomes urothéliaux, ce qui a amené à réaliser des essais étudiant historiquement des anti-HER2 classiques (trastuzumab, lapatinib, neratinib, pertuzumab) avec des résultats décevants. Mais l'espoir renaît avec l'arrivée des ADC dirigés contre HER2. La première étude présentée à l'ASCO 2019 portant sur 43 patients lourdement prétraités a montré un taux de réponse objective de 60% avec un profil de tolérance satisfaisant. La médiane de PFS était de 7,8 mois [100]. Un essai de phase II étudiant l'association d'un drug conjugate anti-HER2 (trastuzumab-deruxtecan) et du nivolumab chez les patients porteurs d'une surexpression de HER2 est actuellement en cours (clinicaltrials.gov : NCT03523572).

En synthèse : compte tenu du pronostic extrêmement péjoratif des patients en progression après sel de platine, une inclusion dans les essais cliniques est conseillée afin de permettre l'accès à l'immunothérapie et/ou aux thérapies ciblées

	Phase	Molécule	Population	Référence
	Phase I/II	Durvalumab	Réfractaire aux sels de platine	Massard et al.[101]
Checkmate-275	Phase II	Nivolumab	Réfractaire aux sels de platine	Siefker-Radtke et al.
JAVELIN	Phase IB	Avelumab	Réfractaire aux sels de platine	
KEYNOTE-045	Phase III	Pembrolizumab	Réfractaire aux sels de platine	Bellmunt et al.[91]
IMVIGOR 211	Phase III	Atézolizumab	Réfractaire aux sels de platine	Powles et al.[93]
IMVIGOR 110	Phase II	Atézolizumab	Réfractaire aux sels de platine	Hoffman-Censits et al.
FIERCE 21	Phase II	Vofatamab ± Docétaxel	Porteur d'une altération de FGFR3	Necchi et al.[96]
INCYTE	Phase II	Pemigatinib	Porteur d'une altération de FGFR	Clinicaltrials.gov : NCT02872714
	Phase II	Erdafitinib	Porteur d'une altération de FGFR	Loriot et al.[97]
THOR	Phase III	Erdafitinib vs Standard of care	Porteur d'une altération de FGFR	Clinicaltrials.gov :NCT03390504
ARCADIA	Phase II	Cabozantinib + Durvalumab	Réfractaire aux sels de platine	Clinicaltrials.gov : NCT03824691
RANGE	Phase II	Ramucirumab ± Docétaxel	Réfractaire aux sels de platine	Petrylak et al.[98]
EV-301	Phase III	Enfortumab-vedotin vs Vinflunine	Réfractaire aux sels de platine	Clinicaltrials.gov : NCT03474107
IMMU-132	Phase I/II	Sacituzumab-govitécan	Réfractaire aux sels de platine	Tagawa et al.[99]
	Phase I/II	Trastuzumab-deruxtecan	Porteur d'une surexpression de HER2	Sheng et al.[100]
	Phase II	Trastuzumab-deruxtecan + Nivolumab	Porteur d'une surexpression de HER2	Clinicaltrials.gov : NCT03523572

Tableau 6. Nouvelles molécules en 2e ligne ou plus et essais cliniques en cours

Pour conclure, les récentes guidelines publiées en décembre 2019 par l'European Society for Medical Oncology (ESMO) définissent la chimiothérapie à base de cisplatine comme le traitement de référence en première ligne pour les patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique. Le protocole cisplatine-gemcitabine est le plus largement utilisé en pratique courante. Néanmoins, le schéma MVAC dose dense avec usage de facteurs de croissance granulocytaire et le triplet cisplatine-gemcitabine-paclitaxel sont des alternatives thérapeutiques validées. Les récents résultats de l'essai IMVIGOR 130 sont encourageants, cependant les données de survie globale sont nécessaires pour valider l'association chimiothérapie-atézolizumab comme nouveau standard en première ligne.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée. Le schéma carboplatine-gemcitabine est le plus fréquemment utilisé. Les critères d'inéligibilité au cisplatine ont été décrits par Galsky *et al.* en 2011. Le schéma cisplatine fractionnée-gemcitabine peut-être une alternative thérapeutique pour les patients ayant un état général conservé (PS entre 0 et 1) et une clairance de la créatinine entre 50 et 60ml/min. Six cycles de chimiothérapie sont recommandés ; cependant en cas de toxicité il est indiqué de réduire le nombre de cycle.

Le pembrolizumab et l'atézolizumab sont des options raisonnables pour les patients inéligibles au cisplatine et ayant une expression positive de PD-L1. L'Agence Européenne de Médecine recommande d'utiliser les biomarqueurs SP142 (atézolizumab) et 22C3 (pembrolizumab) afin de sélectionner la molécule la plus adaptée pour le patient.

Aucun consensus n'a été validé quant à l'usage de check-point inhibiteurs pour les patients ayant une expression négative de PD-L1.

1e ligne	Traitement de référence
Eligible au cisplatine	Chimiothérapie à base de cisplatine (IA)
Ineligible au cisplatine	Carboplatine-gemcitabine (IIB), Atézolizumab (IIIB) ou Pembrolizumab (IIIB) si PD-L1+
2e ligne et plus	
Réfractaire aux sels de platine	Check-point inhibiteur (IA), Chimiothérapie
Réfractaire aux sels de platine et avec une altération de FGFR	Check-point inhibiteur (IA), Erdafatinib (IIIB), Chimiothérapie
Rechute à plus d'un 1 an après la chimiothérapie de 1e ligne	Check-point inhibiteur (IA), Chimiothérapie
Réfractaire au CPI et naïf de chimiothérapie	Chimiothérapie à base de sels de platine (IVB)
Réfractaire à la chimiothérapie à base de sels de platine et aux CPI	Enfortumab vedotin (IIIB), Erdafatinib en cas FGFR muté (IIIB), Chimiothérapie (IIB)

Tableau 7 Recommandations ESMO 2019

II. Article

Les carcinomes urothéliaux sont des tumeurs de mauvais pronostic au stade métastatique. Le traitement de référence en première ligne est une chimiothérapie à base de cisplatine. Les protocoles cisplatine-gemcitabine et MVAC dose dense sont recommandés dans les récentes guidelines de l'ESMO. Cependant, selon la définition de Galsky 30 à 50% des patients sont inéligibles au cisplatine. Peu d'études se sont intéressées à l'usage de ces critères en pratique courante pour décider de la chimiothérapie et leur impact sur la survie des patients.

Durant ces dernières années, l'arsenal thérapeutique des carcinomes urothéliaux a été bouleversé, notamment avec l'arrivée de l'immunothérapie. Le pembrolizumab et l'atézolizumab ont été validés par l'Agence Européenne de Médecine en première ligne pour les carcinomes urothéliaux métastatiques inéligibles au cisplatine avec une expression positive PD-L1. Les récents résultats de l'étude IMVIGOR-130 ont montré un bénéfice en survie sans progression de l'association chimiothérapie-atézolizumab par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne dans les carcinomes urothéliaux métastatiques. Les données de survie globale et les résultats d'autres essais de phase III sont nécessaires pour valider l'association chimiothérapie-immunothérapie comme le nouveau standard en première ligne métastatique. La distinction entre les patients éligibles et inéligibles au cisplatine demeure d'actualité. L'objectif de ce travail de thèse était de décrire la prise en charge des patients suivis pour un carcinome urothélial métastatique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre janvier 2008 et 2018, afin de la comparer aux recommandations de l'ESMO 2019 et de décrire l'impact des critères de Galsky sur le choix de la chimiothérapie en première ligne. De plus, nous avons recherché d'éventuels facteurs pronostiques influençant la survie des patients.

Are we optimally treating our patients with a metastatic urothelial carcinoma? The prominent role of gemcitabine-dose intensity and cisplatin-based chemotherapy

Abstract

Introduction

Patients with a metastatic urothelial carcinoma have a poor prognosis. Cisplatin-based chemotherapy remains a standard first-line treatment in advanced or metastatic urothelial carcinoma. In 2011, Galsky *et al.* described a consensus definition in order to identify a cisplatin-eligible and a cisplatin-ineligible population. Over the last decade, the treatment guidelines evolved based on this definition. The query whether the treatments in routine practice take into account this definition and are in accordance with the treatment recommendations remains unanswered. This question is of particular interest regarding the recent results from the first-line trial IMVIGOR-130 assessing immunotherapy agent in combination with chemotherapy. In the present retrospective study, we aimed to describe the care of urothelial carcinoma in the real-life setting in a single-institution over the last decade to identify the adherence to Galsky definition and to therapeutic guidelines.

Material and methods

We retrospectively reviewed medical records of all patients with a metastatic urothelial carcinoma treated at the University Hospital of Strasbourg between January 2008 and 2018. We assessed therapeutic schedules, survival data, and prognostic factors in a real-life setting.

Results

A total of 128 patients were retrospectively analyzed. Twenty-eight (22%) patients had no specific therapy. The main reasons were a bad performance status and an advanced age. Finally 100 patients (78%) received a first-line chemotherapy whereas only 54 (42%) patients received a second-line therapy. Based on Galsky definition, 36% (N=20) of the patients were

not treated according to cisplatin-eligibility definition. Indeed, 8 (23%) cisplatin-eligible patients received a non-cisplatin-based chemotherapy and 14 (25%) cisplatin-ineligible patients were treated with cisplatin. Moreover, the non-use of cisplatin-based chemotherapy and a low gemcitabine dose-intensity were two factors correlated with a poor prognosis.

Conclusion

The choice of the best first-line chemotherapy is essential due to the poor prognosis of metastatic UC. In routine practice, a third of the patients were not treated according to Galsky cisplatin-eligibility definition. Further studies could be of interest to revise this definition regarding real-life metastatic UC population. In the era of immunotherapy, the cisplatin-use seems to be crucial regarding IMVIGOR-130 data. Maintaining high gemcitabine dose intensity seems to be of special interest to improve cisplatin-ineligible patient's survival. Finally, further efforts are needed to better integrate the Galsky definition in routine practice.

Keywords: cisplatin, Galsky cisplatin-eligibility definition, gemcitabine, real-life, urothelial carcinoma

Introduction

Urothelial carcinoma (UC) is the second cause of urinary tract cancer worldwide, with an estimated 549,393 new cases and 119,922 death cases around the world in 2018 [1]. Advanced or metastatic UC is still of poor prognosis as the median overall survival (OS) time without treatment don't exceed 3 to 6 months [2]. In first-line metastatic disease, cisplatin-based chemotherapy regimen remains the standard of care [3]. Dose-dense methotrexate-vinblastine-adriamycine-cisplatin (DD MVAC) and cisplatin-gemcitabine (GC) are recommended by ASCO and ESMO guidelines [4,5]. Median OS time was 15.2 months for patients treated with these chemotherapy regimen [6]. However, in routine practice, 30% to 50% of metastatic MIBC patients are cisplatin-ineligibles [7]. In 2011, Galsky *et al.* published a consensus definition of cisplatin-ineligible patients, based on least one of the following criteria: Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 2 or Karnofsky PS of 60-70%, creatinine clearance less than 60ml/min, Common Terminology Criteria of Adverse Events version 4 (CTCAE4) grade 2 or above audiometric hearing loss, CTCAE4 grade 2 or above peripheral neuropathy, New York Heart Association class III heart failure [7]. However, the question whether those criteria are used in routine practice to guide first-line treatments was poorly addressed. The adherence to recommendations and the impact on survival remains unanswered.

Over the last years the therapeutic landscape in metastatic UC changed a lot with the arrival of new drugs such as immunotherapy agents. However, the distinction between cisplatin-eligible and ineligible patients in first-line setting remains essential. In 2020, the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration approved pembrolizumab and atezolizumab in first-line setting for cisplatin-ineligible patients with a PD-L1 positive tumor [9–11]. For cisplatin-eligible patients, cisplatin-based chemotherapy remains standard of care. The recent results of the phase III IMVIGOR-130 trial demonstrated a statistically significant

progression-free survival (PFS) benefit for patients treated with atezolizumab-chemotherapy combination versus chemotherapy alone (8.3 versus 6.3 months, respectively; $p=0.007$). However, the difference seems not to be clinically meaningful and further phase III studies are needed to change first-line guidelines [9].

Patients from clinical trials are different from routine practice patients; hence, the impact of Galsky's criteria remains unknown.

In the present retrospective study, we aimed to describe the care of urothelial carcinoma in the real-life setting in a single-institution over the last decade in order to identify the adherence to Galsky definition and the impact on survival. Potential prognosis factor influencing patients outcome were also studied.

Material and methods

We retrospectively included all patients treated for urinary tract cancer in the University Hospital of Strasbourg (France), between January 2008 and 2018. All patients with a diagnosis of metastatic UC according to 2016 WHO classification, were included. We recorded the following variables at initial and at metastatic disease diagnosis, respectively: age, weight and performance status (PS). Other variables of interest were medical history including cardio-vascular comorbidities (hypertension, diabetes, and dyslipidemia), tobacco smoking. Primary tumor, metastasis location, histological subtype and histological grade were also gathered. The management strategy for each patient was retrospectively assessed: chemotherapy agents, doses, toxicities, reasons of treatment discontinuation and date of progression for each line of treatment. Cumulative-gemcitabine-dose (mg/m^2) in the first and second-line was analyzed and its impact on survival. Gemcitabine-dose reduction was defined as the difference between recommended-dose and patient received-dose. Overall response rate was defined as stable-disease, partial or complete regression. Progression-free survival time

was defined as the time from the metastatic disease diagnosis to disease progression or death from any cause. The overall survival time was defined as the time from the metastatic disease diagnosis to the date of the death or last news.

Statistical analysis

Quantitative variables are presented with their mean and standard deviations and compared between dialysis modality groups with the T Student test, when appropriate, plus the Shapiro-Wilk test or the Wilcoxon's rank test in case of non-Gaussian variable distribution. Qualitative variables are described by their absolute numbers and percentages and subsequently compared using Pearson's χ^2 test or Exact Fisher test. For multivariate analysis, we used a log-linear model with an adjustment for covariates with $p < 0.2$ in univariate analysis or clinically pertinent to estimate OR and their 95% confidence interval. Survival was analyzed owing to Kaplan-Meier survival curves and the log-rank test. Differences were considered significant if the corresponding p-value was < 0.05 . The statistical analysis was performed using the R software (v3.5.1) (open source, The R Foundation @ [<http://www.r-project.org>]).

Results

Study population: Baseline clinical characteristics

We identified a total of 128 metastatic UC patients treated at the University Hospital of Strasbourg between January 2008 and 2018. The median age was 69 years. The ratio men/women was 5:1. Main clinical characteristics are presented in Table 1. Among all patients, 28 patients (22%) didn't receive any specific therapy and best support care was the treatment of choice. These patients were statistically older (median age 73 years; $p=0.0006$) and had a poorer performance status ($p=0.0011$) compared to those who received chemotherapy. This population was excluded from further analyses.

Treatment characteristics (Table 2 and 3)

One hundred patients (78% of the whole study population) underwent first-line chemotherapy regimen that was mainly based on cisplatin (42%, N=41) and carboplatin (45%, N=45) as a single agent or in association. Overall response rate after 4 to 6 cycles of treatment was 27% and first-line therapy was discontinued for toxicity and progression in 21% and 40% of cases, respectively.

Among the 100 patients who received a first-line chemotherapy regimen, 54 patients (54%) received a second-line chemotherapy based on cisplatin (9%), carboplatin (17%) and taxane (44%), as a single agent or in association. Among the 54 patients, the overall response rate was 20% (N=11) and second-line therapy was discontinued for toxicity and progression in 2% and 70% of cases, respectively.

Thirty-five patients (27%) had a third-line treatment mainly based on paclitaxel (49%) and docetaxel (3%) as a single agent or in association with gemcitabine. 83% of the patients stopped treatment due to progression. No patients had a response under treatment.

Adherence to Galsky definition

Regarding the Galsky criteria, 35 and 56 patients were considered as cisplatin-eligible and ineligible, respectively. Data were not available for 9 patients. The reasons to consider patients as cisplatin-ineligible (N=56) were a PS \geq 2 for 28 patients (50%), an impaired renal function for 18 patients (32%) and both for 10 patients (18%). No patient was considered as cisplatin ineligible based on neuropathy or ear loss impairment.

Appropriate treatment recommendations

We investigated the accordance between treatment guidelines and real-life practice. A third of the patients were not treated according the recommendations. Forty patients (40%) were not

treated with cisplatin-based chemotherapy despite cisplatin-eligible criteria. Among the various reasons advocated by physicians to explain the deviation from guidelines were an advanced age over 75 years (N=5, 36%) and a previous exposure to cisplatin-based chemotherapy in adjuvant or neo-adjuvant setting (N=6, 43%). Nineteen patients (45%) were treated with cisplatin-based chemotherapy despite cisplatin-ineligible criteria. The reasons to explain the deviation from guidelines were a renal impairment with a creatinine clearance between 45 and 59ml/min (N=4, 20%) or a PS of 2 (N= 14, 74%).

Chemotherapy regimen and patients' outcome

We tried to investigate whether the dose of chemotherapy influenced patient outcomes. We assessed dose intensity for each chemotherapy regimen administered in first-line setting. No dose reduction was identified for patients treated with DD MVAC. However, a dose reduction occurred for 39% and 61% of patients treated with cisplatin-gemcitabine and carboplatin-gemcitabine, respectively. Overall survival (14.4 versus 10.3 months, $p=0.04$) and PFS (7.1 versus 5.1 months, $p=0.004$) were statistically higher in patients receiving more than 75% of the recommended-dose of gemcitabine compared to those who did not (Figure 4, 5). The thrombocytopenia was the most common reason to reduce dose of gemcitabine.

Survival data

The median overall survival (OS) time for the whole population (N=128) was 11.7 months (IC95% 8.44-14.13 months) (Figure 1). Overall survival was statistically longer in patients receiving chemotherapy than those who did not (12.4 versus 3.5 months, $p<0.0001$). Overall survival was statistically superior in patients receiving cisplatin versus non-cisplatin-based (13.24 versus 7.52 months, $p=0.007$) (Figure 2). Median progression-free survival for first (PFS1) and second line (PFS2) were 5.3 (IC95% 4.6-6.8) and 3.2 months (IC95% 1.45-4.9), respectively (Figure 3a, 3b).

We studied the survival outcomes and the overall response rate in cisplatin-eligible population (N=35). The median OS was not statistically different between the patients receiving cisplatin-based and non-cisplatin-based chemotherapy (15.3 versus 14.2 months, $p=0.17$). The median PFS1 was also not statistically different between both groups (5.2 versus 7.2 months, $p=0.69$). Overall response rate was also similar for patients treated with cisplatin-based and those who did not (33% versus 35%).

Prognosis factors

In order to identify prognosis factors we performed a univariate and multivariate analysis. In univariate analysis, we identified five prognosis factors influencing survival: young age (< 70 years) ($p<0.0001$), cisplatin-based chemotherapy regimen ($p=0.01$) and performance status ≤ 1 ($p<0.0001$) were associated with an improved survival. Weight loss at the time of the metastatic diagnosis ($p=0.002$) and cardio-vascular comorbidities ($p=0.04$) were associated with a poor prognosis. By performing a multivariate analysis with the aforementioned variables, the only remaining prognosis factor was cisplatin-based chemotherapy (OR 1.91 IC95% 1.17-3.12, $p=0.01$) (Table 4).

Discussion

Urothelial carcinoma remains of poor prognosis despite landmark advances that have been made over the last years. Treatment guidelines are based on survival and toxicity data coming from large randomized clinical trials. However those trials include a selected population. The question whether those results are applicable in routine practice remains unanswered.

In our study, one third of patients (N=28) didn't receive any specific treatment in the first-line metastatic setting. These patients were significantly older ($p=0.0006$) with a poorer performance status ($p=0.0011$) than those who underwent chemotherapy. Similar results have been previously reported by Klapheke *et al.* in a large retrospective study including 3667

metastatic UC. Indeed, 54% of the patients had no specific therapy. These patients were significantly aged over 80 years ($p < 0.0001$), women ($p < 0.0001$) and with low socio-economic status ($p = 0.0156$) [12]. These results suggest that elderly patients are often under-treated in routine practice. These patients are under-represented in clinical trials [13].

Regarding the aggressiveness of metastatic UC, the choice of the first-line chemotherapy regimen is crucial. In our study, carboplatin-gemcitabine chemotherapy (45%) was the most common regimen used. Discordant results have been reported in the literature. Indeed, in a retrospective study, Simeone *et al.* reported similar results; indeed, 35% of the patients were treated with carboplatin-gemcitabine as first-line while 27% received cisplatin-based chemotherapy [14]. The recent results of the phase III IMVigor130 demonstrated a low PFS improvement of only two months when comparing the combination of chemotherapy-immunotherapy versus chemotherapy alone for untreated patients with an advanced UC. The greater use of carboplatin-gemcitabine while cisplatin-based chemotherapy remains the standard of care, could explain this result; indeed two thirds of the patients received carboplatin-based chemotherapy [9]. In contrary, in a retrospective cohort including 145 patients, 63% of the patients received cisplatin-based chemotherapy [14]. The main reason was a younger population compared to our studied population (62 versus 69 years).

Furthermore, few trials studied the percentage of patients who experienced a disease-progression after first-line treatment and who received a second-line and a third-line therapy. Interestingly, in our study among the 100 patients treated with a first-line chemotherapy, only 54% and 35% of these patients received a second-line and a third-line treatment, respectively. Niegish *et al.* reported similar results in a study on 435 metastatic UC. Overall only 29% of the patients had a second-line therapy [15]. With the arrival of new agents as check-point inhibitors (CPI), tyrosine-kinase inhibitors and drug-conjugates, the number of patients receiving a second-line or more will probably increase in the future. These

results highlight the importance to choose the best therapeutic strategy to treat the patients with a metastatic UC.

In clinical trials, Galsky cisplatin-eligibility definition is used to choose the chemotherapy regimen. However, the question whether this definition is used in routine practice is understated. In our study, one third of the patients were not treated in accordance with the Galsky's criteria. Indeed, 40% of the cisplatin-eligible patients received non-cisplatin based chemotherapy and 45% of the cisplatin-ineligible patients underwent cisplatin-based chemotherapy. Bamias *et al.* reported similar results in a retrospective study including 1734 metastatic UC. Indeed, about 26% of patients who did not receive cisplatin were eligible for this agent. Advanced age and comorbidities were the most frequent reasons for not administering cisplatin to patients who were otherwise eligible. Moreover, 176 patients (39%) who received cisplatin had at least one criterion for ineligibility [16]. These results raised the question of the applicability of the Galsky cisplatin-eligibility criteria in routine practice.

Moreover, in our study, the median overall survival time for all patients was 11.7 months (IC95% 8.44-14.13). Median OS times were 3.5 and 12.6 months for untreated patients and those who received chemotherapy ($p < 0.0001$). These results are in agreement with the literature data. Indeed, the median OS time was between 3 to 6 months for patients receiving best support care and 19 months for those treated with cisplatin-based chemotherapy [2,3,17,18].

Furthermore, we reported that cisplatin-based chemotherapy was associated with a longer survival compared to others regimen (13.24 versus 7.52 months, $p = 0.007$). In a prospective trial, Dogliotti *et al.* found also a longer OS in patients receiving cisplatin-gemcitabine than those treated with carboplatin-gemcitabine (12.8 versus 9.8 months, $p = \text{NA}$) [19]. Bellmunt *et al.* also reported a significantly longer disease-related survival in patients treated with

cisplatin-based chemotherapy than those receiving carboplatin-based (16 versus 9 months, $p=0.03$) [20]. In opposite, in a phase III trial, Dreicer *et al.* reported no significant difference on survival between cisplatin and carboplatin-based chemotherapy for 85 metastatic UC (15.4 versus 13.8 months, $p=0.65$) [21]. In view of these results, cisplatin-based chemotherapy seems to be the major prognosis factor in metastatic UC. Indeed, in our multivariate analysis, the only significant prognosis factor was cisplatin-based chemotherapy (HR 1.91 IC95% 1.17-3.12, $p=0.01$). Robinson *et al.* (HR 1.53 IC95% 1.19-1.98, $p<0.001$) and Locke *et al.* (HR 1.86 IC95% 1.3-3.06, $p=0.015$) reported similar results [14, 22]; while Bajorin *et al.* also identified Karnofsky performance status and visceral metastasis (bone, liver, and lung) as prognosis factors [8].

Moreover, in the metastatic UC management, gemcitabine is usually combined with cisplatin or carboplatin. However, due to thrombocytopenia, gemcitabine-dose is well oftentimes reduced [19]. In our study, a dose reduction was performed in 39% and 61% of the patients receiving cisplatin and carboplatin-based chemotherapy, respectively. We reported for the first time an impact on survival of the gemcitabine-dose reduction. In our study, OS (14.4 versus 10.3 months, $p=0.04$) and PFS1 (7.1 versus 5.1 months, $p=0.004$) were significantly longer in patients receiving more than 75% of the recommended-dose than those treated with less. Median treatment courses were similar between the two groups. However, in the literature, no study evaluated the survival impact of gemcitabine-dose in metastatic UC.

Despite its retrospective nature, our real-life study suggested that cisplatin-eligibility criteria and recommended-dose of chemotherapy should be applied to improve prognosis of the patients.

Conclusion

In our real-life study, only 42% of the patients were treated with cisplatin-based while it is the standard of care in the metastatic setting of UC. Therefore, through our real-world data, we demonstrated that in one third of patients, the therapeutic management was not in accordance with the Galsky cisplatin-eligibility definition. Moreover, we reported for the first time that the first-line gemcitabine-dose has an impact on survival. Indeed, cisplatin non-use and gemcitabine-dose reduction were significantly two poor prognosis factors. Finally, further efforts are needed to better integrate the Galsky definition in routine practice in real-life setting as well as in clinical trial to improve prognosis of the patients.

Table 1 Patients and tumors characteristics (n=128)

Characteristic	Value (n, %)
Gender	
<i>Men</i>	108 (84)
<i>Women</i>	20 (16)
Median age at metastatic diagnosis (years)	69
Median performance status at metastatic diagnosis	1
Cardio-vascular comorbidities	114 (89)
Hypertension	69 (54)
Diabetes	19 (15)
Tobacco smoking	82 (64)
Dyslipidemia	36 (28)
Primary localization	
<i>Bladder</i>	96 (75)
<i>Upper tract</i>	11 (9)
<i>NA</i>	21 (16)
Histological grade	
<i>Low grade</i>	13 (10)
<i>High grade</i>	106 (83)
<i>NA</i>	9 (7)
Liver metastasis	38 (30)
Bone metastasis	52 (41)
Lung metastasis	38 (30)

Table 2 Treatment schedules in neo-adjuvant, adjuvant and metastatic setting for urothelial carcinoma (n=128)

Characteristic	Value (n, %)
Neoadjuvant chemotherapy	14 (11)
Adjuvant chemotherapy	28 (22)
Cisplatin-based chemotherapy at metastatic disease	42 (33)
Cisplatin-based chemotherapy from initial diagnosis	69 (54)
Patients cisplatin eligible	35 (27)
Patients cisplatin ineligible	56 (44)
<i>PS ≥ 2</i>	28 (22)
<i>Renal impairment</i>	18 (14)
<i>PS ≥ 2 and renal impairment</i>	10 (8)
No specific therapy	28 (22)
First line of chemotherapy	100 (78)
Second line of chemotherapy	54 (42)
Third line of chemotherapy	35 (27)

Table 3 Flow chart of treatment schedules

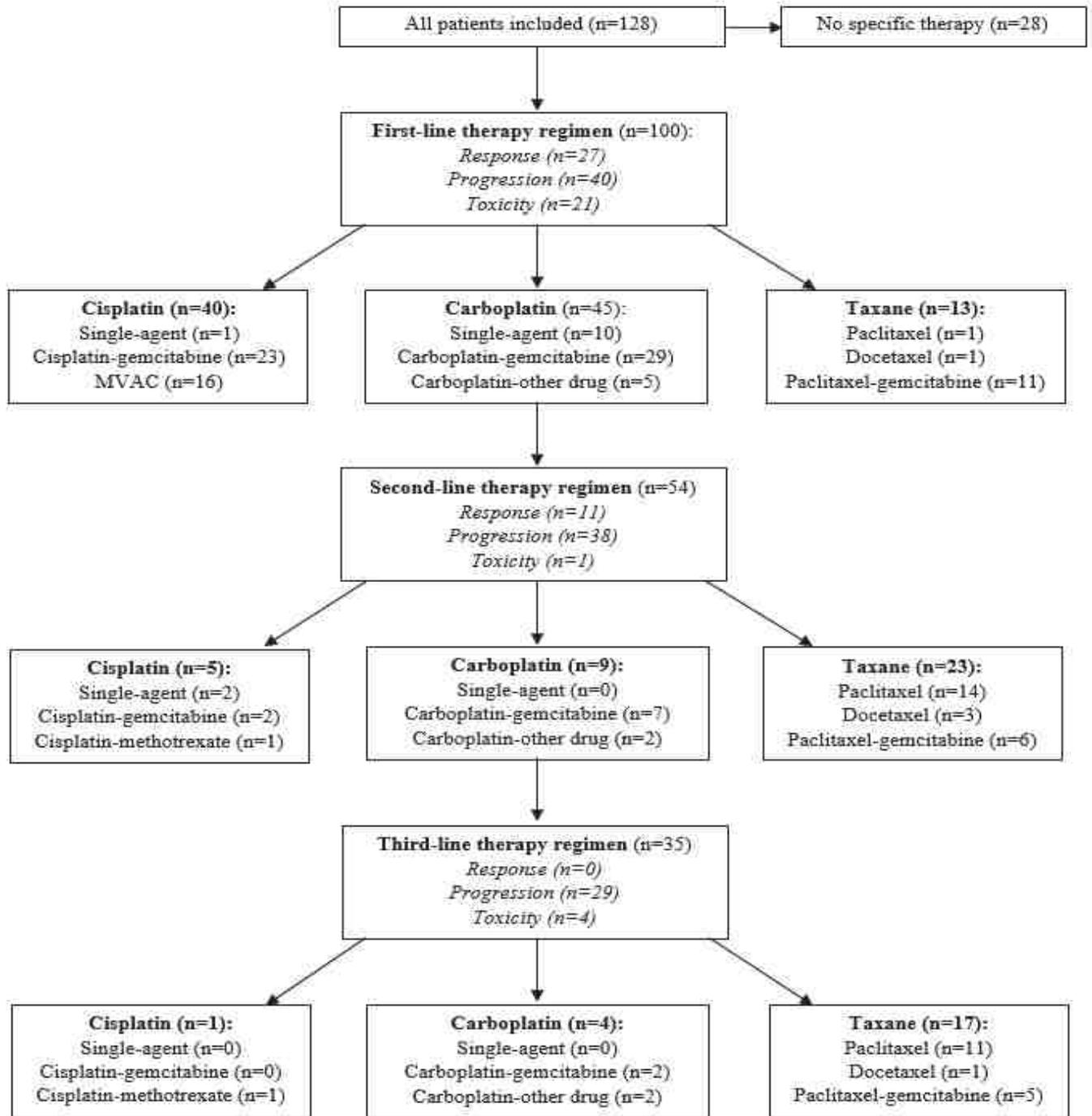


Table 4 Overall survival prognostic factors according to univariate and multivariate analysis.

	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	p	Odds Ratio	IC95%	p
<i>Age</i>	< 0.0001			
<i>Chemotherapy based on cisplatin</i>	0.01	1.91	1.17-3.12	0.01
<i>Performance status</i>	< 0.0001			
<i>Weight loss</i>	0.002			
<i>Cardio-vascular comorbidities</i>	0.04			
<i>Liver metastasis</i>	0.54			
<i>Lung metastasis</i>	0.47			

Figure 1 Overall survival for all patients (n=128). Median: 11.7 months (IC95% 8.44-14.13)

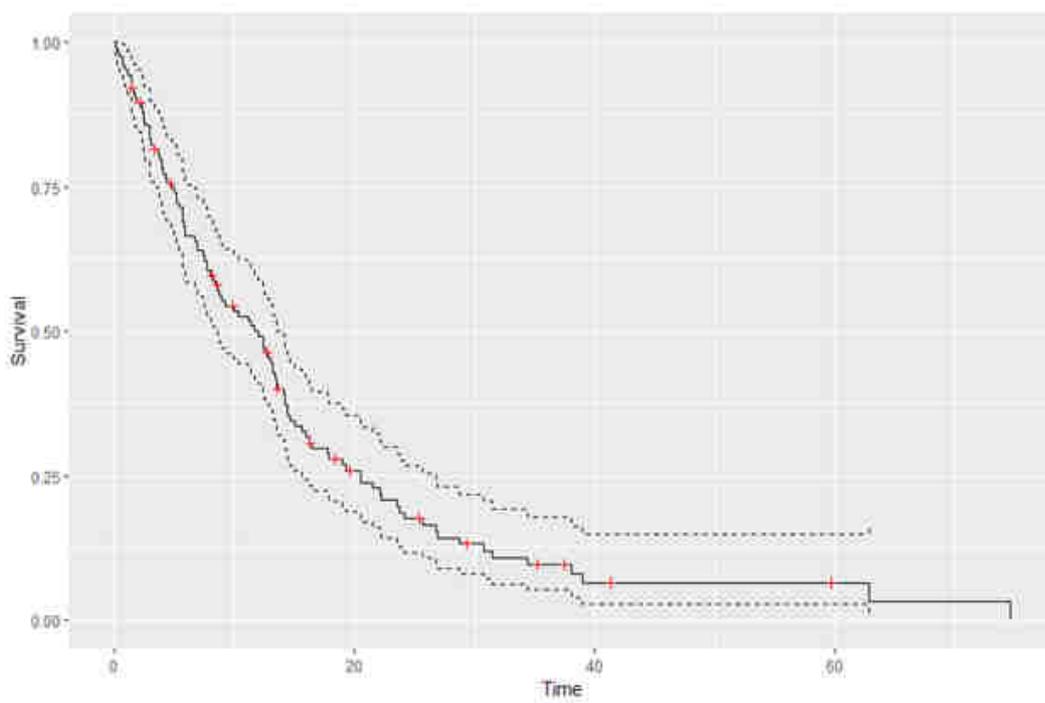


Figure 2 Overall survival curve according to cisplatin (red) versus non-cisplatin-based (blue). Median: 13.24 (IC95% 11.7 20.5) versus 7.52 months (IC95% 5.72-14.1), p=0.007

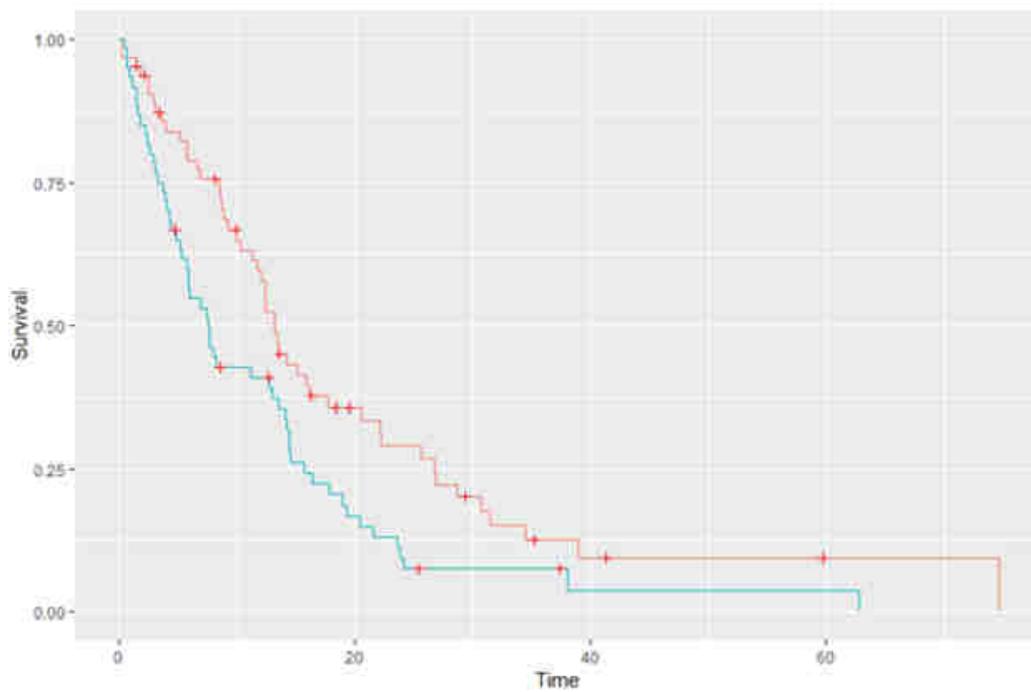


Figure 3a Progression-free survival in first-line therapy. Median: 5.3 months (IC95% 4.6-6.8)

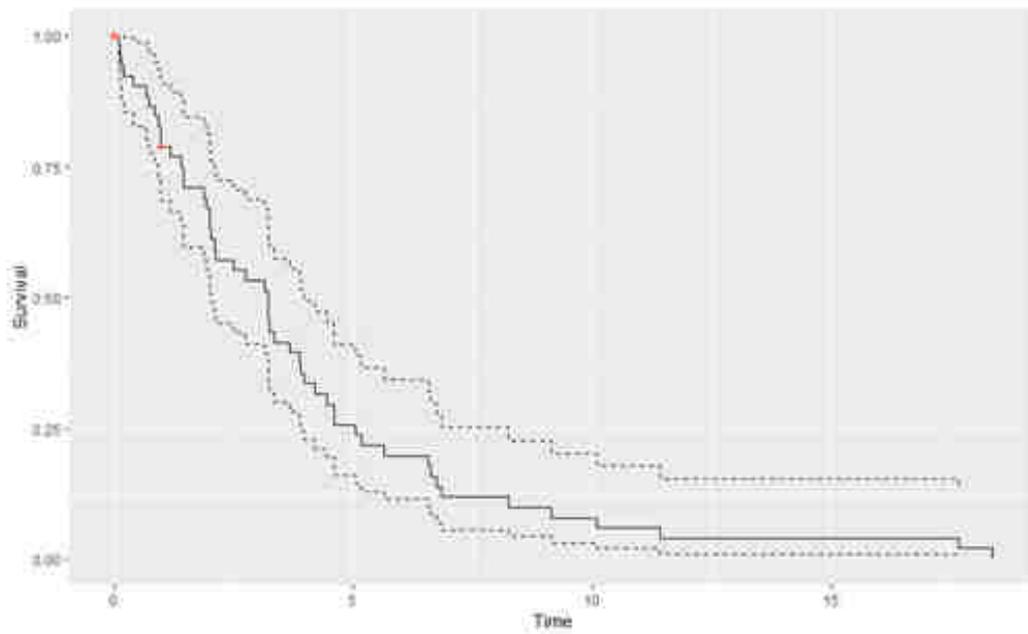


Figure 3b Progression-free survival from start of second line. Median: 3.2 months (IC95% 1.45 4.9)

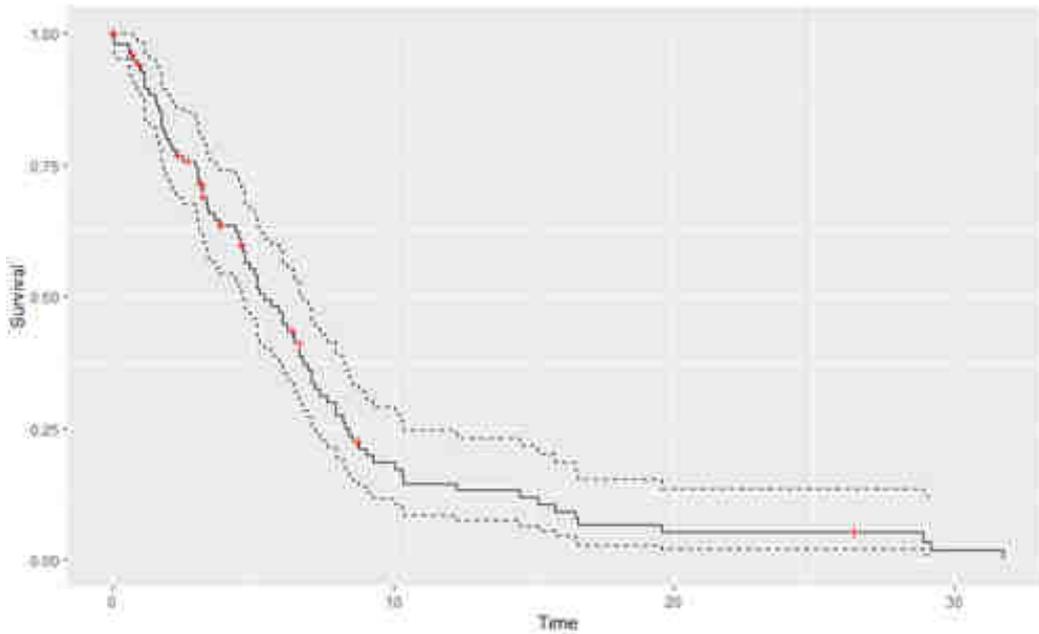


Figure 4. Overall survival according to $\geq 75\%$ of gemcitabine recommended-dose (blue) versus $< 75\%$ (red) in first-line. Median: 14.4 versus 10.3 months, $p=0.04$

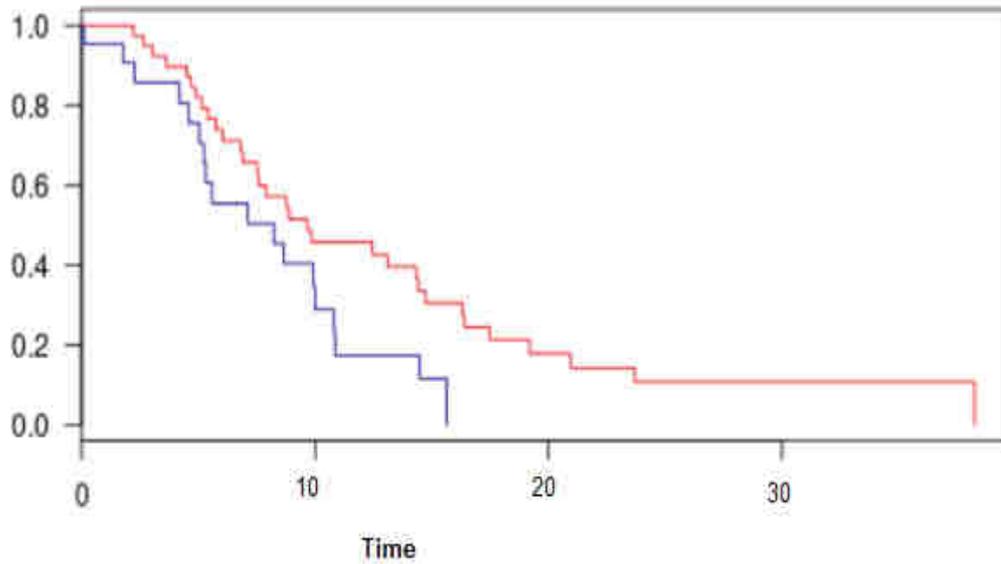
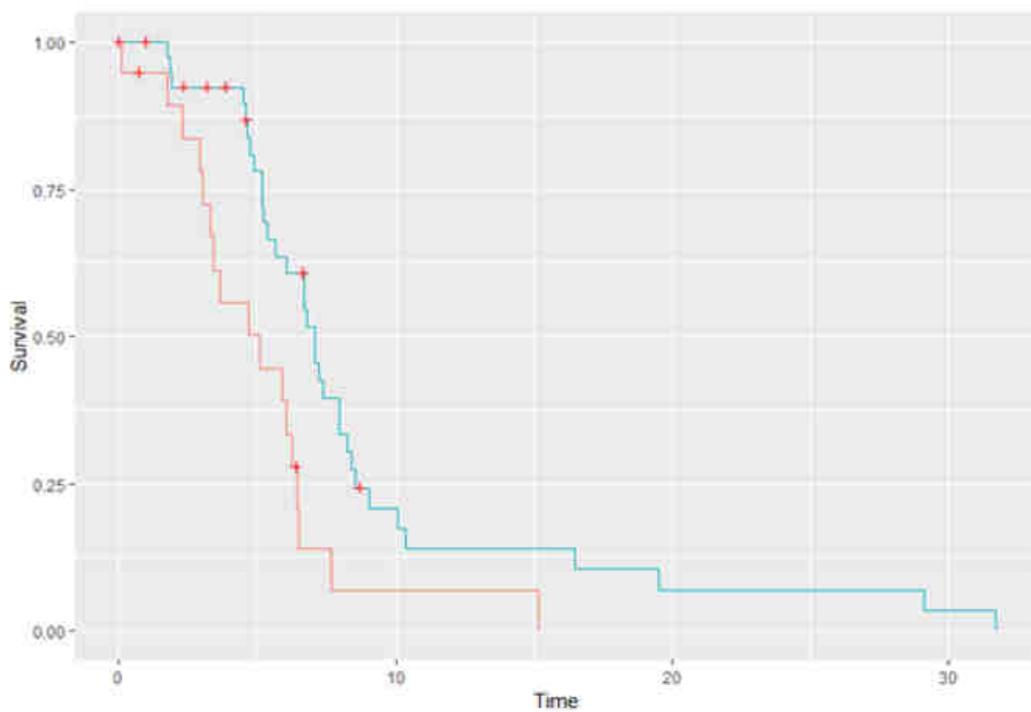


Figure 5. Progression-free survival according to $\geq 75\%$ of gemcitabine recommended-dose (blue) versus $< 75\%$ (red) in second-line. Median: 7.06 (IC95% 5.65-8.41) versus 5.06 months (IC95% 3.32-6.47), $p=0.004$



References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, et al. 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). *Annals of Oncology* 2013;24:1011–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds583>.
- [3] Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1066–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
- [4] Pichler R, Horninger W, Heidegger I. ASCO 2018: highlights of urothelial cancer and prostate cancer. *Memo* 2018;11:284–90. <https://doi.org/10.1007/s12254-018-0422-0>.
- [5] Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, Reijke TMD, Santis MD, et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. *Annals of Oncology* 2019:mdz296. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296>.
- [6] Santis MD, Kaiser Franz Josef-Spital, Center for Oncology and Hematology; Ludwig Boltzmann–Institute for Applied Cancer Research (LBI–ACR); Applied Cancer Research–Institute for Translational Research (ACR–ITR), Vienna, Austria. First-line Systemic Therapy in Patients Ineligible (‘Unfit’) to Receive a Cisplatin-based Regimen – Which Patients? What Needs? *European Oncology & Haematology* 2013;09:13. <https://doi.org/10.17925/EOH.2013.09.S1.13>.
- [7] Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology* 2011;12:211–4. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
- [8] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *JCO* 1999;17:3173–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>.
- [9] Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, De Santis M, Davis ID, De Giorgi UFF, et al. LBA14_PRIMvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Annals of Oncology* 2019;30:mdz394.047. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.047>.
- [10] Balar AV, Castellano D, O’Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017;18:1483–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- [11] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2017;389:67–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- [12] Klapheke A, Yap SA, Pan K, Cress RD. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2018;36:308.e19-308.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.008>.
- [13] Hempenius L, Slaets JPJ, Boelens MAM, van Asselt DZB, de Bock GH, Wiggers T, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: Solutions to the problems. *Journal of Geriatric Oncology* 2013;4:26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.08.004>.

- [14] Locke JA, Pond GR, Sonpavde G, Necchi A, Giannatempo P, Paluri RK, et al. Cisplatin- Versus Non-Cisplatin-based First-Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma Previously Treated With Perioperative Cisplatin. *Clinical Genitourinary Cancer* 2016;14:331–40. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.10.005>.
- [15] Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *Journal of Cancer* 2018;9:1337–48. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>.
- [16] Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Annals of Oncology* 2018;29:361–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx692>.
- [17] von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:3068–77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- [18] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:191–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
- [19] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial. *European Urology* 2007;52:134–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.029>.
- [20] Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966–72. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971115\)80:10<1966::aid-cnrc14>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1966::aid-cnrc14>3.0.co;2-w).
- [21] Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2004;100:1639–45. <https://doi.org/10.1002/cncr.20123>.
- [22] Robinson AG, Wei X, Vera-Badillo FE, Mackillop WJ, Booth CM. Palliative Chemotherapy for Bladder Cancer: Treatment Delivery and Outcomes in the General Population. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017;15:e535–41. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.025>.

Conclusion

Notre travail a montré que 42% des patients suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ont été traités par chimiothérapie à base de cisplatine, alors qu'il s'agit du traitement de référence. De plus, dans un tiers des cas les critères d'éligibilité au cisplatine publiés par Galsky ne sont pas pris en compte lors du choix de la chimiothérapie en première ligne. Nous avons également mis en évidence que la dose de gemcitabine en première ligne entraîne un bénéfice de survie pour le patient. L'utilisation du cisplatine et la dose de gemcitabine sont ainsi deux facteurs pronostiques. Notre travail a permis de mettre en avant l'importance du choix de la première ligne de chimiothérapie en se basant sur les critères d'éligibilité au cisplatine ; ceci reste valable à l'ère de l'immunothérapie.

VU

Strasbourg, le

Le Président du Jury de Thèse

Professeur J-E. KURTZ

VU et approuvé

Strasbourg, le

11 DEC. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine

de Strasbourg

Professeur J. SIBIŁA

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ



III. Annexes

1. Annexe 1

Comparaison de données épidémiologiques, histologiques, thérapeutiques entre les patients âgés de moins de 70 ans et les patients de plus de 70

1. Analyse univariée

La variation du poids entre le diagnostic initial et le diagnostic métastatique ($p=0,0111$), la variation de l'index de masse corporelle (IMC) entre le diagnostic initial et métastatique ($p=0,0047$) et l'utilisation de cisplatine ($p<0,0001$) étaient statistiquement différents entre les patients âgés de moins de 70 ans et le groupe âgé d'au moins 70 ans. En effet, les patients âgés de plus de 70 ans avaient une variation de poids et d'IMC entre le diagnostic initial et métastatique plus importante. De plus, ils étaient moins traités par chimiothérapie à base de cisplatine par rapport aux sujets jeunes (Tableau 1).

2. Analyse multivariée

L'usage du cisplatine était le seul facteur statistiquement significatif en analyse multivariée ($p=0,0001$) entre les deux groupes. En effet, les sujets âgés étaient moins exposés à une chimiothérapie à base de cisplatine par rapport aux sujets âgés de moins de 70 ans (HR 22,03 ; IC95% 5,09-131,61 ; $p=0,0001$) (Tableau 1).

3. Données de survie globale

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en fonction de l'âge des patients ($p=0.6$). La durée médiane de survie globale des patients âgés de moins de 70 ans était de 12.02 mois (IC95% 8.9-14.6) versus 8.44 mois (IC95% 7.39-14.4) pour les

patients âgés de 70 ans et plus. Cependant, les patients de plus de 70 ans avaient statistiquement été moins traités par cisplatine que les sujets jeunes. L'absence de différence significative en survie pourrait s'expliquer par la présence de 9.4 % de longs répondeurs dans le groupe âgé et seulement 2.4% dans le groupe jeune. Les longs répondeurs ont été définis par des patients toujours en vie après une première ligne de traitement pour un CU métastatique, avec un suivi médian de 3.6 ans. De plus, dans le groupe âgé de moins de 70 ans, seul 45% des patients ont été traités par cisplatine au moment de l'atteinte métastatique.

Tableau 1. Comparaison entre les patients âgés de moins de 70 ans et les patients ayant 70 ans ou plus en analyse univariée et multivariée

Variables	> 70 ans (n=73)	<u>Analyse univariée</u>		OR	<u>Analyse multivariée</u>	
		≥ 70 ans (n=55)	p		IC95%	p
<i>Temps entre diagnostic initial et diagnostic métastatique</i>						
<i>Moyen (mois)</i>	22,2	20,6				0,5887
<i>Médian (mois)</i>	12,2	7,5				
<i>Maladie d'emblée métastatique (%)</i>	9,5	7,3				0,9036
<i>Atteinte surrénalienne (%)</i>	9,5	9,1		1		
<i>Sous-type histologique (%)</i>						0,0928
<i>Epidermoïde</i>	17,5	12				
<i>Papillaire</i>	60	84		4,05	0,53-44,31	0,204
<i>Indifférencié</i>	22,5	4		0,33	0,01-6,38	0,478
<i>Variation de poids entre le diagnostic initial et métastatique</i>						0,0111
<i>Moyenne (Kcal)</i>	-1,26	-3,86				
<i>Médiane (Kcal)</i>	0	-2,00				
<i>Variation de l'IMC entre le diagnostic initial et métastatique</i>						0,0047
<i>Moyenne (Kcal/m²)</i>	-0,38	-1,4		0,98	0,72-1,40	0,900
<i>Médiane (Kcal/m²)</i>	0	-0,8				
<i>Traitement par cisplatine (%)</i>						< 0,0001
<i>Oui</i>	76,7	16,4		22,03	5,09-131,61	0,0001
<i>Non</i>	23,3	83,6				
<i>PS au diagnostic métastatique</i>						0,65
<i>Moyen</i>	1,43	1,53				
<i>Médian</i>	1,0	1,0				
<i>Métastases viscérales (%)</i>	51,4	47,3				0,78
<i>Métastases hépatiques</i>	33,8	23,6				0,29
<i>Métastases pulmonaires</i>	28,4	32,7				0,73
<i>Métastases osseuses</i>	41,9	38,1				0,81
<i>Métastases cérébrales</i>	5,8	1,8				0,35

2. Annexe 2

Comparaison de données épidémiologiques, histologiques, thérapeutiques entre les patients traités par cisplatine et les patients n'ayant pas eu de cisplatine

1. Analyse univariée

Dans notre étude, 65 patients ont été exposés à une polychimiothérapie à base de cisplatine et 63 patients n'ont jamais eu de cisplatine. L'âge ($p < 0,0001$), la variation du poids ($p = 0,002$), de l'IMC ($p = 0,002$) entre le diagnostic initial et métastatique et le performance statut (PS) au moment du diagnostic métastatique ($p = 0,012$) étaient statistiquement différents entre les patients traités par cisplatine et ceux n'ayant pas eu de cisplatine. En effet, les patients ayant été traité par chimiothérapie à base de cisplatine étaient statistiquement plus jeune. Le performance statut et l'état nutritionnel étaient meilleurs au moment du diagnostic métastatique pour ces patients (Tableau 2).

2. Analyse multivariée

Les trois facteurs statistiquement significatifs entre les deux groupes étaient le délai entre le diagnostic initial et le diagnostic métastatique (HR 0,9 ; IC 95% 0,94-0,99; $p = 0,02$), l'âge (HR 21,36; IC95% 7,78-68,76; $p < 0,001$) et le PS au diagnostic métastatique (HR 2,24; IC95% 1,28-4,15; $p = 0,007$) (Tableau 2).

Tableau 2. Comparaison entre les patients traités par cisplatine (1) et les patients n'ayant pas été exposés au cisplatine (0) en analyse univariée et multivariée

Variables	1 (n=65)	0 (n=63)	p	OR	IC95%	p
<i>Temps entre diagnostic initial et diagnostic métastatique</i>			0,079	0,97	0,94-0,99	0,02
<i>Moyen (mois)</i>	22,0	19,3				
<i>Médian (mois)</i>	12,6	7,0				
<i>Maladie d'emblée métastatique (%)</i>	6,2	11,1	0,360			
<i>Age (%)</i>			< 0,0001	21,36	7,78-68,76	<0,0001
<i>0-59 ans</i>	47,7	4,8				
<i>60-74 ans</i>	49,2	54,0				
<i>≥ 75 ans</i>	3,1	41,3				
<i>Atteinte surrénalienne</i>	12,3	6,3	0,365			
<i>Sous-type histologique (%)</i>			0,476			
<i>Epidermoïde</i>	17,6	13,3				
<i>Papillaire</i>	20,6	10,0				
<i>Indifférencié</i>	61,8	76,7				
<i>Variation du poids entre le diagnostic initial et métastatique (Kcal)</i>	-0,9	-4,0	0,002			
<i>Variation de l'IMC entre le diagnostic initial et métastatique</i>			0,002	1,05	0,80-1,45	0,734
<i>Moyenne (Kcal/m²)</i>	-0,3	-1,4				
<i>Médiane (Kcal/m²)</i>	0	-0,8				
<i>Performans status au diagnostic métastatique</i>			0,012	2,24	1,28-4,15	0,007
<i>Moyen</i>	1,3	1,7				
<i>Médian</i>	1,0	2,0				
<i>Métastases viscérales (%)</i>	49,2	49,2	1			
<i>Métastases hépatiques</i>	30,8	28,6	0,94			
<i>Métastases pulmonaires</i>	26,1	33,3	0,49			
<i>Métastases osseuses</i>	36,9	44,4	0,49			
<i>Métastases cérébrales</i>	2,2	5,0	0,63			

3. Annexe 3

Analyse génomique des patients longs répondeurs

Dans notre étude, nous avons observé 7 (5.5%) patients avec une atteinte métastatique en réponse prolongée après chimiothérapie. La médiane de survie globale de ces patients était de 3,6 ans. Nous avons réalisé une analyse génomique à partir d'un panel de 21 gènes.

- Un patient traité par carboplatine-gemzar en 1^e ligne (8 cures) présente une mutation de PDGFRA au niveau de l'exon 14 (c.1904C>G ; p.S635C) avec une fréquence allélique de 56%.
- Un patient traité par MVAC et panitumumab en entretien dans le cadre d'un essai clinique présente une mutation de CTNNB1 au niveau de l'exon 3 (c.121A>G;p.T41A) avec une fréquence allélique de 27%. De plus on note une mutation de MET dans l'exon 2 (c.542G>A ; p.G181E) avec une fréquence allélique de 33% et perte d'une copie des gènes suppresseurs de tumeur CDKN2A et PTEN.
- Un patient traité par cisplatine-gemzar en 1^e ligne (4 cures) ne présente aucune anomalie des gènes du panel NGS.
- Un patient traité par cisplatine-gemzar en 1^e ligne (6 cures) présente une mutation de BRAF dans l'exon 15 (c.1786G>C;p.G596R) avec une fréquence allélique de 28%. On note également une mutation de CTNNB1 dans l'exon 3 (c.110C>T ; p.S37F) avec une fréquence allélique de 46% et une mutation de NRAS dans l'exon 3 (c.175G>A;p.A59T) avec une fréquence allélique de 36%.
- Un patient traité par MVAC intensif (6 cures) présente une mutation de FGFR3 dans l'exon 7 (c.746C>G ; p.S249C) avec une fréquence allélique de 58% et un gain de copie du gène DDR2.

Nous n'avons pas mis en évidence de mutation associée à une réponse clinique prolongée.

IV. Bibliographie

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] Vale CL. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Urol* 2005;48:189–201. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.005>.
- [3] Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: A nationwide claims-based investigation: Delay in Bladder Cancer Diagnosis. *Cancer* 2014;120:555–61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28416>.
- [4] Fung C, Guancial E, Roussel B, Bergsma D, Bylund K, Sahasrabudhe D, et al. Bladder cancer in the elderly patient: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2015:939. <https://doi.org/10.2147/CIA.S74322>.
- [5] Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, Rosario DJ, Catto JWF. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer* 2013;108:1534–40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.106>.
- [6] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
- [7] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4–34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.062>.
- [8] Ross RK, Jones PA, Yu MC. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 1996;23:536–45.
- [9] Moore LE, Baris DR, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Karagas MR, Schwenn MR, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011;32:182–9. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq223>.
- [10] Lower GM, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT. N-Acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 1979;29:71–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.792971>.
- [11] Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985;35:703–6. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910350602>.
- [12] Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016;70:458–66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>.
- [13] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>.
- [14] Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control CCC* 2002;13:83–90.
- [15] Hou L, Hong X, Dai M, Chen P, Zhao H, Wei Q, et al. Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13606>.
- [16] Scarpato KR, Tyson MD, Clark PE. Natural biology and management of nonmuscle invasive bladder cancer: *Curr Opin Oncol* 2016;28:210–5. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000278>.

- [17] Yan H, Ying Y, Xie H, Li J, Wang X, He L, et al. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;Volume 10:3781–91. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175062>.
- [18] Bassett JC, Gore JL, Chi AC, Kwan L, McCarthy W, Chamie K, et al. Impact of a Bladder Cancer Diagnosis on Smoking Behavior. *J Clin Oncol* 2012;30:1871–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.6518>.
- [19] Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1282. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3209>.
- [20] Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011;29:457–63. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0709-9>.
- [21] Tracey E, Roder D, Luke C, Bishop J. Bladder cancer survivals in New South Wales, Australia: why do women have poorer survival than men? *BJU Int* 2009;104:498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08527.x>.
- [22] Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Clinical Carcinoma In Situ Only Treated With Radical Cystectomy: An International Study of 243 Patients. *J Urol* 2010;183:1757–63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.025>.
- [23] Tilki D, Svatek RS, Novara G, Seitz M, Godoy G, Karakiewicz PI, et al. Stage pT0 at Radical Cystectomy Confers Improved Survival: An International Study of 4,430 Patients. *J Urol* 2010;184:888–94. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.081>.
- [24] Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, Isbarn H, Reich O, Kassouf W, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With pT4 Urothelial Carcinoma at Radical Cystectomy: A Retrospective International Study of 583 Patients. *J Urol* 2010;183:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.145>.
- [25] Liberman D, Alasker A, Sun M, Ismail S, Lughezzani G, Jeldres C, et al. Radical cystectomy for patients with pT4 urothelial carcinoma in a large population-based study: RADICAL CYSTECTOMY FOR PATIENTS WITH pT4 UROTHELIAL CARCINOMA. *BJU Int* 2011;107:905–11. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09590.x>.
- [26] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.
- [27] Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström P-U, Choi W, et al. Bladder cancer. *The Lancet* 2016;388:2796–810. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30512-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30512-8).
- [28] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68:868–79. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.044>.
- [29] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2>.
- [30] Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers* 2018;10:100. <https://doi.org/10.3390/cancers10040100>.
- [31] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell* 2017;171:540–556.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>.
- [32] Z OA, J T-B, Sa S, Mr P, F M, R M, et al. Differential expression of FGFRs signaling pathway components in bladder cancer: A step toward personalized medicine. *Balk J Med Genet* 2017;20:75–81. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0026>.
- [33] Kompier LC, Lurkin I, van der Aa MNM, van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS and PIK3CA Mutations in Bladder Cancer and Their Potential as Biomarkers

- for Surveillance and Therapy. PLoS ONE 2010;5:e13821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013821>.
- [34] van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, et al. The *FGFR3* Mutation is Related to Favorable pT1 Bladder Cancer. J Urol 2012;187:310–4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.008>.
- [35] Kim PH, Kent M, Zhao P, Sfakianos JP, Bajorin DF, Bochner BH, et al. The impact of smoking on pathologic response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. World J Urol 2014;32:453–9. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1128-x>.
- [36] Mitra AP, Hansel DE, Cote RJ. Prognostic Value of Cell-Cycle Regulation Biomarkers in Bladder Cancer. Semin Oncol 2012;39:524–33. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2012.08.008>.
- [37] Dinney CPN, McConkey DJ, Millikan RE, Wu X, Bar-Eli M, Adam L, et al. Focus on bladder cancer. Cancer Cell 2004;6:111–6. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.002>.
- [38] Shariat SF, Zlotta AR, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. Mod Pathol 2007;20:445–59. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800757>.
- [39] Ross JS, Wang K, Al-Rohil RN, Nazeer T, Sheehan CE, Otto GA, et al. Advanced urothelial carcinoma: next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. Mod Pathol 2014;27:271–80. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.135>.
- [40] Rebouissou S, Hérault A, Letouzé E, Neuzillet Y, Laplanche A, Ofualuka K, et al. CDKN2A homozygous deletion is associated with muscle invasion in FGFR3-mutated urothelial bladder carcinoma. J Pathol 2012;227:315–24. <https://doi.org/10.1002/path.4017>.
- [41] Gabriel MY, Yousef GM. Molecular Testing in Urothelial Tumors. In: Yousef GM, Jothy S, editors. Mol. Test. Cancer, New York, NY: Springer New York; 2014, p. 301–17. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8050-2_18.
- [42] Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification: Urothelial carcinoma classification. J Pathol 2017;242:113–25. <https://doi.org/10.1002/path.4886>.
- [43] Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. Cancer Cell 2014;25:152–65. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.009>.
- [44] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507:315–22. <https://doi.org/10.1038/nature12965>.
- [45] Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen S-C, et al. Accumulation of Nuclear p53 and Tumor Progression in Bladder Cancer. N Engl J Med 1994;331:1259–64. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411103311903>.
- [46] Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, Sjö Dahl G. On Molecular Classification of Bladder Cancer: Out of One, Many. Eur Urol 2015;68:921–3. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.021>.
- [47] de Wit R, Kulkarni GS, Uchio E, Singer EA, Krieger L, Grivas P, et al. 864OPembrolizumab for high-risk (HR) non–muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase II KEYNOTE-057 trial. Ann Oncol 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy283.073>.
- [48] Woodcock VK, Purshouse K, Butcher C, Haddon C, Verrall G, Elhussein L, et al. A phase I study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). J Clin Oncol 2019;37:406–406. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.406.
- [49] Bochner BH, Sjöberg DD, Laudone VP. A Randomized Trial of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy. N Engl J Med 2014;371:389–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1405213>.

- [50] Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: © NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:755–65. <https://doi.org/10.1111/bju.14045>.
- [51] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A-C, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- [52] Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial Cystectomy for Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Review of the M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2006;175:2058–62. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00322-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00322-3).
- [53] Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. PARTIAL CYSTECTOMY: A CONTEMPORARY REVIEW OF THE MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER EXPERIENCE AND RECOMMENDATIONS FOR PATIENT SELECTION. *J Urol* 2004;172:878–81. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135530.59860.7d>.
- [54] Ma B, Li H, Zhang C, Yang K, Qiao B, Zhang Z, et al. Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2013;39:1150–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.04.006>.
- [55] Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does Partial Cystectomy Compromise Oncologic Outcomes for Patients with Bladder Cancer Compared to Radical Cystectomy? A Matched Case-Control Analysis. *J Urol* 2012;188:1115–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.029>.
- [56] Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr Opin Urol* 2015;25:111–5. <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000145>.
- [57] Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016;70:1052–68. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.014>.
- [58] Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-Modality Treatment and Selective Organ Preservation in Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.027>.
- [59] Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DMA. Long-Term Risk of Salvage Cystectomy after Radiotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2000;38:279–86. <https://doi.org/10.1159/000020294>.
- [60] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>.
- [61] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548>.
- [62] Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg* 2018;153:e174591. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.4591>.
- [63] Zaghoul MS, Christodouleas JP, Zaghoul T, Smith A, Abdalla A, William H, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiation therapy for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2019;37:4507–4507. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4507.

- [64] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1041–53. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0072>.
- [65] Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:738–47.
- [66] Leow JJ, Chang SL, Bellmunt J. Reply from Authors re: Cora N. Sternberg, Richard Sylvester. Thoughts on a Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2014;66:55–6. *Eur Urol* 2014;66:57–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.006>.
- [67] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71160-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71160-X).
- [68] Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Johnson M, Hill M, Bryan RT, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 2018;36:407–407. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407.
- [69] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>.
- [70] Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018;36:3353–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01148>.
- [71] Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019;25:1706–14. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0628-7>.
- [72] Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrris A, et al. 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;24:1011–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds583>.
- [73] Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* 2017;28:1517–22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx186>.
- [74] Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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;10:1066–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
- [75] von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068–77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- [76] Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. 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;19:2638–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638>.

- [77] Hogan TF, Lamm DL, Schuun GB, Hernandez JL, Kandzari SJ. Cisplatin, gemcitabine and paclitaxel triplet chemotherapy in 50 patients with advanced or metastatic urothelial cancer. *W V Med J* 2006;102:12–5.
- [78] Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. 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;30:1107–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979>.
- [79] Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12:211–4. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
- [80] Bellmunt J, Balar A, Galsky MD, Loriot Y, Theodore C, Grande Pulido E, et al. IMvigor210: updated analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) in cisplatin (cis)-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 2016;27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw373.10>.
- [81] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
- [82] Lee J-L, Kim B-S, Lim HY, Kim HJ, Park I, Choi YJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin unfit patients with advanced urothelial carcinoma: A randomized phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *J Clin Oncol* 2019;37:4534–4534. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4534.
- [83] Izumi K, Iwamoto H, Yaegashi H, Shigehara K, Nohara T, Kadono Y, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Split *Versus* Gemcitabine Plus Carboplatin for Advanced Urothelial Cancer With Cisplatin-unfit Renal Function. *In Vivo* 2019;33:167–72. <https://doi.org/10.21873/invivo.11454>.
- [84] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- [85] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2017;389:67–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- [86] Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, De Santis M, Davis ID, De Giorgi UFF, et al. LBA14_PRIMvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 2019;30:mdz394.047. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.047>.
- [87] Galsky MD, Pal SK, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC): HCRN GU14-182. *J Clin Oncol* 2019;37:4504–4504. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4504.
- [88] Hoimes CJ, Rosenberg JE, Srinivas S, Petrylak DP, Milowsky M, Merchan JR, et al. 9010EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30:mdz249. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249>.
- [89] Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, Hahn NM, Galsky MD, Vogelzang NJ. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11:861–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70086-3).
- [90] Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a

- Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>.
- [91] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
- [92] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. 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. *The Lancet* 2016;387:1909–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- [93] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:748–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- [94] Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Ann Oncol* 2016;27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.24>.
- [95] Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172411. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411>.
- [96] Necchi A, Castellano DE, Mellado B, Pang S, Urun Y, Park SH, et al. Fierce-21: Phase II study of vofatmab (B-701), a selective inhibitor of FGFR3, as salvage therapy in metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 2019;37:409–409. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.409.
- [97] Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.
- [98] Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019:S1470204519306680. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30668-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30668-0).
- [99] Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, Saylor PJ, Bardia A, Hajdenberg J, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2019;37:354–354. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.354.
- [100] Sheng X, Zhou A-P, Yao X, Shi Y, Luo H, Shi B, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:4509–4509. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4509.
- [101] Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. 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;34:3119–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>.
- [102] Pichler R, Horninger W, Heidegger I. ASCO 2018: highlights of urothelial cancer and prostate cancer. *Memo - Mag Eur Med Oncol* 2018;11:284–90. <https://doi.org/10.1007/s12254-018-0422-0>.
- [103] Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, Reijke TMD, Santis MD, et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. *Ann Oncol* 2019;mdz296. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296>.

- [104] Santis MD, Kaiser Franz Josef-Spital, Center for Oncology and Hematology; Ludwig Boltzmann–Institute for Applied Cancer Research (LBI–ACR); Applied Cancer Research–Institute for Translational Research (ACR–ITR), Vienna, Austria. First-line Systemic Therapy in Patients Ineligible (‘Unfit’) to Receive a Cisplatin-based Regimen – Which Patients? What Needs? *Eur Oncol Haematol* 2013;09:13. <https://doi.org/10.17925/EOH.2013.09.S1.13>.
- [105] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>.
- [106] Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, Raggi D, Giannatempo P, Bamias A, et al. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *J Urol* 2018;200:1207–14. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.035>.
- [107] Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol* 2019;60:121–7. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.013>.
- [108] Locke JA, Pond GR, Sonpavde G, Necchi A, Giannatempo P, Paluri RK, et al. Cisplatin- Versus Non–Cisplatin-based First-Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma Previously Treated With Perioperative Cisplatin. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:331–40. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.10.005>.
- [109] Klapheke A, Yap SA, Pan K, Cress RD. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2018;36:308.e19-308.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.008>.
- [110] Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 2018;9:1337–48. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>.
- [111] Tsang ES, Forbes C, Chi KN, Eigl BJ, Parimi S. Second-line systemic therapies for metastatic urothelial carcinoma: a population-based cohort analysis. *Curr Oncol* 2019;26. <https://doi.org/10.3747/co.26.4070>.
- [112] El Rassy E, Assi T, Bakouny Z, Pavlidis N, Kattan J. Beyond first-line systemic treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Transl Oncol* 2019;21:280–8. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1935-z>.
- [113] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2007;52:134–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.029>.
- [114] Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966–72. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971115\)80:10<1966::aid-cnrcr14>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1966::aid-cnrcr14>3.0.co;2-w).
- [115] Robinson AG, Wei X, Vera-Badillo FE, Mackillop WJ, Booth CM. Palliative Chemotherapy for Bladder Cancer: Treatment Delivery and Outcomes in the General Population. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e535–41. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.025>.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BENDEK Prénom : LAURA

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 06/01/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.