

Année 2019/2020

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

**Axelle BOEHM**

Née le 15 juin 1988 à PARIS (75)

---

#### IMPACT DE L'URETRECTOMIE SUR LES RESULTATS PERIOPERATOIRES ET ONCOLOGIQUES DANS LA CYSTECTOMIE POUR CANCER DE LA VESSIE

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2020 devant un jury composé de :

**Président du Jury :**

*Professeur Olivier HAILLOT, Urologie, Faculté de Médecine – Tours*

**Membres du Jury :**

*Professeur Christophe BARON, Immunologie Clinique, Faculté de Médecine – Tours*

*Docteur José BATISTA DA COSTA, Urologie, CCA, Faculté de Médecine – Paris (Hôpital Henri Mondor)*

*Docteur Benjamin PRADERE, Urologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours*

*Docteur Dimitri VORDOS, Urologie, PH, Hôpital Henri Mondor – Créteil*

**Directeur de thèse : Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

**Pr Henri MARRET**

**ASSESSEURS**

**Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie**  
**Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales**  
**Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université**  
**Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale**  
**Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue**  
**Pr Patrick VOURC'H, Recherche**

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

**Mme Fanny BOBLETER**

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

**Pr Émile ARON (†) – 1962-1966**  
*Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962*  
**Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972**  
**Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994**  
**Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004**  
**Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014**

**PROFESSEURS EMERITES**

**Pr Daniel ALISON**  
**Pr Gilles BODY**  
**Pr Jacques CHANDENIER**  
**Pr Alain CHANTEPIE**  
**Pr Philippe COLOMBAT**  
**Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL**  
**Pr Pascal DUMONT**  
**Pr. Dominique GOGA**  
**Pr Gérard LORETTE**  
**Pr Dominique PERROTIN**  
**Pr Roland QUENTIN**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

**P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – A.M. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL**

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédéric .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine .....	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
	Médecine interne
MAILLOT François .....	Pneumologie
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Gynécologie-obstétrique
MARRET Henri .....	Dermatologie-vénéréologie
MARUANI Annabel .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
MEREGHETTI Laurent .....	Pédiatrie
MITANCHEZ Delphine .....	Oto-rhino-laryngologie
MORINIERE Sylvain .....	Gastro-entérologie
MOUSSATA Driffa .....	Rhumatologie
MULLEMAN Denis .....	Chirurgie infantile
ODENT Thierry .....	Chirurgie digestive
OUAISSI Mehdi .....	Gynécologie-obstétrique
OULDAMER Lobna .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PAINTAUD Gilles .....	Biophysique et médecine nucléaire
PATAT Frédéric .....	Gynécologie-obstétrique
PERROTIN Franck .....	Ophtalmologie
PISELLA Pierre-Jean .....	Physiologie
PLANTIER Laurent .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
REMERAND Francis .....	Biologie cellulaire
ROINGEARD Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROSSET Philippe .....	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
RUSCH Emmanuel .....	Médecine légale et droit de la santé
SAINT-MARTIN Pauline .....	Chirurgie digestive
SALAME Ephrem .....	Dermatologie-vénéréologie
SAMIMI Mahtab .....	Biophysique et médecine nucléaire
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Pédiatrie
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Génétique
TOUTAIN Annick .....	Dermato-vénéréologie
VAILLANT Loïc .....	Anatomie
VELUT Stéphane .....	Biochimie et biologie moléculaire
VOURC'H Patrick .....	Immunologie
WATIER Hervé .....	Neurochirurgie
ZEMMOURA Ilyess .....	

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....	Anglais
--------------------------	---------

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMART-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....	Chirurgie infantile

BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric .....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEFF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	
GOUILLEUX Valérie.....	Néphrologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Immunologie
HOARAU Cyrille .....	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
IVANES Fabrice .....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal .....	Physiologie
LEFORT Bruno.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEGRAS Antoine.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien .....	Chirurgie thoracique
MACHET Marie-Christine .....	Maladies infectieuses
MOREL Baptiste .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric .....	Radiologie pédiatrique
REROLLE Camille .....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Médecine légale
SAUTENET Bénédicte .....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David .....	Thérapeutique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

SI TAHAR Mustapha .....  
WARDAK Claire .....

Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'École d'Orthophonie***

DELORE Claire .....  
GOUIN Jean-Marie.....

Orthophoniste  
Praticien Hospitalier

### ***Pour l'École d'Orthoptie***

MAJZOUN Samuel.....

Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Éthique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....

Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure 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.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant 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 fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert  
d'opprobre et méprisé de  
mes confrères si j'y manque.

## **Résumé**

### ***Impact de l'urétrectomie sur les résultats périopératoires et oncologiques dans la cystectomie pour cancer de la vessie***

**Objectif :** Étudier l'impact de l'urétrectomie sur les résultats périopératoires et oncologiques dans la cystectomie pour cancer de la vessie.

**Matériels et méthodes :** Étude rétrospective, portant sur 486 patients opérés d'une cystectomie pour cancer de la vessie entre 2001 et 2018 dans deux centres universitaires. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale (SG), la survie spécifique (SS) et la survie sans progression (SSP). Le critère de jugement secondaire était la morbidité périopératoire.

**Résultats :** Une urétrectomie systématique ou indiquée était réalisée chez 59/486 patients. L'urétrectomie était réalisée de manière concomitante à la cystectomie chez 57 patients et différée chez 2 patients (dans les 2 mois suivant la chirurgie). Après un suivi moyen de 33 mois nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice en SG et en SS en cas d'urétrectomie. Les taux de SSP à 5 ans étaient similaires entre le groupe avec urétrectomie 40,1% (IC95% [27,3%; 58,8%]) et le groupe sans urétrectomie 49,6% (IC95% [44,2% ; 55,6%]) ( $p = 0,086$ ). Les pertes sanguines étaient plus importantes dans le groupe urétrectomie avec une médiane de 1350 ml [1000 ; 2120] dans le groupe urétrectomie versus 1000 ml [650 ; 1500] dans le groupe sans urétrectomie ( $p < 0,01$ ). Le taux de complication et leur grade selon la classification de Clavien-Dindo ne différaient pas entre les deux groupes. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de progression après cystectomie pour cancer de la vessie étaient l'envahissement ganglionnaire postopératoire ( $p < 0,001$ ), le stade histologique tumoral et la présence d'une marge chirurgicale ( $p = 0,011$ ) ; la chimiothérapie adjuvante était un facteur protecteur ( $p < 0,001$ ). Onze malades (2,2%) ont présenté une récurrence urétrale (RU).

**Conclusion :** L'urétrectomie dans la cystectomie pour cancer de la vessie ne semble pas améliorer la SG, la SS et la SSP après cystectomie pour cancer de la vessie.

**Mots clefs :** Cancer de la vessie ; carcinome urothélial ; carcinome urétral ; urétrectomie ; cystectomie totale ; récurrence urétrale ; survie.



## **Abstract**

### ***Impact of urethrectomy on perioperative and oncologic outcomes in cystectomy for bladder carcinoma***

**Objective :** To assess perioperative and oncologic outcomes of urethrectomy during radical cystectomy for bladder carcinoma.

**Patients and methods:** We retrospectively analyzed the records of 486 consecutive patients who underwent radical cystectomy for bladder carcinoma between 2001 et 2018 in two teaching hospitals. Primary endpoints were overall survival (OS), cancer specific survival (CSS) and progression free survival (PFS). Secondary endpoint was the perioperative morbidity.

**Results :** Of the 486 patients with cystectomy for bladder carcinoma, 59 had undergone urethrectomy. Concomitant cystectomy and urethrectomy were performed in 57 patients and staged urethrectomy in 2 patients (within 2 months after surgery). Criterion for staged urethrectomy were a positive urethral margin or established urothelial carcinoma of the urethra in the cystectomy specimen. After a mean follow-up of 33 months, no difference was observed in OS and CSS. The 5-year PFS were similar between the urethrectomy group 40,1% (IC95% [27,3% ; 58,8%]) and the group without urethrectomy 49,6% (IC95% [44,2% ; 55,6%]) ( $p = 0,086$ ). A significant increase of blood loss was observed in the urethrectomy group : mild blood loss was 1350 ml [1000 ; 2120] and 1000 ml [650 ; 1500] for the group without urethrectomy ( $p < 0,01$ ). No significant difference was found in complication rate and grade according to Clavien-Dindo's scale. In multivariate analysis, independent predictive factors of progression after cystectomy for bladder carcinoma were the lymph node involvement ( $p < 0,001$ ), the stage of the tumor ( $p < 0,001$ ) and a positive surgical margin ( $p = 0,011$ ) ; adjuvant chemotherapy was a protective factor ( $p < 0,001$ ). Eleven (2,2%) patients had undergone a urethral recurrence (UR).

**Conclusion :** Urethrectomy during radical cystectomy for bladder carcinoma doesn't seem to improve OS, CSS and PFS.

**Key words :** Bladder cancer ; urothelial carcinoma ; urethral carcinoma ; urethrectomy ; radical cystectomy ; urethral recurrence ; survival.

## **Remerciements**

### ***A mon papa :***

Je n'y serais pas arrivé sans toi, j'aimerais que tu sois là.

### ***A Messieurs les membres du jury :***

A monsieur le Professeur Olivier Haillot, merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre enseignement et très sincèrement merci de m'avoir donné ma chance lors de mon droit au remord.

A monsieur le Professeur Franck Bruyère, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ton enseignement.

A monsieur le docteur Benjamin Pradere, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail. Merci pour tes conseils, les fous rires, la hotline téléphonique et ton amitié.

A messieurs les docteurs José Batista Da Costa et Dimitri Vordos, merci de m'avoir gratifié de votre présence dans ce jury et d'avoir accepté de lire et évaluer mon travail. Merci pour ce mémorable dernier semestre d'internat.

### ***A mes chefs :***

Au docteur Jean-Michel Boutin, merci pour ta patience, ta disponibilité, ton savoir et ton humour. Beaucoup de techniques chirurgicales, pour moi, portent ton nom.

Au docteur Benjamin Faivre D'Arcier, merci pour ton enseignement et ton accompagnement.

A Laure et Guillaume, merci d'avoir accompagné mes premiers pas en tant co-internes, de m'avoir enseigné votre savoir en tant que chefs et de continuer d'être là en tant qu'amis.

A Grégoire, merci de m'avoir tant appris sans jamais cesser de rire ; merci Florence pour cet incroyable semestre ; à Colas, François-Xavier, Mélanie et Ryan, merci d'avoir rendu mon internat si agréable, j'espère recroiser vos chemins.

A monsieur le Professeur Alexandre De La Taille, merci pour votre accueil, votre enseignement et votre confiance. Merci à toute l'équipe du service d'urologie de l'Hôpital Henri Mondor

Merci à l'équipe d'urologie Pôle Santé Léonard De Vinci : Monsieur Janin, Monsieur Vannier, Monsieur Callier, Caroline, Alex et un sincère merci à Madame Gamard pour ce semestre.

A l'ensemble des praticiens des services de chirurgie digestive et vasculaire, et particulièrement à David, Nicolas et Vincent, merci d'avoir contribué à ma formation.

Aux équipes médicales d'oncologie, radiothérapie et maladie infectieuse d'Orléans et de médecine interne de Bourges, merci de m'avoir aidé à trouver ma voie.

#### ***A mes co-internes :***

A Grosgras et Vick-ivre, merci pour votre présence assourdissante ; à Paul, merci pour tous ces bons moments et le paquet texan.

Pierre, Marina, Clémence, Marie, Marie-Lou, Charles, merci d'avoir rendu mes stages si agréables.

David, Jean, Tom, Quentin, Toufic, André, merci pour ce semestre et la magie.

Anapa, Carl, Fred, et Théo, merci pour ce semestre de *charmouta*.

#### ***A toutes les équipes paramédicales :***

Merci à toute l'équipe du bloc opératoire et particulièrement à Katia, Delphine, Carolo, Myriam, Marie-Pierre, Séverine, Amélie, Maxime, merci pour votre bonne humeur, nuit et jour. Aux infirmières de la consultation, Anne et Florence, pour tout ce que vous m'avez appris et le réconfort dans votre petite salle.

Aux infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, ASH et secrétaires du service d'urologie et aux pour votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse.

### *A ma famille :*

A ma maman, merci pour ton soutien, ton amour et ton courage.

A ma sœur, Vanessa, à mon frère, Nicolas et à mon beau-frère, Marc, merci d'être là, toujours, quoiqu'il nous arrive.

A César, merci d'avoir fait de moi la plus heureuse des tata.

A ma tante Christine et à Tigrou, merci pour votre présence et votre soutien.

Merci, à mes grands-parents, partis trop tôt ; merci Aya ; et à toute ma famille.

### *A mes ami(e)s :*

A Margaux, merci d'être toi.

A JB, merci.

A Claudia, merci mon canard ; à Charlotte, Isaure, Imane et Mélanie, merci d'être là depuis si longtemps, j'espère partager encore beaucoup avec vous.

A Lauren, Léa, Mathilde et Josepha, merci pour les voyages, la folie, les fous-rires, les fous-rires et les fous-rires.

A Lise, merci d'être du bon côté ; merci Romain d'avoir été mon meilleur coloc' (mieux que Margaux) et d'être mon ami ; merci Alix pour avoir compris ce qu'il y avait dans le ventre de ta maman. A Boobies, merci pour ces week-ends de travail acharné, les oignons et le fromage ; merci à Romane et Lolo. Merci à Alice et à mon ancienne promo.

A Jaja, Camoule et Horthy, merci d'avoir fait de moi une Dame et merci au célèbre acteur Charles Baudelaire

Aux tourangeaux : Nicoco, PH, Myriam, Irène, Maza, Pierre, Antoine et les autres, merci d'être cools !

Merci aux aurores boréales et à ceux que j'oublies.

## **Liste des abréviations**

AFU	Association Française d’Urologie
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCG	Bacille de Calmette-Guérin
CIS	<i>Carcinome In Situ</i>
EAU	European Association of Urology
ESMO	European Society for Medical Oncology
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
RU	Récidive Urétrale
SG	Survie Globale
SS	Survie Spécifique
SSP	Survie Sans Progression
TDM	Tomodensitométrie
TVES	Tumeur de la Voie Excrétrice Supérieure
TVNIM	Tumeur de la Vessie N’Infiltrant pas le Muscle vésical

## **Table des matières**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>17</b>
<i>A) POPULATION D'ETUDE : .....</i>	<i>17</i>
<i>B) DONNEES COLLECTEES : .....</i>	<i>17</i>
<i>C) ANALYSES STATISTIQUES :.....</i>	<i>18</i>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>19</b>
<i>A) CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES DES PATIENTS .....</i>	<i>19</i>
<i>B) RESULTATS PEROPERATOIRES .....</i>	<i>21</i>
<i>C) RESULTATS POSTOPERATOIRES .....</i>	<i>22</i>
<i>D) RESULTATS ONCOLOGIQUES .....</i>	<i>22</i>
<i>E) ANALYSE DE SURVIE MULTIVARIEE .....</i>	<i>26</i>
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>36</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE 1 : PATIENTS AYANT UNE MARGE URETRALE POSITIVE .....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE 2 : PATIENTS AYANT UNE RU .....</b>	<b>41</b>

## **I. Introduction**

L'urétrectomie dans la cystectomie totale pour cancer de la vessie est indiquée en cas de marge urétrale positive, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme et en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme<sup>1,2</sup>. Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée. En cas de récurrence urétrale (RU), l'urétrectomie de sauvetage est le traitement de référence<sup>2</sup>.

La crainte d'une RU motive la réalisation d'une urétrectomie. En effet, son pronostic est sombre dans : la survie globale (SG) moyenne après récurrence urétrale est évaluée entre 6 et 54 mois et la survie spécifique (SS) à 5 ans après récurrence urétrale est évaluée entre 0 et 83% dans la littérature<sup>3</sup>. Cependant, la RU reste rare et son incidence diminue régulièrement depuis 30 ans passant de plus de 10% à moins de 2%<sup>4,5</sup>.

Par ailleurs, l'augmentation du nombre de dérivations urinaires orthotopiques chez l'homme et chez la femme a fait diminuer le nombre d'urétrectomies prophylactiques alors que l'incidence de RU baissait parallèlement. La réalisation d'un examen extemporané de la recoupe urétrale est recommandée si une dérivation urinaire orthotopique est envisagée, uniquement en cas de tumeur multifocale ou de *carcinome in situ* (CIS) associé<sup>1,2</sup> ; même si certains auteurs suggéraient qu'elle n'était pas indispensable<sup>6</sup>.

La réalisation de biopsies préopératoires de l'urètre prostatique en pratique courante n'est plus recommandée par l'Association Française d'Urologie (AFU), car elle ne conditionne pas le type de dérivation urinaire choisi<sup>1</sup>. L'European Association of Urology (EAU) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandent toujours leur réalisation<sup>2,7</sup>.

Dans la littérature, la réalisation d'une urétrectomie concomitante allongerait la durée d'hospitalisation, sans incidence significative sur la survie et le taux de complications postopératoires<sup>8</sup>. La voie prépubienne, par rapport à la voie périnéale diminuerait la durée opératoire, la durée d'hospitalisation et le taux de complication de haut grade<sup>9</sup>. Cependant, en cas d'urétrectomie différée ou de sauvetage par abord périnéal, la fibrose postopératoire peut rendre le geste chirurgical difficile.

En dehors des urétrectomies de sauvetage pour RU, il n'est pas souvent retrouvé de tumeur à l'examen histologique définitif et ce même en présence de facteur de risque de RU<sup>8</sup>.

Lorsque l'urètre est préservé, le problème de la surveillance urétrale se pose, d'autant plus s'il est déshabité en cas de dérivation urinaire transcutanée. L'AFU recommande la réalisation d'une cytologie et d'une fibroscopie annuellement. La surveillance sera plus fréquente en cas de facteur de risque de RU (envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS)<sup>1</sup>. Un consensus a été trouvé entre l'ASCO et l'European Society for Medical Oncology (ESMO), concernant cette surveillance urétrale, et ne concerne que les patients ayant une tumeur multifocale ou la présence de CIS au niveau de l'urètre prostatique<sup>10</sup>. De façon générale, la prise en charge de l'urètre dans la cystectomie pour cancer de la vessie reste débattue et se fonde principalement sur des avis d'experts et des séries rétrospectives. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'urétrectomie sur les résultats périopératoires et oncologiques dans la cystectomie pour cancer de la vessie.



## **II. Matériels et méthodes**

### ***a) Population d'étude :***

Nous avons rétrospectivement collecté les données de tous les patients opérés d'une cystectomie pour cancer de la vessie entre 2001 et 2018 dans les CHU de Tours et Créteil (Henri Mondor).

Sur les 503 patients opérés d'une cystectomie pour cancer, 64 ont eu une urétrectomie.

Les patients métastatiques en préopératoires étaient exclus. Les patients qui présentaient une atteinte ganglionnaire préopératoire à la tomodensitométrie (TDM) n'étaient pas exclus de l'étude.

Les critères de jugement principaux étaient la survie globale (SG), la survie spécifique (SS) et la survie sans progression (SSP). Le critère de jugement secondaire était la morbidité périopératoire selon la classification de Clavien-Dindo.

### ***b) Données collectées :***

Parmi les caractéristiques préopératoires des patients, nous avons notamment recueilli : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de dyslipidémie, le tabagisme, une exposition professionnelle, la classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA), le score de Charlson, la prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, le taux de créatininémie préopératoire, les antécédents de tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) et de tumeur de la voie excrétrice supérieure, la localisation de la tumeur, un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie.

Le stade tumoral, ganglionnaire et métastatique étaient établis en fonction de la classification TNM 2017 (Tumour, Node, Metastasis Classification) des tumeurs de la vessie et le grade selon la classification de WHO 2004/2016.

En peropératoire, nous avons recueillis les données concernant : la voie d'abord, le mode de dérivation urinaire, la durée opératoire, les pertes sanguines, la réalisation d'un examen extemporané de la recoupe urétrale.

Le stade anatomopathologique définitif était établi selon la classification TNM 2017.

En postopératoire immédiat, étaient recueillis : le taux de complications selon la classification de Clavien-Dindo et la durée d'hospitalisation. Un traitement adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie était renseigné.

D'un point de vue oncologique, nous avons évalué le taux de récurrence et notamment le taux de RU et le délai de leur survenue.

### ***c) Analyses statistiques :***

En analyse univariée nous avons utilisé le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour étudier les variables qualitatives et les tests de Wilcoxon-Mann Whitney et t de Welch pour étudier les variables quantitatives.

Nous avons dans un premier temps réalisé une analyse de survie en modèle univarié. Les SG, SS et SSP étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre les deux groupes par le test du log-rank.

Nous avons dans un second temps réalisé une analyse de survie en modèle multivarié à l'aide d'un modèle de Cox pour éliminer les facteurs de confusion. Nous avons introduit dans le modèle statistique les variables qui avaient une *p-value* inférieure à 0,15 lors de l'analyse univariée entre la variable à expliquer et chacune des variables potentielles.

Les variables présentant plus de 20% de données manquantes n'ont pas été introduites dans le modèle. Si une variable comportait moins de 5% de données manquantes, nous avons réalisé une imputation par la médiane pour les variables quantitatives, et par le mode pour les variables qualitatives. Si une variable présentait entre 5% et 20% de données manquantes, une imputation multiple par équations de chaînes (MICE) a été réalisée. Les analyses ont été réalisées sur le site (<https://www.pvalue.io>)<sup>11</sup>.

Une *p value* < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

### **III. Résultats**

#### ***a) Caractéristiques préopératoires des patients***

Nous avons inclus 486 patients non métastatiques Parmi eux 59 ont eu une urétrectomie. Cinquante-sept urétrectomies étaient concomitantes à la cystectomie dont 37 étaient prophylactiques (dont 8 hommes qui avaient une tumeur touchant le col) et 20 étaient indiquées. Les indications étaient : un examen extemporané de la recoupe urétral positif (n= 7), un diagnostic préopératoire d'une localisation urétrale (n= 11) ou une tumeur touchant le col vésical chez la femme (n=2). Deux patients ont bénéficié d'une urétrectomie différée, en raison de la présence sur l'anatomopathologie définitive d'une marge urétrale pour le premier et d'une localisation urétrale du carcinome urothélial vésical pour le second. Les patients étaient réopérés dans les deux mois suivant la chirurgie.

L'ensemble des caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian dans la cohorte était de 67 ans. Un traitement antiagrégant plaquettaire était en cours chez 33% (n = 146) des patients et 11% (n = 49) étaient sous anticoagulants. Un antécédent de TVNIM était rapporté chez 36% (n = 173) des patients et 3% (n = 13) avaient un antécédent de TVES. On retrouvait la présence d'adénopathies suspectes à la TDM préopératoire chez 13% (n = 61) des malades et 8% (n = 40) recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante.

L'analyse univariée comparant les groupes urétrectomie versus pas d'urétrectomie est présentée dans le Tableau 1. Il y avait plus de femmes dans le groupe urétrectomie ( $p < 0,01$ ). Le stade tumoral préopératoire était comparable entre les deux groupes mais il y avait significativement plus de patients N+ dans le groupe urétrectomie ( $p < 0,001$ ). Les patients du groupe urétrectomie présentaient, plus souvent une localisation urétrale ( $p < 0,001$ ) ou du col vésical ( $p < 0,01$ ) de la tumeur vésicale. Par ailleurs, les patients ayant eu une urétrectomie ont bénéficié plus souvent d'une chimiothérapie néo-adjuvante ( $p = 0,018$ ).

<b>DONNEES PREOPERATOIRES</b>	Tous les patients (n = 486)	Pas d'urétrectomie (n = 427)	Urétrectomie (n = 59)	p
Age moyen (écart-type), années	67,3 (±9,86)	67,4 (±9,86)	66,7 (±9,98)	0,64
BMI moyen (écart-type), kg/m <sup>2</sup>	26,6 (±4,64)	26,5 (±4,52)	26,8 (±5,36)	0,76
Hommes, n (%)	434 (89)	388 (91)	46 (78)	<b>&lt;0,01</b>
Femmes, n (%)	124 (11)	39 (9)	13 (22)	
ASA, n (%)				0,74
1	64 (15)	55 (15)	9 (17)	
2	234 (54)	206 (54)	28 (53)	
3	124 (29)	110 (29)	14 (26)	
4	10 (2)	8 (2)	2 (4)	
Charlson, n (%)				0,64
[0-4]	277 (60)	240 (60)	37 (62)	
> 4	185 (40)	163 (40)	22 (38)	0,48
Tabagisme, n (%)	313 (72)	269 (71)	44 (79)	
HTA, n (%)	233 (54)	204 (54)	29 (53)	0,86
Dyslipidémie, n (%)	149 (34)	121 (32)	28 (50)	<b>&lt;0,01</b>
Diabète, n (%)	64 (16)	55 (14)	9 (16)	0,76
Exposition professionnelle, n (%)	10 (2)	5 (1)	5 (10)	<b>&lt;0,01</b>
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	146 (33)	128 (33)	18 (32)	0,85
Anticoagulant, n (%)	49 (11)	45 (12)	4 (7)	0,31
Antécédent de TVNIM, n (%)	173 (36)	155 (36)	18 (31)	0,37
Type de TVNIM, n (%)				0,51
pTa	30 (19)	24 (19)	4 (11)	
pT1	120 (76)	116 (77)	14 (78)	
CIS	8 (5)	6 (4)	2 (11)	
Délai médian [Q25 ; 75] entre diagnostic de TVNIM et cystectomie, mois	14,0 [5,0 ; 33,0]	13,5 [5,00 ; 33,2]	19,0 [7,00 ; 29,0]	0,87
Antécédent de TVES, n (%)	13 (3)	11 (3)	2 (4)	0,66
Anatomopathologie préopératoire, n (%)				0,8
pTa-pT1	124 (26)	11 (26)	13 (23)	
≥ pT2	343 (72)	302 (72)	41 (72)	
CIS	12 (2)	9 (2)	3 (5)	
Présence d'adénopathies à la TDM, n (%)	61 (13)	45 (11)	16 (29)	<b>&lt;0,001</b>
Localisation de la tumeur, n (%)				<b>&lt;0,001</b>
Urètre	36 (9)	23 (7)	12 (24)	
Col	57 (15)	42 (13)	15 (31)	<b>&lt;0,01</b>
MDRD moyen (écart-type), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	70 (±27)	69,8 (±25,8)	70,9 (±33,1)	0,83
Chimiothérapie néo-adjuvante, n (%)	40 (8)	30 (7)	10 (17)	<b>0,018</b>

**Tableau 1 :** données démographiques et clinico-pathologiques préopératoires.

**b) Résultats peropératoires** (Tableau 2)

Une chirurgie ouverte était majoritairement réalisée dans les deux groupes. Le seul patient du groupe urérectomie qui avait eu une dérivation urinaire orthotopique a été réopéré dans les deux mois en raison d'une marge urétrale positive.

Un examen extemporané de la recoupe urétrale était réalisé chez 52% (n = 237) des patients et dix (4%) revenaient positifs. Parmi ces dix patients, sept ont eu une urérectomie et elle était positive sur l'examen histologique définitif pour cinq. En cas d'examen extemporané négatif, il était réalisé quatre urérectomies ; une seule était finalement positive.

Un examen extemporané de la recoupe urétrale était plus souvent réalisé dans le groupe sans urérectomie (p < 0,001).

Le taux de complications peropératoires était comparable excepté pour les pertes sanguines significativement plus importantes dans le groupe urérectomie avec une médiane respectivement (1350 versus 1000 ml p < 0,01). La réalisation d'une urérectomie n'impactait pas la durée opératoire (p = 0,45).

<b>DONNEES PEROPERATOIRES</b>	Tous les patients (n = 486)	Pas d'urérectomie (n = 427)	Urérectomie (n = 59)	p
Voie d'abord, n (%)				
Ouverte	403 (83)	351 (83)	52 (90)	0,27
Laparoscopie	55 (12)	52 (12)	3 (5)	
Robot	25 (5)	22 (5)	3 (5)	
Dérivation urinaire, n (%)				
Transcutanée	283 (59)	229 (56)	54 (93)	<0,001
Orthotopique	179 (37)	178 (41)	1 (2)	
Urétérostomie	18 (4)	15 (4)	3 (5)	
Examen extemporané des recoupes urétrales, n (%)				
Positif	417 (92)	366 (92)	51 (89)	0,44
	22 (5)	15 (4)	17 (14)	<0,01
Examen extemporané de la recoupe urétrale, n (%)				
Positif	237 (52)	226 (57)	11 (19)	<0,001
	10 (4)	3 (1)	7 (64)	<0,001
Durée moyenne (écart-type) d'intervention, min	342 (±87,4)	341 (±89,8)	349 (±65,6)	0,45
Médiane [Q25-75] des pertes sanguines, ml	1100 [700 ; 1625]	1000 [650 ; 1500]	1350 [1000 ; 2120]	<0,01

**Tableau 2 :** données démographiques et clinico-pathologiques peropératoires.

**c) Résultats postopératoires** (Tableau 3)

Le taux de complications postopératoires était de 71% sans différence entre les deux groupes. Le taux de complications mineures était similaire entre le groupe urétrectomie versus pas d'urétrectomie (48% versus 45% ;  $p = 0,86$ ). De façon similaire, il n'y avait pas de différence en termes de complications majeures (Clavien  $\geq 3$ ) ou de durée moyenne de séjour.

**d) Résultats oncologiques** (Tableau 3)

Sur l'ensemble de la cohorte, le délai moyen de suivi était de 33,4 mois ( $\pm 32,9$ ). Les patients du groupe urétrectomie présentaient des tumeurs plus agressives : 34% ( $n = 20$ ) des patients du groupe urétrectomie présentaient une tumeur pT4 versus 16% ( $n = 67$ ) dans le groupe sans urétrectomie ( $p = 0,017$ ). Le nombre moyen de ganglions envahis ne différaient pas significativement entre les deux groupes ( $p = 0,25$ ). Il s'agissait dans 90% des cas d'un carcinome urothélial.

Une marge chirurgicale positive était identifiée chez 63 (13%) patients, soit 52 (12%) dans le groupe sans urétrectomie et 11 (20%) dans le groupe urétrectomie. La marge était urétrale chez quatre patients et plus fréquemment périvésicale ou urétérale.

Un traitement adjuvant par chimiothérapie était administré respectivement à 33 ( $n = 19$ ) et 23% ( $n = 98$ ) des patients du groupe urétrectomie et sans urétrectomie ( $p = 0,12$ ).

Onze (2,2%) patients de notre cohorte présentaient une RU. Le délai moyen entre chirurgie et RU était de 19,1 mois (médiane = 11, extrêmes = 2-55) et le délai de décès moyen de 26,8 mois (médiane = 26). A noter qu'aucun des patients exclus n'a présenté de RU.

Ce taux était de 1,6% en cas de dérivation urinaire orthotopique et de 2,7% en cas de dérivation transcutanée. Six de ces patients ont eu une urétrectomie de sauvetage.

<b>DONNEES POSTOPERATOIRES</b>	Tous les patients (n = 486)	Pas d'urétrectomie (n = 427)	Urétrectomie (n = 59)	p
Stade tumoral, n (%)				
pT0	48 (10)	44 (10)	4 (7)	<b>0,017</b>
pTa	17 (3)	17 (4)	-	
pT1	48 (10)	47 (11)	1 (2)	
pT2	81 (17)	71 (17)	10 (17)	
pT3	166 (34)	148 (35)	18 (31)	
pT4	87 (18)	67 (16)	20 (34)	
CIS	38 (8)	33 (8)	5 (9)	
Stade ganglionnaire, n (%)				
N0	321 (66)	287 (67)	34 (58)	0,46
N1	43 (9)	38 (9)	5 (9)	
N2	73 (15)	60 (14)	13 (22)	
N3	15 (3)	13 (3)	2 (2)	
Nx	34 (7)	29 (7)	5 (9)	
Nombre moyen de ganglions envahis (écart-type)	1,09 (±2,87)	1,02 (±2,77)	1,59 (±3,50)	0,25
Marge positive, n (%)	63 (13)	52 (12)	11 (20)	0,13
Carcinome urothélial, n (%)	431 (91)	380 (90)	51 (91)	0,89
Présence de CIS :				
Sur la pièce de cystectomie, n (%)	228 (47)	207 (49)	21 (36)	0,061
Sur les recoupes urétérales, n (%)	21 (4)	17 (4)	4 (7)	0,3
Présence d'une tumeur prostatique, n (%)	152 (36)	135 (35)	17 (38)	0,74
Complication postopératoire, n (%)	340 (71)	299 (71)	41 (71)	0,98
Classification de Clavien-Dindo, n (%)				
Complication mineure (1 et 2)	219 (46)	191 (45)	28 (48)	0,86
Complication majeure (3 à 5)	121 (24)	108 (26)	13 (33)	
Complication urinaire urologique, n (%)	75 (16)	63 (15)	12 (21)	0,46
Durée moyenne (écart-type) de séjour, jours	20,1 (±9,71)	20,2 (±9,80)	19,6 (±9,14)	0,66
Chimiothérapie adjuvante, n (%)	117 (25)	98 (23)	19 (33)	0,12

**Tableau 3 :** données démographiques et clinico-pathologiques postopératoires.

En analyse univariée (Tableau 4) l'urétrectomie ne semblait pas avoir d'impact sur la SG et la SS. Seule la SSP à un an différait significativement.

- *Survie globale* (Figure 1)

Les taux de SG à 2 ans étaient similaires entre les deux groupes avec : 65,3% (IC95% [53,7%; 79,4%]) pour le groupe urétrectomie et 66,4% (IC95% [61,7% ; 71,4%]) pour le groupe sans urétrectomie ( $p = 0,48$ ). De même, à 5 ans le taux de SG était similaire avec : 51,0% (IC95% [37,2% ; 69,9%]) dans le groupe urétrectomie et 47,2% (IC95% [41,8%; 53,3%]) dans le groupe sans ( $p = 0,66$ ).

- *Survie spécifique* (Figure 2)

Les taux de SS étaient similaires entre les deux groupes avec respectivement à 2 ans et à 5 ans : 77,6% (IC95% [66,2% ; 91,0%]) et 60,5% (IC95% [45,1% ; 81,2%]) pour le groupe urétrectomie et 77,4% (IC95% [72,9% ; 82,2%]) et 61,9% (IC95% [56,1% ; 68,3%]) pour le groupe sans urétrectomie ( $p = 0,83$  et  $p = 0,72$ ).

- *Survie sans progression* (Figure 3)

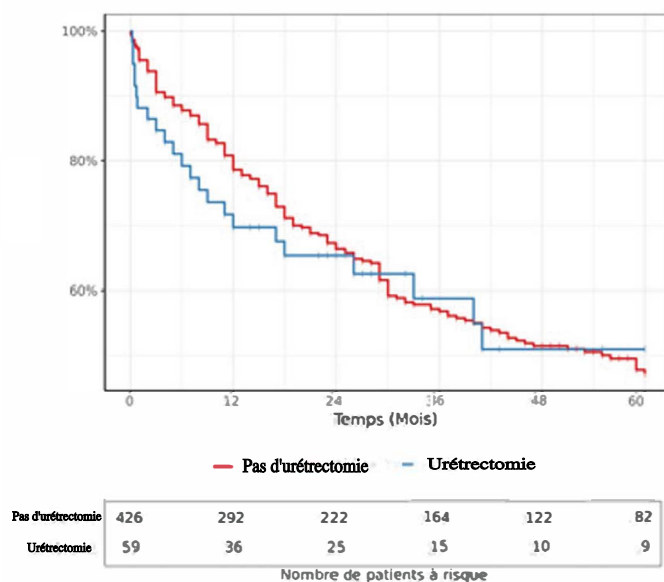
A 1 an, la SSP était meilleure dans le groupe urétrectomie : 54,7% (IC95% [42,3% ; 70,9%]) versus 68,9% (IC95% [64,3% ; 73,8%]) pour le groupe sans urétrectomie ( $p = 0,034$ ). A 2, 3, 4 et 5 ans, les taux de SSP étaient similaires entre les deux groupes. Les taux de SSP à 5 ans étaient respectivement de 40,1% (IC95% [27,3% ; 58,8%]) et 49,6% (IC95% [44,2% ; 55,6%]) dans le groupe urétrectomie et sans ( $p = 0,086$ ).

La durée totale de suivi et le délai entre chirurgie et progression étaient similaires entre les deux groupes. En revanche, le délai entre chirurgie et décès était significativement plus bas dans le groupe urétrectomie (médiane = 6 mois) que dans le groupe sans urétrectomie (médiane = 9 mois,  $p < 0,01$ ).

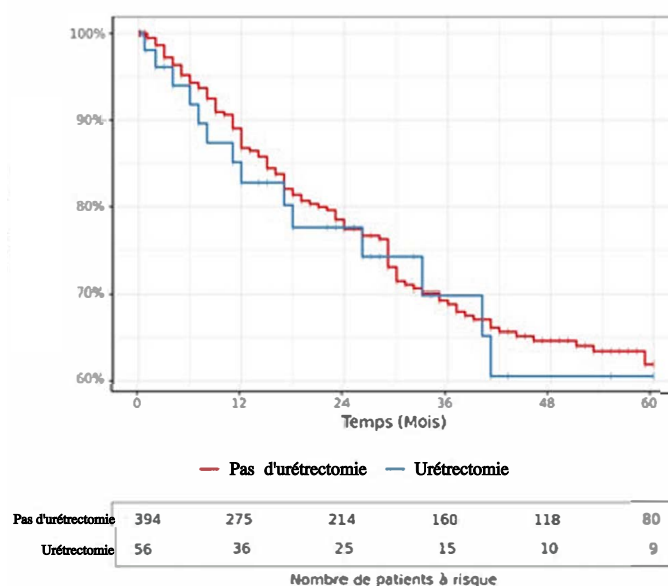


SURVIE	Tous les patients (n = 486)	Pas d'urétrectomie (n = 427)	Urétrectomie (n = 59)	p
SG (%)				
à 2 ans	66,2	66,4	65,3	0,48
à 5 ans	47,5	47,2	51,0	0,66
SS (%)				
à 2 ans	77,4	77,4	77,6	0,83
à 5 ans	61,7	61,9	60,5	0,72
SSP (%)				
à 1 an	67,2	68,9	54,7	<b>0,034</b>
à 2 ans	57,3	58,6	47,4	0,072
à 3 ans	52,8	53,9	43,7	0,089
à 4 ans	50,5	51,8	40,1	0,07
à 5 ans	48,5	49,6	40,1	0,086
Durée médiane [Q25 ; Q75] de suivi, mois	24 [8 ; 51]	25 [9 ; 52]	18 [5,5 ; 37]	0,12
Délai médian [Q25 ; Q75] entre chirurgie et décès, mois	13,5 [4 ; 29]	15 [5 ; 29]	6 [0 ; 14,5]	<b>&lt;0,01</b>
Délai médian [Q25 ; Q75] entre chirurgie et progression, mois	8 [3 ; 15]	9 [4 ; 15]	6 [3 ; 11]	0,14

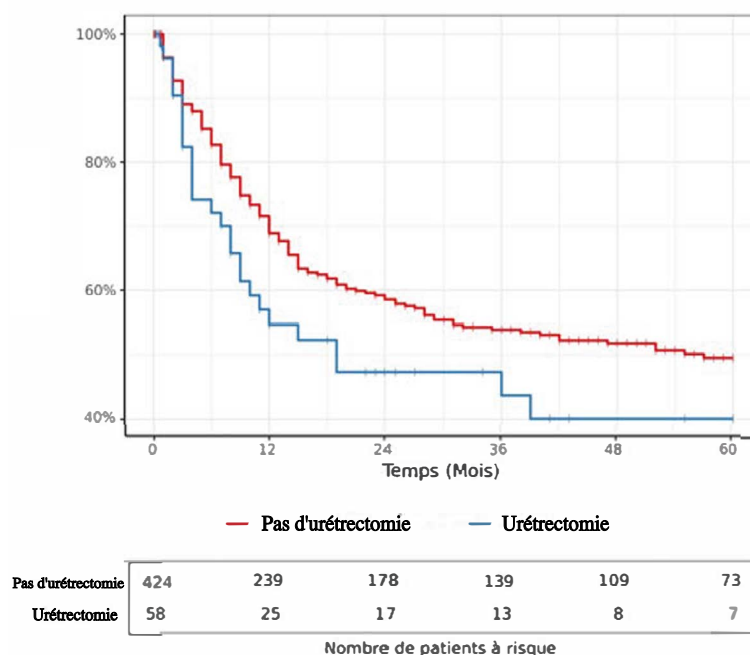
**Tableau 4 :** Survies en analyse univariées.



**Figure 1 :** Courbes de survie globale à 5 ans.



**Figure 2 :** Courbes de survie spécifique à 5 ans.



**Figure 3 :** Courbes de survie sans progression à 5 ans.

*e) Analyse de survie multivariée* (Tableau 5)

Nous avons réalisé une analyse multivariée en ajustant sur les critères confondants, notamment les stades histologiques postopératoires ganglionnaires et de la tumeur, la présence de CIS, une marge chirurgicale positive, la réalisation d'une chimiothérapie néo- ou adjuvante et le sexe. L'urétrectomie n'était pas un facteur protecteur statistiquement indépendant sur la SG (HR = 0,96,  $p = 0,85$ ), sur la SS (HR = 0,64,  $p = 0,22$ ) et sur la SSP (HR = 0,95,  $p = 0,81$ ).

- *Survie globale*

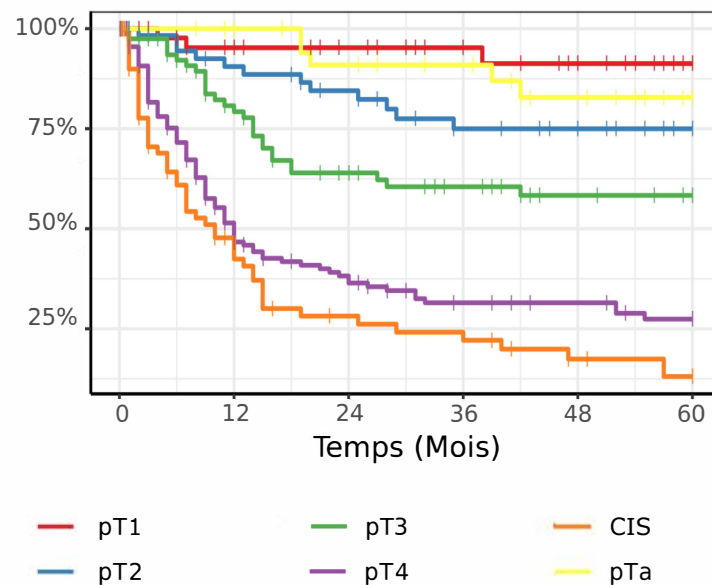
Au risque de 5%, après ajustement, le facteur de risque indépendant et significatif de décès toutes causes confondues était : le stade histologique ganglionnaire ( $p < 0,001$ ). La chimiothérapie adjuvante était un facteur protecteur ( $p < 0,01$ ).

- *Survie spécifique*

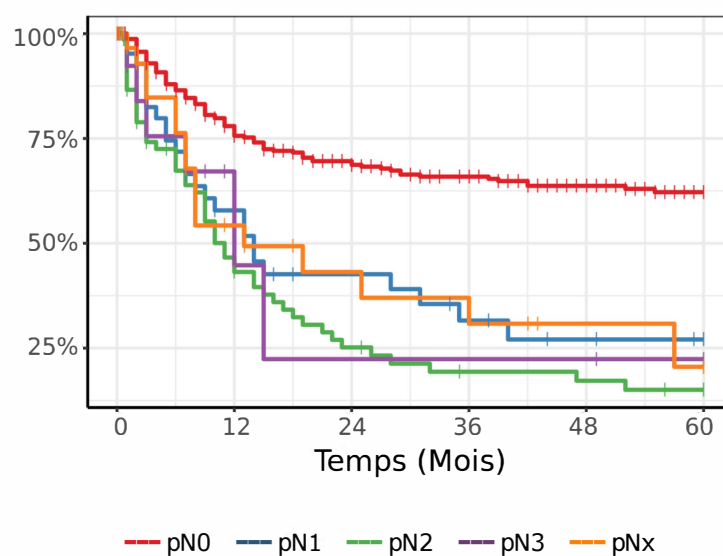
Au risque de 5%, après ajustement, les facteurs de risque indépendants et significatifs de décès lié au cancer étaient : une marge chirurgicale positive ( $p = 0,036$ ) et la chimiothérapie adjuvante ( $p < 0,01$ ).

- *Survie sans progression* (Figure 4 et 5)

Au risque de 5%, après ajustement, les facteurs de risque indépendants et significatifs de progression étaient : le stade histologique ganglionnaire ( $p < 0,01$ ), le stade histologique tumoral avec un risque relatif de progression multiplié par 14 et 19 respectivement pour les pT3 et les pT4 ( $p < 0,001$ ).



**Figure 4 :** Courbes de survie sans progression à 5 ans selon le stade tumoral.



**Figure 5 :** Courbes de survie sans progression à 5 ans selon le stade ganglionnaire.

SURVIE	Hazard Ratio	IC	p
<b>*Globale :</b>			
Urétrectomie	0,96	[0,61 ; 1,5]	0,85
Stade histologique ganglionnaire			<b>&lt;0,001</b>
pN1	1,2	[0,71 ; 1,9]	0,54
pN2	2,8	[1,8 ; 4,4]	<b>&lt;0,001</b>
pN3	2,9	[1,3 ; 6,5]	<b>&lt;0,01</b>
pNx	2,4	[1,4 ; 4,0]	<b>&lt;0,001</b>
Stade histologique tumoral			0,2
pT1-pTa	2,0	[0,74 ; 5,5]	0,17
pT2	1,7	[0,63 ; 4,6]	0,3
pT3	2,5	[0,97 ; 6,6]	0,057
pT4	1,9	[0,68 ; 5,1]	0,22
CIS	1,6	[0,50 ; 5,3]	0,42
Marge positive	0,72	[0,47 ; 1,1]	0,14
Chimiothérapie adjuvante	0,56	[0,38 ; 0,83]	<b>&lt;0,01</b>
Chimiothérapie néo-adjuvante	0,86	[0,44 ; 1,7]	0,66
Présence de CIS	1,1	[0,79 ; 1,4]	0,7
Sexe féminin	1,3	[0,88 ; 2,0]	0,18
<b>†Spécifique :</b>			
Urétrectomie	0,64	[0,32 ; 1,3]	0,22
pN +	1,6	[0,97 ; 2,7]	0,066
Stade histologique tumoral			0,057
pT1-pTa	0,58	[0,30 ; 1,1]	0,11
pT2	0,64	[0,33 ; 1,2]	0,18
pT3-pT4	1,2	[0,63 ; 2,1]	0,65
CIS	0,56	[0,24 ; 1,3]	0,16
Marge positive	1,9	[1,0 ; 3,4]	<b>0,036</b>
Chimiothérapie adjuvante	0,48	[0,28 ; 0,83]	<b>&lt;0,01</b>
Chimiothérapie néo-adjuvante	1,0	[0,49 ; 2,1]	0,97
Sexe féminin	1,1	[0,64 ; 2,0]	0,65
<b>‡Sans progression :</b>			
Urétrectomie	0,95	[0,61 ; 1,5]	0,81
Stade histologique ganglionnaire			<b>&lt;0,001</b>
pN1	2,3	[1,4 ; 3,7]	<b>&lt;0,001</b>
pN2	2,9	[1,8 ; 4,6]	<b>&lt;0,001</b>
pN3	1,3	[0,60 ; 2,8]	0,5
pNx	1,1	[0,65 ; 2,0]	0,64
Stade histologique tumoral			<b>&lt;0,001</b>
pT1-pTa	3,0	[0,82 ; 12]	0,99
pT2	5,7	[1,7 ; 19]	<b>&lt;0,01</b>
pT3	14	[4,4 ; 46]	<b>&lt;0,001</b>
pT4	20	[5,9 ; 65]	<b>&lt;0,001</b>
CIS	1,9	[0,44 ; 8,1]	0,4
Marge positive	1,7	[1,1 ; 2,5]	<b>0,011</b>
Chimiothérapie adjuvante	0,50	[0,34 ; 0,73]	<b>&lt;0,001</b>
Chimiothérapie néo-adjuvante	0,74	[0,42 ; 1,3]	0,32
Présence de CIS	0,92	[0,68 ; 1,2]	0,58

\*Sur 486 patients analysables, 200 étaient censurés et 24 (4,9%) avaient des données manquantes.

†Sur 450 patients analysables, 99 étaient censurés et 36 (7,4%) avaient des données manquantes.

‡Sur 482 patients analysables, 198 étaient censurés et 26 (5,3%) avaient des données manquantes.

**Tableau 5 :** Analyse de survie multivariée.

## **IV. Discussion**

Le taux de SG à 5 ans était comparable aux données de la littérature<sup>2</sup>. En revanche à 2 ans il était inférieur. En effet, le taux de complication Clavien 5, bien que similaire entre les deux groupes, était élevé (4,8% au total). Outre ces complications, 7,2% des patients décédaient dans les 90 jours postopératoires (5,5% à 30 jours). Or, dans la littérature, la mortalité périopératoire est évaluée entre 2,3 et 8% à 90 jours et entre 1,2 et 3,2% à 30 jours<sup>2</sup>.

Par ailleurs, 40% des patients étaient N+ et les patients du groupe urétrectomie présentaient des tumeurs plus agressives avec plus de 60% de pT3 ou pT4. La répartition inhomogène peut être liée à la réalisation plus fréquente d'urétrectomies prophylactiques au début de notre recueil et ce plus volontiers chez des patients ayant un mauvais pronostic afin de leur offrir le plus de chance de survie. Pareillement, le nombre significativement plus élevé de femmes dans le groupe urétrectomie pourrait être expliqué par un geste d'urétrectomie plus court, plus simple et donc plus largement réalisé chez la femme en prophylaxie.

Le taux significativement plus important d'exposition professionnelle dans le groupe urétrectomie était inattendu. Le taux de cancer de vessie lié à une exposition professionnelle est évalué entre 5 et 25% dans la littérature<sup>12</sup>. Une étude sur l'exposition professionnelle sur le cancer de vessie était en cours à l'Hôpital Henri Mondor pendant une période du recueil. La recherche systématique de ce facteur de risque par un interrogatoire figurant dans le dossier médical a pu biaiser cette donnée.

Concernant la chimiothérapie adjuvante, elle était dans notre cohorte un facteur indépendant significatif protecteur sur la SG, la SS et la SSP. Respectivement, 23 et 33 % des patients du groupe urétrectomie et sans recevaient une chimiothérapie adjuvante. Il existait un biais de recrutement puisque notre population était majoritairement de mauvais pronostic et qu'un certain nombre de patients décédaient avant d'avoir pu en bénéficier. Au contraire, la chimiothérapie néo-adjuvante, qui a largement fait preuve de son efficacité, n'était pas un facteur de risque significatif et indépendant. Cependant, peu de patients en avait reçu une (7% des patients du groupe sans urétrectomie et 17% des patients du groupe urétrectomie, en raison de leur statut N+ préopératoire plus fréquent). La chimiothérapie néo-adjuvante a changé les indications de la cystectomie et le pronostic des patients. Néanmoins, notre population n'était

pas représentative de son ère puisqu'elle n'est entrée dans la pratique courante qu'à la fin de notre recrutement.

L'urétréctomie ne semblait pas apporter de bénéfice de survie dans notre cohorte.

Dans la série de Nelles et al. de 2401 cysto-prostatectomies pour cancer, il était réalisé 195 urétréctomies (8,1%). Comme dans notre cohorte, il y avait significativement plus de stades pT4 dans le groupe urétréctomie. La survie était meilleure dans le groupe urétréctomie que dans le groupe sans urétréctomie mais de manière non significative. Il n'y avait pas de données sur les marges chirurgicales ou sur l'examen extemporané de la recoupe urétrale et il n'était pas précisé si les patients présentant une RU présentaient une RU isolée ou associée à d'autres métastases<sup>13</sup>.

#### - *Marges chirurgicales*

Les marges chirurgicales étaient un facteur de risque de récurrence indépendant significatif sur la SSP (HR = 1,16, p = 0,011) et sur la SS (HR = 1,88, p = 0,036). L'impact sur la survie d'une marge positive est inconstamment retrouvé dans la littérature, et ce d'autant plus en spécifiant la localisation de la marge.

L'étude multicentrique française de Neuzillet et al. retrouvait une SS à 5 ans diminuée en cas de marge positive. En revanche, après stratification sur la localisation de la marge, cela ne restait vrai que si la marge était localisée sur les tissus péri-vésicaux. Si la marge était urétrale il n'était pas observé de différence significative. Tous les patients de l'étude étaient pN0M0. Une diminution du risque de récurrence locale après urétréctomie en cas de marge urétrale positive était mise en évidence bien que seulement 10% des patients de leur cohorte ayant une marge urétrale positive n'en aient bénéficié<sup>14</sup>.

Au contraire, Donat et al. ne mettaient pas en évidence d'impact sur la survie en cas de marge positive sur leur série de 416 cystectomies, après un recul de 10 ans<sup>15</sup>.

Dans la série publiée récemment de Labbate et al. de 357 cystectomies avec dérivation urinaire orthotopique sans réalisation d'examen extemporané de la recoupe urétrale, le taux de RU était de 1,6% après suivi médian de 27 mois. Ce taux n'était pas significativement plus élevé en cas de marge positive. Il n'y avait pas de différence significative sur la SSP en cas de marge urétrale positive, même après appariement sur le stade ganglionnaire<sup>6</sup>.

Au contraire, Cho et al. mettaient en évidence un impact significatif d'une marge urétrale positive sur la RU (HR = 18,33, p < 0,001)<sup>16</sup>.

La présence d'une marge urétrale positive sur l'examen histologique définitif reste rare. Sa fréquence varie entre 5 et 16% selon les séries alors que celle d'un examen extemporané positif de la recoupe urétrale varie entre 8 et 25,4%<sup>17</sup>.

Dans notre série, 63 (13%) patients avaient une marge positive dont 43 ont récidivé. Seulement trois patients ont présenté une RU (une isolée, les deux autres avaient d'autres localisations métastatiques). A la fin de l'étude, sept patients étaient toujours vivants et 36 étaient décédés dans un délai moyen de 16 mois (médiane = 9, extrêmes = 0,7-85). Parmi les 25 patients qui n'avaient pas récidivé, il faut noter que la moitié étaient décédés dans les trois mois suivants la chirurgie. La moitié des patients vivants à la fin de l'étude (avec ou sans récurrence) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante.

Nous n'avons identifié que quatre patients qui avaient une marge urétrale positive. Les marges étaient plus fréquemment périvésicales et urétérales. Parmi ces quatre patients, un était repris en postopératoire pour réalisation d'une urétrectomie complémentaire. Trois des 11 patients présentant une RU avaient une marge chirurgicale positive mais elle n'était pas urétrale.

Les caractéristiques et l'évolution des patients qui avaient une marge urétrale positive est détaillée dans l'Annexe 1.

#### - *Examen extemporané de la recoupe urétrale*

L'examen extemporané de la recoupe urétrale a une meilleure valeur prédictive positive et négative que les biopsies de l'urètre qui sont très sensibles mais peu spécifiques. La sensibilité des biopsies de l'urètre prostatique variait entre 53 et 85% et sa spécificité entre 77 et 91%<sup>15,18</sup> dans la littérature. Concernant l'examen extemporané de la recoupe urétrale, sa valeur prédictive positive a été évaluée entre 83,3% et 100% et sa valeur prédictive négative entre 89,4% et 100% selon les séries<sup>19-21</sup>.

Une seule étude prospective existe à ce sujet : 118 patients avaient des biopsies de résection transurétrale systématiques de l'urètre prostatique deux semaines avant la chirurgie et un examen extemporané de la recoupe urétrale. Sur les 118 patients, 106 patients avaient un examen extemporané de la recoupe urétrale négatif et avaient donc conservé leur urètre. Après un suivi de 10 ans aucune RU n'était mise en évidence alors que 9/106 patients avaient une biopsie urétrale positive en préopératoire<sup>22</sup>.

Dans notre série, 10/237 (4%) examens extemporanés de la recoupe urétrale revenaient positifs et une urétrectomie était réalisée dans sept cas, dont cinq positives. L'évolution des trois patients pour qui il n'a pas été réalisé d'urétrectomie malgré un examen extemporané positif

est surprenante. Deux patients sont décédés à trois et cinq mois. Ils présentaient respectivement des tumeurs pT3N1R1 + CIS et pT2N0R0. Le dernier avait 74 ans, une tumeur pT4N4R0 et il était en vie sans récurrence à 86 mois, après avoir reçu une chimiothérapie adjuvante.

Il était réalisé quatre urétrectomies malgré un examen extemporané négatif, une seule revenait positive. Il s'agissait d'un homme de 52 ans, présentant une tumeur pT4N2R0, il avait reçu une chimiothérapie adjuvante et était en vie sans récurrence à 60 mois.

#### - *Récurrence urétrale*

Onze (2,2%) patients de notre cohorte présentaient une RU, dans un délai médian de 11 mois.

Le taux de RU après cystectomie pour cancer de la vessie est variable dans la littérature.

Dans la méta-analyse de Fahmy et al. incluant 14 articles soit 6169 patients, le taux de RU après cystectomie était de 4,4% (1,3-13,7%)<sup>5</sup>.

La majorité des RU surviennent dans les deux ans suivant la chirurgie<sup>3</sup>, mais elle a été décrite jusqu'à 20 ans après cystectomie<sup>23</sup>. Le délai médian varie entre 9 et 66 mois selon les séries<sup>24</sup>.

Il a été mis en évidence qu'un urètre déshabité en cas de dérivation urinaire transcutanée est plus à risque de récurrence qu'en cas de dérivation orthotopique. Cette notion, rapportée pour la première fois en 1996<sup>4</sup>, était retrouvée dans plusieurs séries<sup>25-27</sup> et confirmée en analyse multivariée<sup>28</sup>.

Djaladat et al. rapportaient les résultats de 33 dérivations urinaires orthotopiques chez des patients ayant une tumeur pT4a. Ils retrouvaient deux RU et aucune récurrence locale, suggérant qu'une dérivation orthotopique restait acceptable même en cas d'envahissement prostatique. Cependant, les SG et SS à 5 ans semblaient meilleures que dans les études précédentes et tous les patients étaient N0<sup>29</sup>.

Dans notre série, les taux de RU étaient respectivement de 1,6% en cas de dérivation urinaire orthotopique et de 2,7% chez les patients ayant une dérivation transcutanée.

Boorjian et al., retrouvaient une SS à 5 ans significativement meilleure en cas de diagnostic par la cytologie de lavage qu'en cas de récurrence symptomatique (80% et 41% respectivement,  $p < 0,0001$ )<sup>28</sup>. Huguet et al. corrélaient la présence de symptômes à la gravité du stade histologique à la RU, sans différence en SG<sup>26</sup>.

Un seul patient de notre cohorte était diagnostiqué asymptomatique par cytologie de lavage. L'urétrectomie retrouvait un stade pT2 de haut grade.



Après RU, la SG moyenne est évaluée entre 6 et 54 mois et la SS à 5 ans entre 0 et 83% dans la littérature<sup>3</sup>.

Trois de nos patients vivaient plus de 54 mois mais un seul était toujours vivant à 5 ans.

L'urétrectomie de sauvetage est le traitement de référence de la RU. Le faible nombre d'effectifs sur des séries rétrospectives rend difficile son évaluation. Les facteurs prédictifs de survie après urétrectomie de sauvetage mis en évidence n'étaient pas les mêmes selon les séries. Il s'agissait du stade de la maladie urétrale à la récurrence pour Clark et al<sup>30</sup>. et du stade histologique de la pièce de cystectomie pour Lin et al<sup>31</sup>.

Six de nos patients ont eu une urétrectomie de sauvetage : deux d'entre eux étaient toujours en vie, sans récurrence à 54 et 58 mois. Trois étaient décédés de leur cancer à 8, 23 et 62 mois (ils avaient tous d'autres localisations métastatiques) et le dernier est décédé à 40 mois d'une autre cause. L'histologie revenait positive chez tous les patients (pT2 de haut grade pour cinq d'entre eux et CIS pour le dernier).

Des traitements conservateurs ont été proposés.

Trois cas traités par instillation intra-urétrale de 5-FU ont été rapportés, un seul patient (qui présentait une RU de stade pTa de bas grade) n'a pas récidivé après sept ans de suivi, les deux autres sont morts de maladie métastatique dans l'année<sup>30</sup>.

Varol et al. rapportaient un traitement par instillations de bacille de Calmette-Guérin (BCG) chez 10 patients ayant une dérivation urinaire orthotopique. Le taux de succès de la BCG thérapie en cas de CIS était de 83%. En cas de carcinome papillaire ou invasif la BCG thérapie était inefficace<sup>32</sup>.

Quelques cas de traitement fructueux par résection transurétrale seule ont été rapportés<sup>24,33,34</sup>.

Le traitement n'était un succès qu'en cas de RU de bas grade (tous pTa sauf un pT1).

Aucun de nos patients n'avait reçu un traitement conservateur.

Les caractéristiques et l'évolution des patients qui avaient une marge urétrale positive est détaillée dans l'Annexe 2.

#### *- Femme*

Les données chez la femme sont plus restreintes que chez l'homme. Le principal facteur de risque d'atteinte urétrale chez la femme est l'envahissement du col vésical<sup>35</sup>. Le diagnostic préopératoire d'une atteinte urétrale n'a pas été évalué chez la femme. Dans la série prospective

de Stein et al., l'examen extemporané de la recoupe urétral était fiable et les auteurs mettaient en évidence que dans environ la moitié des cas d'envahissement du col vésical l'urètre était sain, suggérant que même en cas de tumeur localisée au col, si l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif, une dérivation urinaire orthotopique peut raisonnablement être réalisée<sup>36</sup>.

A notre connaissance, seulement six cas de RU chez la femme après dérivation urinaire orthotopique ont été rapportés dans la littérature. Une était traitée par résection transurétrale seule et ne récidivait pas à 2 ans<sup>37-41</sup>.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Le taux élevé de mortalité à 90 jours limitait l'évaluation des résultats oncologiques. De plus, les patients du groupe urétrectomie présentaient des maladies plus avancées et de moins bon pronostic que les patients qui n'avaient pas reçu d'urétrectomie. Le faible effectif de patients ayant présenté une RU ne nous permettait pas d'évaluer les facteurs de risque de RU.

Concernant l'évaluation de la morbidité périopératoire nos données se limitaient au taux de complications et à leur grade sans les détailler. Or, des complications mineures telles que l'œdème de la verge et des bourses en cas d'urétrectomie, même sans nécessiter de reprise chirurgicale, peut être invalidant.

## **V. Conclusion**

L'urétrectomie n'apportait pas de bénéfice en SG, SS et SSP. En dehors de pertes sanguines plus importantes dans le groupe urétrectomie, le taux de complications périopératoires était similaire entre les deux groupes. En analyse multivariée, la présence d'une marge chirurgicale positive était un facteur de risque significatif de progression et de décès lié au cancer. Une maladie à un stade avancée (tumoral ou ganglionnaire) restait un facteur de risque indépendant de décès et de progression. Il apparaît donc important de s'appliquer à prévenir les marges chirurgicales et de réaliser des examens extemporanés de la recoupe urétrale.

## **Bibliographie**

1. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol.* nov 2018;28:R48-80.
2. Witjes J.A., Bruins M., Cathomas R., Compérat E., Cowan N.C., Gakis G., Hernández V., Lorch A., Ribal M.J., Thalmann G.N., van der Heijden A.G., Veskimäe E. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Retrieved from: <https://uroweb.org/guideline/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer/> Access date 2020 Sept.
3. Chan Y, Fisher P, Tilki D, Evans CP. Urethral recurrence after cystectomy: current preventative measures, diagnosis and management. *BJU Int.* avr 2016;117(4):563-9.
4. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am.* nov 1994;21(4):645-51.
5. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Kübler H, Stenzl A, et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* févr 2018;36(2):54-9.
6. Labbate C, Werntz RP, Adamic B, Steinberg GD. The Impact of Omission of Intraoperative Frozen Section Prior to Orthotopic Neobladder Reconstruction. *J Urol.* 2019;202(4):763-9.
7. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 1 juin 2016;34(16):1945-52.
8. Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do K-A, et al. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: Is there a benefit to either approach? *Urology.* mars 2006;67(3):466-71.
9. Elshal AM, Barakat TS, Mosbah A, Abdel-Latif M, Abol-Enein H. Complications of radical cysto-urethrectomy using modified Clavien grading system: prepubic versus perineal urethrectomy. *BJU Int.* oct 2011;108(8):1297-300.
10. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, 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.* nov 2019;30(11):1697-727.
11. Medistica., pvalue.io, a graphic user interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications., 2020. Available on: <https://www.pvalue.io>.
12. “RecoCancerProf” Working Group, Clin B, Paireon J-C. Medical follow-up for workers exposed to bladder carcinogens: the French evidence-based and pragmatic statement. *BMC Public Health.* déc 2014;14(1):1155.

13. Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J, Urologic Diseases in America Project. Urethrectomy Following Cystectomy for Bladder Cancer in Men: Practice Patterns and Impact on Survival. *J Urol.* nov 2008;180(5):1933-7.
14. Neuzillet Y, Soulie M, Larre S, Roupret M, Defortescu G, Murez T, et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study: Radical cystectomy positive surgical margins. *BJU Int.* juin 2013;111(8):1253-60.
15. Donat SM, Wei DC, McGuire MS, Herr HW. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol.* mai 2001;165(5):1580-4.
16. Cho KS, Seo JW, Park SJ, Lee YH, Choi YD, Cho NH, et al. The Risk Factor for Urethral Recurrence after Radical Cystectomy in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Urol Int.* 2009;82(3):306-11.
17. Carando R, Shariat SF, Moschini M, D'Andrea D. Ureteral and urethral recurrence after radical cystectomy: a systematic review. *Curr Opin Urol.* mai 2020;30(3):441-8.
18. Ichihara K, Kitamura H, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T. Transurethral prostate biopsy before radical cystectomy remains clinically relevant for decision-making on urethrectomy in patients with bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* févr 2013;18(1):75-80.
19. Kates M, Ball MW, Chappidi MR, Baras AS, Gordetsky J, Sopko NA, et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* déc 2016;34(12):532.e1-532.e6.
20. Cerf N, Radulescu C, Neuzillet Y, Rouanne M, Lebre T. Utilité des examens extemporanés lors de la cystectomie totale pour carcinome urothélial. *Prog En Urol.* janv 2020;30(1):51-7.
21. Osman Y, Mansour A, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Mosbah A, Hekal I, et al. Value of routine frozen section analysis of urethral margin in male patients undergoing radical cystectomy in predicting prostatic involvement. *Int Urol Nephrol.* déc 2012;44(6):1721-5.
22. Lebre T, Hervé J-M, Barré P, Gaudez F, Lugagne P-M, Barbagelatta M, et al. Urethral Recurrence of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol.* 1998;33(2):170-4.
23. Schellhammer PF, Whitmore WF. Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* janv 1976;115(1):56-60.
24. Taylor JM, Spiess PE, Kassouf W, Munsell MF, Kamat AM, Dinney CPN, et al. Management of urethral recurrence after orthotopic urinary diversion: MANAGEMENT OF URETHRAL RECURRENCE AFTER ORTHOTOPIC URINARY DIVERSION. *BJU Int.* 11 déc 2009;106(1):56-61.
25. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: Implications for urinary diversion and monitoring. *Urology.* nov 2004;64(5):950-4.

26. Huguet J, Monllau V, Sabaté S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J, et al. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. *Eur Urol.* avr 2008;53(4):785-792 discussion 792-793.
27. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. URETHRAL TUMOR RECURRENCE FOLLOWING CYSTECTOMY AND URINARY DIVERSION: CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN 768 MALE PATIENTS. *J Urol.* avr 2005;173(4):1163-8.
28. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk Factors and Outcomes of Urethral Recurrence Following Radical Cystectomy. *Eur Urol.* déc 2011;60(6):1266-72.
29. Djaladat H, Mitra AP, Miranda G, Skinner EC, Daneshmand S. Radical cystectomy and orthotopic urinary diversion in male patients with pT4a urothelial bladder carcinoma: Oncological outcomes: pT4a bladder cancer orthotopic diversion. *Int J Urol.* déc 2013;20(12):1229-33.
30. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. THE MANAGEMENT OF URETHRAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMA AFTER RADICAL CYSTECTOMY FOR INVASIVE BLADDER CANCER. *J Urol.* oct 2004;172(4 Part 1):1342-7.
31. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of Urethral Wash Cytology in the Retained Male Urethra After Radical Cystoprostatectomy. *J Urol.* mars 2003;169(3):961-3.
32. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. TREATMENT OF URETHRAL RECURRENCE FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY AND ILEAL BLADDER SUBSTITUTION. *J Urol.* sept 2004;172(3):937-42.
33. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol.* janv 2003;169(1):177-81.
34. Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. *BJU Int.* nov 2006;98(5):1008-11.
35. Li X, Wang W, Zhu G, He W, Gou X. Risk factors, follow-up, and treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a meta-analysis of 9498 patients. *Oncotarget.* 5 janv 2018;9(2):2782-96.
36. Stein JP, Penson DF, Wu SD, Skinner DG. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol.* sept 2007;178(3 Pt 1):756-60.
37. Zhou X, Ji H, Zhang H, Xiong T, Pan J, Chen Z. Treatment and outcomes of urethral recurrence after orthotopic neobladder replacement in patients with bladder cancer — practice in a single centre. *J Int Med Res.* sept 2018;46(9):3928-37.
38. Kitamura T, Moriyama N, Shibamoto K, Ueki T, Fukutani K, Kawabe K, et al. Urethrectomy is harmful for preserving potency after radical cystectomy. *Urol Int.*

1987;42(5):375-9.

39. Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, Abdel-Rahim M, Ghoneim M. Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. *J Urol.* janv 2004;171(1):275-8.
40. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM, et al. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. *J Urol.* avr 2006;175(4):1268-71; discussion 1271.
41. Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. *J Urol.* mai 2009;181(5):2052-8; discussion 2058-2059.

## Annexes

### **Annexe 1 : Patients ayant une marge urétrale positive**

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>
Age	64 ans	68 ans	72 ans	83 ans
Sexe	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin
ASA/Charlson	3/2	3/4	2/4	NA/3
Antécédent de TVNIM ou TVES	Non	TVNIM pT1 bas grade	TVNIM pT1 haut grade	Non
TNM préopératoire	pT2N0M0	pT2N0M0 + CIS	pT2N0M0	pT2N1M0
Dérivation urinaire	Transcutanée	Transcutanée	Transcutanée	Transcutanée
Examen extemporané de la recoupe urétrale	Non	NA	Non	Non
TNM postopératoire	pT4N+	pT4N3 + CIS	pT3N2	pT4N0
Traitement complémentaire	Aucun	Aucun	Chimiothérapie adjuvante (cisplatine + gemcitabine)	Urétrectomie à 2 mois (CIS)
Évolution	Décès à 2 mois	Récidive viscérale à 15 mois traitée par chimiothérapie, décès du cancer à 26 mois	Récidive ganglionnaire à 23 mois traitée par chimiothérapie, décès à 26 mois	Vivant sans progression à 2 ans



## Annexe 2 : Patients ayant une RU

Sexe, âge, mode de dérivation	Histologie postopératoire	Délai et mode de découverte	Traitement	Évolution
Homme, 62 ans, orthotopique ATCD de TVES (NUT) et TVNIM (pTa bas grade)	pT1N1Rx (examen extemporané de la recoupe urétrale négatif) Pas de traitement adjuvant	35 mois Hématurie	Urétrectomie pT2 haut grade	Vivant sans nouvelle récurrence à 54 mois
Homme, 70 ans, transcutanée	pT3aN0R0 + CIS	55 mois Hématurie	Urétrectomie pT2 bas grade	Vivant à 58 mois
Homme, 79 ans, transcutanée	pT2N0R0	7 mois Hématurie (RU et ganglionnaire)	Urétrectomie pT2 haut grade	Vivant à 37 mois
Homme, 73 ans, transcutanée	pT3aN0R0	12 mois Asymptomatique	Urétrectomie pT2 haut grade	Décès à 40 mois (autre cause)
Homme, 72 ans, orthotopique	pT3aN0R1 (examen extemporané de la recoupe urétrale négatif) Pas de traitement adjuvant	11 mois Hématurie	Urétrectomie pT2 haut grade	Récidive ganglionnaire (chimiothérapie), décès du cancer à 23 mois
Femme, 58 ans, orthotopique	pT4aN2R1 + CIS (examen extemporané de la recoupe urétrale négatif)	47 mois Fistule néo-vésico-vaginale	Urétrectomie (CIS) +chimiothérapie	Décès du cancer à 62 mois
Homme, 71 ans, transcutanée	pT3bN0R0 Chimiothérapie adjuvante (carboplatine+gemcitabine)	7 mois Altération de l'état général	Chimiothérapie	Décès du cancer à 29 mois
Homme, 56 ans, orthotopique	pTaN0R0 + CIS (examen extemporané de la recoupe urétrale négatif)	5 mois Douleurs pelviennes (métastases multiples)	Chimiothérapie	Décès du cancer à 8 mois
Homme, 75 ans, transcutanée ATCD de TVES (NUT)	CIS N0R0 (examen extemporané de la recoupe urétrale négatif)	20 mois Hématurie et douleurs pelviennes (RU et osseuse)	Chimiothérapie	Décès du cancer à 29 mois
Homme, 76 ans, orthotopique Récidive après urétrectomie	pT4bN0R1 + CIS	2 mois Douleurs pelviennes	Exérèse du nodule de récurrence	Décès à 5 mois, cause inconnue
Femme, 70 ans, orthotopique Récidive après urétrectomie	pT3aN0R0 Chimiothérapie adjuvante (carboplatine+gemcitabine)	9 mois Altération de l'état général (métastases multiples)	Chimiothérapie	Décès du cancer à 18 mois

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le



## BOEHM Axelle

44 pages – 5 tableaux – 5 figures – 2 annexes

### Résumé :

**Objectif :** Étudier l'impact de l'urétrectomie sur les résultats périopératoires et oncologiques dans la cystectomie pour cancer de la vessie.

**Matériels et méthodes :** Étude rétrospective, portant sur 486 patients opérés d'une cystectomie pour cancer de la vessie entre 2001 et 2018 dans deux centres universitaires. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale (SG), la survie spécifique (SS) et la survie sans progression (SSP). Le critère de jugement secondaire était la morbidité périopératoire.

**Résultats :** Une urétrectomie systématique ou indiquée était réalisée chez 59/486 patients. L'urétrectomie était réalisée de manière concomitante à la cystectomie chez 57 patients et différée chez 2 patients (dans les 2 mois suivant la chirurgie). Après un suivi moyen de 33 mois nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice en SG et en SS en cas d'urétrectomie. Les taux de SSP à 5 ans étaient similaires entre le groupe avec urétrectomie 40,1% (IC95% [27,3%; 58,8%]) et le groupe sans urétrectomie 49,6% (IC95% [44,2%; 55,6%]) ( $p = 0,086$ ). Les pertes sanguines étaient plus importantes dans le groupe urétrectomie avec une médiane de 1350 ml [1000 ; 2120] dans le groupe urétrectomie versus 1000 ml [650; 1500] dans le groupe sans urétrectomie ( $p < 0,01$ ). Le taux de complication et leur grade selon la classification de Clavien-Dindo ne différaient pas entre les deux groupes. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de progression après cystectomie pour cancer de la vessie étaient l'envahissement ganglionnaire postopératoire ( $p < 0,001$ ), le stade histologique tumoral et la présence d'une marge chirurgicale ( $p = 0,011$ ) ; la chimiothérapie adjuvante était un facteur protecteur ( $p < 0,001$ ). Onze malades (2,2%) ont présenté une récurrence urétrale (RU).

**Conclusion :** L'urétrectomie dans la cystectomie pour cancer de la vessie ne semble pas améliorer la SG, la SS et la SSP après cystectomie pour cancer de la vessie.

**Mots clefs :** Cancer de la vessie ; carcinome urothélial ; carcinome urétral ; urétrectomie ; cystectomie totale ; récurrence urétrale ; survie.

### Jury :

Président du Jury : Professeur Olivier HAILLOT

Directeur de thèse : Professeur Franck BRUYERE

Membres du Jury : Professeur Christophe BARON  
Docteur José BATISTA DA COSTA  
Docteur Benjamin PRADERE  
Docteur Dimitri VORDOS

Date de soutenance : 29 octobre 2020.