

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Benjamin COMBE

Né 13 août 1995 à Montreuil (93)

NAVA : Faisabilité de la chimiothérapie NéoAdjuvante à base de cisplatine dans la prise en charge à but curatif des tumeurs de Vessie infiltrant le muscle chez la personne Agée – Une étude rétrospective nationale multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le **21 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Claude LINASSIER, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Bérengère NARCISO-RAHARIMANANA, Oncologie Médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Julie BIOGEAU, Gériatrie, PH, CHU – Tours

Directrice de Thèse : Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie Médicale, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Résumé de thèse :

Contexte : La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de cisplatine et la cystectomie radicale sont le standard de traitement pour les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) localisées chez les patients en bon état général. Cependant, la CNA est moins prescrite chez les patients âgés, principalement par crainte de sa toxicité. Cette étude visait à évaluer la faisabilité du traitement optimal (CNA et traitement local) chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement des patients âgés, provenant de 14 centres français membres du GETUG, ayant reçu au moins un cycle de CNA à base de cisplatine pour une TVIM localisée, entre 2010 et 2022. Le critère principal était la faisabilité du traitement optimal, évalué par le taux de patients ayant reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement local (chirurgie ou radiochimiothérapie). Les critères secondaires étaient la sécurité et l'efficacité de la CNA.

Résultats : 156 patients ont été inclus. L'âge médian était de 77 ans (de 75 à 96 ans), avec 20% âgés de ≥ 80 ans. Les patients étaient en bon état général : 54% étaient PS 0, avec un taux médian d'albumine sérique de 39 g/L, et 86% avaient une clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min. 69% avaient une TVIM cT2N0. 75 (48%) ont reçu du MVAC dose dense (ddMVAC), 80 (51%) ont reçu du gemcitabine-cisplatine (GC) et un patient a reçu du MVAC.

96 patients (62%) ont reçu un traitement optimal. 50 patients (32%) ont arrêté prématurément la CNA, en raison de décès (3 patients, dont 2 de cause inconnue), de progressions de la maladie (4), d'infections (3), de toxicités (34 patients) notamment rénale et hématologique. 134 patients (86%) ont eu un traitement local. Parmi les 112 patients ayant eu une cystectomie, la réponse pathologique complète (pCR) était significativement plus fréquente lorsqu'ils avaient reçu ≥ 4 cycles ($36/78 = 46\%$ contre $5/34 = 15\%$, $p = 0,002$). Le suivi médian depuis le diagnostic était de 28 mois. La survie sans maladie médiane était de 3 ans et 3 mois. La survie globale (SG) était de 72% à 2 ans et 56% à 5 ans.

Conclusions : Ces données suggèrent que la CNA pour les TVIM est faisable chez des patients âgés sélectionnés, même si la toxicité était la principale raison d'arrêt prématuré de la chimiothérapie. Les patients âgés ayant reçu un traitement optimal étaient plus souvent en pCR et 56% étaient encore en vie après 5 ans, ce qui semble similaire aux résultats publiés pour les patients plus jeunes.

Mots clés : Tumeurs de vessie infiltrant le muscle, chimiothérapie néoadjuvante, population âgée

Feasibility and efficacy of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer in older patients: a retrospective French study

Abstract:

Background: Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (C-NAC) and radical cystectomy is the gold standard in localized muscle-invasive bladder cancer (MIBC), for fit patients. However, C-NAC is less prescribed in older patients, mainly due to safety concerns. This study aimed to evaluate the feasibility of optimal treatment (C-NAC followed with local treatment) for patients aged ≥ 75 .

Methods: We retrospectively included older patients, from 14 French GETUG centers, that received at least one cycle of C-NAC for localized MIBC, between 2010 and 2022. Primary outcome was optimal treatment feasibility evaluated as the rate of patients that received at least 4 cycles of chemotherapy followed with local treatment (surgery or chemoradiotherapy). Secondary outcomes were C-NAC safety and efficacy.

Results: 156 patients were included. Median age was 77 (from 75 to 96), with 20% aged ≥ 80 . Patients were in good general condition: 54% were PS 0, with a median serum albumin level of 39 g/L, and 86% had a creatinine clearance ≥ 60 ml/min. 69% had a cT2N0 MIBC. 75 (48%) received dose dense MVAC (ddMVAC), 80 (51%) received gemcitabine-cisplatin (GC) and one patient received MVAC.

96 patients (62%) received an optimal treatment. 50 patients (32%) prematurely stopped C-NAC, due to death (3 patients, 2 from unknown causes), progressive disease (4), infection (3), toxicity (34 patients), mainly renal and hematological ones. 134 patients (86%) underwent local treatment. Among the 112 patients that underwent cystectomy, pathological complete response (pCR) was significantly more frequent when they received ≥ 4 cycles ($36/78 = 46\%$ versus $5/34 = 15\%$, $p = 0.002$). Median follow up from diagnosis was 28 months. Median disease-free survival was 3 years and 3 months. 2-year overall survival (OS) was 72%; 5-year OS was 56%.

Conclusions: These data suggest that C-NAC for MIBC is feasible in selected older patients, even if toxicity was the main reason for cisplatin-based regimen early discontinuation. Older patients who received optimal treatment were more often in pCR and 56% were still alive after 5 years, which seems comparable with the results published in younger patients.

Keywords: Muscle-invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, elderly population

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole 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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
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 Frédérique.....	Physiologie
BOULOIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHLMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie.....	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludvine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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 Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOX Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
 CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
 HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
 IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
 SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

Remerciements :

Aux membres du jury :

Au Professeur Claude LINASSIER, je vous suis reconnaissant de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour vos enseignements ainsi que votre soutien tout au long de ma formation. Soyez assuré de ma gratitude ainsi que de mon profond respect.

Au Docteur Mathilde CANCEL, un simple merci ne suffirait pas pour l'ensemble du soutien que tu m'as apporté tout au long de ce parcours de thèse mais également au cours de mon internat. Merci d'avoir su tempérer mes élans d'anxiété tout au long de ce travail. J'admire ta bienveillance et ton implication dans la formation des internes ainsi que ta grande humanité auprès des patients ; qui sont une source d'exemple pour le médecin que j'aspire à devenir.

Au Professeur Franck BRUYERE, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et d'apporter votre expertise en chirurgie urologique pour ce travail, à la croisée de nos deux disciplines.

Au Docteur Bérengère NARCISO, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Un immense merci également pour m'avoir tant appris au cours de ces années. Ta bienveillance, ton écoute et la richesse de tes enseignements ont marqué mon internat.

Au Docteur Julie BIOGEAU, je vous remercie de votre aide précieuse dans la conception et la réalisation de ce travail en ayant apporté votre expertise en oncogériatrie. Je vous remercie également d'avoir accepté de participer à ce jury.

Un grand merci à toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail. A toutes les personnes qui m'ont aidé lors du recueil des données et à toutes celles qui m'ont accueilli dans les différents centres.

A l'ensemble des équipes et co-internes qui m'ont accompagné au cours de mon internat :

A l'équipe de **Radiothérapie du CHR d'Orléans** où j'ai eu le plaisir de débiter mon internat. Merci aux Docteurs Thierry WACHTER, Elise CHAMPEAUX-ORANGE, Rémi LELOUP, Olivier MUNIER, Mélanie FESNEAU et Hélène TASTE-GEORGE pour leurs enseignements en radiothérapie. Je n'étais probablement pas le meilleur conteneur mais je garde un très bon souvenir du temps passé au plateau technique. Une pensée toute particulière à Micheline et Benoîte pour votre bonne humeur et vos enseignements hautement ludiques.

A Léandre et Corentin, pour votre tolérance lors de nos parties de FIFA ainsi que tous les bons moments partagés, si indispensables au cours de ce confinement.

A l'équipe de **Pneumologie du CHU de Tours**, un merci particulier aux Docteurs Delphine CARMIER, Thomas FLAMENT et Éric PICHON pour leur enseignement de l'oncologie thoracique. A Oksana, Noémie, Wayl, Maxime et Paul, pour m'avoir accueilli en tant qu'outsider au cours de ce semestre en pneumologie. A Betsega, pour nos deux semestres partagés et pour l'amitié qui en est née.

A l'équipe d'**Hématologie du CHU de Tours**, merci pour ce semestre intense et pour la découverte d'une tout autre oncologie. A Arety, Elise et Romane pour votre bonne humeur.

A l'équipe de **l'Unité de Soins Palliatifs de Luynes**, merci pour ce semestre au cours duquel j'ai pu approfondir une autre approche de la médecine. Merci à l'ensemble de l'équipe soignante qui illustre pleinement le « prendre soin ». Merci au Docteur Nolwenn BEGAT pour nos vendredis où « tout part en quenouille » ainsi qu'au Docteur Valérie DUCHENE : on s'appelle et on se dit quoi, hein ! Merci au Professeur Donatien MALLET pour votre capacité d'écoute, d'analyse et réflexion hors du commun. Merci de m'avoir permis de mieux appréhender l'aspect humaniste de la médecine.

A **l'Equipe Mobile de Soins Palliatifs 37**, merci pour ce semestre à vos côtés et pour votre sympathie. Merci aux Docteurs François CHAUMIER, Sophie OLIVEREAU et Mathilde SCHEIBER pour l'immense richesse de ce que vous m'avez transmis au cours de ce semestre. Merci à Camille, Catherine, Elise, Nicole et Sandrine ainsi qu'à tous les membres de l'équipe Extra d'avoir rendu cette expérience encore plus enrichissante en partageant vos connaissances, votre savoir-faire et votre esprit d'équipe. Merci à Claire et Victor pour cette FST de médecine palliative ainsi que pour nos séjours parisiens et lyonnais pour les séminaires.

A l'équipe du **CORT37** pour votre accueil chaleureux lors de ce dernier semestre. Merci aux Docteurs Guillemette BERNADOU, Thomas BOISSERIE, Pierre-Etienne CAILLEUX, Mélanie FESNEAU^{bis}, Philippe RITTER et Aurélien ROBERT pour votre bonne humeur, ce fut un vrai plaisir de travailler à vos côtés. Merci au Docteur Tevy SAN pour ton enseignement pratique et pragmatique de l'oncologie dans lequel je me retrouve beaucoup. Merci au Docteur Pierre COMBE pour l'immensité de tes connaissances que tu partages avec tant de passion. Merci pour votre confiance tout au long du semestre et merci de m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse.

Un merci tout particulier à l'équipe d'**Oncologie Médicale du CHU de Tours** qui m'a vu grandir depuis mes premiers pas en tant qu'interne. Un grand merci aux Docteurs Catherine BARBE, Marie Agnès BY, Elise DOUARD-TOURNET, Cécilia LEGER, Fanny VAREILLE, Hélène VEGAS et Marion STACOFFE pour votre bienveillance ainsi que pour tout ce que j'ai appris et ce que je continuerais à apprendre à vos côtés. Merci également aux Docteurs Morgane CAULET, Romain CHAUTARD ainsi qu'au Professeur Thierry LECOMTE pour votre enseignement de l'oncologie digestive. Merci à Jacqueline et Marie pour votre bonne humeur permanente.

Aux oncologues, Florian, Mathieu, Florence, Nicolas, Alice, Alexia, François, Marion B, Marion T, Flavie, Tanguy, Yazid, Thibaut et Paul pour les bons moments en stage mais surtout en dehors de l'hôpital. A Coralie, mon chat noir/paratonnerre, merci pour tes transferts en réanimation à 12h30 et nos repas à 14h alors que je criais famine.

Un merci tout particulier à Marion (mon Tac) pour ces deux semestres partagés, notre binôme Orléanais restera dans la légende du platech' ; les rangs du danger, toujours prêt pour un « gaz au Novalis ». Merci de m'avoir tant appris, la prescription de paracétamol n'a plus de secret pour moi désormais.

A Romaine, pour ton accompagnement quand je n'étais qu'un piou-piou mais également pour tous tes précieux conseils. J'admire l'aventurière que tu es et j'espère que nos chemins se croiseront bientôt de nouveau, mais plutôt sur Terre qu'en Mer.

A mes amis :

Merci aux évadés pour tous nos souvenirs passés et nos aventures à venir ; en Vendée ou ailleurs.

A Isaure, qui es là depuis le tout premier jour, tant de chemin parcouru ensemble ; à ton calme olympien qui a si souvent su m'apaiser. A Laura, qui es un peu comme ma deuxième petite sœur ; à ton amitié si précieuse et indispensable à mes yeux. A Morgan et notre passion commune pour les olives à l'apéro, toujours un plaisir de partager ces moments avec toi. A Ophélie L, pour notre complicité depuis toutes ces années, merci pour ton irremplaçable amitié. A Julien et nos incessantes digressions médicales qui font râler les autres (je m'en fiche, j'aime ça !). Merci à vous deux pour le merveilleux cadeau que vous m'avez fait en me proposant de devenir parrain de Maxandre. A Ophélie C, pour ta bonne humeur à toute épreuve, nos fous rires et tes choix discutables en matière de vin. A Chloé, qui représentes la grâce(t) à l'état brut (même avec un chamallow fondu) ; à ton sens légendaire de l'orientation en milieu forestier. A Rémi (Baboune), notre expatrié, j'espère te voir revenir prochainement quand tu en auras assez du sirop d'érable et des poutines (c'est tellement surfait !). A Adrien et à Frane pour venir compléter ce joyeux tableau. Merci aux petits bouts Théoden, Alban et Maxandre qui nous rappellent que depuis la PACES, on a bien ~~vieilli~~ grandi !

Merci à Justine, pour l'ensemble des moments partagés au cours de nos études, plus souvent autour d'un verre qu'à la BU. Merci d'être une amie si chère à mon cœur. Merci aussi à Paul pour ton amitié et tes coups de main bricolage quand mes compétences flanchent.

A tous les amis d'externat ; merci d'avoir fait de ces longues études une aventure si haute en couleur, remplie de merveilleux souvenirs (pensée spéciale pour la famille Cloch').

A ma Lola, je te dédie une page 12 bis, rien que pour toi. Un grand merci à Babette pour m'avoir accueilli et soutenu à de si nombreuses reprises au cours de l'externat.

A Caro, Pierre, Aël et Maëve de m'avoir si chaleureusement accueilli dans votre groupe. Je garde de merveilleux souvenirs des moments passés ensemble, le Parc Astérix reste cependant un peu flou pour moi ...

A Yoko et Seb, pour nos brunchs, nos soirées jeux de société (désolé de ne jamais comprendre les règles), nos ~~petits~~ gros repas. A la bande d'aventuriers la plus incompétente depuis des lustres (Oui ! Mais au moins vous avez entendu parler de nous !). A notre amitié, tout simplement. A Elodie, pour ta joie de vivre contagieuse (Oui, l'eau c'est transparent !).

A Aymeric, pour ton amitié et pour notre année de garde partagée de Julien ; ceci dit, je ne saurais dire qui des deux s'occupait de l'autre.

A ma Fanfan ; merci pour ta gentillesse et ta douceur. A Philippe pour ces bons moments passés autour d'un barbecue. A José et Sylvie, qui m'ont vu grandir et qui font partie de la famille. A R'Edith et Pierre, pour votre présence depuis mon enfance. A Aurélie et Éric (ainsi qu'à Alex, Marion et Lucas) pour ces saisons de ski – « dîner presque parfait ».

A ma famille :

A mes parents,

Je ne peux exprimer en quelques mots l'ensemble de ma gratitude pour votre soutien et votre amour à toute épreuve. Je suis fier de tout ce que vous m'avez transmis et je ne vous en remercierai jamais assez. Vous avez su me rassurer dans les moments de doute, et surtout, vous avez toujours cru en moi. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser ce rêve.

A ma petite sœur, Emeline,

Quelle fierté de t'avoir vu grandir du petit bout de chou (râleur ?) à la brillante jeune femme que tu es devenue. Merci pour ton soutien sans faille, pour avoir été là dans les moments où j'en avais besoin, ainsi que pour tes encouragements constants. Merci également pour ton sens de l'humour (douteux) et surtout pour cette complicité fusionnelle qui a grandi avec nous.

A Papy et Mamie, je vous remercie pour l'amour inconditionnel que vous m'avez toujours porté. Quel bonheur de vous voir à mes côtés pour ce moment si particulier.

A Julien, merci pour ton soutien constant, pour ta bonne humeur à toute épreuve et ton « petit » grain de folie qui égaye la vie. Merci pour tous les merveilleux moments ensemble.

A tatie Isa dont les histoires de spéléologie endoscopique lors des dîners de famille n'ont pas su me dégoûter et ont sans doute même suscité une vocation.

A tonton Arnaud et tonton Jéré ; à mes cousin.e.s Manon, Laurie, Emilien, Elliott, Ewen, avec qui j'ai grandi. A la famille Brayer et en particulier à Anne-Laure pour m'avoir, de si nombreuses fois, accueilli à Paris. A Gaëtane d'être toujours à mes côtés.

Je vous aime.

Merci à ceux que, par étourderie, j'aurais pu oublier.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Liste des abréviations utilisées :

aaCCI : Age-adjusted Charlson Comorbidity Index

ADL : Activities of Daily Life

AEs : Adverse Effect(s)

BMI : Body Mass Index

CG : Cockcroft-Gault

C-NAC : Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

ddMVAC : dose dense MVAC

DFS : Disease-Free Survival

eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate

FN : Febrile Neutropenia

GC : Gemcitabine - Cisplatin

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GETUG : Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities of Daily Life

ICIs : Immune Checkpoint Inhibitors

MD : Missing Data

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MIBC : Muscle Invasive Bladder Cancer

MVAC : Methotrexate, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin), Cisplatin

NMIBC : Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

OS : Overall Survival

pCR : Pathologic Complete Response

RC : Radical Cystectomy

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TURBT : Transurethral Resection of Bladder Tumor

UC : Urothelial Carcinoma

Table des matières :

Résumé	2
Abstract	4
Liste des abréviations	15
Introduction	17
Patients and methods	18
Study design and population	18
Ethics	18
Treatment Plan	18
Outcomes	19
Statistical analyses	20
Results	20
Population description	20
Oncogeriatric evaluation	22
C-NAC completion	22
Local treatment	24
Pathological response	24
Survival analyses	24
Safety	26
Nutritional outcomes	27
Renal toxicity	27
Discussion	28
Conclusion	32
References	33

Introduction:

Bladder cancer is the second most common urologic cancer with around 25% diagnosed as non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (1). Radical Cystectomy (RC) associated with lymphadenectomy remains the gold standard treatment for MIBC with a significant recurrence rate of approximately 50% in the years following surgery alone (2,3). This recurrence is typically in the form of distant metastases (4), suggesting the likely presence of occult metastases at diagnosis and justifying strategies that combine systemic treatment with local treatment. Despite recent advances in therapeutic approaches, the prognosis for metastatic bladder cancer remains generally poor. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (C-NAC) has demonstrated an absolute 8% benefit on 5-year overall survival (OS) (5,6) and is now recommended for eligible patients.

Despite a median age at diagnosis around 73, older people were underrepresented in pivotal C-NAC trials (7–9), with a median age around 63 and the majority of trials including few or no patients over 75 years old. Data in this population are mainly derived from retrospective studies which included only a limited proportion of patients over 75 (10–14). A retrospective single-center French study specifically evaluated C-NAC in 56 patients over 75 (15). A large population based study in the United States has shown that older patients were three time more likely to be excluded from C-NAC, despite its association with a longer OS in this population (16). Other studies have highlighted the suboptimal use of C-NAC, particularly in older and comorbid patients, due to concerns about toxicities, delays in surgical management, or increased surgical complications (17–19). However, it is recognized that chronological age alone is not sufficient to determine the optimal treatment for older patients with cancer, and that a comprehensive evaluation of physiological functions and comorbidities is essential to adapt treatments and improve patient care (20). In this study, we aimed to analyze the feasibility and safety of C-NAC in patients aged 75 and older.

Here we present a retrospective multicenter study on C-NAC in older patients from 14 French oncologic centers, including the aforementioned French cohort. The aim of this study was to analyze the feasibility and safety of C-NAC in patients aged 75 and older.

Patients and methods:

Study design and population:

We conducted a national retrospective descriptive multicentric study in 14 French centers of the GETUG (*Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales*). Patients were eligible for enrollment if they met the following criteria: received at least one cycle of C-NAC with an objective of curative treatment (surgery or radiotherapy) for a MIBC cT2-4NanyM0, with at least a urothelial carcinoma component, aged 75 or older at the time of first chemotherapy cycle. Data were collected if patients had their first cycle of C-NAC between 01/01/2010 and 31/12/2022. Patients were not included if they declined to allow the use of their medical data.

Ethics:

This study was conducted with the authorization of the French Data Protection Agency (the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* or *CNIL*) and was approved by an independent local ethics review board from Tours University Hospital. Patients still alive received an information letter and had the possibility to decline the use of their data.

Treatment Plan:

As we focused on cisplatin-based NAC regimens, we considered dose dense MVAC (ddMVAC), MVAC and GC. Patients treated with ddMVAC were administered Methotrexate 30 mg/m², Vinblastin 3mg/m², Doxorubicin 30 mg/m², and Cisplatin 70 mg/m², every 2 weeks. For MVAC, they received Methotrexate 30 mg/m² on days 1-15-22, Vinblastin 3mg/m² on days 2-15-22, Doxorubicin 30 mg/m² on day 2 and Cisplatin 70 mg/m² on day 2, every four weeks. GC consisted of Gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8 with Cisplatin 70 mg/m² on day 1, every three weeks. The planned number of cycles ranged from four to six for ddMVAC/MVAC and three to four cycles for GC.

Decisions regarding local treatment after neoadjuvant chemotherapy were made through multidisciplinary boards. The standard recommendation was RC with lymphadenectomy, although radiochemotherapy could also be considered.

Outcomes:

The primary outcome was to evaluate the feasibility of optimal treatment in older patients. Optimal treatment was defined as the completion of the planned number of C-NAC cycles (or at least four of the planned number of cycles), followed by a local treatment with curative intent (surgery, chemoradiotherapy).

As secondary endpoints we aimed to assess C-NAC tolerance and efficacy, and we searched for predictive factors of optimal treatment completion. To evaluate C-NAC tolerance we reported adverse events (AEs) (classified with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0), alteration of Performance Status (PS), weight loss, transfusions, unscheduled hospitalization, premature termination of chemotherapy (before the 4th cycle) and cause, rate of switch to carboplatin. Efficacy was estimated with the rate of patients who received a local treatment, the rate of complete pathological response to C-NAC, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). We searched for OS prognostic factors (age-adjusted Charlson Comorbidity Index (aaCCI), polypharmacy, age ≥ 80 , hydronephrosis at diagnosis, nutritional status, complete initial endoscopic resection, T stage, N stage, multifocality, lymphovascular invasion, type of chemotherapy). We also searched for predictive factors of optimal treatment completion (aaCCI, nutritional status, polypharmacy, age ≥ 80 , DFG ≥ 70 mL/min/1.73m², PS, T stage, N stage, type of chemotherapy)

Nutritional status was assessed according to the 2021 French HAS (“*Haute Autorité de Santé*”) guidelines on malnutrition in cancer patients aged 70 and older. Malnutrition is defined as a BMI < 22 kg/m²; a weight loss $\geq 5\%$ in one month or $\geq 10\%$ in 6 months; or sarcopenia, which was not evaluated here. Severe malnutrition is defined as a BMI ≤ 20 kg/m², a serum albumin < 30 g/L, or a weight loss $\geq 10\%$ in one month or $\geq 15\%$ in 6 months.

AaCCI was assessed considering comorbidities prior to the actual invasive neoplasia, to take into consideration if patients had experienced a previous cancer before MIBC.

Statistical analyses:

Probabilities of survival were estimated using the Kaplan-Meier method and compared by a log-rank test. Using Cox proportional hazard models, we conducted univariate analyses followed with a multivariate analysis to investigate associations between potential prognostic factors and overall survival. Variables with a p-value < 0.1 in the univariate analyses were included in the multivariate model. Potential predictive factors of optimal treatment completion were compared using a Chi-square test or Fisher's exact test. A p-value less than 0.05 was defined significant. Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.

Results:**Population description:**

156 patients were included in this national retrospective study. Patients' main characteristics are reported in Table 1. They were mostly men (85%). Median age was 77 (from 75 to 96), with 20% aged ≥ 80 . Most patients had a good general state, few comorbidities and no major organ dysfunction, notably 86% had an estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) according to MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m².

All patients had a histological confirmation of MIBC with at least one component of urothelial carcinoma. At least 25 patients (16%) had tumor invasion beyond the detrusor muscle ($> T2$) and 18 patients (12%) had lymph node involvement, consistent with locally advanced stages of MIBC.

Table 1. Patients baseline characteristics

Characteristics	n = 156	MD
Age at 1st cycle of chemotherapy (years)	77 [75 - 79]	-
Male	133 (85)	-
Patient Medical Background		
Polypharmacy ¹	51 (33)	1 (1)
Diabetes	28 (18)	-
Arterial Hypertension	76 (49)	-
Atheromatous arterial disease	23 (15)	-
Myocardial infarction	13 (8)	-
Chronic pulmonary disease	22 (14)	-
Initial Perfomans Status		2 (1)
0	85 (54)	-
1	65 (42)	-
2	4 (3)	-
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index		4 [3 - 5]
Nutritional status		
BMI (kg/m ²)	25 [23-28]	2 (1)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	18 (11)	
BMI < 21 kg/m ²	20 (13)	
Serum albumin (g/L)	39 [37 - 42]	2 (1)
Renal Function		
eGFR MDRD (mL/min/1,73m ²)	77 [67 - 86]	-
eGFR MDRD < 60 mL/min/1,73m ²	21 (13)	-
eGFR MDRD < 50 mL/min/1,73m ²	3 (2)	-
TNM		
T stage		
cT2	130 (83)	
cT3	16 (10)	1 (1)
cT4	9 (6)	
cN+	18 (12)	6 (4)
Tumor Characteristics		
Histologic subtype		
Pure UC	112 (72)	-
Mixed histology with UC	44 (28)	-
With carcinoma <i>in situ</i>	50 (32)	32 (20)
Multifocality	40 (26)	49 (31)
Lymphovascular invasion	38 (24)	61 (39)
Hydronephrosis	41 (26)	6 (4)
Complete TURBT	70 (45)	44 (28)

¹ Defined as daily consumption of ≥ 5 active substances.

Values are in median [interquartile range] or number (percentage)

Abbreviations: NMIBC = Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, BMI = Body Mass Index, UC = Urothelial Carcinoma, MD = Missing Data, TURBT = Transurethral Resection of Bladder Tumor

Oncogeriatric evaluation:

34 patients (22%) underwent an assessment using the G8 score. Median G8 score was 15 [14-16]. Among the 12 patients with a G8 score ≤ 14 , the majority (9/12 = 75%) were referred to a geriatric specialist for an oncogeriatric evaluation. In total, 29 patients (19%) received an oncogeriatric assessment.

Autonomy was nonetheless roughly assessed during patient questioning. None showed significant loss of autonomy, nor lived in institution. A more detailed evaluation was conducted for 38 patients, in which median ADL was 6 [5.5 – 6] and median IADL was 4 [4 – 8].

C-NAC completion:

75 patients (51%) received ddMVAC and 80 patients received (48%) received GC, only one patient received MVAC. As shown in Figure 1, chemotherapy regimen repartition was similar in all age groups.

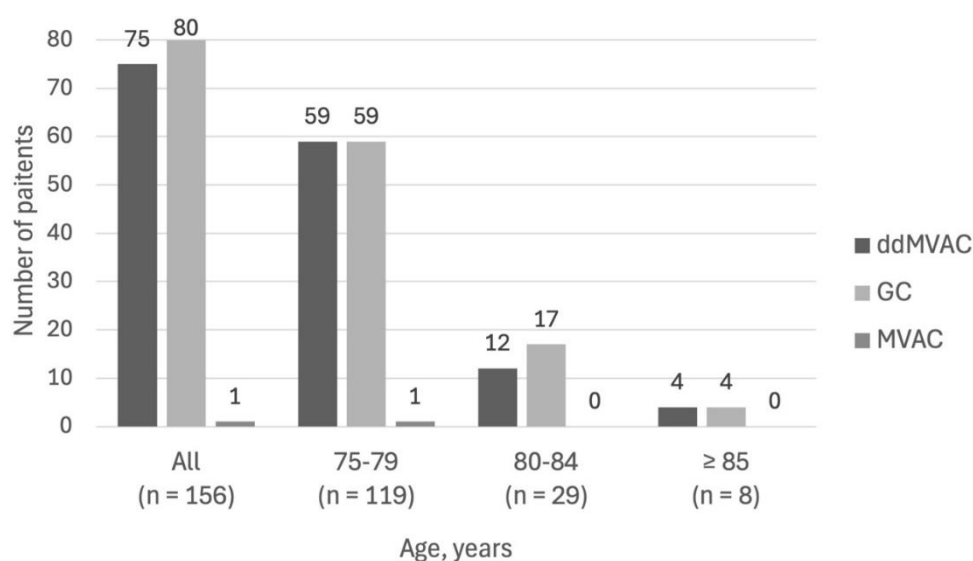


Figure 1. Chemotherapy regimen distribution according to patient age

There was no significant difference in the distribution of the aaCCI between the two groups ($p = 0.16$) (Figure 2).

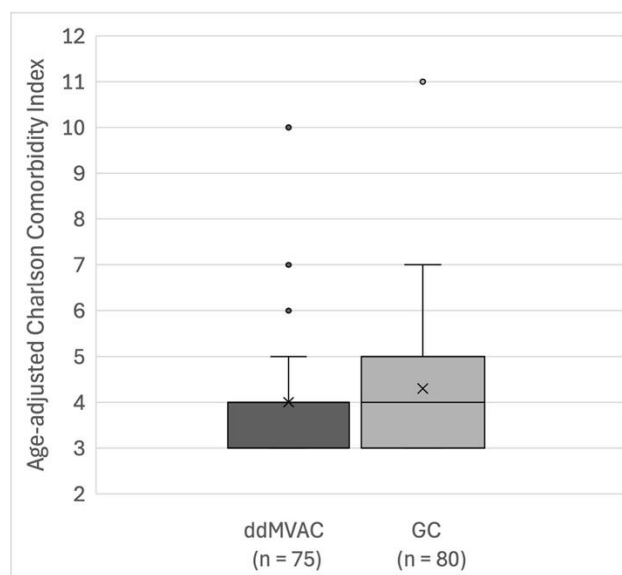


Figure 2. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index distribution according to chemotherapy regimen

96 patients (62%) received an optimal treatment, as they completed C-NAC and received a local treatment. 106 patients (68%) completed C-NAC. Of the 50 patients who prematurely stopped chemotherapy, it happened after the first cycle for 23 patients (46%). Only 5 patients (4%) required a switch to Carboplatin, and it was always due to renal toxicity. In the ddMVAC group, 26% of patients had an early chemotherapy discontinuation, whereas it was up to 41% in the GC group.

Early discontinuation was mainly due to a combination of several toxicities (renal, hematological, and/or infectious). Except for four patients, for whom it was due to a clinical progression during C-NAC. This premature ending of C-NAC led to an early surgical treatment for 3 of them.

We searched for predictive factors of optimal treatment completion and found that polypharmacy and $aaCCI \geq 5$ were significantly associated with a higher probability of incomplete treatment (respectively $p = 0.03$ and $p = 0.02$), whereas age ≥ 80 , malnutritional, $DFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, PS, T stage, N stage and the type of chemotherapy were not.

Local Treatment:

134 patients (86%) underwent locoregional curative treatment. It was RC for 112 patients (72%) and radiochemotherapy for 22 patients (14%). Median time from last C-NAC cycle to locoregional treatment was 7 weeks [3 – 36] for cystectomy and 9 weeks [2 – 29] for radiochemotherapy.

22 patients (14%) did not receive any local treatment, including 10 patients who had completed C-NAC. It was due to chemotherapy-related toxicities for 8 patients (including 3 deaths during C-NAC), 5 underwent active endoscopic surveillance, 4 patients refused any local treatment, one was recused from surgery because of a progressive disease and another due to significant comorbidities, causes remain unknown for 3 patients.

Pathological response:

Among the 112 patients treated with RC, 58 (52%) had a downstaging to ypT0-1N0. 17 had non-muscle-invasive residual disease (ypT1 = 4; ypTis = 12; ypTa = 1) and 41 patients (37%) had a pathological complete response (*i. e.* ypT0). Among patients that underwent cystectomy, pCR was significantly more frequent when they received ≥ 4 cycles of C-NAC ($36/78 = 46\%$ versus $5/34 = 15\%$, $p = 0.002$).

Survival analyses:

Median follow up from start of chemotherapy (C1J1) was 28 months [10; 59], with 97 patients (62%) still alive. At the end of follow-up, 59 patients had died, 39 (66%) because of disease-progression. Median DFS was 3 years and 3 months. 2-year OS was 72%; 5-year OS was 56% and median OS was 6 years and 9 months. We also searched for prognostic factors for OS, which are reported in Table 2. In univariate analyses, OS was significantly worse with aaCCI ≥ 5 , hydronephrosis, uncomplete initial TURBT and lymph node invasion. In multivariate analysis, all those parameters were found to be significantly associated with worse OS. More specifically OS according to aaCCI is reported in Figure 3.

Table 2. Univariate and multivariate analyses of overall survival

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% IC	p
Age (< 80 vs ≥ 80)	0.876	0.487 - 1.576	0.659			
Polypharmacy	0.867	0.501 - 1.500	0.610			
AaCCI (3 vs 4 vs ≥ 5)						
4	0.73	0.37 – 1.45	0.365	0.69	0.27 – 1.77	0.440
≥ 5	0.41	0.21 – 0.78	0.006	0.34	0.14 – 0.84	0.019
Multifocality	1.316	0.638-2.715	0.458			
T stade (T2 vs T3-T4)	0.673	0.357-1.269	0.221			
N stade (N0 vs N+)	0.462	0.238-0.896	0.022	0.44	0.20 – 0.97	0.042
Complete TURBT	2.043	1.060-3.937	0.033	2.26	1.10 – 4.64	0.026
Hydronephrosis	0.512	0.295-0.890	0.018	0.31	0.14 – 0.70	0.004
Lymphovascular invasion	0.755	0.363-1.568	0.451			
Malnutrition (BMI < 22 vs ≥ 22)	0.676	0.403-1.132	0.137			
Chemotherapy regimen (ddMVAC vs GC)	0.582	0.294-1.532	0.121			

Abbreviations: AaCCI = Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, BMI = Body Mass Index, TURBT = Transurethral Resection of Bladder Tumor

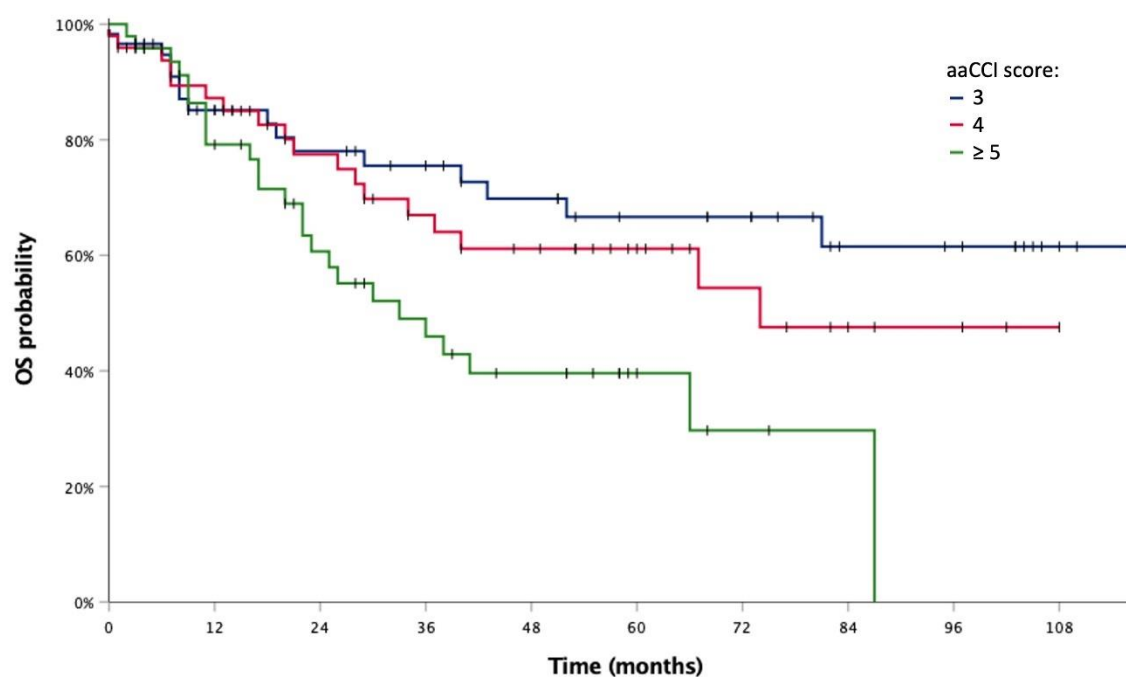


Figure 3. Overall Survival by age-adjusted Charlson comorbidity index (aaCCI)

Safety:

Table 3 summarizes main AEs attributed to chemotherapy. Hematological toxicity and renal dysfunction were the main limiting toxicities. AEs were more common in ddMVAC group than in GC group, with a higher rate of grade ≥ 3 , especially considering febrile neutropenia (FN), hematological and infectious toxicities. 28% of patients needed a red blood cell transfusion and 6% needed a platelet transfusion. Neutropenia was common with 27% of grade 3-4 and was the main cause of treatment discontinuation. All patients received granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for the neutropenia prevention. FN still occurred in 6% and led to 1 death. Two other patients died during treatment, after first or second cycle of C-NAC, from unknown causes. 28% of patients had a delayed treatment because of toxicity and 23% had had an unplanned hospitalization during chemotherapy, mainly due to hematological or infectious AEs.

Table 3. Main Adverse events according to chemotherapy regimen

	ddMVAC (n = 75)			GC (n = 80)		
	All grades (%)	Grade 3-4 (%)	MD (%)	All grades (%)	Grade 3-4 (%)	MD (%)
Any adverse event	100	58	-	100	34	-
Anemia	85	28	0	75	10	0
Thrombopenia	79	20	0	38	9	0
Neutropenia	59	36	0	55	18	0
FN	-	11	0	-	3	0
Infection (excluding FN)	13	9	0	8	3	0
Weight loss	33	4	5	13	1	4
Creatinine increase	77	5	0	83	3	1
Nausea	76	5	13	44	1	11
Vomiting	44	3	13	15	3	11
Hearing loss	21	0	16	6	0	10
Neuropathy	31	0	12	13	3	10

Abbreviations: FN = Febrile Neutropenia

During C-NAC, 72 patients (46%) had a stable Performance Status (PS) score. 78 patients (50%) altered their PS during chemotherapy, with a significant decrease (≥ 2 points) for 15 patients (10%). 4 patients (3%) had a PS ≥ 3 at the end of C-NAC, mainly due to toxicities. On the other hand, 3 patients (2%) improved their PS during C-NAC.

Nutritional outcomes:

At baseline, 20 patients (13%) were considered in malnutrition, including 10 (6%) in severe malnutrition. At the end of chemotherapy, it had doubled as 36 patients (23%) were in malnutrition, with half of them (17 patients) in a severe malnutrition state. We assessed the weight loss between the first and the last cycle of chemotherapy, 80 patients (51%) lost less than 5% of their initial weight and 33 patients (21%) gained weight during treatment. Only two patients experienced life-threatening weight loss in the context of severe sepsis, leading to the death of one of them. Two patients required enteral feeding which led one of them to lose less than 10% of his initial weight.

Renal toxicity:

Acute Kidney injury is reported in Table 3. Grade 1-2 renal toxicities were very common (80% of patients), while only 4% had grade ≥ 3 toxicity. 21 (13%) patients discontinued chemotherapy prematurely because of renal toxicity (associated with other toxicities for some of them). There was no significant difference in chemotherapy discontinuation between patient with initial eGFR MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m² and those with eGFR between 50 and 59 mL/min/1.73m² (41/135 = 30% *versus* 7/18 = 39% respectively, $p = 0.64$).

76 patients (48%) experienced a nadir decline in their eGFR MDRD to less than 60 mL/min/1.73m² during chemotherapy. On the other hand, 40 patients (26%) had an improvement of their eGFR MDRD under chemotherapy, including 10 patients with an initial eGFR MDRD < 60 mL/min/1.73m².

We also assessed the evolution of renal function between 1 and 3 months following the completion of the entire locoregional treatment (surgery or radiochemotherapy). 59 patients (38%) had a persistent alteration in their eGFR MDRD < 60 mL/min/1.73m². Among them, 24 (41%) had an eGFR MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m² before locoregional treatment.

Discussion:

This study suggests the feasibility of C-NAC in selected patients over 75 years old, as 68% completed C-NAC and 62% of them were able to receive an optimal treatment. Moreover, 86% (134/156) received loco-regional treatment (radical cystectomy for 72%), indicating that even if C-NAC could not be fully administered, many patients were still able to receive surgical or radiochemotherapy treatments.

Those results are encouraging as C-NAC may be feared to be too risky for older patients. To date there are no established criteria to define C-NAC eligibility specifically for older patients with MIBC; to help select them in addition to the criteria we already use for the younger patients. In our study, the median age of the patients was 10 years higher than in the pivotal studies, that included few patients above 75 (7,9,13). The patients in this study were overall in good general condition (PS 0 = 54%) with relatively few comorbidities (median aaCCI = 4), hence not representative of most of the older patients with bladder cancer.

Despite appearing to be in good health, elderly patients may present vulnerabilities that are not identified by standard medical evaluation. Increasing data supports the incorporation of a geriatric assessment for these patients (20). In France, the most commonly used screening tool is the G8 score, with a theoretical indication for specialized geriatric evaluation for patients with a score ≤ 14 (21). This study shows that these recommendations are not always followed, as the G8 score was performed for only 22% of patients. However, when the G8 score was assessed and found to be low (≤ 14), there was a high referral rate (75%) to an oncogeriatric specialist. We suppose that G8 score was performed only if it could easily lead to an oncogeriatric assessment. Although access to an oncogeriatric specialist may depend on the center, we believe that a geriatric assessment is particularly important for this type of treatment, which includes intensive chemotherapy followed by invasive surgery (22).

In our study, the two C-NAC regimens were equally considered, as about half the patients were treated with ddMVAC and the other half with GC. We could not determine a specific patient profile that would lead to choose a protocol over another, as we found no significant difference in age or comorbidities (according to aaCCI) between both groups. We suppose that the choice of protocol was more likely related to the oncologist's experience and evaluation of the risk of

toxicity with ddMVAC compared to GC, especially in an older population. As previously reported (23,24), grade ≥ 3 AEs were more common with ddMVAC than with GC. However, unlike previous studies (9,25), we observed that patients receiving ddMVAC were less likely to prematurely discontinue chemotherapy than patients treated with GC (respectively 26% versus 41%).

Considering our results in local treatment, the 72% RC rate we observed is lower than those reported in the pivotal prospective trials (ranging from 82% to 90%) (7,9). This was to be expected as we focused on a 10 years older population. However, our results were similar to those reported in retrospective studies, with RC rates ranging from 60% to 84% across all age group (10,12,23) and clearly higher than the 48% in the ≥ 70 years old subgroup reported in a small single center cohort (10). In this aforementioned study, radiotherapy use was more frequent (39% of the patients ≥ 70 versus 14% in our study) (10).

In our study, 32% of the patients discontinued C-NAC prematurely, with almost half of them stopping after only one cycle. Early discontinuations are less frequent in a younger population (10% to 16%) (9,23,24). In Lee et al. every patient ($n = 277$) completed at least 2 C-NAC cycles (23). This data show that patients aged ≥ 75 remain more vulnerable than the general population and support the need to identify predictive factors for early treatment discontinuation. Beyond toxicities related to these premature discontinuations, they required rescheduling surgery or radiochemotherapy to meet the recommended deadlines, potentially leading to significant organizational challenges.

We identified two predictive factors of optimal treatment completion: polymedication and aaCCI. These two parameters are associated with patient's comorbidity burden, illustrating the need for a detailed geriatric assessment before considering C-NAC. However, prospective studies are required to validate these parameters as potential selection criteria.

In this study, 37% of patients undergoing RC achieved pCR, which is consistent with VESPER (26) where pCR was 42% for ddMVAC and 36% for GC. The NIAGARA trial found lower pCR rate (27%) in their control arm, where most patients had 3 to 4 cycles of GC (27). Van de Putte et al. found lower pCR rates with 29% for ddMVAC and 31% for GC (24). However, in this study, ddMVAC was limited to a maximum number of 4 cycles. In our study, pCR was

significantly more frequent when patients received ≥ 4 cycles of C-NAC ($p = 0.002$), which is consistent with a previous study where 3 cycles of ddMVAC resulted in a pCR rate of 25% (12). The achievement of a pCR is important as it is associated with better outcomes in terms of DFS and OS (28). Even if the optimal number of C-NAC remains unclear, these data highlight the potential benefit to complete at least 4 cycles.

Median DFS was 3 years and 3 months in this study, including 22 patients (14%) who did not receive any local treatment. Comparable outcomes were reported in another retrospective study with a younger population (median age = 66) comparing the two regimens and where the 3-year DFS was 55% in the GC group and 63% in the ddMVAC group (23). Their lower rate of early C-NAC discontinuation (10%) may explain the modest difference with our study. The 3-year DFS in VESPER were similar (66% with ddMVAC and 56% with GC) (26). Regarding OS, a recent meta-analysis reported a 5-year OS of 53% for patients treated with C-NAC before cystectomy (5). In the VESPER study, the 5-year OS was 64% for the ddMVAC group compared to 56% for the GC group (29). This is consistent with our study, as we observed a 56% 5-year OS. As our median follow up was relatively short (28 months), longer follow-up is needed to confirm these results.

For the patients that died, it was mainly due to the progression of their bladder cancer (68%), illustrating that, in a fit older population, the impact of treatment toxicities and comorbidities is modest compared to the natural course of bladder cancer. This data is consistent with a large population-based study of 1,620 younger patients (median age = 65) treated with NAC before cystectomy where the 5-year OS was 60% and the 5-year cancer-specific-survival 67% (30). This was also observed in the 5-year outcomes of the VESPER trial, where cancer progression accounted for the majority of deaths (83%) (29).

It is crucial to closely monitor the tolerance of C-NAC, particularly in older patients, as they may be at higher risk of AEs. Nevertheless, grade 3-4 chemotherapy-related AEs were generally similar to those reported in the major prospective studies on patients with a median age 10 years younger (7,9,23). In the NIAGARA trial, the incidence of grade 3-4 treatment-related AEs in the GC arm was 41%, compared to 34% in the GC arm in our study. Our data shows that grade 3-4 neutropenia (27%) and FN (6%) were quite common despite the use of G-CSF for every patient. However, these rates were higher in VESPER, where grade ≥ 3

neutropenia occurred in 39% (ddMVAC) and 46% (GC) of treated patients (9). This difference could be explained by the fact that G-CSF was not mandatory for GC in VESPER. FN was also more common (16% for ddMVAC and 6% for GC). In van de Putte et al. FN was less common (8% in ddMVAC and 0% in GC) (24). However, patients received fewer chemotherapy cycles (4 cycles maximum) compared to VESPER. In our study, neutropenia was the main cause of early C-NAC discontinuation, preceding renal toxicity and led to one toxic death. This highlights the need for increased vigilance regarding this toxicity and supports the routine use of G-CSF.

Renal function is one of the primary eligibility criteria for cisplatin-based chemotherapy, with a common threshold of creatinine clearance set at 60 mL/min (31). Data from VESPER have shown that Cockcroft-Gault creatinine clearance threshold could be safely lowered to 50 mL/min and that increasing the number of cycles from 4 to 6 does not lead to a clinically significant deterioration in renal function (32). However, in this study, age ≥ 70 was identified as an independent predictive factor for renal function impairment. In our study, there was no significant difference in early discontinuation between patients with eGFR MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m² and patients with eGFR between 50 and 59 mL/min/1.73m² ($p = 0.645$). While grade 3-4 renal toxicities were not frequent, many patients discontinued chemotherapy prematurely due to lower-grade toxicities that were not compatible with cisplatin administration.

The main limitations of our study lie in its retrospective design. A significant amount of missing data may have affected the assessment of certain outcomes, particularly during univariate and multivariate analyses. Our study includes a notable number of lost-to-follow-up patients before 2 years of follow up ($n = 20$; 13%), which imposes further limitations on our estimations of DFS and OS. Toxicity data may have been underestimated, particularly for the lower grades. Chemotherapy dose adjustment data were not systematically collected and therefore could not be analyzed in our study. We included patients from a previous single-center cohort, representing 39% of our sample, which could have introduced a selection bias. Most importantly, this study was conducted on patients who were preselected and deemed suitable to receive cisplatin-based chemotherapy. Therefore, prospective studies are needed to better determine selection criteria for considering this treatment in older patients, notably through systematic oncogeriatric evaluation and confirm the feasibility of C-NAC in older patients.

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have recently demonstrated a benefit as adjuvant therapy in patients at high risk of recurrence (33,34) as well as in the neoadjuvant setting (27). In this study, as it is not yet available in current clinical practice, we did not include patients that received ICIs in the neoadjuvant setting. In parallel, the introduction Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab (EV-P) as first-line treatment significantly improved the prognosis for patients with metastatic bladder cancer (35). This combination has a tolerability profile that allows its administration to patients who would not have been eligible for cisplatin-based therapies. Evaluation of EV-P in neoadjuvant strategies is already ongoing (36) and may change neoadjuvant strategies in a near future.

Conclusion:

We report here the largest retrospective cohort specifically evaluating the feasibility and tolerance of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer in patients aged 75 and older. Considering our observations, we believe that C-NAC is feasible in selected older patients, even if toxicity was the main reason for cisplatin-based regimen discontinuation. Although the efficacy data are still immature and affected by the retrospective nature of the studies, they are consistent with data from prospective studies involving younger populations. This suggests that carefully selected older patients may benefit from optimal treatment including C-NAC.

References:

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Neuzillet Y, Audenet F, Loriot Y, Allory Y, Masson-Lecomte A, Leon P, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines – Update 2022–2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC). *Prog En Urol.* 1 nov 2022;32(15):1141-63.
3. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024;
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2001;19(3):666-75.
5. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist.* juin 2016;21(6):708-15.
6. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2011;29(16):2171-7.
7. 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.* 28 août 2003;349(9):859-66.
8. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer: A Combined Analysis of Two Nordic Studies. *Eur Urol.* 1 mars 2004;45(3):297-303.
9. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol.* févr 2021;79(2):214-21.
10. Chau C, Wheeler M, Geldart T, Crabb SJ. Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* mars 2015;24(2):155-62.
11. Leone AR, Zargar-Shoshtari K, Diorio GJ, Sharma P, Boulware D, Gilbert SM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer.* août 2017;15(4):e583-9.

12. Hemenway G, Lewis B, Ghatalia P, Anari F, Plimack ER, Kokate R, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: A Retrospective Age-stratified Analysis on Safety and Efficacy. *Eur Urol Oncol.* août 2023;6(4):431-6.
13. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* févr 2015;67(2):241-9.
14. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 1 août 2015;121(15):2586-93.
15. Dumont C, Aregui A, Hauchecorne M, Lefèvre M, Aussedat Q, Reignier PL, et al. Safety and efficacy of preoperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in elderly patients. *World J Urol.* oct 2023;41(10):2715-22.
16. Posielski N, Koenig H, Ho O, Porter C, Flores JP. Use of Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Study, 2006-2017. *Oncol Williston Park N.* 20 janv 2022;36(1):21-33.
17. Carvalho FL, Zeymo A, Egan J, Kelly CH, Zheng C, Lynch JH, et al. Determinants of neoadjuvant chemotherapy use in muscle-invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol.* juill 2020;61(4):390-6.
18. Duplisea JJ, Mason RJ, Reichard CA, Li R, Shen Y, Boorjian SA, et al. Trends and disparities in the use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* févr 2019;13(2):24-8.
19. Schiffmann J, Sun M, Gandaglia G, Tian Z, Popa I, Larcher A, et al. Suboptimal use of neoadjuvant chemotherapy in radical cystectomy patients: A population-based study. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(3-4):E82-6.
20. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2014;32(24):2595-603.
21. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE.* 11 déc 2014;9(12):e115060.
22. Sourdret S, Brechemier D, Steinmeyer Z, Gerard S, Balardy L. Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology. *BMC Cancer.* 6 mai 2020;20:384.
23. Lee Y, Kim YS, Hong B, Cho YM, Lee JL. Comparison of clinical outcomes in patients with localized or locally advanced urothelial carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy involving gemcitabine-cisplatin and high dose-intensity MVAC. *J Cancer Res Clin Oncol.* nov 2021;147(11):3421-9.
24. van de Putte EEF, Mertens LS, Meijer RP, van der Heijden MS, Bex A, van der Poel HG, et al. Neoadjuvant induction dose-dense MVAC for muscle invasive bladder cancer: efficacy and safety compared with classic MVAC and gemcitabine/cisplatin. *World J Urol.* févr 2016;34(2):157-62.

25. Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, Bivalacqua TJ, Spiess PE, et al. Neoadjuvant Dose Dense MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin in Patients with cT3-4aN0M0 Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy. *J Urol*. juin 2018;199(6):1452-8.
26. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2022;40(18):2013-22.
27. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 15 sept 2024;NEJMoa2408154.
28. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol*. févr 2014;65(2):350-7.
29. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol*. 10 juin 2023;41(17_suppl):LBA4507-LBA4507.
30. Tan Z, Chen Z, Yao G, Mumin MA, Wang Y, Zhu J, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy share equivalent efficacy in improving overall survival and cancer-specific survival among muscle invasive bladder cancer patients who undergo radical cystectomy: a retrospective cohort study based on SEER database. *Transl Androl Urol*. 28 févr 2023;12(2):330-46.
31. 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*. 1 mars 2011;12(3):211-4.
32. Culine S, Harter V, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, et al. Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: Impact of Cisplatin Delivery on Renal Function and Local Control Rate in the Randomized Phase III VESPER (GETUG-AFU V05) Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 1 déc 2021;19(6):554-62.
33. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 3 juin 2021;384(22):2102-14.
34. Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, Berg S, Kim WY, Parikh R, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet];0(0). Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401726>
35. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 7 mars 2024;390(10):875-88.

36. KEYNOTE-B15/EV-304: Randomized phase 3 study of perioperative enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in cisplatin-eligible patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). | Journal of Clinical Oncology [Internet]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS4587

Vu, le Directeur de Thèse



CENTRE REGIONAL DE CANCEROLOGIE
Dr M. CANCEL - RPPS : 10101219599
Service d'Oncologie Médicale
Hôpital Bretonneau - 37 044 Tours Cedex 9
Secrétariat : 02 47 47 99 19
Fax : 02 47 47 99 20
Poste Infirmier : 02 47 47 80 13

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

COMBE Benjamin

38 pages, 3 tableaux, 3 figures

Résumé :

Contexte : La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de cisplatine et la cystectomie radicale sont le standard de traitement pour les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) localisées chez les patients en bon état général. Cependant, la CNA est moins prescrite chez les patients âgés, principalement par crainte de sa toxicité. Cette étude visait à évaluer la faisabilité du traitement optimal (CNA et traitement local) chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement des patients âgés, provenant de 14 centres français membres du GETUG, ayant reçu au moins un cycle de CNA à base de cisplatine pour une TVIM localisée, entre 2010 et 2022. Le critère principal était la faisabilité du traitement optimal, évalué par le taux de patients ayant reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie suivis d'un traitement local (chirurgie ou radiochimiothérapie). Les critères secondaires étaient la sécurité et l'efficacité de la CNA.

Résultats : 156 patients ont été inclus. L'âge médian était de 77 ans (de 75 à 96 ans), avec 20% âgés de ≥ 80 ans. Les patients étaient en bon état général : 54% étaient PS 0, avec un taux médian d'albumine sérique de 39 g/L, et 86% avaient une clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min. 69% avaient une TVIM cT2N0. 75 (48%) ont reçu du MVAC dose dense (ddMVAC), 80 (51%) ont reçu du gemcitabine-cisplatine (GC) et un patient a reçu du MVAC.

96 patients (62%) ont reçu un traitement optimal. 50 patients (32%) ont arrêté prématurément la CNA, en raison de décès (3 patients, dont 2 de cause inconnue), de progressions de la maladie (4), d'infections (3), de toxicités (34 patients) notamment rénale et hématologique. 134 patients (86%) ont eu un traitement local. Parmi les 112 patients ayant eu une cystectomie, la réponse pathologique complète (pCR) était significativement plus fréquente lorsqu'ils avaient reçu ≥ 4 cycles ($36/78 = 46\%$ contre $5/34 = 15\%$, $p = 0,002$). Le suivi médian depuis le diagnostic était de 28 mois. La survie sans maladie médiane était de 3 ans et 3 mois. La survie globale (SG) était de 72% à 2 ans et 56% à 5 ans.

Conclusions : Ces données suggèrent que la CNA pour les TVIM est faisable chez des patients âgés sélectionnés, même si la toxicité était la principale raison d'arrêt prématuré de la chimiothérapie. Les patients âgés ayant reçu un traitement optimal étaient plus souvent en pCR et 56% étaient encore en vie après 5 ans, ce qui semble similaire aux résultats publiés pour les patients plus jeunes.

Mots clés : Tumeurs de vessie infiltrant le muscle, chimiothérapie néoadjuvante, population âgée

Jury :

Président du Jury :	Professeur Franck BRUYERE
Directeur de thèse :	Docteur Mathilde CANCEL
Membres du Jury :	Professeur Claude LINASSIER
	Docteur Julie BIOGEAU
	Docteur Bérangère NARCISO- RAHARIMANANA

Date de soutenance : 21 octobre 2024