

Christopher M. Booth, MD, FRCSC,* D. Robert Siemens, MD, FRCSC†

*Division of Cancer Care and Epidemiology, Queen's University Cancer Research Institute, and Departments of Oncology and Public Health Sciences, Queen's University, Kingston, ON;
†Division of Cancer Care and Epidemiology, Queen's University Cancer Research Institute, and Departments of Oncology and Urology, Queen's University, Kingston, ON

Cite as: *Can Urol Assoc J* 2014;8(9-10):e755-7.
<http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2454>
Published online October 22, 2014.

L'AUC a pour mandat de promouvoir les plus hautes normes dans les soins urologiques pour les Canadiens et de faire avancer l'art et la science de l'urologie.



Le cancer de la vessie est le sixième cancer le plus répandu et la huitième cause de décès par cancer au Canada¹. Selon le dogme actuel, ce qui se rapproche le plus d'un traitement de référence est la cystectomie radicale comptant une dissection « correctement effectuée » des ganglions pelviens, précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Pourtant, on peut objecter que ce paradigme thérapeutique pose problème, puisque les preuves disponibles sont limitées et qu'il est difficile de soigner les patients de façon « optimale » dans la pratique clinique courante.

Faute d'essais contrôlés à répartition aléatoire récents comparant systématiquement les résultats de la cystectomie radicale à ceux d'interventions moins agressives, les lignes directrices internationales sur les traitements définitifs localisés présentent des discordances²⁻⁶. L'ambiguïté qui plane sur l'incidence et les limites de la lymphadénectomie pendant la cystectomie explique sans doute le recours limité aux dissections élargies (mesurées selon le rendement ganglionnaire) dans la pratique courante⁷, et notamment l'écart par rapport à ce qui se fait dans les centres de santé universitaires à volume élevé⁸. La concordance des preuves indique une forte corrélation entre le volume de cystectomies pratiquées par un fournisseur de soins de santé (hôpital et chirurgien) et les résultats obtenus chez les patients⁹⁻¹¹; ces preuves ont déjà fourni des munitions aux défenseurs de la centralisation des soins dans le cadre d'autres interventions chirurgicales complexes.

Étant donné le taux élevé de rechutes à la suite d'un traitement définitif localisé¹²⁻¹⁴, la plupart des lignes directrices approuvent le recours à la chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine pour traiter le cancer invasif de la vessie sur le fondement des preuves de niveau I provenant d'essais comparatifs à répartition aléatoire et de méta-analyses^{3-5,15,16}. Malgré cela, le recours à la chimiothérapie néo-adjuvante auprès de la population générale est nettement moins élevé que prévu, compte tenu du bassin de candidats potentiels, et peut-être plus faible encore au Canada¹⁷. Si les lignes directrices n'approuvent pas – ou peu – la chimiothérapie adjuvante, c'est à cause du manque d'information provenant d'essais comparatifs à répartition aléatoire ayant une puissance statistique suffisante. Pourtant, les résultats de trois essais contemporains à répartition aléatoire¹⁸⁻²⁰, de la mise à jour d'une méta-analyse²¹ et de deux études observationnelles à grande échelle^{22,23} ont démontré récemment que la chimiothérapie adjuvante n'est pas dénuée d'avantages pour les patients.

Nous avons publié dernièrement une série de comptes rendus d'une étude portant sur les soins et les résultats d'un vaste échantillonnage de la population ontarienne atteinte d'un cancer de la vessie²³⁻²⁷. Nous avons épluché le Registre des cas de cancer de l'Ontario en regard des dossiers médicaux électroniques afin de retracer les soins offerts à tous les patients ontariens traités pour un cancer de la vessie de 1994 à 2008. Cette cohorte comptait 3 879 patients traités par cystectomie et 1 380 patients traités par radiothérapie curative dans la pratique courante. Nous nous proposons d'exposer les grandes lignes de cette étude afin d'en tirer des leçons et des orientations susceptibles d'améliorer la qualité des soins et les résultats des patients atteints d'un cancer de la vessie au Canada.

Prise en charge locale du cancer de la vessie

De 1994 à 2008, 5 259 patients ontariens atteints d'un cancer de la vessie ont subi une chirurgie définitive ou de la radiothérapie²⁴. Le recours à la cystectomie a augmenté au fil du temps, tandis que le recours à la radiothérapie a diminué : 22 % de tous les patients ont reçu des traitements de radiothérapie de 2004 à 2008. Nous avons décelé des variations régionales importantes quant à la proportion de patients traités par radio-

thérapie (intervalle : 16 %-51 %), ce qui ne s'explique pas par les différents types de cas traités. Le taux de survie après 5 ans propre au cancer et le taux de survie global après 5 ans s'établissaient respectivement à 40 % et à 36 % chez les patients traités par chirurgie, tandis qu'ils se chiffraient respectivement à 35 % et à 24 % chez les patients traités par radiothérapie ($p < 0,001$). Dans l'analyse à multiples variables Cox et des analyses des coefficients de propension, aucune différence notable n'a été relevée entre le taux de survie après 5 ans propre au cancer après une chirurgie et après une radiothérapie (rapport de risque [HR] 0,99, intervalle de confiance [CI] de 95 % 0,91-1,08) ; le HR a été associé à une légère baisse du taux de survie global (HR 1,08, CI de 95 % 1,00-1,16).

Conclusions

Dans cette cohorte contemporaine de patients basée sur un vaste échantillonnage de la population, le taux de survie après une cystectomie était inférieur aux résultats signalés par les centres d'excellence à volume plus élevé ; par contre, les résultats de la radiothérapie correspondaient davantage à ceux-ci. Nos données suggèrent que, dans la pratique clinique, l'écart se resserre entre les taux de survie propres aux deux méthodes de traitement, bien qu'il soit difficile de procéder à de telles comparaisons dans le cas des études observationnelles sans répartition aléatoire. Ces données, croyons-nous, vont dans le sens d'une prise de position voulant que le choix du traitement définitif localisé soit laissé aux patients. Pour notre part, nous soutenons que les patients seraient mieux servis s'ils étaient examinés par une équipe d'experts multidisciplinaire.

Recours à la chimiothérapie péri-opératoire

Depuis 1994, le recours à la chimiothérapie néo-adjuvante est resté stable en Ontario (variation moyenne de 4 %), tandis que le recours à la chimiothérapie adjuvante a progressé au fil du temps, surtout auprès des patients dont le cancer a atteint un stade plus avancé et envahi les ganglions²³. En dépit de cette hausse, pendant la plus récente période couverte par notre recherche (2004-2008), seulement 23 % des patients atteints d'une tumeur invasive de la vessie réséquée ont reçu une forme quelconque de chimiothérapie péri-opératoire. On dénote une variation géographique importante quant au nombre de patients adressés à un oncologue avant (intervalle : 5 %-40 %) et après la cystectomie (intervalle : 26 %-59 %) ²⁶. Pourtant, une corrélation a été établie entre le recours à la chimiothérapie adjuvante et une amélioration du taux de survie global (HR 0,71, CI de 95 % 0,62-0,81) et du taux de survie propre au cancer (HR 0,73, CI 95 % 0,64-0,84) ²⁶.

Parmi les patients de notre cohorte, 82 % ont reçu du cisplatine, et 14 % du carboplatine²⁵. D'après les résultats d'analyse rajustés, le taux de survie global (HR 2,14, CI de

95 % 1,40-3,29) et le taux de survie propre au cancer (HR 2,06, CI de 95 % 1,26-3,37) des patients ayant reçu du carboplatine étaient inférieurs à ceux des patients ayant reçu du cisplatine. Vingt-trois pour cent des patients ont entrepris une chimiothérapie adjuvante plus de 12 semaines après la chirurgie, un délai associé à une diminution du taux de survie global (HR 1,28, CI à 95 % 1,00-1,62) et du taux de survie propre au cancer (HR 1,30, CI à 95 % 1,00-1,69).

Conclusions

La chimiothérapie néo-adjuvante est nettement sous-utilisée dans la pratique courante en Ontario, ce qui correspond aux taux recensés dans les autres provinces du pays⁸. La chimiothérapie adjuvante est liée à une forte amélioration du taux de survie dans la population générale. Cependant, le fait de retarder une chimiothérapie adjuvante de plus de 12 semaines après la cystectomie et de remplacer le carboplatine par du cisplatine peut mener à une baisse des résultats. En n'adressant pas les patients à un oncologue, on crée un autre obstacle important à la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. Il est donc primordial pour le succès des futures initiatives de transfert des connaissances et de perfectionnement que les urologues décident en amont de soumettre les cas à une équipe d'experts multidisciplinaire avant la cystectomie.

Qualité des soins

Les patients qui sont passés sous le bistouri dans un hôpital à faible volume (< 4 cas par année) présentaient un taux de survie global (27 % c. 35 %, $p < 0,01$) et un taux de survie propre au cancer (31 % c. 38 %, $p < 0,01$) inférieurs à ceux des patients des centres à volume élevé (> 20 cas par année)²⁷. Nous avons observé une corrélation similaire en ce qui concerne les chirurgiens à faible volume (< 2 cas par année) : le taux de survie global (28 % c. 36 %, $p < 0,01$) et le taux de survie propre au cancer (31 % c. 39 %, $p < 0,01$) étaient inférieurs à ceux des chirurgiens à volume élevé (> 6 cas par an). Dans une analyse à multiples variables, l'hôpital et le chirurgien ont été mis en relation avec le taux de survie global et le taux de survie propre au cancer. Les résultats à court terme (mortalité dans un délai de 30 jours et de 90 jours) étaient également plus favorables dans le cas des fournisseurs à volume élevé. Si cet effet semble attribuable en partie à la compétence du professionnel qui réalise la lymphadénectomie, d'autres facteurs de soins essentiels (dont la chimiothérapie péri-opératoire) n'expliquent pas ce rapport volume-résultats de façon quantifiable.

Conclusions

Il y a lieu d'établir un lien entre les fournisseurs à volume élevé en Ontario et une amélioration des résultats à court

et à long terme dans la population générale, ce qui recoupe les résultats d'autres régions. De 1994 à 2008, la moitié des patients ontariens atteints d'un cancer invasif de la vessie ont subi une cystectomie pratiquée par un chirurgien ayant procédé à moins de 2,5 interventions semblables par année. Dans bon nombre de provinces canadiennes, les chirurgies thoraciques et hépatobiliaires sont regroupées dans des centres désignés ; aussi serait-il bon d'envisager de centraliser également les cystectomies.

Vers une amélioration des résultats

Les orientations en matière de soins de la recherche clinique et des lignes directrices sont rédigées dans des conditions optimales. La réalité des patients, des fournisseurs de soins et du système de santé, elle, peut différer sensiblement de l'environnement rigoureusement contrôlé d'un laboratoire clinique. Les études sur les résultats fournissent à cet égard un aperçu de la qualité et de l'issue des soins dans la pratique courante. Elles permettent aussi de résoudre certains enjeux laissés sans réponse par la recherche clinique. Notre étude de fraîche date indique que les résultats obtenus dans la pratique courante sont inférieurs aux résultats recueillis dans les essais cliniques. Nous unissons ainsi notre voix aux préoccupations de ceux et celles qui ont décelé des carences sans doute remédiables dans la prestation de soins^{7,8,16}. Si l'élaboration de régimes de traitement plus efficaces et de biomarqueurs de pronostic précis en vue de soins personnalisés constitue un objectif louable à long terme, le moment nous paraît bien choisi pour recentrer nos efforts sur l'amélioration de la qualité des soins aux patients atteints d'un cancer de la vessie. Comblant l'écart en matière d'efficacité et de rendement en préconisant l'adoption de vrais soins multidisciplinaires et en centralisant les traitements auprès des fournisseurs de soins à volume élevé constitue notre meilleure chance de réaliser des progrès quantifiables et rapides pour nos patients.

Competing interests: Dr. Booth declares no competing financial or personal interests. Dr. Siemens is Editor-in-chief of CUAJ.

Références

- Canadian Cancer Statistics 2014. Toronto, Canadian Cancer Society. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=on>. Accessed September 29, 2014.
- Malkowicz SB, van PH, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(1 Suppl):3-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.10.040>
- Bellmunt J, Albiol S, Katarja V. Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):79-80. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp136>
- Stenzl A, Cowan NC, De SM, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.023>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Bladder Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Accessed July 17, 2013.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of transitional cell carcinoma of the bladder: a national clinical guideline. 2005. Edinburgh, Scotland, National Health Service. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/85/index.html>. Accessed September 29, 2014.
- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.11.024>
- Bachir BG, Aprikian AG, Fradet Y, et al. Regional differences in practice patterns and outcomes in patients treated with radical cystectomy in a universal healthcare system. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E667-72. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.201>
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa035205>
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa012337>
- Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, et al. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg* 2007;245:777-83. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000252402.33814.dd>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>
- Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):80-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.060>
- Stemmer CN, Donat SM, Bellmunt J, et al. Chemotherapy for bladder cancer: Treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):62-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.10.041>
- Seah JA, Blais N, North S, et al. Neoadjuvant chemotherapy should be administered to fit patients with newly diagnosed, potentially resectable muscle-invasive urothelial cancer of the bladder (MIBC): A 2013 CAGMO Consensus Statement and Call for a Streamlined Referral Process. *Can Urol Assoc J* 2013;7:312-8. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1506>
- Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: A Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108:539-45. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09912.x>
- Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: An Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695-700. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr354>
- Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28(18S).
- Stemmer CN, Skoneczka IA, Kerst JM, et al. Final results of EORTC intergroup randomized phase III trial comparing immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy for patients with pT3/4 and/or N+M0 transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J Clin Oncol* 32S, Abstract 4500. 2014. Ref Type: Abstract.
- Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.033>
- Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010;16:4461-7. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0457>
- Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study. *Cancer* 2014;120:1630-8. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28510>
- Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: A population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:506-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.05.007>
- Booth CM, Siemens DR, Peng Y, et al. Delivery of Perioperative chemotherapy for bladder cancer in routine clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25:1783-8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu204>
- Booth CM, Siemens DR, Peng Y, et al. Patterns of referral for perioperative chemotherapy among patients with muscle-invasive bladder cancer: A population-based study. *Urol Oncol* 2014; In Press. Epub 2014 Jun 23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroonc.2014.05.012>
- Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, et al. Processes of care and the impact of surgical volumes on cancer-specific survival: A population-based study in bladder cancer. *Urology* 2014; In Press.

Correspondence: Dr. Christopher Booth, Division of Cancer Care and Epidemiology, Queen's University Cancer, Research Institute, 10 Stuart St., Kingston, ON K7L 3N6; boothc@qkh.kari.net