



➤ Dr Morgan Rouprêt, Service d'Urologie du Pr François Richard CHU Pitié, Paris

### INTRODUCTION

Le dernier congrès de l'EAU s'est tenu à Paris du 5 au 8 Avril 2006. Ce fût un rendez-vous intense de communications et de débats scientifiques où les équipes internationales ont présenté leurs derniers travaux scientifiques. Dans cet article, nous vous proposons un résumé et une synthèse des principales communications rapportées lors de la session "souvenirs" organisée par le comité scientifique du congrès.

### TUMEURS RÉNALES.

**Nutrition.** Prévenir l'apparition d'un cancer peut se faire en évitant un contact entre un tissu exposé et un carcinogène (tabac, virus, ...). Il s'agit de la prévention primaire. Cela peut être insuffisant et certains ont proposé une prévention plus active à l'aide de médicaments ou de vitamines inhibant la carcinogénèse. C'est l'objectif de la chimioprévention. La meilleure compréhension des phénomènes biologiques conduisant un tissu normal vers un tissu néoplasique puis vers le processus métastatique permet de proposer de réelles réponses pharmacologiques ou nutritives à ce problème. Les aliments ou les médicaments proposés actuellement sont issus de la recherche fondamentale ou parfois de constatations épidémiologiques. Dans une étude multicentrique, "EPIC" (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition), menée en collaboration entre 8 pays, les apports alimentaires de 375 851 individus ont été étudiés pendant une période moyenne de 6,2 ans. Au cours de cette période, 306 cas de cancers du rein se sont déclarés dans cette population. Sans pouvoir encore tirer de conclusion formelle, il semble qu'il existe un risque accru de cancer lors que l'apport de fruits et légumes est inférieur à 130 grammes par jour (Weikert, A26). *Recherche fondamentale.* De nombreux carcinomes à cellules rénales de stade, de grade et nature histologique identiques ont pourtant des profils évolutifs très différents. Cela souligne l'intérêt de déterminer de nouveaux facteurs susceptibles d'identifier des tumeurs de pronostic distincts au sein de ces groupes de patients. Le Tissu Micro Array (TMA) est une technique anatomopathologique qui a l'intérêt d'étudier simultanément et de façon comparative, une multitude de micro-cylindres

tissulaires inclus dans un bloc unique de paraffine. La technique du TMA a permis d'accélérer considérablement la réalisation d'études où la corrélation de résultats moléculaires *in situ* avec les données anatomo-clinique était nécessaire. Dans une série regroupant plus de 1260 blocs de tissus (normal et tumoral) obtenus à partir de 420 patients différents, un marquage immunohistochimique simultané en TMA de la protéine p27Kip1 a montré l'intérêt pronostique de cette molécule dans le cancer du rein. En corrélant les résultats immunohistochimiques de p27Kip1 avec les données anatomo-cliniques des patients, les auteurs ont démontré son intérêt en analyse multivariée ( $p = 0,04$ ) pour prédire le pronostic. La perte d'expression de cette protéine en immunohistochimie est un facteur péjoratif indépendant tout comme le grade, le stade, l'envahissement ganglionnaire ou la présence de métastases à distance (Kuczyk, A29). *Diagnostic et Stadification.* Un autre marqueur pronostique s'avère potentiellement intéressant, il s'agit de la présence de nécrose tumorale dans la pièce de néphrectomie à l'analyse anatomopathologique. En effet, chez plus de 275 patients opérés par néphrectomie élargie, la présence de nécrose était statistiquement associée avec des tumeurs de diamètres plus importants (9,4 cm contre 5,7 cm), un grade de Führman élevé, un stade TNM avancé et une survie globale faible (9% contre 27%). En revanche, il n'y a pas eu d'association entre la présence histologique de cette nécrose et le sous-type anatomopathologique des tumeurs du rein analysées (cellules claires, tubulo-papillaire, bellini, ...). La nécrose est la conséquence potentielle de plusieurs mécanismes biologiques importants pour la croissance des cellules tumorales comme la stimulation de l'angiogénèse et l'hypoxie locale. Les auteurs recommandent par conséquent de rechercher systématiquement la présence de nécrose tumorale sur les pièces opératoires de néphrectomie (Rioux-Leclercq, A327). Le score SSIGN (Stage, Size, Grade and Necrosis) de la Mayo clinic n'a jamais été validé en Europe. Cet algorithme pronostique est censé fournir une idée précise de la survie spécifique des patients en cotant leur chance de survie sur une échelle graduée de 0

(normal) à 15 (péjoratif). Toutefois certains auteurs critiquent la validité de ces nomogrammes et de ces abaques car ils ont été élaborés à partir de bases de données américaines et ne peuvent pas obligatoirement être extrapolés au reste de la population mondiale. Dans une étude présentée pendant le congrès, les données de 388 patients européens traités pour un cancer du rein pour néphrectomie ou néphrectomie partielle ont été utilisées pour calculer le score SSIGN et le comparer à l'évolution des patients. La survie spécifique à 5 ans après chirurgie était de 81,3%. L'indice de corrélation entre le résultat du score SSIGN et la survie spécifique était très élevé ( $> 0,8$ ). Le taux de survie spécifique des patients ayant un score 0-2, 3-4, 5-6, 7-9 et  $\geq 10$  ont été respectivement de 100%, 90,5%, 63,6%, 46,8% et de 0%. Ce score post-opératoire présente donc un intérêt prédictif pour la prise en charge des patients, y compris en Europe (Ficarra, A338). Les carcinomes à cellules rénales sont relativement rares chez les patients jeunes. Une équipe s'est intéressée rétrospectivement aux patients de 20 à 40 ans ayant présentés une tumeur rénale. Entre 1975 et 2004, 2710 patients ont été suivis pour un cancer du rein dans un service allemand. Parmi eux, 120 patients (4,4%) ont eu un cancer du rein à un âge compris entre 20 et 40 ans au moment du diagnostic. Le mode de découverte est souvent plus simple chez les sujets jeunes car la tumeur est souvent symptomatique (72,5%). Le plus souvent les tumeurs de ces patients étaient confinées au parenchyme rénal et susceptibles d'être traitées par tumorectomie ou néphrectomie partielle. Chez les femmes de moins de 40 ans, le taux de lésions bénignes était plus élevé que chez les hommes (40% contre 20%) laissant à supposer que les biopsies préopératoires pourraient avoir un intérêt en cas de petite masse et de diagnostic douteux dans cette population. Le taux de survie spécifique à 10 ans était de 78% chez les sujets jeunes contre 68% chez les sujets plus âgés, sans différence statistiquement significative ( $p=22$ ) (Siemer, A331). Une autre étude à propos de 106 patients de moins de 40 ans, rapportée par des collègues de New York, a révélé des résultats identiques. Les patients jeunes n'ont pas une meilleure



survie que les patients plus âgés. Pourtant, les tumeurs du rein des patients de moins de 40 ans sont de découverte moins souvent fortuite et sont rarement associées à un envahissement loco-régional ou à des métastases (Ordóñez, A 340). *Cancer localisé*. Une série rétrospective d'une durée de 30 ans (1975-2005) s'est intéressée aux résultats carcinologiques de la chirurgie conservatrice du rein. Les dossiers d'un peu plus de 500 patients ont été analysés: la taille moyenne des tumeurs était de 3,8 cm et 80% des patients avaient réellement un carcinome à cellules rénales. Le taux de récurrence tumorale était de l'ordre de 5,5% et la récurrence locale, dans le lit de la tumeur, de 1,25%. Le suivi moyen était de 54 mois et 24% des patients avaient eu la chirurgie conservatrice pour une indication de nécessité (rein unique, insuffisance rénale préalable, maladie familiale héréditaire type phacomatose). La survie spécifique à 5, 10 et 15 ans a été de 98%, 96% et 96% respectivement. En cas d'indication élective et de rein controlatéral normal, la survie spécifique des patients a été meilleure que dans les indications de nécessité (Becker, A644). L'hémostase au cours de la chirurgie partielle du rein reste un problème préoccupant pour de nombreux urologues que ce soit en chirurgie conventionnelle ou en laparoscopie. Un nouveau produit, le TachoSil<sup>®</sup>, utilisé en chirurgie hépatique est dorénavant proposé aux urologues. Il s'agit d'une éponge hémostatique dont les principes actifs sont élaborés à base de thrombine et de fibrinogène humains. TachoSil<sup>®</sup> est indiqué en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles de coagulation sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée à ce jour qu'en chirurgie hépatique. Une série de plus de 185 patients opérés dans 13 centres a comparé l'efficacité de ce produit dans la chirurgie partielle du rein par rapport à la simple suture traditionnelle. Il s'est avéré que le temps passé à faire l'hémostase a été réduit à 5 minutes environ lorsque l'on utilisait l'éponge hémostatique contre plus de 10 minutes sans cet outil. Le TachoSil<sup>®</sup> est, semble-t-il, capable de d'améliorer le confort opératoire du chirurgien qui doit effectuer moins de suture, et bien toléré par les patients (Van Poppel, A630). La radiofréquence percutanée pour l'ablation des petites lésions tumorales est un traitement d'apparition récente. La Cleveland Clinic a rapporté son expérience dans ce domaine à propos de 93 séances accomplies chez 80 patients et après une biopsie scanno-guidée à l'aiguille des lésions à traiter. Toutes les procédures se sont déroulées sous sédation de façon à assurer un confort au malade et à l'opérateur. Après un suivi moyen de 16 mois, 5 patients ont présenté une récurrence locale ou la persistance de résidu tumoral dans la zone anatomique initialement traitée, nécessitant des séances complémentaires de traitement. Dans 3 cas,

des métastases se sont développées à distance. Les autres patients (90%) n'ont pas eu de récurrence et le contrôle tumoral local semblait satisfaisant (Kaouk, A784). L'impact de la radiofréquence et de la cryoablation sur la fonction rénale post-opératoire a également été envisagé dans les cas de rein unique anatomique ou fonctionnel. L'étude a été menée à partir de patients suivis pour rein unique à la Cleveland Clinic et traités dans 30 cas par cryothérapie et dans 35 cas par cryo-ablation pour une tumeur localisée du rein. Les résultats sont plutôt encourageants car, à 2 ans, aucune de ces deux techniques n'avait significativement altéré la fonction rénale, aucun patient n'a nécessité de recours à la dialyse. Seul 3 patients ont présenté une évolution tumorale avec métastases à distance (Hegarty, A788). *Cancer métastatique*. Le rôle de la métastaseomie dans le cancer du rein a été évoqué. Plus de 60% des patients pour lesquels on découvre un carcinome à cellules rénales ont des métastases synchrones ou métachrones au cours de leur maladie. Les critères de sélection des patients supposés recevoir un traitement chirurgical agressif en cas de localisation secondaire sont actuellement mal définis. Par conséquent les données de 59 patients traités dans le même centre pour des localisations secondaires ont été revues. Tous les patients avaient eu une néphrectomie élargie initiale et 16 d'entre eux ont présenté des métastases synchrones. Au total, 74 métastaseomies ont été réalisées en intention de traiter au niveau des poumons (n=14), des glandes surrénales (n=14), des os (n=12), du tube digestif (n=9), du foie (n=7), du rétropéritoine (n=5), de la thyroïde (n=4), du rein controlatéral (n=3), de la vessie (n=2) ou dans d'autres sites anatomiques, dans 8 cas. La survie globale à 5 ans de ces patients a été de 58%. L'âge médian était de 60 ans lors de la première métastaseomie. En analyse multivariée, la présence isolée de métastases aux poumons était un facteur de meilleur pronostic. Enfin, la survie globale était identique entre les patients qui ont eu plusieurs métastaseomies et ceux qui n'en ont eu qu'une seule. Il semble donc que pour certains patients sélectionnés, d'âge inférieur à 60 ans et pour lesquels on a retrouvé uniquement des métastases pulmonaires, l'exérèse chirurgicale de ces lésions ait un intérêt thérapeutique (Ghysel, A794). Les traitements antiangiogéniques inhibent la croissance des vaisseaux sanguins qui apportent aux tissus cancéreux les nutriments et l'oxygène dont ils ont besoin pour se développer. De plus en plus de molécules apparaissent à cet effet dans le cancer du rein métastatique. La Sorafenib et la Sunitib sont des médicaments oraux dont la cible est le récepteur au tyrosine kinase du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une protéine

naturelle qui joue un rôle clé dans l'apport de sang à la tumeur. Ces molécules, administrées par voie orale, inhibent ce processus, enrayant ainsi le développement de la tumeur et sa dissémination dans l'organisme (métastases). Ces médicaments ont montré leur intérêt dans des essais de Phase III où ils ont été administrés en dernière ligne chez plus de 769 patients métastatiques. Une amélioration de la survie sans progression a été constatée chez les patients traités. Les effets indésirables les plus importants étaient: un rash cutané (30%), une diarrhée (30%) et une asthénie (18%) (Escudier, A1058). Le Bevacizumab ou Avastin<sup>®</sup>, est un anticorps monoclonal de type IgG1 se lie directement au VEGF et prévient son action sur les récepteurs endothéliaux (VEGFR). Il est responsable de facto d'une diminution de la vascularisation tumorale, et un effet anti-cancéreux. L'indication actuelle de l'Avastin<sup>®</sup>, est le traitement de première ligne du cancer métastatique du colon ou du rectum en association avec une chimiothérapie comprenant du 5-FU. On a ainsi montré, une amélioration nette de la survie des malades et de la survie sans récurrence. D'autres indications sont en cours de validation: cancer du rein, cancer du poumon non à petites cellules. La dose habituellement recommandée est de 5 mg/kg tous les 14 jours en perfusion IV jusqu'à progression de la maladie. Dans le cancer du rein, l'Avastin<sup>®</sup>, trouve actuellement sa place après échec de l'immunothérapie (essai de Phase II) (Larré, A1059).

#### TUMEURS UROTHÉLIALES.

*Carcinomes urothéliaux de la vessie*. La présence de groupes méthyls disposés sur les nucléotides tout au long des brins en double hélice de l'ADN a certainement un rôle dans la carcinogenèse. Dans la cellule cancéreuse des tumeurs de vessie une hypométhylation globale de l'ADN se traduit par une hyper-activité globale de la cellule qui se reproduit, se clone de façon anarchique. A contrario certaines régions régulatrices de l'ADN, notamment celles qui émettent les gènes suppresseurs de tumeurs, sont électivement hyperméthylées. Leur activité est réduite et ces séquences ne jouent plus leur rôle d'arbitre sur la mitose cellulaire. Une équipe a montré à partir des urines et des cellules exfoliées des sujets malades, qu'il était possible de déterminer simplement le taux de méthylation de 16 gènes promoteurs de ces tumeurs. En cas de méthylation aberrante, la récurrence tumorale est vérifiée dans 80% des cas. Ces tests urinaires génétiques pourraient constituer une clé pour le diagnostic ultra-précoce de la récurrence tumorale (Yates, A57). Concernant la prise en charge chirurgicale des tumeurs pT1G3 de la vessie, une autre étude a démontré l'intérêt précoce de la cystectomie totale. Chez 195 patients ayant présenté une tumeur pT1 G3 après la résection transurétrale vésicale; 135 ont eu une chirurgie radicale



précocément. Les autres patients ont été opérés dans un délai supérieur à 90 jours pour des raisons médicales (bilan, traitement complémentaire, exploration co-morbidité) ou personnelles. Le bénéfice carcinologique en terme de survie en cas de stade pT1G3 est tel qu'il contrebalance les effets secondaires d'un traitement chirurgical jugé parfois trop agressif. La conservation du réservoir vésical jusqu'à une date trop tardive constitue une perte de chance chez ces patients qui ont une tumeur à fort potentiel invasif et qui pourraient aisément obtenir une rémission complète de leur cancer (Volkmer, A5).

	Cystectomie précoce (<90 jours)	Cystectomie retardée (≥90 jours)
pièce opératoire ≥ pT2	18 %	40 %
Taux de survie spécifique à 10 ans	80 %	58 %

**Carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure.** Le génome des cellules cancéreuses est instable. Cette instabilité résulte en une cascade de mutations dont certaines permettent à ces cellules de surmonter les processus de régulation. Un indicateur de l'instabilité génétique des cellules tumorales est l'instabilité des microsatellites (microsatellite instability ou MSI). Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques correspondant à des points chauds de la mutagenèse. Les instabilités ne sont détectées que lorsque de nombreuses cellules sont affectées par le même changement, il s'agit donc d'un indicateur de l'expansion clonale néoplasique. Les altérations de la longueur des microsatellites sont, en général, phénotypiquement silencieuses, elles reflètent un défaut général dans la fidélité de la réplication de l'ADN. Le statut microsatellite élevé présente un intérêt pour l'étude de la survie des tumeurs invasives de la voie excrétrice supérieure. Chez les patients ayant une tumeur invasive de pronostic intermédiaire (T2-T3/N0M0), le niveau d'instabilité permet de distinguer des patients de bon et de faible pronostic (Rouprêt, 365). Le traitement de référence actuel des carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure est la néphrourectomie ouverte par double voie, lombaire puis iliaque, emportant une large collerette vésicale. La laparoscopie présente l'avantage d'offrir au patient une morbidité moindre et un retour précoce à l'activité. En ce qui concerne la chirurgie des tumeurs de la voie excrétrice, le traumatisme opératoire en milieu de pneumo-péritoine est certainement un facteur de diffusion loco régional très important. Plusieurs règles ont progressivement été proposées pour éviter de prendre un risque carcinologique inutile. L'absence complète de contact avec la tumeur au cours de la dissection est un préalable essentiel ("no-touch technique"). Si le

développement extra musculaire d'une tumeur urétérale ou l'existence d'une volumineuse tumeur pyélique fait craindre la possibilité d'une dissection chirurgicale au contact même de la tumeur, la chirurgie laparoscopique doit être sérieusement discutée. La chirurgie en système clos est un autre impératif. Aucun contact ne doit être possible entre l'urine de la voie excrétrice tumorale et la cavité gazeuse. Cela impose une exérèse en mono-bloc du rein et de l'urètre avec une certitude de l'intégrité vésicale lorsque la collerette est intégralement découpée par voie coelioscopique. Il est totalement proscrit de morceller la pièce opératoire. L'utilisation d'un sac d'extraction pour retirer la pièce d'exérèse est également un préalable indispensable. Au cours de 111 néphrourectomies laparoscopiques réalisées par voie transpéritonéale dans le même centre, les chirurgiens ont constaté : 5% de récidives locales (3 rétro-péritonéales, 1 du petit bassin et 1 sur un trajet de trocart) à 7 mois post-opératoire. Parmi ces 5 cas, il y avait eu 2 effractions de la voie excrétrice per-opératoire et jamais de morcellation de la pièce. L'anatomo-pathologie définitive a révélé la présence de 67 tumeurs superficielles et de 14 pT2, 25 pT3 et 5 pT4. Les auteurs considèrent que la voie laparoscopique n'augmente pas significativement le risque d'essaimage tumoral chez les patients qui ont une tumeur de la voie excrétrice supérieure et qu'il s'agit d'une alternative crédible à la chirurgie ouverte (Muntener, A1068). Un autre travail a étudié l'intérêt de l'IRM pour prédire l'échec de la chimiothérapie adjuvante en cas de cancers avancés de la vessie. Une trentaine de patients ont eu une IRM avant, pendant puis juste après 2, 4 ou 6 cycles de chimiothérapie par Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicin et Cisplatine (MVAC). La réponse à la chimiothérapie était évaluée à l'IRM en fonction de la taille de la tumeur et de l'aspect des ganglions régionaux. Une antenne IRM conventionnelle a été utilisée puis une seconde antenne plus sophistiquée, dynamique, couplée à un produit de contraste. Les données de l'imagerie ont été ensuite confrontées aux données de la chirurgie (résection ou cystectomie). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

	Précision	Sensibilité	Spécificité
IRM conventionnelle	69%	81%	50%
IRM dynamique	92%	91%	93%

Il semble, d'après ces résultats, qu'il soit effectivement possible de prédire l'effet de la chimiothérapie chez un patient en cours de traitement, plus particulièrement à l'aide de l'IRM dynamique (Schrier, A1077).

#### TUMEURS TESTICULAIRES.

L'incidence des cellules tumorales germinales a été évaluée au cours de l'évolution des patients suivis en consultation d'urolo-

gie pour des micro-lithiases testiculaires. Ces anomalies sont de découverte fréquente sur les échographies scrotales et certains auteurs ont constaté par le passé que leur présence était associée aux cancers testiculaires à cellules germinales. Pour autant, il est difficile d'affirmer que ces microlithiases constituent à elles seules une lésion précancéreuse. Une étude rétrospective a été menée chez les patients ayant eu une échographie scrotale en consultation. Les microlithiases étaient présentes chez 207 patients sur 4227 (5%) et, parmi eux, 82 ont eu fréquemment des échographies pendant leur suivi. Les calcifications étaient unilatérales dans 46 cas et bilatérales dans 36 cas. Trois patients seulement ont développé une tumeur germinale dans un testicule qui présentait des microcalcifications. Au sein de ces patients, 2 avaient déjà un antécédent personnel de tumeur non séminomateuse. Les auteurs ont conclu que les microcalcifications testiculaires sont aspécifiques et ne représentaient pas un facteur de risque particulier pour le cancer testiculaire (Van Leeuwen, A257).

#### TUMEURS PÉNIENNES.

La technique du ganglion sentinelle, très exploitée dans le cancer du sein, est employée dans les tumeurs pénienues. La plupart des méthodes utilisées pour mettre en évidence une atteinte ganglionnaire avant l'intervention chirurgicale sont peu efficaces : l'examen clinique donne un taux de faux négatifs non négligeable. L'utilisation de l'échographie ne diminue pas de façon majeure ce nombre de faux négatifs. Pour obtenir une certitude diagnostique, qui a une importance capitale dans le pronostic et le choix du traitement, il convient de faire un "mini-curage" permettant de repérer le premier relai ganglionnaire et ainsi d'éviter tout risque de lymphoedème. Ces constatations ont poussé au développement de la technique du ganglion sentinelle avec injection d'un colorant vital (bleu Evans) ou d'un produit radioactif colloïdal autour du site tumoral. On peut ainsi identifier le ganglion sentinelle et concentrer la dissection à ce niveau. Lorsque le ganglion sentinelle est négatif, le risque d'invasion ganglionnaire en aval est pratiquement nul. Il semble que la taille des métastases (≥ 2mm) dans le ganglion sentinelle soit un facteur décisif pour décider d'un curage extensif complémentaire au-delà de la zone initiale de dissection. Dans une série de plus de 150 cancers de la verge, un ganglion sentinelle positif a été retrouvé dans 37 cas. Seule la taille de la métastase dans le ganglion identifié permettait de prédire l'envahissement des ganglions régionaux en aval (Kroon, A247).

#### RÉFÉRENCES

Résumés du 21ème congrès européen d'urologie de l'EAU. Eur Urol, 2006, 5, Suppl. N°2, 23-358. (Auteur, Abstract).