



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/purol>



Cancer de vessie : actualités 2008

Bladder cancer: news in 2008

J. Irani^{1*}, A. Descazeaud²

¹ Service d'Urologie, CHU la Milétrie, 2 rue de la Milétrie, BP 577 86021 Poitiers cedex

² Service d'Urologie, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex, France.

MOTS CLÉS

Cancer de vessie ;
Cystectomie ;
BCG ;
Mitomycine ;
Entretien ;
Laparoscopie ;
Lymphadénectomie ;
Radio-chimiothérapie

Résumé

En 2007, les cancers urothéliaux ont été l'objet de communications variées dans les congrès internationaux. Une sélection des travaux les plus innovants et susceptibles de modifier la prise en charge des patients a été réalisée. Concernant les tumeurs n'envahissant pas le muscle, l'accent a été mis sur les traitements d'entretien par instillations endovésicales. Le laser et la laparoscopie ont été évalués dans les tumeurs urothéliales du haut appareil. Enfin, concernant les tumeurs infiltrantes de vessie, de nouveaux protocoles de radio-chimiothérapie ont fait leur apparition, et la lymphadénectomie étendue et la laparoscopie ont été largement évaluées.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Bladder cancer;
Cystectomy;
BCG;
Mitomycin;
Interview;
Laparoscopy;
Lymphadenectomy;
Radiochemotherapy

Summary

In 2007, urothelial cancers were the subject of a large number of varied communications in international conferences. Some of the most innovating studies likely to modify patient management were selected. Regarding non muscle-involving tumors, maintenance treatments using intravesical instillations were emphasized. Laser and laparoscopy were assessed in urothelial tumors of the upper urinary tract. Finally, new radiochemotherapy protocols have appeared for infiltrating bladder tumors. Extended lymphadenectomy and laparoscopy were also evaluated in detail.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.irani@chu-poitiers.fr

Introduction

Environ 75-85 % des patients ayant un cancer de vessie ont une tumeur dite superficielle, c'est à dire limitée à la muqueuse (stade Ta ou carcinome *in situ* [CIS]), ou à la sous-muqueuse (stade T1). Etant donné le potentiel hautement malin de certaines de ces lésions, notamment le CIS et le T1, le terme « tumeur superficielle » a été récemment changé par celui de « tumeur n'envahissant pas le muscle » (TVNIM) [1].

Nous présentons ici une sélection de travaux concernant le cancer de vessie présentés lors des congrès 2007 de l'EAU (*European Association of Urology*), l'AUA (*American Urological Association*), l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*).

Diagnostic

UroVysion® (Abott, États-Unis), un nouveau test urinaire basé sur une technique de FISH (*Fluorescence in situ Hybridisation*), a été comparé aux autres techniques pour la surveillance des TVNIM sur une série de 175 patients. Avec une sensibilité de seulement 30 % et une spécificité de 67 %, ce test diagnostique ne constituait pas une alternative à la cystoscopie dont la sensibilité était de 94 % et la spécificité de 70 % dans cette étude. La sensibilité et la spécificité de la cytologie urinaire étaient respectivement de 22 % et 70 % [2].

La valeur pronostique après cystectomie totale d'une combinaison de quatre biomarqueurs de l'apoptose, Bcl-2, caspase-3, p53 et survivine, a été testée chez 226 patients ayant un carcinome urothélial. Le nombre de ces marqueurs dont l'expression était altérée était significativement prédictif de la récurrence tumorale et de la survie spécifique des patients. Selon les auteurs, ces informations pronostiques pourraient aider à la sélection des patients pour lesquels un traitement adjuvant est nécessaire [3]. La cytologie urinaire discordante correspond à une cytologie positive associée à un examen histologique normal. Cette situation a été étudiée chez 36 patients, parmi lesquels 53 % avaient un antécédent de tumeur de vessie. Avec un suivi moyen de 3,6 ans, moins de 15 % des patients ayant une cytologie discordante ont développé un carcinome urothélial [4]. Cela démontre selon les auteurs que d'autres outils de dépistage et de suivi des tumeurs de vessie sont nécessaires pour compléter l'utilisation de la cytologie urinaire.

Dans un essai prospectif de phase III, 381 patients ayant une suspicion de tumeur de vessie ont été randomisés pour recevoir avant cystoscopie soit de l'acide 5-amino lévulinique (5-ALA) soit du sérum physiologique intravésical. Une cystoscopie était réalisée 2 heures plus tard à la fois en lumière blanche et fluorescente. Une amélioration visuelle était apportée par le 5-ALA, mais sans impact significatif sur la survie sans récurrence (Tableau 1) [5]. Les études utilisant l'hexaminolevulinate à la place du 5-ALA pour la cystoscopie en lumière fluorescente sont en attente. Zigeuner et al. [6] ont étudié le risque de survenue de tumeur vésicale chez 191 patients opérés pour une tumeur urothéliale de la voie excrétrice supérieure. Ce risque était de 27 %, et était significativement supérieur en cas de localisation urétérale que pyélo-calicielle.

Prise en charge de TVNIM

Dans une étude portant sur 28 patients, il a été montré que la résection complète de l'orifice urétéral par anse bipolaire pour TVNIM était bien tolérée, et que la mise en place d'une endoprothèse urétérale dans cette situation n'était pas nécessaire [7]. Friedrich et al. [8] ont rapporté dans une étude randomisée multicentrique portant sur 627 patients, que le traitement d'entretien par mitomycine C en cas de TVNIM de risque intermédiaire ou élevé diminue significativement le risque de récurrence sans augmentation de la toxicité, par rapport à 6 instillations de mitomycine C ou de BCG sans entretien. Quatre-vingt-quatre patients ayant une TVNIM T1 traités initialement par BCG et épirubicine ont été randomisés en deux groupes : dans le groupe 1 un traitement d'entretien standard par 3 cures hebdomadaires à 3, 6, 12, 18 et 24 mois a été mis en route. Dans le groupe 2, un protocole d'entretien simplifié a été administré, comprenant une instillation par mois pendant un an. Les auteurs ont conclu que le BCG mensuel était aussi efficace et moins toxique que le protocole standard (Tableau 2) [9]. Dans une autre étude randomisée portant sur 115 patients traités pour une TVNIM, l'ofloxacine administré après chaque instillation de BCG réduisait significativement l'incidence des effets indésirables modérés à sévère imputables au BCG [10]. Dans une étude réalisée sur une base de données américaine portant sur 21 593 patients de plus de 65 ans ayant une TVNIM, il a été montré un bénéfice en termes de survie spécifique et globale du traitement adjuvant par instillations de BCG [11].

Tableau 1 Comparaison de la cystoscopie plus résection en lumière blanche standard et en lumière fluorescente associée à l'acide 5 amino-lévulinique [5].

	Lumière blanche	Lumière fluorescente
Nombre de patients ayant une ou des lésions tumorales visibles	152	161
Nombre de patients ayant du CIS visible et résequé	21	26
Lésions de CIS additionnelles (% de patients)	0	54
Survie sans récurrence à 12 mois (% de patients)	69.8	62.0
CIS, carcinome in situ		

Tableau 2 Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de deux protocoles d'entretien de BCG intra-vésical [9].

	3 instillations hebdomadaires de BCG à 3, 6, 12, 18, 24 mois (n = 34)	1 instillation mensuelle pendant 12 mois (n = 50)
Taux de récurrence	26,5 %	20,0 %
Taux de progression	11,8 %	12,0 %
Taux d'effets secondaires /toxicité	50,0 %*	20,0 %

* $p = 0,004$

Carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire

Painter et al. [12] ont montré que le laser holmium YAG dans le traitement des carcinomes urothéliaux du haut appareil était efficace et bien toléré pour des patients ayant un faible volume tumoral, une lésion de bas grade, et une cytologie urinaire négative. La BCG-thérapie dans les lésions du haut appareil a été évaluée dans une analyse rétrospective portant sur 80 unités rénales traitées par résection percutanée de tumeur de la voie excrétrice supérieure entre 1985 et 2005. Cinquante des cas étudiés ont reçu un traitement adjuvant par BCG pendant deux semaines. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes avec et sans traitement adjuvant, en termes de taux de récurrence et de survie sans récurrence [13].

La néphro-urétérectomie par voie ouverte et laparoscopique a été comparée dans deux groupes de 40 patients chacun. Avec un suivi moyen de 23 mois, le taux de récurrence n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes. Chez un patient opéré par voie laparoscopique, une métastase sur site de trocart a été décelée et traitée. Les pertes sanguines et la durée d'hospitalisation étaient significativement diminuées dans le groupe opéré par laparoscopie. Ces résultats étaient en faveur de la voie laparoscopique, mais un suivi oncologique est nécessaire pour tirer des conclusions formelles (Tableau 3) [14].

Enfin, sur une cohorte de 90 patients avec un suivi supérieur à 12 mois, deux techniques de néphro-urétérectomie ont été comparées : pour 63 patients, la résection urétérale a été faite par voie endoscopique, et pour 27 patients une urétérectomie avec exérèse d'une collerette vésicale a été réalisée. La durée opératoire était significativement plus courte par voie endoscopique, et les résultats en termes

d'implantation tumorale et de survie spécifique étaient comparables entre les deux groupes [15].

Prise en charge des tumeurs de vessie infiltrantes (TVIM)

Selon Haber et al. [16], la voie laparoscopique offrait un avantage sur la voie ouverte pour la réalisation d'une cystectomie totale. Les auteurs ont comparé 76 cas opérés par voie laparoscopique à 520 cas par voie ouverte de cystectomie totale avec dérivation des urines. Ils ont conclu que la voie laparoscopique diminuait l'iléus post-opératoire et les pertes sanguines sans augmenter la durée opératoire ni le taux de complications post-opératoires. Chamie et al. [17] ont démontré à partir d'une base de données portant sur 2 569 patients de plus de 60 ans ayant une TVIM non métastatique, que la cystectomie totale offre un avantage en termes de survie globale et spécifique. Néanmoins, cet avantage est moindre chez les plus de 80 ans. Dans une autre étude, 171 patients opérés par cystectomie plus lymphadénectomie pelvienne pour un carcinome urothélial de vessie T1 G3 (haut grade) ont été étudiés avec un suivi médian de 32 mois. Plus de la moitié des patients ont vu leur stade T ou N augmenter sur la pièce opératoire. En outre, la présence de carcinome *in situ* en pré-opératoire était le facteur pronostique le plus important [18]. Luongo et al. [19] ont rapporté que l'envahissement lympho-vasculaire observé sur pièce de cystectomie, en dehors du curage pelvien, était un important facteur pronostique qui s'ajoutait aux facteurs déjà connus tels que le stade T et N, le grade et la présence de carcinome *in situ*. L'impact de l'étendue de la lymphadénectomie sur la survie des patients avec un envahissement ganglionnaire après cystectomie a été

Tableau 3 Comparaison de la voie ouverte et laparoscopique chez des patients traités par néphro-urétérectomie pour un carcinome urothélial du haut appareil urinaire [14].

Moyenne	Voie ouverte (n = 40)	Voie laparoscopique (n = 40)
Durée opératoire (minutes)	78,0	82,5
Pertes sanguines (ml)	430	104*
Durée d'hospitalisation post-opératoire (jours)	3,7	2,3*

* $p < 0,001$

étudié sur une base de données de 5 201 patients. Parmi eux, 1260 étaient N+ sur pièce opératoire. Le nombre médian de ganglions prélevés était de 9 et envahis de 2, soit une densité ganglionnaire médiane de 22 %. Si plus de 7 ganglions sans envahissement étaient prélevés, et si la densité ganglionnaire était inférieure à 12,5 %, la survie globale était significativement meilleure. Les auteurs ont conclu qu'une lymphadénectomie plus étendue pourrait constituer une approche adaptée et bénéfique pour les patients N+ [20]. Une autre étude utilisant la même base de données américaine a examiné 378 000 cas de TVIM traités par chirurgie radicale. Il n'a pas été observé dans cette population de corrélation significative entre la fréquence des patients ayant eu une lymphadénectomie et la survie à 3 ans [21]. Il a été rapporté au congrès de l'AUA 2007 que le curage ganglionnaire étendu pourrait à la fois favoriser la découverte de ganglions envahis et diminuer le risque de récurrence locale ou à distance. Ces conclusions s'appuient sur une étude rétrospective bi-centrique comparant 385 patients opérés par cystectomie et curage limité et 394 patients traités par cystectomie et curage pelvien étendu [22].

La qualité de vie après cystectomie a été étudiée par auto-questionnaires chez 116 patients parmi lesquels 81 avaient une néo-vessie, 26 une dérivation cutanée continente et 9 une dérivation cutanée transiléale non continente type Bricker. Il a été observé que le remplacement de vessie donnait de moins bons résultats en ce qui concerne les fuites urinaires et la continence nocturne [23]. Entre 1994 et 2002, 131 patients ayant une TVIM ont été traités par résection de vessie suivie soit de deux cycles de chimiothérapie puis de radiothérapie ($n = 43$), soit d'une radiochimiothérapie ($n = 88$). À 5 ans, le taux de réponse complète était de 59,5 %. Le stade tumoral et le caractère complet de la résection étaient prédictifs de la réponse et de la survie. Les auteurs de ce travail ont conclu que l'association résection et radiochimiothérapie constituait une alternative raisonnable à la cystectomie chez des patients sélectionnés [24].

Un protocole de radiochimiothérapie hypofractionnée a été testé chez 26 patients âgés de plus de 65 ans (âge médian de 80,5 ans). Les auteurs ont rapporté que ce protocole avait une bonne tolérance, et offrait de meilleurs résultats en termes de taux de réponse et de survie, que la radiothérapie isolée [25].

L'essentiel

Prise en charge de TVNIM

Moins de 15 % des patients ayant une cytologie urinaire positive associée à un examen histologique normal, pourraient développer à terme un carcinome urothélial [4].

Une résection complète de l'orifice urétéral par anse bipolaire pour TVNIM serait bien tolérée et la mise en place d'endoprothèse urétérale ne serait pas nécessaire dans ce cas [7].

Le traitement d'entretien par mytomyicine C en cas de TVNIM de risque intermédiaire ou élevé semble diminuer significativement le risque de récurrence sans augmentation de toxicité, par rapport à 6 instillations de mytomyicine C ou de BCG sans traitement d'entretien [8].

Le BCG mensuel comme traitement d'entretien pourrait être aussi efficace et moins toxique que le protocole standard [9].

L'ofloxacine administré après chaque instillation de BCG pourrait réduire significativement l'incidence des effets indésirables modérés à sévère imputables au BCG [10].

Carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire

Le laser holmium YAG dans le traitement des carcinomes urothéliaux du haut appareil est efficace et bien toléré pour des patients ayant un faible volume tumoral, une lésion de bas grade, et une cytologie urinaire négative [12].

Les résultats à court et moyen terme de la néphro-urétérectomie par voie laparoscopique sont satisfaisants, mais le résultat oncologique à long terme est encore incertain [14].

Les résultats oncologiques de la néphro-urétérectomie avec résection urétérale assistée par voie endoscopique, semblent comparables à la technique de référence dans laquelle une collerette vésicale est retirée [15].

Prise en charge des tumeurs de vessie infiltrantes (TVIM)

La cystectomie totale laparoscopique semble offrir un avantage sur la voie ouverte en termes d'iléus post-opératoire et de pertes sanguines [16].

L'envahissement lympho-vasculaire observé sur pièce de cystectomie serait un important facteur pronostic qui s'ajouterait aux facteurs déjà connus tels que le stade T et N, le grade et la présence de carcinome in situ [19].

Une lymphadénectomie étendue pourrait constituer une approche adaptée et bénéfique pour les patients ayant une TVIM N+ [20].

Le remplacement de vessie donne de moins bons résultats que la dérivation cutanée des urines en ce qui concerne les fuites urinaires et la continence nocturne [23].

L'association résection et radio-chimiothérapie constitue une alternative raisonnable à la cystectomie chez des patients sélectionnés ayant une TVIM [24].

Conflits d'intérêts :

J. Irani est intervenu lors de conférences organisées par les laboratoires Sanofi-Pasteur.

A. Descazeaud a déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Solsona Narvón E, et al. Guidelines on T_aT₁ (non-muscle invasive) bladder cancer. EAU guidelines 2006;1-17.
- [2] Gudjonsson S, Isfoss BL, Hansson K, Domanski AM, Warenholt J, Soller W, et al. UroVysion1 vs traditional surveillance for follow-up of patients with superficial bladder cancer. Eur Urol Suppl 2007;6:171 (abstract no. 596).
- [3] Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky A, Roehrborn CG, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. Lancet Oncol 2007;8:128-36.
- [4] Gorboson A, Wojcik EM, Jensen J, Flanigan RC, Quek ML. Analysis of cases with abnormal urine cytology and normal histologic findings over a five year period. J Urol 2007;177:360 (abstract no. 1091).
- [5] Penkoff H, Steiner H, Dajc-Sommerer ED, Bugelnig J, Horstmann M, Lüftenegger W, et al. Transurethral detection and resection of bladder carcinomas under white or 5-ALA induced fluorescence light: results of the first double-blind placebo controlled clinical trial. J Urol 2007;177:358 (abstract no. 1085).
- [6] Zigeuner RE, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumor development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumor location. J Urol 2007;177:134 (abstract no. 404).
- [7] Brunken C, Tauber R. Bipolar transurethral resection of superficial bladder cancer: results after resection of the ureteral orifice. Eur Urol Suppl 2007;6:173 (abstract no. 604).
- [8] Friedrich mg, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol 2007;52:1123-30.
- [9] Ali-El-Dein B, Sarhan O, Nabeeh A, Abu-Eideh RH, Ibrahim EHI. Maintenance intravesical BCG therapy for superficial bladder tumors: 3-week multiple courses versus monthly doses. J Urol 2007;177:522 (abstract no. 1579).
- [10] Rischmann, P, Saint, F, Nicolas, L, Colombel, M. Ofloxacin to prevent BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomised prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Eur Urol Suppl 2007;(abstract no. 152).
- [11] Spencer BA, Mohile SG, Hershman D, Wang J, Herr HW, Benson MC, et al. Adjuvant intravesical therapy and improved survival among elderly patients with superficial bladder cancer. J Urol 2007;177:519 (abstract no. 1571).
- [12] Painter D, Minervini A, Timoney A, Keeley F. Long-term follow up of the endoscopic treatment of upper tract urothelial malignancy. J Urol 2007;177:137 (abstract no. 411).
- [13] Rastinehad AR, Ost MC, Greenberg KL, Vanderbrink BA, Lee BR, Badlani GH, et al. Does adjuvant BCG therapy reduce the incidence or time to recurrence in upper tract transitional cell carcinoma? A 20 year experience. J Urol 2007;177:138 (abstract no. 415).
- [14] Simone G, Papalia R, Leonardo C, Loreto A, Guaglianone S, Gallucci M. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: comparison of operative data and preliminary results of oncological outcome. Eur Urol Suppl 2007;6:221 (abstract no. 793).
- [15] Walton TJ, Parkinson RJ, Taylor MC, Lemberger RJ. Comparative outcomes following endoscopic ureteric detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol Suppl 2007;6:220 (abstract no. 792).
- [16] Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, Gianduzzo TR, Aron M, Hafron JM, et al. Comparison between open and laparoscopic assisted radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 2007;177:548 (abstract no. 1654).
- [17] Chamie K, Hu B, Ellison LM. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? J Urol 2007;177:500 (abstract no. 1516).
- [18] Gupta A, Nielsen M, Bastian P, Palapattu G, Vazina A, Lerner S, et al. Outcomes of patients with clinical T₁ grade 3 bladder urothelial cell carcinoma treated with radical cystectomy. Eur Urol Suppl 2007;6:26 (abstract no. 13).
- [19] Luongo T, Ayyathurai R, Nieder AM, Manoharan M, Soloway MS. Lymphovascular invasion in bladder cancer—is it an important prognostic indicator? J Urol 2007;177:552 (abstract no. 1665).
- [20] Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. J Urol 2007;177:553 (abstract no. 1667).
- [21] Busch R, Johnstone P. Lymphadenectomy in Patients Undergoing Definitive Surgery for Bladder Cancer: Geographic Variability and Impact on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69, S354 (Abstract no 2271).
- [22] Dhar N, Klein EA, Reuther AM, Studer UE. Extended pelvic lymph node dissection is associated with lower recurrence rates in patients after radical cystectomy: a nonrandomized inter-institutional comparison. J Urol 2007;177:113 (abstract no. 334).
- [23] Najari BB, Hsu EI, Yu RN, Lerner SP, Amiel GE. Comparing long-term health related quality of life challenges in patients with ileal conduit vs continent cutaneous diversion vs orthotopic neobladder. J Urol 2007;177:501 (abstract no. 1518).
- [24] Perdonà S, Autorino R, De Sio M, Gallo L, Di Lorenzo G, Damiano R. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: the case for a combined modality treatment. Eur Urol Suppl 2007;6:220 (abstract no. 790).
- [25] Ash R, Welch S, Winquist E, Baumann G. Hypofractionated Chemoradiotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69, S340 (Abstract no 2246).