

Tumeurs de la voie excrétrice supérieure chez les patients suivis pour tumeur de vessie : localisations multi-centriques ou greffes? A propos de 14 observations

Jean-Marie FERRIERE, Jean-Louis PARIENTE, Pierre-Jacques METTETAL, Philippe ALLARD, Eric CHABANNES, Jérôme MAIRE, Olivier MEVEL, Michel LE GUILLOU

Unité d'Urologie et de Chirurgie de la Transplantation (Pr. M. Le Guillou), CHU Pellegrin-Tripode, Bordeaux

RESUME

La survenue ultérieure de localisations urothéliales du haut appareil urinaire a été étudiée chez un groupe de 479 patients suivis pour tumeur de vessie. Les constatations suivantes ont été faites :

- Le risque d'apparition est faible (2,9%) mais semble augmenter avec le temps (délai de 58 mois en moyenne).

- Sont particulièrement exposés les patients présentant des tumeurs vésicales multiples de stade pT_a ou pT_l ayant fait l'objet de résections endoscopiques itératives, avec, pour conséquence, l'apparition d'un reflux vésico-rénal.

Dans la surveillance des tumeurs de vessie traitées par résection endoscopique, une uréthro-cystographie rétrograde et mictionnelle semble devoir être demandée pour sélectionner un groupe de patients "à risque" chez lequel la surveillance du haut appareil urinaire doit comporter une urographie intraveineuse par an.

Mots clés : Tumeur urothéliale, voie excrétrice urinaire supérieure, vessie, récurrence, multifocalité, reflux vésico-urétéral.

Progrès en Urologie (1994), 4, 563-568

Tumeur de la voie excrétrice supérieure (TVES) et tumeur de la vessie sont deux localisations différentes de la même pathologie. Leur coexistence est possible chez un même patient, selon deux situations différentes :

◆ La localisation vésicale accompagne le développement d'une tumeur de voie excrétrice supérieure ou apparaît après le traitement de celle-ci : c'est un phénomène fréquent et parfaitement reconnu [2, 7, 11].

◆ Deuxième situation beaucoup plus rare : il s'agit de patients déjà traités pour tumeur urothéliale de la vessie, chez lesquels la tumeur de la voie excrétrice supérieure va apparaître secondairement, au cours de l'évolution.

L'objectif de ce travail était de préciser, dans ce cas particulier, quels facteurs de risques devaient être retenus dans le but d'optimiser la surveillance à long terme des patients traités pour tumeur de vessie.

PATIENTS ET METHODES

Ce travail repose sur une étude rétrospective des patients suivis pour tumeur de vessie, quels qu'en soient le stade et les modalités des traitements appliqués ; le seul critère d'inclusion était la durée du suivi, au minimum 3 ans, ou jusqu'à la date du décès.

479 patients âgés de 21 à 94 ans ont été inclus. Le Tableau 1 résume les caractéristiques des tumeurs vésicales et les différents traitements réalisés.

La surveillance reposait sur les éléments suivants :

Manuscrit reçu le 4 septembre 1993

Adresse pour correspondance : Pr. J.M. Ferrière, Service d'Urologie, Hôpital Pellegrin-Tripode, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex.

Tableau 1. 479 patients traités pour tumeur urothéliale de vessie.

Stade de la lésion initiale		Traitements réalisés	
pTa	218	Biopsie au résecteur	17
pT1	127	Exérèse endoscopique	
pT2	79	par résection ou laser	1287
pT3	46	Cystectomie partielle	2
pT4	9	Cystectomie totale	119

- ◆ Echographie vésicale annuelle,
- ◆ Cytopathologie urinaire tous les six mois, sur échantillon mictionnel, puis à partir de 1987, sur lavage vésical lors de la fibroscopie.
- ◆ Urétrocystoscopie tous les six mois ; si la tumeur est de stade pTa et n'a pas récidivé au bout de 2 ans, les contrôles sont espacés à intervalle d'un an.
- ◆ Urographie intra-veineuse (UIV) tous les ans en cas de tumeurs multiples ou récidivant rapidement, tous les deux ans dans le cas contraire; elle peut être remplacée par un cliché d'abdomen au décours immédiat d'un scanner avec injection intra-veineuse de produit de contraste iodé.

Les patients qui ont développé une tumeur de la voie excrétrice ont subi une cystographie avec recherche de reflux, et éventuellement d'autres examens (tomodensitométrie, urétéropyélographie rétrograde, urétéroscopie) en fonction de chaque cas particulier.

RESULTATS

Incidence et délai d'apparition

Une tumeur de la voie excrétrice supérieure est apparue secondairement chez 14 patients, ce qui correspond à une incidence de 2,9%. Les lésions étaient 11 fois unilatérales et 3 fois bilatérales; dans ce dernier cas, elles peuvent être à développement simultané (2 patients) ou successif (1 patient).

La prédominance masculine est particulièrement marquée avec un sex-ratio de 6: 1. Ces patients représentent 14,5% de l'ensemble des tumeurs de la voie excrétrice observées pendant la même période.

Le point particulier est l'intervalle de temps qui précède l'apparition de la tumeur de la voie excrétrice : ce délai est de 58 mois en moyenne ; deux fois seulement il est compris entre 18 mois et deux ans, trois fois entre 2 et 4 ans. Chez les 9 autres patients, il atteint des durées encore plus importantes : le plus long délai observé entre la découverte de la tumeur vésicale et celle de la TVES est de 12 ans.

Dépistage

Ces tumeurs évoluent pendant longtemps avant de faire parler d'elles : seuls trois patients ont présenté une hématurie, 1 une insuffisance rénale aiguë. Chez les autres, le dépistage est le résultat d'une surveillance attentive.

L'urographie intra-veineuse est l'examen morphologique le plus intéressant pour le dépistage (15 tumeurs chez 13 patients).

- ◆ Dans 7 cas, l'image a été considérée comme caractéristique, la TVES apparaissant sous la forme d'une lacune ou d'une sténose irrégulière.
- ◆ Dans 6 cas l'urographie n'était pas normale sans qu'on puisse dire plus; lorsque l'uretère a été réimplanté, une dilatation isolée de la voie excrétrice pose des problèmes difficiles pour trancher avec certitude entre sténose cicatricielle et tumeur urothéliale (2 cas).
- ◆ Dans 2 cas l'urographie a été prise en défaut et l'attention attirée uniquement par une cytopathologie urinaire positive en l'absence d'anomalie décelable au niveau vésical.

La solution du problème a été apportée par tomodensitométrie (1 cas), cystographie étant donné un reflux (1 cas), cystoscopie montrant des franges apparaissant au méat urétéral (1 cas), urétéro-pyélographie rétrograde (3 cas), urétéroscopie (2 cas), qui paraît très intéressante depuis l'apparition des endoscopes de petit calibre.

La sensibilité de l'urographie intraveineuse pour le dépistage est de 85%, sa spécificité de 62%.

Traitements réalisés

La néphro-urétérectomie totale représente le traitement habituel des lésions unilatérales [Tableau 2]. En cas de lésions bilatérales, si on accepte le prin-

Tableau 2. Les traitements mis en oeuvre.

Lésions unilatérales : 11	
- Néphro-urétérectomie totale	9
- Urétérectomie pelvienne + RUV	1
- Abstension chirurgicale	1
Lésions bilatérales : 3	
- Néphro-urétérectomie d'un côté, néphrectomie partielle de l'autre	1
- Abord per-cutané pour photo-coagulation par laser Nd-YAG suivi de BCG d'un côté, urétéroscopie + laser Nd-YAG de l'autre	1
- Abstension	1

cipe d'un traitement conservateur, l'endoscopie offre des possibilités intéressantes et les instillations pyélo-calicielles de BCG sont un appoint utile.

A l'heure actuelle, 5 patients sont décédés de l'évolution de leur tumeur urothéliale : la TVES étant tenue pour responsable dans 3 cas, la tumeur de vessie dans 1 cas, le dernier patient ayant présenté des métastases diffuses. Deux patients sont décédés d'autres pathologies, 1 a été perdu de vue, 6 sont vivants et continuent à être régulièrement surveillés.

Peut-on retenir certains facteurs de risque?

Les différents caractères de la tumeur vésicale ont été analysés au moyen d'un test du chi 2 pour les variables qualitatives et par un test de Student dans les autres cas.

Les éléments suivants ont été étudiés (Tableau 3) :

Le stade de la tumeur de vessie

Si on considère l'anatomopathologie de la première lésion vésicale traitée, on voit que les tumeurs superficielles (pTa, pT1) sont plus exposées que les tumeurs infiltrantes (pT2 et plus) à l'apparition d'une TVES dont l'incidence est respectivement de 3,48 et 1,49% ($p < 0,02$).

Cette différence disparaît si on se rapporte au stade anatomique le plus élevé observé au cours de l'évolution.

La comparaison des caractéristiques de la TVES à celle de la tumeur de vessie ne montre pas de corrélation évidente [Tableau 4].

Tableau 3. Facteurs susceptibles d'influencer le risque d'apparition d'une TVES.

Facteur étudié	Incidence TVES		Valeur du p
Le stade de la lésion vésicale	pTa-pT1 0,0348	pT2-3-4 0,0149	< 0,02
Lésion uni- ou multifocale	T unique 0,0077	T multiple 0,0371	< 0,02
Le nombre de RE préalables	1 à 3 0,017	4 et plus 0,0518	< 0,05
Cystectomie éventuelle	V en place 0,028	V enlevée 0,034	> 0,05 NS
Le reflux vésico-rénal*	Pas de reflux 0,11	Reflux 0,27	> 0,05 NS

* après extrapolation à partir d'un groupe témoin de 51 patients qui n'ont pas développé de TVES.

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques de la TVES à celles de la tumeur vésicale.

	Stade anatomique	Grade
Moins élevé	5	1
Identique	6	8
Plus élevé	1	2
Non précisé	-	1

La multifocalité

Dans le groupe des patients qui ont vu apparaître une TVES, toutes les tumeurs de vessie sauf une ont comporté des localisations multiples à un moment de leur évolution.

Si on considère l'ensemble des patients suivis, l'incidence d'apparition d'une TVES est de 0,77% dans le groupe des tumeurs uniques et de 3,71% dans le groupe des tumeurs multiples ($p < 0,02$).

Le carcinome in situ associé n'a pas été recherché systématiquement avant 1985 (3 cas sur 14).

Le traitement préalable de la tumeur de vessie

Ce sont toujours des tumeurs qui ont fait l'objet de

résections endoscopiques multiples (4,3 en moyenne):

- 2 à 3 résections préalables : 3 cas,

- 4 ou 5 résections préalables : 6 cas,

- 6 résections ou davantage : 4 cas

Les tumeurs de vessie qui ont fait l'objet de 4 résections endoscopiques ou davantage sont plus exposées que celles qui ont fait l'objet de 1 à 3 résections seulement ($p < 0,05$).

Par contre, la comparaison des patients qui ont leur vessie en place avec ceux qui ont eu une cystectomie ne montre pas de différence dans la survenue d'une TVES, respectivement 10/360 (2,8%) et 4/119 (3,4%).

Les patients dont les TVES sont survenues après cystectomie totale présentaient initialement une tumeur de stade pT2 dans 1 cas, et pour les 3 autres des tumeurs superficielles multiples qui avaient fait l'objet de 4, 6 et 7 résections avant la cystectomie.

Le reflux

Après apparition d'une TVES, un reflux a été recherché chez les 11 patients dont la vessie avait pu être préservée ou remplacée, et mis en évidence chez 7 d'entre eux (1 reflux droit, 2 reflux gauches, 4 reflux bilatéraux).

Ce reflux paraît en mesure d'induire des localisations urothéliales hautes d'évolution extensive, comme en témoigne l'observation d'un patient de 65 ans, vu en urgence avec une TVES bilatérale responsable d'une anurie obstructive, alors qu'une cystectomie avec colo-cystoplastie avait été faite deux ans auparavant.

Dans le groupe des patients suivis pour tumeur de vessie, le reflux a été recherché chez 51 patients et mis en évidence chez 19 d'entre eux.

Après extrapolation à l'ensemble du groupe par calcul statistique, la comparaison des chiffres ne permet pas de dire que dans cette série, le reflux est un facteur de risque significatif ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Des localisations tumorales du haut appareil urinaire vont apparaître chez 0 à 13,2% des patients

suivis pour tumeur urothéliale de la vessie [20, 23], selon les caractéristiques de la lésion vésicale et celles de la population de patients.

Une revue de 12 séries de la littérature [1, 19] regroupant plus de 5400 patients permet de retrouver 128 observations, soit une incidence de 2,3%.

Cette situation très particulière conduit à soulever trois problèmes :

Le mécanisme d'apparition de ces tumeurs reste discuté.

Si l'on défend la théorie de l'implantation cellulaire [15], il est logique d'incriminer le reflux qui va ensemençer le haut appareil avec des cellules de desquamation de la tumeur vésicale. Ce reflux ne peut, en tout cas, expliquer l'apparition d'une TVES après cystectomie totale, à moins qu'il n'ait existé avant la cystectomie et que la tumeur haute ne soit restée quiescente par la suite.

Mais ce reflux s'intègre sans doute encore mieux dans l'hypothèse de localisations multicentriques [8, 10] :

Des modifications de l'épithélium urinaire vont se constituer peu à peu, sous l'effet des carcinogènes chimiques contenus dans l'urine, pour donner lieu à l'apparition d'une tumeur à plus ou moins long terme.

L'urine contenant des carcinogènes séjourne plus longtemps dans la vessie qui est atteinte la première. Il faut un délai de plusieurs années supplémentaires pour que des lésions tumorales surviennent dans le haut appareil où l'urine ne fait que passer. Le reflux agirait en augmentant le temps de contact avec l'urine pathologique [4, 24].

Le reflux est considéré comme un facteur aggravant par la majorité des auteurs [9] : en France, CAMEY [5], à propos d'une observation très démonstrative publiée en 1969, et MAZEMAN [12], qui observe un taux de 25% de récurrences urothéliales dans le haut appareil chez les patients présentant un reflux, contre 4% dans le groupe des patients qui n'en présentaient pas.

Si l'on excepte la série de MUKAMEL dont tous les patients avaient reçu de la Mitomycine intra-vésicale [14], le reflux vésico-rénal représente un surcroît de risque de 6 à 22 fois (Tableau 5) dans la

Tableau 5. Influence du reflux vésico-urétéral.

Le reflux : un facteur favorisant?			
- Non significatif	SOLOWAY MUKAMEL	1983 1985	[7] [11]
- Risque x 6	MAZEMAN	1986	[5]
- Risque x 15	AMAR	1985	[4]
- Risque x 22	DE TORRES	1987	[6]

survenue ultérieure de lésions de la voie excrétrice haute [1, 4, 6].

Faut-il corriger un reflux chez un patient traité pour tumeur urothéliale de la vessie ?

L'indication opératoire semble logique si on considère le surcroît de risque qu'il représente et les possibles incidents d'ordre toxique lors des instillations endo-vésicales [12].

A l'opposé, la persistance du reflux pourrait conduire à utiliser celui-ci pour étendre à la voie excrétrice haute les effets protecteurs des chimiothérapies endo-vésicales : ce qu'ont tenté de faire SMITH [21] et MUKAMEL [14] avec le Thiotépa et la Mitomycine, ce dernier avec succès puisqu'aucun des 27 patients traités n'a présenté de TVES pendant un suivi de 10 ans.

D'autres études ne confirment pas ces résultats trop encourageants : un protocole d'instillations endo-vésicales de BCG n'a pu empêcher un taux de récurrences dans la voie excrétrice supérieure de 12% dans la série de MILLER [13] et de 14,6% dans celle de SCHWALB [18]; ceci laisse penser que les facteurs de risque, expliquant l'incidence accrue de TVES chez ces patients, pourraient être les mêmes que ceux qui ont conduit à les sélectionner pour un traitement par BCG endo-vésical.

Pour notre part, il nous semble donc logique de corriger un reflux chez un patient en bon état général dont la tumeur de vessie a déjà récidivé, a fortiori en cas de reflux massif et bilatéral. Mais la réimplantation urétéro-vésicale comporte un risque théorique de dissémination néoplasique, par l'ouverture de la voie excrétrice qu'elle nécessite.

L'injection sous-urétérale de Téflon, efficace trois

fois sur quatre, représente une solution élégante au prix d'un geste simple.

Comment surveiller le haut appareil urinaire chez un patient traité par tumeur de vessie?

L'analyse de la littérature confirme les notions que nous avons observées :

Le développement de ces tumeurs au niveau de la voie excrétrice supérieure se fait longtemps après l'apparition de la tumeur de vessie : plus de 6 ans dans un tiers des cas publiés. C'est dire que la surveillance doit être extrêmement prolongée.

Une incidence accrue des récurrences urothéliales dans la voie excrétrice supérieure semble liée à certaines caractéristiques de la tumeur de vessie initialement traitée :

◆ Son caractère récidivant ayant nécessité des résections itératives.

◆ La présence de localisations multiples et notamment de foyers de carcinome in situ [16, 19], lorsqu'il existe un reflux vésico-urétéral objectivé à l'urétro-cystographie [1, 4, 6].

Chez ces patients "à haut risque", il est indispensable de préconiser pour la surveillance du haut appareil, une urographie intraveineuse annuelle en complément de la cytopathologie urinaire et de l'endoscopie basse.

REFERENCES

1. AMAR A.D., DAS S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1985, 133, 468-471.
2. BLOOM N.A., VIDONE R.A., LYTTON B. Primary carcinoma of the ureter : a report of 102 new cases. *J. Urol.*, 1970, 103, 590-598.
3. BOCCON-GIBOD L., RICHIR C. Tumeurs des voies excrétrices hautes survenant après tumeur de vessie. *Ann. Urol.*, 1980, 14, 341-343.
4. CAMEY M. Tumeurs urothéliales du haut appareil après traitement de cancer de vessie transitionnel primitif. Commentaires du lecteur. *Prog. Urol.*, 1993, 3, 344.
5. CAMEY M., MALTA-BEY M., TEISSEIRE J. Tumeurs vésicales et tumeurs urétéro-pyéliques secondaires traitées par colo-cystoplastie et iléo-urétéroplastie. *J. Urol. (Paris)*, 1969, 75, 772-777.
6. DE TORRES MATEOS J.A., BANUS GASSOL J.M.,

- PALOU REDORTA J., MOROTE ROBLES J. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 1987, 138, 49-51.
7. KAKIZOE T., FUJITA J., MURASE T., MATSUMOTO KISHI K. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvis and ureteral cancer. *J. Urol.*, 1980, 124, 17-19.
8. KIMBALL F.N., FERRIS H.W. Papillomatous tumor of the renal pelvis associated with similar tumors of the ureter and bladder. Review of the literature and report of two cases. *J. Urol.*, 1934, 31, 257.
9. LE GUILLOU M., MUGNIER C., LACLAU J., FERRIERE J.M. Localisations multicentriques ou greffe d'une tumeur vésicale sur le haut appareil. *J. Urol. (Paris)*, 1979, 85, 693-695.
10. Mc DONALD D.F., LUND R.R. The role of urine in vesical neoplasm. Experimental confirmation of the ureogenous theory pathogenesis. *J. Urol.*, 1954, 71, 560-570.
11. MAZEMAN E. Les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure. Rapport Congrès AFU. *J. Urol. (Paris)*, 1972, 78, 1-220.
12. MAZEMAN E., RIGOT J.M., CRACCO D., SAUVAGE L. Le reflux vésico-rénal secondaire au traitement endoscopique des tumeurs vésicales. Incidences évolutives et thérapeutiques. *J. Urol. (Paris)*, 1986, 92, 611-615.
13. MILLER E.B., EURE G.R., SCHELLHAMMER P.F. Upper tract transitional cell carcinoma in patients treated with BCG. *J. Urol.*, 1992, 147, 272A, Abstr. 236.
14. MUKAMEL E., NISSENKORN L., GLANZ I., VILCOVSKY E., SERVADIO C. Upper tract tumours in patients with vesico-ureteral reflux and recurrent bladder tumours. *Eur. Urol.*, 1985, 11, 6-8.
15. NILSON A.E. Implantation metastasis in renal pelvis from primary tumours of bladder. *Acta Chir. Scand.*, 1959, 306, 116-119.
16. OLDBRING J., GLIFBERG I., HELLSTEN S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma : frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J. Urol.*, 1989, 141, 1311-1313.
17. PALOU J., FARINA L.A., VILLAVICENCIO H., VICENTE J. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur. Urol.*, 1992, 21, 110-114.
18. SCHWALB D.M., HERR H.W., SOGANI P.C., SHEINFELD J., FAIR W.R. Upper tract disease following intravesical BCG for superficial bladder cancer : five years follow up. *J. Urol.*, 1992, 147, 272A Abstr. 237.
19. SCHWARTZ C.B., BEKIROV H., MELMAN A. Urothelial tumors of upper tract following treatment of primary bladder transitional cell carcinoma. *Urology*, 1992, 40, 509.
20. SHINKA T. et al. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 140, 745.
21. SMITH A.I., VITALE P.J., LOWE B.A., WOODSIDE J.R. Treatment of superficial papillary transitional cell carcinoma of the ureter by vesicoureteral reflux of mitomycin C. *J. Urol.*, 1987, 138, 1231-1233.
22. VIVILLE C. L'extension aux voies urinaires supérieures des carcinomes excréto-urinaires de vessie. A propos de 6 dossiers. *J. Urol. (Paris)*, 1987, 93, 495-500.
23. WALZER Y., SOLOWAY M.S. Should the follow-up of patients with bladder cancer include routine excretory urography? *J. Urol.*, 1983, 130, 672-673.
24. ZINCKE H., GARBEFF P.J., BEAHR J.R. Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J. Urol.*, 1984, 131, 50-52.

SUMMARY

14 cases of upper urinary tract tumors following transitional cell carcinoma of the bladder : multifocal locations or cell implantation?

The occurrence of upper urinary tract tumors has been studied in 479 patients followed for bladder cancer :

- The incidence rate is low (2.9%) but increases with time (mean : 58 months).

- Some patients are more exposed : those who underwent repeated transurethral resections of Ta-T1 multifocal bladder carcinoma.

Retrograde and voiding cystourethrogram seems to be useful to select a group "at risk" during the follow-up of patients with bladder tumors treated by endoscopic resection : a yearly excretory urography for upper urinary tract survey should then be performed.

Key words : Urothelial tumors, upper urinary tract, urinary bladder, recurrence, multifocality, vesicoureteral reflux.
