




Disponible en ligne sur  
  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## Prise en charge des tumeurs vésicales non-infiltrant le muscle vésical. TaG1 : intérêt de l'IPOP ?

Management of non invasive bladder cancers. T1G1 urothelial cell carcinoma: benefit of immediate post operative instillation?

M. Rouprêt<sup>a</sup>, J. Guillotreau<sup>b</sup>, J. Irani<sup>c</sup>, M. Zerbib<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Service Urologie, Hôpital La Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13 Paris, France

<sup>b</sup>Service d'Urologie, CHU Rangueil, 1, avenue du Pr Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>c</sup>Service Urologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milettrie, BP 577, 86021 Poitiers, France

<sup>d</sup>Service d'Urologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

### MOTS CLÉS

Carcinome urothélial ;  
Cancer de vessie non infiltrant le muscle vésical ;  
Instillation postopératoire précoce

### KEYWORDS

Non-muscle-invasive bladder cancer ;  
Immediate intravesical chemotherapy

### Résumé

L'instillation postopératoire précoce permet de diminuer le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs de faible risque. Pour la prise en charge des tumeurs de vessie de stade Tis/Ta/T1, une résection endoscopique complète suivie en l'absence de contre-indications d'une instillation post-opératoire précoce (moins de 24 h) de chimiothérapie intravésicale est recommandée. Il existe trois contre-indications à l'instillation postopératoire précoce : résection profonde (visualisation grasse péri-vésicale) ; résection large (> 3 cm) ; caillotage vésical. La tolérance est bonne et la morbidité faible. La manipulation et les modalités d'administration de la mitomycine C répondant à des règles bien définies.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

### Summary

Immediate intravesical chemotherapy after transurethral resection decrease recurrences in non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines recommend immediate, intravesical instillation for all patients with Ta/T1 tumours. Instillation has to be avoided when there is a bladder perforation, a large resection (>3cm) or gross haematuria. Tolerance is good and morbidity is low.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : julienguillotreau@hotmail.fr (J. Guillotreau).

## Introduction

Si on se réfère au Guidelines de l'EAU 2008 et du CCAFU [1], tous les patients ayant une tumeur non infiltrant le muscle doivent recevoir une installation postopératoire dans les 6 heures après le geste. C'est ainsi qu'on définit l'IPOP qui est considéré maintenant comme un standard. Le choix du produit (mitomycine C, epirubicin, ou doxorubicine) est optionnel. La mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée en France [1]. La manipulation de ce produit et les modalités d'administration répondent à des règles strictes exposées dans le tableau 1 [2]. Il existe trois contre-indications : résection profonde (visualisation graisse péri-vésicale) ; résection large (> 3 cm) ; et caillotage vésical.

## Cas clinique

Le cas clinique proposé était le suivant : Un homme, âgé de 62 ans, sans antécédent chirurgical, tabagique (30 paquets année), consulte pour hématurie macroscopique intermittente et indolore en fin miction, avec pollakiurie et nycturie. Le toucher rectal retrouve une prostate souple, d'environ 40 grammes. Un examen cytotactériologique des urines fait en ville retrouve une leucocyturie aseptique. Les cytologies urinaires font état de cellules dysplasiques de bas grade (G1-G2). En fibroscopie, l'analyse macroscopique constate une tumeur uni-focale, de 2 à 3 cm de diamètre, à base d'implantation sessile, d'aspect superficiel, sans d'autre

localisation, ni de lésion érythémateuse ou plane associée.

Le patient est hospitalisé pour résection de tumeur vésicale au bloc opératoire sous anesthésie générale. Le geste se déroule sans particularité, et on retrouve l'aspect superficiel, sans caillotage. Les urines sont rosées en fin d'intervention. Il n'y avait pas de graisse péri-vésicale visible en per-opératoire. La lésion se situait à la jonction face postérieure-face latérale gauche. Son diamètre était de 2,5 cm.

## Discussion : faut-il réaliser systématiquement une instillation postopératoire précoce de mitomycine ?

Une instillation précoce postopératoire a été proposée pour prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection. L'instillation postopératoire précoce (IPOP) vise à réduire le risque de récurrence liée à la greffe de cellules tumorales libérées lors de la résection ou résiduelles. Plusieurs études randomisées ont démontré le bénéfice de l'IPOP en termes de diminution du risque de récurrence. Ces études sont résumées dans le tableau 2. Sylvester et al. [3] a confirmé, en 2004, dans une méta-analyse portant sur 1476 patients, avec un recul médian de 3,4 ans, que l'IPOP diminuait le risque de récurrence après RTUV, chez les patients atteints de tumeurs de vessie uniques ou multiples de stade Ta et T1. A partir de ces résultats, Sylvester et al. [3] concluait que

Tableau 1 Manipulation de la MMC et Modalités d'administration.

Manipulation
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éviter le contact du produit et des urines avec la peau</li> <li>- Préparation par un personnel spécialisé et entraîné</li> <li>- Respect de l'environnement et protection du personnel</li> <li>- Local de préparation réservé à cet usage (interdiction de fumer, de manger, de boire)</li> <li>- Protections individuelles pour la manipulation : blouse, masque, calot, lunettes, gants</li> <li>- Champs de protection du plan de travail conteneurs et sacs de collecte des déchets</li> <li>- Éviter la manipulation de cytotoxiques par les femmes enceintes</li> <li>- Tout contenant cassé doit être considéré comme un déchet contaminé</li> <li>- Élimination des déchets contaminés par incinération dans des conteneurs rigides</li> <li>- Volume de reconstitution : 40 ml de solvant pour 40 mg de produit : 1 mg/ml</li> <li>- Solvants : eau p.p.i. ou solution de chlorure de sodium à 9 0/00</li> <li>- Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement</li> <li>- Changement de coloration de la solution du violet au rose : dénaturation du produit</li> </ul>
Modalités d'administration
<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'administration de MMC par voie endovésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé et dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires par un personnel spécialisé et entraîné</li> </ul>

Tableau 2 (demander à l'auteur le titre).

Auteur	Nombre de atients	Produit utilisé	Recul médian (années)	Taux de récidence
Oosterlinck et al. [6] (1993)	431	épirubicine vs eau	2	↗ Intervalle sans récidence ↘ taux de récidence (50 %)
Tolley et al. [13] (1996)	502	IPOP MMC vs IPOP+entretien vs RTUV seule	7	↗ Intervalle sans récidence ↘ Taux de récidence
Ali-el-Dein et al. [14] (1997)	168	IPOP vs instillations multiples d'épirubicine vs contrôle	2,7	IPOP 24 % IM 25 % Contrôle 52 %
Solsona J et al. [15] (1999)	131	MMC vs RTUV seule	7	↗ Intervalle sans récidence ↘ Taux de récidence
Okamura K et al. [5] (2002)	170	doxorubicine vs RTUV seule	3,4	IPOP 0,11 ± 0,22/ AN controle 0,24 ± 0,36/AN
Rajala et al. [16] (2002)	200	épirubicine vs RTUV seule	6	IPOP : 46 % Contrôle : 73 %
Berrum-Svennung et al. [8] (2008)	404	Epirubicin vs placebo	7	IPOP 51,0 % Contrôle 62,5 %
Gudjónsson S et al. [9] (2009)	219	Epirubicin vs RTUV seule	3,9	IPOP 62 % contrôle 77 %

l'IPOP semblerait être le traitement de choix d'une tumeur de vessie unique, papillaire et de faible risque. L'IPOP serait, par ailleurs, recommandée comme traitement initial, après RTUV, des tumeurs à haut risque.

Cependant, une lecture critique des études concernant l'IPOP conduit à relativiser le bénéfice attendu. Seul un patient sur huit bénéficierait de l'IPOP et le bénéfice que l'IPOP apporterait à ce patient serait une diminution du risque de récidence... d'une tumeur de moins de 5 mm ! Ce type de tumeur étant la plupart du temps traitée par une électrocoagulation en consultation. [3,8]. L'IPOP ne diminue donc pas le risque de récidence de tumeur de plus de 5 mm, dont la significativité clinique est bien plus importante. De plus, le bénéfice de l'IPOP ne concerne que les tumeurs à faible risque [8,9]. Or le risque de récidence de ces tumeurs à faible risque, si l'IPOP n'est pas faite, est très faible. A titre d'exemple, Martinache et al. [12] ont rapporté une survie spécifique à 15 ans supérieure à 95 % pour des tumeurs à faible risque. Par ailleurs, il a été démontré, pour les tumeurs à haut risque ou à risque intermédiaire, que IPOP ne confère pas de

bénéfice en termes de récidence ou de progression quand elles sont secondairement traitée par immunothérapie et chimiothérapie endovésicale [10,11]. Enfin, déterminer avec pertinence, en per opératoire le stade et le grade tumoral, sur des critères uniquement endoscopiques, est loin d'avoir été démontré. De ce fait, l'indication de l'IPOP ne repose sur aucun critère anatomo-pathologique et ne dépend que de l'expérience du chirurgien et de l'évaluation per opératoire de la tumeur dont nous avons souligné l'absence de fiabilité [4].

Concernant la faisabilité et la tolérance, plusieurs études montrent que l'IPOP est réalisable dans de bonnes conditions et avec une bonne tolérance [4-7], à condition de respecter les contre-indications [4]. De plus, Celhay et al. ont rapporté que l'IPOP n'a pas modifié la tolérance des patients bénéficiant de RTUV itératives (en termes d'EVA et de reprise des activités quotidiennes). Cependant, l'IPOP doit obéir à des règles strictes médico-légales d'utilisation et de protection des équipes médicales et paramédicales avec pour corollaire, une équipe spécialisée, organisée et expérimentée afin d'en limiter la morbidité.

## Conclusion

Le CCAFU [1] recommande, pour la prise en charge des tumeurs de vessie de stade Tis/Ta/T1, une résection endoscopique complète suivie en l'absence de contre-indications d'une instillation postopératoire précoce (moins de 24 h) de chimiothérapie intravésicale. De plus, les guidelines de l'EAU recommande pour les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de faible risque, une IPOP, et de risque intermédiaire ou de haut risque, une IPOP associée à un schéma d'entretien.

## Conflits d'intérêts

M. Rouprêt, J. Guillotreau, M. Zerbib : aucun conflit d'intérêts déclaré.

J. Irani : invitations en qualité d'intervenant (sanofi-aventis).

## Références

- [1] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Urothelial tumors. *Prog Urol* 2007;17:1065-98.
- [2] Chopin D, Gattegno B. Endovesical chemotherapy for superficial bladder tumors. *Prog Urol* 2001;11:1047-64.
- [3] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90.
- [4] Engeler DS., Wyler S, Neyer M, Hobi C, Müller J, Schmid HP. Feasibility of early intravesical instillation chemotherapy after transurethral resection of the bladder: a prospective evaluation in a consecutive series of 210 cases. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:522-7.
- [5] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, Matsuura O, Yamada S, Ando T, et al. Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranil-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer* 2002;94:2363-8.
- [6] Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:749-52.
- [7] Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46:336-8.
- [8] Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101-5.
- [9] Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009;55:773-80.
- [10] Cai T, Nesi G, Tinacci G, Zini E, Mondaini N, Boddi V, et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* 2008;180:110-5.
- [11] Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:984-91.
- [12] Martinache G, Zerbib M, Descazeaud A, Debré B, Peyromaure M. pTa bladder tumours: prognostic factors of recurrence and progression. *Prog Urol* 2008;18:35-40.
- [13] Tolley DA, Parmar M., Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996;155:1233-8.
- [14] Ali-el-Dein B, Nabeeh A, el-Baz M, Shamaa S, Ashamallah A. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. *Br J Urol* 1997;79:731-5.
- [15] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999;161:1120-3.
- [16] Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Liukkonen T, Rintala E ; Finnbladder Group. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study--FinnBladder III long-term results. *J Urol* 2002;168:981-5.