



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



# Quelles récurrences urothéliales peut-on prévenir ou traiter ?

E. Xylinas<sup>a</sup>, T. Bessedé<sup>b,\*</sup>

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

<sup>b</sup>Service d'Urologie, CHU Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, Université Paris-Sud

## Comment prévenir la récurrence des tumeurs de vessie pTa de haut grade ?

### Analyse anatomopathologique

Le diagnostic de tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade et le stade tumoral sont les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales est la classification OMS 2004. La classification TNM la plus récente et utilisée est celle de 2009. Le diagnostic de tumeur pTa devant une tumeur d'architecture papillaire, avec désorganisation architecturale et présence d'atypies cytologiques. Cette tumeur n'infiltré ni le chorion ni l'axe des papilles (et à fortiori la musculuse). Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection, de préférence non écrasés et avec la présence de musculuse en profondeur. Parfois le diagnostic anatomopathologique est plus difficile notamment en cas d'un petit nombre de copeaux, d'artefacts de résection (coagulation) et de musculuse non vue, nécessitant une re-résection.

## Prédiction de la récurrence et de la progression des TVNIM

Les facteurs pronostiques reconnus à ce jour des TVNIM sont la taille tumorale, la multifocalité, le nombre de récurrences par an, le stade, le grade et la présence de CIS concomitant [1]. D'autres ne sont pas encore totalement validés comme la présence d'embols vasculaires, le statut p53 et Ki67. Les tables de l'EORTC permettent de stratifier les patients en 3 groupes à risque (faible, intermédiaire et élevé) permettant de proposer des recommandations thérapeutiques [2].

Cependant, ces tables ont été élaborées à partir de séries historiques de patients hétérogènes avec comme principal défaut des traitements non identiques, notamment d'instillations de BCG, avec seulement 6,6 % de patients ayant reçu du BCG. Les clubs espagnols d'urologie ont proposé le CUETO afin de répondre à ce biais de sélection. Tous les patients du CUETO ont reçu du BCG avec un traitement de maintenance à minima, rendant ces tables plus fiables pour ce type de patients [3].

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : thomas.bessedé@gmail.com

L'apport de la biologie moléculaire est plus récent et est fondé sur la notion de grading moléculaire basé sur le statut mutationnel FGFR3 et le statut Ki67 (seuil de bas grade 10 % des cellules marquées) [4]. L'autre marqueur bien étudié est le p53 avec un seuil à 30 %. Cependant, ces marqueurs ne sont pas encore utilisés en pratique quotidienne.

### Place de la re-résection dans les tumeurs de haut grade

En cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, de tumeur volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines permet une stadification plus précise, améliore la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endo-vésical, réduit la fréquence des récurrences et pourrait retarder la progression de la tumeur [5].

Plus spécifiquement, pour les tumeurs pTa, la littérature a mis en évidence en évidence 20 % de tumeurs résiduelles en cas de re-résection [6,7].

### Place des instillations de BCG dans la prise en charge des TVNIM

Selon les recommandations de l'AFU, le traitement de référence est la résection endoscopique complète suivie d'un traitement adjuvant par instillation endovésicale de BCG, de préférence à la chimiothérapie intravésicale par mitomycine (délai de 4 à 6 semaines) [1]. Dans de rares cas, une cystectomie d'emblée peut être indiquée. L'objectif du traitement chez les patients avec des lésions à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale. Une importante méta-analyse de l'EORTC regroupant 24 essais incluant un total de 4 863 patients a mis en évidence l'intérêt du traitement de maintenance par BCG, qui était associé à une réduction de 37 % du risque de progression [8]. Le traitement d'attaque par BCG repose sur six instillations hebdomadaires suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines, considéré comme le schéma de référence pour le traitement des TVNIM à haut risque. L'objectif étant de prévenir ou retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du muscle vésical tout en permettant le contrôle d'un éventuel CIS associé [9]. Actuellement, le protocole 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois reste le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien n'est pas toujours possible, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées [10]. Cependant, un certain nombre de publications récentes ont mis en évidence le non suivi des recommandations en pratique courante : 50 % des patients aux Etats-Unis ont une immunothérapie, 42 % ont une seule instillation, seulement 26 % une induction complète [11,12].

#### À retenir

Reproductibilité de la stadification anatomopathologique, grâce à la classification OMS 2004, mais problèmes persistants en cas de résection incomplète.

Outils cliniques permettent de définir les risques et les indications dans le respect des recommandations.

Le BCG est efficace si bien conduit et toléré.

### Facteurs pronostiques de récurrence tumorale après cystectomie totale : rôle des marges chirurgicales envahies

En séance plénière du CC-AFU ont été présentés les résultats d'une étude multicentrique française sur l'impact carcinologique de l'existence de marges chirurgicales positives après cystectomie totale.

La présence de marges chirurgicales positives après cystectomie totale est un facteur pronostique péjoratif de survie démontré [13-15]. Cependant, leur impact réel est difficile à déterminer et probablement biaisé par des facteurs confondants tels que le stade tumoral (TNM) et le statut ganglionnaire (N0/N+). Cette étude multicentrique française (18 centres) coordonnée par Yann Neuzillet pour le ml-AFU a inclus rétrospectivement plus de 3600 cas sur une période de 20 ans, dont 400 cas avec des marges chirurgicales positives (R+) après cystectomie totale. L'objectif principal était de comparer le pronostic des patients R+ en fonction de la localisation de la marge, sans facteurs confondants. Ainsi, ont été exclus les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et ceux pN+.

Au total ont été analysées les données de 154 patients R+ et de 154 patients contrôles (R0), appariés 1 : 1 en fonction de l'âge, du sexe, du stade pT, et du mode de dérivation. Une analyse uni- et multivariée (modèle de régression de Cox) a permis d'évaluer l'impact de la présence de marges chirurgicales positives et de leur localisation sur la survie sans récurrence locale, sans métastase et spécifique. Les patients ont été divisés en 3 groupes en fonction de la localisation de la marge urétérale (n = 27), uréthrale (n = 40) et graisse péri-vésicale (n = 87).

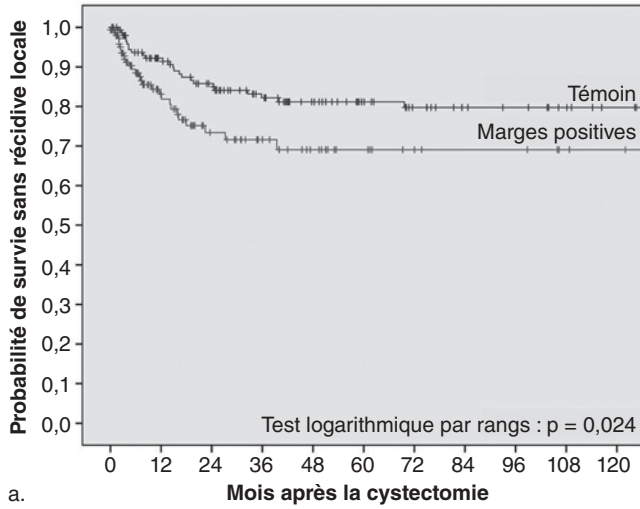
Avec un suivi moyen de 23,9 mois (1-373), 30,9 % des patients ont eu une récurrence locale (19,6 % en cas de localisation urétérale, 31,7 % en cas de localisation uréthrale et 34,7 % en cas de localisation graisseuse péri-vésicale, respectivement). 56,6 % ont eu une récurrence métastatique (42 %, 60,4 %, 57,7 %, respectivement).

La survie spécifique à 5 ans était de 34,9 % pour la cohorte entière des patients R+, 43,2 %, 33,6 % et 33,1 % pour les localisations urétérales, uréthrales et graisseuses respectivement. L'existence de marges chirurgicales positives était corrélée au pronostic des patients en termes de survies sans récurrence, sans métastase et spécifique, en comparaison au groupe de patients R0 (Fig. 1a, 1b, 1c).

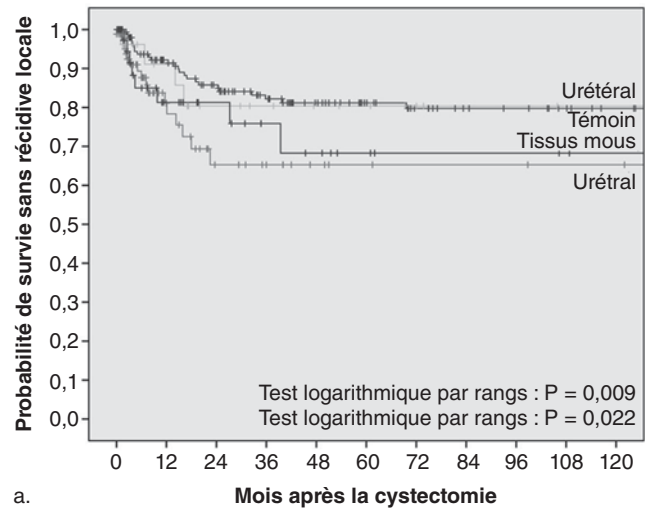
Les localisations uréthrale et dans la graisse péri-vésicale étaient corrélées à un pronostic péjoratif en termes de survies sans récurrence, sans métastase et spécifique, en

comparaison à la localisation urétérale (Fig. 2a, 2b, 2c). Cependant en analyse multivariée, la localisation dans la

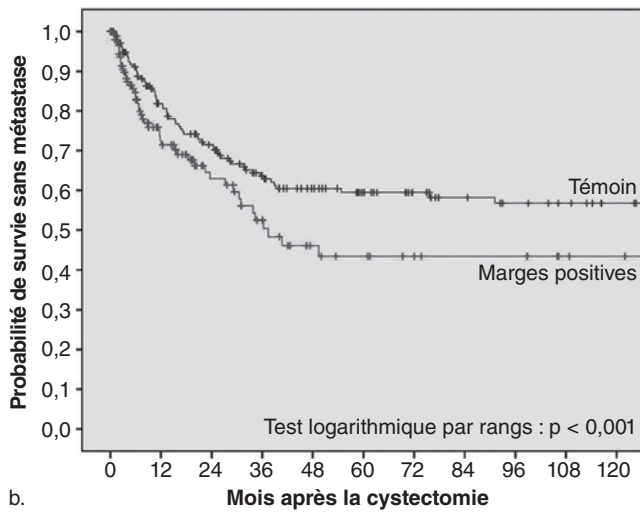
graisse péri-vésicale était le seul facteur indépendant corrélé à la survie spécifique ( $p = 0,003$ ).



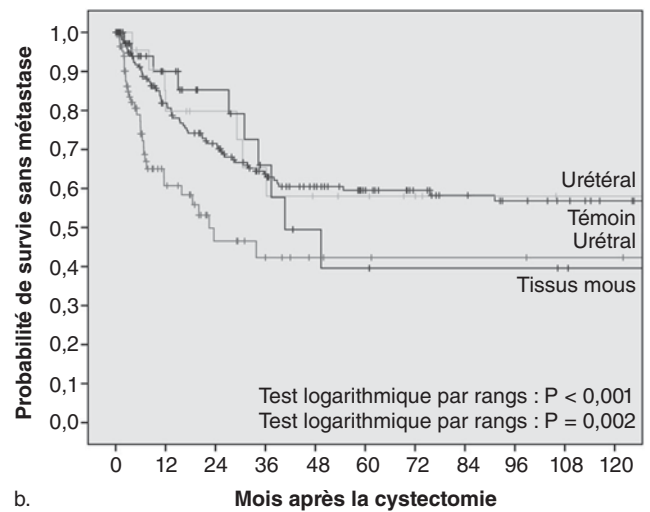
a.



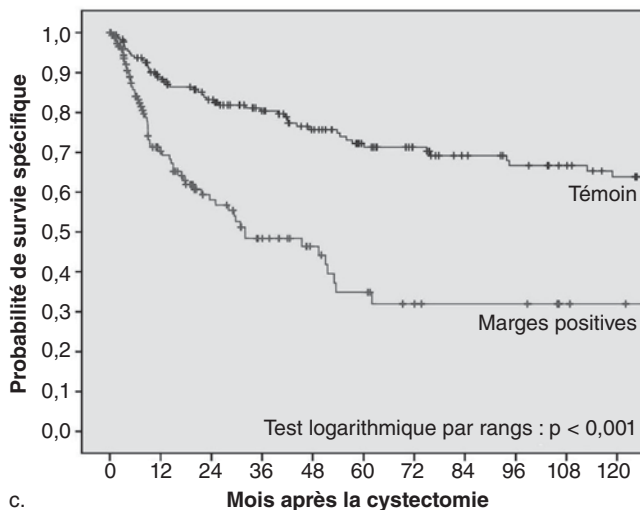
a.



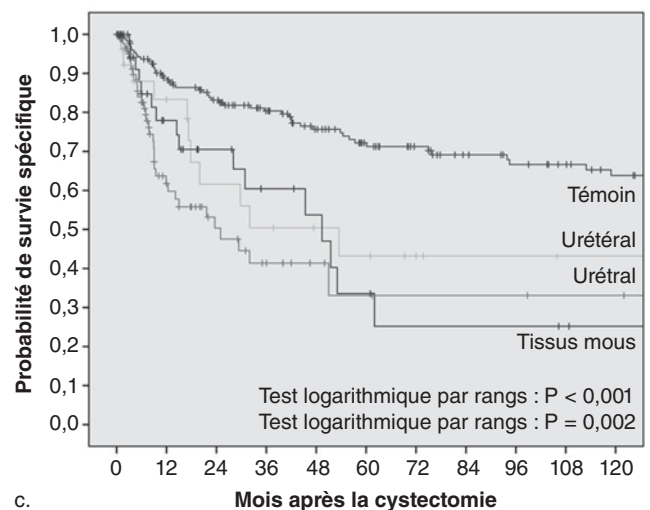
b.



b.



c.



c.

**Figure 1.** Survie sans récurrence (a), sans métastase (b) et spécifique (c) après cystectomie avec ou sans envahissement des marges chirurgicales.

**Figure 2.** Survie sans récurrence (a), sans métastase (b) et spécifique (c) après cystectomie selon le site de positivité des marges chirurgicales.

**À retenir**

L'existence de marges chirurgicales positives était un facteur pronostique péjoratif indépendant en termes de survie spécifique indépendamment du stade dans cette étude cas témoin multicentrique.

La localisation dans la graisse péri-vésicale est le facteur pronostique péjoratif principal et nécessite une prise en charge adéquate.

## Prise en charge de la récurrence locale après cystectomie totale

### Cas clinique

Un homme de 65 ans a eu une cystoprostatectomie avec remplacement par un bricker pour un carcinome urothélial localement avancé pT3b R0 N+ avec 2 ganglions envahis sur 10 examinés (tous coté droit). Une chimiothérapie adjuvante a été proposée mais refusée par le patient. Il est donc instaurer une surveillance. La TDM de contrôle à 3 mois a mis en évidence un nodule pelvien droit de 15 mm sans autre site métastatique. Un PET scanner a été réalisé dans ce contexte qui a confirmé le caractère malin de ce nodule. Devant cette récurrence pelvienne unique à 5 mois de la chirurgie, trois options thérapeutiques ont été envisagées en réunion de concertation pluri-disciplinaire [1] :

- le traitement chirurgical avant ou après traitement complémentaire ;
- la radiothérapie ;
- la chimiothérapie.

La médiane de survie est de 18 mois en cas de M+.

### Place de la chirurgie en cas de récurrence après cystectomie totale

Les indications de la chirurgie pour une métastase unique :

- patient ayant répondu à la chimiothérapie ;
- systématique après chimiothérapie tumeur viable [16] ;
- palliatif si symptomatique.

Cowles et al. avaient, les premiers, publié le cas de 6 patients ayant une médiane de survie de 5 ans après traitement chirurgical d'une récurrence après cystectomie totale. Depuis, peu de travaux rétrospectifs ont rapporté l'expérience de la métastasectomie pour les lésions secondaires de carcinomes urothéliaux [16-18]. De plus, ces séries sont centrées sur la symptomatologie du patient, rendant difficile une conclusion sur l'intérêt en termes de survie. Néanmoins il a été clairement démontré qu'avec une stratégie de chimiothérapie suivie de métastasectomie, il y avait une possibilité de maintenir le patient en vie en améliorant sa qualité de vie [17]. Les localisations les plus fréquentes sont le foie, le poumon et l'os avec des chirurgies d'exérèse qui peuvent être parfois simples comme une résection atypique (wedge) pulmonaire sur une tumeur très externe ou très complexe comme la chirurgie rachidienne. L'étude la plus importante est rétrospective (1991-2008) rapportant 44 cas sur 15 centres allemands. La survie médiane était de 27 mois et 7 patients ont eu une survie sans progression de 2 ans.

Cette étude ne comportait pas de données sur la qualité de vie [17].

En conclusion, il existe une place de la chirurgie dans ces indications pour des patients bien sélectionnés.

La chirurgie ne se conçoit qu'en complément de la chimiothérapie, car elle est soit insuffisante pour améliorer le pronostic, soit inefficace pour atténuer les symptômes du patient ; même si des progrès importants ont été faits sa place reste limitée chez des patients au pronostic très sombre.

Nécessité de sélectionner les patients : faisabilité, morbidité, efficacité incertaine.

Aucune recommandation par les sociétés savantes.

### Place de la radiothérapie en cas de récurrence pelvienne

La radiothérapie externe peut être envisagée dans cette indication.

Cependant, les métastases font partie d'un ensemble où d'autres paramètres doivent toujours être pris en considération car ils revêtent une grande importance pronostique :

- l'état général du patient, défini par son code des conditions de vie (Karnofski, OMS ou ECOG) ;
- les co-morbidités, (insuffisance rénale, respiratoire, cardiaque, métabolique) qu'il est préférable de préciser objectivement selon les classifications disponibles (Charlson, Gardener) ;
- l'existence éventuelle, le nombre et la topographie d'autres sites métastatiques, (classification de Motzer) ;
- le type anatomo-pathologique et le statut évolutif de la tumeur primaire.

Le cahier des charges d'une radiothérapie pour métastases répond idéalement aux critères suivants :

- rapidité de mise en route (8 jours au maximum entre la consultation de radiothérapie et la première séance de radiothérapie) ;
- durée totale de la radiothérapie courte (voir modalités) ;
- action la plus complète possible sur le symptôme (idéalement 100 %) ;
- action la plus longue possible dans le temps (idéalement, pas de nécessité d'avoir recours à un nouveau traitement) ;
- réduction maximale des effets indésirables.

### Place de la chimiothérapie en cas de récurrence après cystectomie totale

Bien que la métaanalyse des essais prospectifs de chimiothérapie adjuvante n'ait pas mis en évidence de bénéfice en termes de survie [19], une étude rétrospective récente, sur 150 patients pN+ a mis en évidence que le facteur principal impactant la survie de ces patients, en analyse multivariée, était l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [20,21].

Un autre argument en faveur d'une chimiothérapie en cas de récurrence locale est le fait que cette dernière est un facteur prédictif indépendant de récurrence métastatique [22].

La chimiothérapie, si envisagée, est à base de cisplatine pour les patients en bon état général ou éligibles, ou à base

de carboplatine pour les patients non éligibles. L'efficacité de la chimiothérapie dépend de facteurs pronostiques comme l'indice de Karnofsky, les métastases viscérales (définies comme les métastases osseuses ganglionnaires et pulmonaires) [23]. Récemment, Galsky et al. ont mis en évidence trois nouveaux facteurs prédictifs de survie, à partir d'une population de 400 patients traités par sels de platine : le taux de leucocytes, l'état général et les métastases viscérales, ces derniers permettant de stratifier les patients en 4 groupes de survie [24].

En conclusion, la chimiothérapie est la clé de voûte du traitement des patients en récurrence après cystectomie totale.

Elle peut être administrée seule ou en traitement multimodal (chirurgie ou radiothérapie).

Les associations à base de cisplatine constituent la meilleure option thérapeutique.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts pour cet article.

## Références

- [1] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommendations Onco-Urology 2010: Urothelial tumors. *Prog Urol* 2010;20:S255-74.
- [2] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-5.
- [3] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-203.
- [4] van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;58:433-41.
- [5] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185-90.
- [6] Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-5.
- [7] Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-46.
- [8] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
- [9] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86-91.
- [10] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
- [11] Huang GJ, Hamilton AS, Lo M, Stein JP, Penson DF. Predictors of intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: results from the surveillance, epidemiology and end results program 2003 patterns of care project. *J Urol* 2008;180:520-4.
- [12] Chamie K, Saigal CS, Lai J, Hanley JM, Setodji CM, Konety BR, et al. Compliance with guidelines for patients with bladder cancer: variation in the delivery of care. *Cancer* 2011;117:5392-401.
- [13] Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, et al. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol* 2007;178:2308-12.
- [14] Hadjizacharia P, Stein JP, Cai J, Miranda G. The impact of positive soft tissue surgical margins following radical cystectomy for high-grade, invasive bladder cancer. *World J Urol* 2009;27:33-8.
- [15] Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183:2165-70.
- [16] Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama S, Suzuki S, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 2007;52:1106-13.
- [17] Lehmann J, Suttman H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol* 2009;55:1293-9.
- [18] Lebreton T, Mejean A. Metastatic urothelial carcinoma: is there a role for surgery? *Prog Urol* 2008;18:S285-8.
- [19] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:189-99.
- [20] Bruins HM, Dorin RP, Rubino B, Miranda G, Cai J, Daneshmand S, et al. Critical Evaluation of the American Joint Committee on Cancer TNM Nodal Staging System in Patients with Lymph Node-Positive Disease after Radical Cystectomy. *Eur Urol* 2012;62:671-6.
- [21] Mmeje CO, Nunez-Nateras R, Nielsen ME, Pruthi RS, Smith A, Wallen EM, et al. Oncologic outcomes for lymph node-positive urothelial carcinoma patients treated with robot assisted radical cystectomy: With mean follow-up of 3.5 years. *Urol Oncol* 2012. Epub ahead of print.
- [22] Pollack A, Zagars G.K, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. The relationship of local control to distant metastasis in muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1995;154:2059-63.
- [23] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-81.
- [24] Galsky MD. Is adjunctive systemic chemotherapy after cystectomy for T2N+ disease of therapeutic benefit? Yes. *J Urol* 2012;188:358-9.