

# **Tumeurs Urothéliales**

Jacques IRANI,

Stéphane BERNARDINI, Jean-Louis BONNAL, Bruno CHAUVET, Marc COLOMBEL,  
Jean-Louis DAVIN, Guy LAURENT, Thierry LEBRET, Marc MAIDENBERG,  
Catherine MAZEROLLES, Christian PFISTER, Morgan ROUPRET, Catherine ROY,  
François ROZET, Fabien SAINT, Christine THEODORE



# Tumeurs Urothéliales

## INTRODUCTION

En France, le cancer de la vessie fait partie des cancers fréquents : il occupe la 5ème place et est responsable de 3% des décès par cancer, dont 75% chez l'homme. C'est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate. La plupart des tumeurs urothéliales apparaissent après l'âge de 60 ans.

Son incidence est en augmentation d'environ 1% par an alors que sa mortalité diminue chez l'homme mais reste stable chez la femme. Cette évolution de l'incidence est liée à une migration du stade mais aussi à l'amélioration des techniques diagnostiques. Des mesures préventives liées aux facteurs de risque et

les progrès dans la prise en charge ont probablement contribué à l'évolution favorable de la mortalité spécifique.

Lors du diagnostic initial, 70% des tumeurs urothéliales sont superficielles, 25 % des tumeurs sont invasives et 5 % des tumeurs sont métastatiques. Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70 % vont récidiver et 10 à 20 % vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques. Cette évolution défavorable des tumeurs primitivement superficielles doit être détectée au plus tôt. En amont, la prévention par la lutte contre le tabagisme et les facteurs de risque professionnels est essentielle.

## CLASSIFICATION TNM 2002

Il n'y a pas de modification dans la classification TNM par rapport à la version de 1997 (1,2).

Cette classification ne concerne que les carcinomes urothéliaux.

### Tumeurs de vessie

<b>T</b>	<b>Tumeur primitive</b>
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome in situ « plan »
T1	Tumeur envahissant le chorion
T2	Tumeur envahissant la musculature
	pT2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
	pT2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
	pT3a Envahissement microscopique
	pT3b Envahissement extra-vésical macroscopique
T4	Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
	T4a Prostate, vagin ou utérus
	T4b Paroi pelvienne ou abdominale
<b>N</b>	<b>Ganglions lymphatiques régionaux</b>
Nx	Ganglions non évaluables
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et ≤ 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

### **M Métastases à distance**

Mx	Métastases non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

### **Tumeurs des voies excrétrices supérieures (bassin et uretère)**

#### **T Tumeur primitive**

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur envahissant le chorion
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Bassin et calices : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal
	Uretère : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale
T4	Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

#### **N Ganglions lymphatiques régionaux**

Nx	Ganglions non évaluables
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et ≤ 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

#### **M Métastases à distance**

Mx	Métastases non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

# DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS UROTHELIALES

## I. TUMEURS DE VESSIE

### CE QU'IL FAUT RETENIR

Examens recommandés :

- examen clinique avec touchers pelviens (*niveau de preuve IV-2*)
- **cytologie urinaire** (*niveau de preuve III-2*)
- **urographie intraveineuse ou uro-TDM** de réalisation technique satisfaisante (*niveau de preuve IV-2, IV-3*)
- **Cystoscopie** avec description de la tumeur associée à une **résection endoscopique** précédée d'un examen cyto-bactériologique urinaire (*niveau de preuve IV-2*)

En cas de tumeur de vessie de stade **T2 minimum**:

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** (*Niveau de preuve IV-2*)

Autres examens :

- marqueurs urinaires (voir tableaux des marqueurs) sans modification du suivi cystoscopique (*Niveau de preuve III-1*)
- en cas de tumeur de vessie superficielle à haut risque: scanner thoraco-abdomino-pelvien (*Niveau de preuve IV-2*)
- examens complémentaires dans le cadre du bilan d'extension en cas de point d'appel (scintigraphie osseuse, scanner cérébral, IRM, échographie hépatique) (*Niveau de preuve IV-2*)
- pas d'indication de l'imagerie par TEPscan (*Niveau de preuve IV-2*)

### 1. Diagnostic précoce et symptômes

#### a) Signes cliniques révélateurs (*Niveau de preuve IV-2*)

La reconnaissance des symptômes précoces d'une tumeur de vessie est nécessaire pour améliorer le pronostic de cette maladie(1, 2). L'hématurie macroscopique, classiquement décrite comme terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire (3). Des signes d'irritation vésicale associée (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie, doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical (4-6).

#### b) Examen clinique (*Niveau de preuve IV-2*)

Il doit rester systématique et complet (palpation sus pubienne et touchers pelviens) même si l'examen physique est le plus souvent normal pour une tumeur de vessie superficielle. A l'oppo-

sé, les touchers pelviens permettent d'apprécier le blindage pelvien lorsqu'il existe une infiltration évoluée du muscle vésical (3,4).

#### c) Indication du dépistage individuel (*Niveau de preuve III-2*)

L'hématurie peut être microscopique, décelée au microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou plus simplement par la recherche à la bandelette urinaire d'une hémoglobi-nurie (Hémastix®). Le dépistage de masse, parmi une population non sélectionnée, ne doit pas être recommandé en raison de la faible incidence des tumeurs vésicales asymptomatiques (7,8,9). Par contre, un dépistage individuel peut-être envisagé lorsqu'il existe des facteurs de risque reconnus comme une intoxication tabagique ou une exposition professionnelle avec des carcinogènes chimiques (10-14).

#### d) Place des marqueurs tumoraux (*Niveau de preuve III-1*)

De nombreux tests urinaires à visée diagnostique sont aujourd'hui décrits dans la littérature. Il convient de différencier les tests commercialisés (BTA Trak, NMP 22, Accu-Dx, uCyt +, Urovision), des marqueurs urinaires qui restent du domaine de la recherche (Téломérase, CYFRA 21, acide hyaluronique, analyse de microsatellites, Quanticyt, HA-Haase). L'objectif de ces nouveaux marqueurs tumoraux est double : dépister une lésion urothéliale asymptomatique dans une population à risque d'une part, simplifier les modalités de surveillance des tumeurs vésicales déjà connues et traitées en réduisant les indications de l'endoscopie vésicale d'autre part (15-18). Les récentes recommandations de l'International Consensus Panel on Cytology and Bladder Tumor Markers sont encourageantes et suggèrent d'associer la classique cytologie urinaire à certains de ces tests afin d'en améliorer la sensibilité(19-22).

## 2. Cytologie Urinaire

La cytologie urinaire est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité. Cet examen doit être réalisé par des cytologistes expérimentés capables d'en déjouer les pièges : atypies réactionnelles, viroses, atypies post thérapeutiques...(23). Lorsque ce test est positif et montre une cytologie en faveur d'une tumeur de haut grade, sa spécificité est telle qu'elle impose à elle seule la multiplication des explorations de la totalité de l'arbre urinaire (du calice à l'urètre) à la recherche du foyer tumoral (niveau de preuve III-2) (24).

La cytologie seule souffre d'un défaut de sensibilité pour le dépistage des tumeurs de faible grade. C'est la raison pour laquelle ont été proposées des techniques additionnelles : marquage des cellules avec des anticorps, recherche de protéines ou d'enzyme dans les urines, techniques de biologie moléculaire, voire de cytogénétique (25). Ces techniques augmentent de façon significative le taux de dépistage des tumeurs de bas grade (26,27) mais par le biais d'une augmentation considérable de la technicité de l'examen, de sa durée et de son coût. Elle sont parfois responsables d'une diminution de la spécificité de l'examen (28) et pourraient induire des explorations abusives. Pour cette raison, la cytologie, malgré ses imperfections reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs vésicales en particulier de haut grade (29) (niveau de preuve IV-2).

### 3. Examens d'imagerie

#### a) Diagnostique de tumeur vésicale

##### 1. ECHOGRAPHIE (niveau de preuve III-1)

La sensibilité de l'échographie urinaire par voie sus-pubienne associant l'examen du rein et de la vessie varie de 61 % à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > à 5 mm. Le diagnostic différentiel se pose parfois avec des caillots. Une échographie négative ne permet pas d'éviter la cystoscopie.

Si le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique sous anesthésie est optionnelle (niveau de preuve IV-2).

##### 2. UIV (niveau de preuve III-1)

L'UIV peut faire la preuve de l'origine d'une hématurie mais la sensibilité de cet examen est faible pour la détection d'une tumeur de vessie (30).

##### 3. TDM (niveau de preuve IV-2, IV-1, IV-3)

La TDM hélicoïdale multibarrettes avec une technique particulière pour les voies urinaires comprenant plusieurs phases d'acquisitions et des reconstructions volumiques multiplanaires permet d'étudier la vessie et le haut appareil urinaire.

Elle a des résultats supérieurs à ceux de l'UIV pour l'analyse de la voie excrétrice, du parenchyme rénal et de la vessie chez les patients présentant une hématurie (31-35).

#### b) Bilan d'extension

##### 1. TUMEUR SUPERFICIELLE (niveau de preuve IV-2)

- la TDM hélicoïdale multibarrettes en première intention est d'autant plus intéressante qu'il s'agit d'une volumineuse tumeur T1G3, avec un doute sur une sous-stadification. Une TDM thoraco-abdomino pelvienne peut alors être envisagée.
- l'UIV pour rechercher une autre localisation sur l'appareil urinaire (32-39) si la technique TDM n'est pas disponible.
- les indications de l'UPR sont ponctuelles, parfois justifiées par des examens du haut appareil de qualité médiocre.

##### 2. TUMEUR INFILTRANTE (niveau de preuve IV-1, IV-1, IV-3)

La TDM hélicoïdale multibarrettes thoraco-abdominale est l'examen recommandé pour le bilan d'extension des tumeurs infiltrantes. Elle présente des limitations pour le bilan d'extension local dans les

organes de voisinage malgré les reconstructions orthogonales de base avec une fiabilité globale qui varie de 50 à 92 % tous stades confondus. Le risque de surestimation ou de sous-estimation est voisin de 15 % (40,41). Par ailleurs, elle évalue le fonctionnement rénal. Elle est informative même en cas d'obstruction urétérale contrairement à l'UIV (niveau de preuve III-1).

IRM : Les performances sont supérieures à celles de la TDM pour préciser les stades >T3 et l'exploration de la cavité pelvienne.

Elle peut intervenir en complément lors d'une hésitation diagnostique sur le parenchyme hépatique avant le recours à la ponction-biopsie échoguidée.

- Localisations ganglionnaires: Le critère diagnostique en TDM hélicoïdale et en IRM est basé uniquement sur la taille du ganglion suspect. Les valeurs seuils de 12 ou 15 mm ont été rapportées dans les publications pour identifier les adénopathies métastatiques pelviennes. Une étude plus récente (42) propose dans le plan axial médian une dimension moyenne de 8 mm de grand axe avec 3 mm de petit axe. Cette valeur varie en fonction du site anatomique, les ganglions iliaques communs étant les plus larges, avec une limite supérieure de plus petit axe de 9 à 10 mm, suivi par les ganglions iliaques externes avec 8 mm puis iliaques internes de 7 mm. Une revue de la littérature entre 1980 et 1994 (43) ainsi que d'autres travaux ne montrent pas de différence significative entre la TDM et l'IRM avec une sensibilité globale de 36 % et une spécificité entre 80 et 97 %. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie.

L'impact de ces imageries est donc limité pour la décision thérapeutique en raison de leur faible sensibilité et de la spécificité imparfaite (44).

- Métastases osseuses : L'examen de 1ère intention est la scintigraphie osseuse, indiquée en cas de symptômes évocateurs.

Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie

conventionnelle et éventuellement par tomодensitométrie

en fenêtre osseuse ou IRM. Un complément par ponction biopsie sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

- PET FDG- CT : Il n'y a pas de données suffisantes actuellement pour le recommander dans le bilan des tumeurs urothéliales.

### 4. Endoscopie

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

- **Endoscopie diagnostique** (niveau de preuve IV-2)

La cystoscopie diagnostique est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale par gel intra-urétral de lidocaïne chez l'homme et sans anesthésie chez la femme (45-47). Cet examen n'est pas indispensable pour asseoir le diagnostic et programmer la résection trans-urétrale si le diagnostic de tumeur de vessie est suspecté sur l'imagerie ou la cytologie urinaire. La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale. Ces éléments constituent des facteurs pronostiques clinico-pathologiques susceptibles de prédire le risque évolutif de la lésion vésicale : table proposée récemment par l'EORTC (48).

- **Résection vésicale** (niveau de preuve IV-2)

Cette intervention chirurgicale, à mener de façon rigoureuse, constitue le premier temps du traitement de la tumeur. Elle est menée sous anesthésie générale ou loco-régionale après vérification de la stérilité des urines.

Une palpation vésicale bi-manuelle peut être effectuée dans un

premier temps, à vessie vide, pour évaluer une éventuelle fixation de la tumeur à la paroi.

Le premier temps est exploratoire et consiste en la réalisation d'une cartographie qui précise le nombre de tumeurs, leur topographie en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille, leur aspect et celui de la muqueuse vésicale (49,50).

L'utilisation de la fluorescence (Hexvix®) lors de l'exploration vésicale avant la RTUV améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ et semble diminuer le risque de récurrence tumorale (niveau de preuve III-1 et SMR niveau II) (51,52).

Cependant, les indications de ce produit doivent être réservées à des situations cliniques particulières : lésions vésicales multifocales, diamètre tumoral > 3 cm, récurrence tumorale précoce, présence d'une cytologie de haut grade G3, surveillance des lésions vésicales à haut risque (T1G3 et CIS).

L'objectif de l'intervention est la résection de la ou des tumeurs dans leur totalité, surtout si l'aspect est celui d'une tumeur à priori superficielle. Si l'aspect est celui d'une tumeur manifestement infiltrante, la résection doit être également la plus complète possible si une cystectomie n'est pas envisagée. Dans tous les cas, la résection doit atteindre la musculature vésicale. Si le prélèvement n'en comporte pas, une résection itérative est à programmer en dehors des tumeurs TaG1. S'il s'agit d'une résection de réévaluation, l'intervention obéit aux mêmes principes de résection complète et profonde. Des biopsies randomisées de la muqueuse ne sont pas à réaliser en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un carcinome in situ et au niveau de l'urètre prostatique chez l'homme si l'aspect endoscopique évoque une tumeur infiltrante et qu'une cystectomie avec remplacement vésical peut être envisagée. Elles peuvent être réalisées à l'anse de résection ou mieux à la pince froide avec coagulation d'un éventuel saignement (47,53).

La résection d'une tumeur dans un diverticule est délicate et dangereuse et l'exérèse complète est en principe non réalisable. Si la lésion intéresse un orifice urétéral, il est conseillé d'éviter le courant de coagulation et de laisser en place une sonde urétérale pour quelques jours si nécessaire.

## 5. Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic de la tumeur superficielle impose l'examen de la totalité des copeaux de résection (54,55) (niveau de preuve IV-2). Le grade et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure.

En ce qui concerne l'évaluation du grade, de nouvelles propositions de classification ont été faites en 98 et 99 (56). Ces nouvelles classifications ont été sources de controverses parmi les pathologistes français (57). Récemment est parue une nouvelle classification OMS 2004 (58) qui reprend les critères de la classification OMS/ISUP 1998 déjà largement utilisée et en cours de validation en Europe et dans les pays anglo-saxons (59,60,61). Cette classification doit être utilisée progressivement par les pathologistes français comme cela est recommandé par l'UICC même si pendant un certain temps la classification OMS 73 doit être également fournie aux cliniciens (55). Le problème de cette

nouvelle classification est qu'il n'existe pas de consensus dans la conversion entre OMS 73 et OMS 2004, chaque pathologiste, en fonction de son interprétation de la classification OMS 73 doit adapter sa réponse à la nouvelle classification (cf tableau). C'est ainsi que les pathologistes qui ont un fort pourcentage de tumeur G1 OMS 73 auront plus de facilités à les scinder en un groupe de tumeurs de faible potentiel de malignité et un groupe de carcinome de bas grade qu'un pathologiste qui a un très faible pourcentage de G1 qui aura plus tendance à les reclasser tous en tumeur de faible potentiel de malignité. Cette dernière classification OMS 2004 paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux (niveau de preuve IV-1) (62) et sa reproductibilité serait meilleure que la classification OMS 73 (niveau de preuve IV-1) (63). Elle décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces lésions sont des carcinomes d'origine urothéliale mais de morphologie différente. Ils ressemblent soit à des lésions bénignes urothéliales soit à des carcinomes d'autre origine. Ces contingents variants sont importants à connaître car ils peuvent avoir un impact pronostique et modifier la prise en charge des tumeurs.(niveau de preuve IV-2) (64).

<b>OMS 1973</b>	papillome	carcinome G1	carcinome G2	carcinome G3
<b>OMS 2004</b>	papillome	LMP ou carcinome bas grade	Carcinome bas grade ou carcinome haut grade	Carcinome haut grade

En ce qui concerne le stade, le matériel de résection ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle et ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit intéressée car du tissu adipeux est présent au sein de la musculature et du chorion (55,56) (niveau de preuve IV-2). Il est souhaitable, lorsque c'est possible, de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond) (65,66) (niveau de preuve III-2).

## II. TUMEURS DES VOIES EXCRÉTRICES SUPÉRIEURES

Les tumeurs des voies excrétrices sont découvertes, soit devant des signes cliniques, soit dans le cadre du bilan d'une tumeur de vessie (67). 2 à 4 % des patients ayant une tumeur de vessie développent une tumeur des voies excrétrices supérieures de façon synchrone ou métachrone mais certaines études font état de pourcentages plus importants allant jusqu'à 20 %. Cela justifie une surveillance du haut appareil urinaire par urographie intra-veineuse dans le suivi des tumeurs de vessie traitées, soit en fonction de la cytologie, soit lors de chaque récurrence, soit de façon systématique tous les 2 ans dans les tumeurs de haut grade.

Les recommandations diagnostiques proposées reposent essentiellement sur des séries de patients consécutifs (Niveau de preuve III-3).

### 1. Examens recommandés

- La cytologie urinaire est très évocatrice si la cystoscopie est normale.

# TRAITEMENT DES TUMEURS

## Tis / Ta / T1

### CE QU'IL FAUT RETENIR

#### 1. Traitements recommandés :

- Prévenir le patient de l'intérêt de l'arrêt du tabagisme et des expositions à des carcinogènes (*niveau de preuve IV-1*)
- Résection endoscopique complète suivie en l'absence de contre-indication d'une instillation post-opératoire précoce (moins de 24h) de chimiothérapie intra-vésicale (*niveau de preuve I*)

Puis, en fonction du risque attribué à la tumeur (voir tableau de classification) :

- **Tumeur à faible risque** : surveillance simple (*niveau de preuve IV-1*)
- **Tumeur à risque intermédiaire** : instillations intra-vésicales : immunothérapie ou chimiothérapie (*niveau de preuve I*)
- **Tumeur à haut risque** :
  - Résection endoscopique complète suivie à 3 ou 4 semaines d'un traitement adjuvant par instillations endo-vésicales (*niveau de preuve I*) : immunothérapie par BCG intra-vésical de préférence à la chimiothérapie par mitomycine (*niveau de preuve III*)
  - Cystectomie en cas de récurrence précoce sur le mode d'une tumeur à haut risque après instillations intra-vésicales adjuvantes de BCG (*niveau de preuve IV-1*)

#### Autres traitements :

- Une réévaluation endoscopique est souhaitable en cas de tumeur T1 volumineuse et/ou multifocale. Cette réévaluation est effectuée au moyen de biopsies avec ou sans résection complémentaire environ un mois après la résection initiale, avant la mise en route du BCG (*niveau de preuve IV-1*)
- Le traitement d'entretien par BCG est souhaitable dans les tumeurs à haut risque (*niveau de preuve III*)

Les tumeurs superficielles de la vessie (TSV) relèvent en principe d'un traitement visant à préserver la vessie.

Les options thérapeutiques de ce traitement conservateur comprennent : la résection trans-urétrale (RTUV), la cystectomie partielle, les instillations endo-vésicales, la radiothérapie et la chimiothérapie systémique. Les instillations endo-vésicales sont de deux types : la chimiothérapie (Mitomycine C (MMC)) et l'immunothérapie (Bacille de Calmette et Guérin (BCG)).

Le traitement des tumeurs superficielles de vessie (TSV) doit prendre en compte un certain nombre de facteurs de risque de récurrence et de progression. Ces facteurs pronostiques de récurrence sont par ordre décroissant : le nombre de tumeurs, l'existence d'une récurrence à trois mois après la résection initiale, la fréquence des récurrences, la taille de la tumeur, le grade. Le risque de progression est lié au grade et au stade tumoral. Selon ces

- L'uro-scanner remplace l'UIV. Il permet également un bilan loco-régional. Il peut cependant être mis en défaut, en particulier dans les très petites tumeurs (de quelques mm)(68,69,32,35).
- L'UIV peut montrer une lacune, une amputation de tout ou partie d'un système collecteur ou une dilatation des cavités pyélo-calicielles (70). Elle est de sensibilité moindre avec de nombreux diagnostics différentiels.
- L'urétéropyélographie rétrograde est nécessaire lorsque les cavités ou la cause de la dilatation ne sont pas visibles à l'UIV.
- La cystoscopie vérifie l'absence de tumeur vésicale associée.

#### 2. Autres méthodes diagnostiques

- Le brossage biopsique : peut-être fait lors d'une urétéroscopie ou sous radioscopie. La sensibilité rapportée dans la littérature est bonne à excellente (78% à 100%) (71,72).
- Urétéroscopie : utile en cas de doute diagnostique ou si traitement conservateur envisagé. L'urétéroscopie souple permet d'explorer macroscopiquement l'uretère et l'ensemble des cavités rénales, y compris les calices inférieurs, dans près de 95% des cas. L'urétéroscopie permet d'apprécier l'état de la paroi où s'implante la tumeur, d'effectuer un diagnostic visuel macroscopique et d'y associer un prélèvement histologique de la lésion. Les biopsies réalisées à cet effet sont contributives pour déterminer le grade tumoral malgré le risque de perforation pariétal qui limite parfois la réalisation de prélèvements profonds. Pour le grade tumoral, la rentabilité des biopsies est de près de 90% avec un taux de faux négatifs de l'ordre de 5%. Toutefois les biopsies sont peu contributives pour établir le stade d'invasion tumorale par insuffisance de matériel prélevé (73-75).
- Le bilan d'extension (tumeur T1 haut-grade ou plus) est identique à celui des tumeurs de vessie.

facteurs, les TSV se présentent cliniquement en trois groupes à risque :

#### TABLEAU DES GROUPES DE RISQUE

- **faible risque** : Ta unique, bas grade ou LMP (grade 1), diamètre inférieur à 3 cm, non récidivé
- **risque intermédiaire** : Ta bas grade ou LMP multifocal et/ou récidivante, T1 bas grade ou LMP (grade 1 -2)
- **haut risque** : Ta haut grade (grade 3), T1 récidivante, T1 grade 3 (haut-grade), CIS

## I. LES TRAITEMENTS CONSERVATEURS

### 1. RTUV

La résection transurétrale de vessie est effectuée sous anesthésie loco régionale ou générale. Cette résection doit être profonde comportant le plan musculaire. Des biopsies randomisées sur zones optiquement saines ne sont pas indiquées de façon systématique (niveau de preuve II) (1). Elles doivent par contre être effectuées en cas de zones suspectes évoquant un carcinome in situ associé ou en cas de cytologie positive sans tumeur solide. Des biopsies de l'urètre prostatique sont indiquées lorsque l'on suspecte un carcinome in situ ou un envahissement de urètre prostatique, ou afin d'évaluer l'extension avant cystoprostatectomie. La détection des tumeurs vésicales par fluorescence est en cours d'évaluation. **La relecture anatomopathologique des lames est souhaitable** et ce d'autant plus que la tumeur est agressive (T1 haut grade (G3)) pouvant permettre de reclasser la tumeur dans un stade supérieur dans environ 10% des cas, et ainsi modifier le projet thérapeutique initial (niveau de preuve II) (2). De la même façon, **une résection endoscopique de réévaluation est fortement recommandée en cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, volumineuse et/ou multifocale**. En effet plusieurs études ont mis en évidence une sous-évaluation des résultats des prélèvements initiaux constatée lors de la deuxième résection dans près de 20 à 30 % des cas (niveau de preuve III) (3, 4). Cette sous-évaluation est d'autant plus fréquente que la biopsie initiale ne contient pas de muscle (niveau de preuve III) (4). Cette réévaluation est effectuée dans les 15 jours à 1 mois après la résection endoscopique initiale.

### 2. LES INSTILLATIONS ENDOVESICALES :

#### a) MITOMYCINE C

##### Modalités du traitement

La plupart des drogues testées ont un effet sur la récurrence. La Mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée en France. Une instillation précoce post opératoire a été proposée pour prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection. L'instillation post-opératoire précoce (IPOP) vise à réduire le risque de récurrence précoce (niveau de preuve I) liée à la greffe de cellules tumorales libérées lors de la résection ou résiduelles (niveau de preuve IV). Cette instillation est réalisée dans les 24 heures qui suivent la résection (niveau de preuve II), en l'absence d'hématurie macroscopique ou d'une brèche vésicale (niveau de preuve III) (2). **Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le**

#### **diamètre excède 3 centimètres (5) (niveau de preuve II).**

Elle doit respecter les modalités optimisées (niveau de preuve II) d'administration qui sont régies par les principes suivants :

- maintenir le pH urinaire > 6, donc alcaliniser les urines (650-1300 mg de bicarbonate de sodium) la veille et le matin de la résection
- réduire l'effet de dilution par une concentration plus forte sans augmentation de la dose administrée ; la dose considérée comme optimum est de 40 mg dans 20cc de serum avec purge de la sonde par 20cc d'air et réduction de la diurèse
- la durée d'instillation est de 1 à 2 heures (niveau de preuve II). Une reprise des lavages est conseillée pendant 24 heures avec une neutralisation par l'eau de javel des déchets urinaires (niveau de preuve IV) (2)

**L'importance de réaliser cette instillation dans les 24 heures semble confirmée** par rapport aux instillations plus tardives avec une diminution significative du risque de récurrence passant de 60% à 40% si l'instillation à lieu après les 24 premières heures post opératoire (6) (niveau de preuve II). Aucun effet sur la progression tumorale n'a été rapporté. Les données de la littérature confirment un faible passage systémique de la Mitomycine et une bonne tolérance. Les effets indésirables principalement rapportés sont des effets locaux à type de cystite chimique ainsi que des allergies cutanées. Ces réactions surviennent en général après la 5<sup>ème</sup> instillation pouvant aboutir à l'arrêt du traitement dans 30% des cas (7) (niveau de preuve III). Une étude randomisée a souligné **l'importance de la méthodologie dans l'efficacité de la Mitomycine C**, avec une réduction significative du risque de récurrence dans la bras de traitement optimisé recevant 40 mg de Mitomycine C associée à une réduction de la diurèse 8 heures avant, une alcalinisation des urines la veille, le matin et 30 minutes avant le traitement ainsi qu'une durée d'instillation de 2 heures. (8) (niveau de preuve II).

**Dans la littérature plusieurs protocoles ont été utilisés. Il n'y a pas de schéma d'instillations hebdomadaires réellement optimum démontré** mais le traitement actuellement classique est de 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg dans 20 cc, suivies ou non d'instillation mensuelles (niveau de preuve IV,2).

Comme pour les IPOP, les conditions dans lesquelles sont réalisées les instillations sont essentielles, car la Mitomycine C peut-être facilement inactivée ou trop diluée. Le contrôle du pH urinaire, la restriction hydrique, la durée d'administration sont des impératifs à respecter.

**L'efficacité de la MMC dépend fondamentalement des conditions de son administration** : ceci reste un point important dans l'évaluation des résultats et de la crédibilité de leur analyse.

**Les données actuelles sont non concordantes sur l'intérêt et les modalités d'un traitement de maintenance (niveau de preuve II)**. Certaines données peuvent néanmoins être retenues. En associant à une IPOP une série de 4 instillations trimestrielles de 40mg de MMC Tolley (9) démontre une réduction de 34 à 50% du nombre de récurrences mais ceci reste statistiquement non significatif. Bouffieux (10), estime, dans l'analyse des étu-

des 30831 et 30832 de l'EORTC sur des tumeurs de risque intermédiaire, qu'une instillation précoce de 30 mg de MMC, ou de 50 mg de Doxorubicine durant au moins une heure, réduit la nécessité d'un traitement d'entretien. L'étude montre qu'en l'absence d'instillation dans les 24 heures suivant la RTUV, un traitement prolongé s'avère par contre nécessaire. Dans ce cadre, il n'y a pas d'évidence pour poursuivre un traitement d'entretien par chimiothérapie intra vésicale plus de 6 mois (pas de modification du taux de récurrences). La récurrence d'une tumeur vésicale de vessie après instillation d'une chimiothérapie devrait conduire à l'utilisation de BCG. L'efficacité de cette chimiothérapie dans ce groupe de patients sur 9 séries randomisées est inférieure au BCG. (11) (niveau de preuve I). Une étude récente multicentrique rapporte une efficacité supérieure du traitement mensuel d'entretien par 20mg de MMC par rapport au traitement standard sur le taux de récurrence (12) (niveau de preuve II). Les résultats de ces études sont à prendre cependant avec précaution compte tenu du fait que le schéma d'instillation complémentaire dans celles-ci n'est pas celui actuellement recommandé.

## **b) BCG**

### **1. INDICATION DE LA DEUXIEME RESECTION AVANT BCG THERAPIE**

Toute immunothérapie par le BCG doit être précédée d'une RTUV complète. Une réévaluation endoscopique (RTUV de 2<sup>ème</sup> look) est parfois souhaitable et peut être effectuée un mois après la résection initiale, et avant la mise en place du traitement par BCG. En effet, avant d'engager un patient vers un traitement conservateur, dont l'efficacité est directement liée au caractère superficiel de la tumeur initiale et au fait que la résection ait été complète, il est nécessaire d'éliminer dans certains cas le risque de sous-stadification tumorale et de procéder à la résection complémentaire d'une éventuelle maladie résiduelle. Certains auteurs ont ainsi rapporté près de 30% de tumeurs initialement classées pT1 sur la résection comme étant de stade tumoral supérieur ou égal à pT2 sur la pièce de cystectomie (13) (niveau IV-1). Dans d'autres séries, la fréquence de la maladie résiduelle superficielle après RTUV est proche de 75% et dans 29% des cas est de type infiltrant (4) (niveau IV-1). Dans le même esprit, Brauers a rapporté une modification du stade pathologique superficiel au stade infiltrant et/ou impliquant un changement de stratégie consécutifs à la deuxième résection pour 29% des malades (3) (niveau IV-1).

Mais quelles sont actuellement les indications de deuxième résection avant BCG ?

Une deuxième RTUV semble conseillée avant d'engager les patients vers un traitement conservateur par BCG pour les patients présentant des résections incomplètes, des tumeurs multifocales, du Cis associé, une tumeur du dôme ou de la face antérieure de la vessie (14) (niveau IV-1). Cette deuxième résection doit décrire la présence de muscle. En effet 14% des pT1 avec muscle sont en fait des pT2 sur la pièce de cystectomie contre 49 à 64% lorsque le muscle n'est pas décrit (4, 15) (niveau IV-1). Cette seconde résection semble influencer les résultats du traitement par BCG en diminuant la fréquence de progression par 4 (16) (niveau de preuve IV-1).

### **RECOMMANDATIONS : DEUXIEME RTUV AVANT BCG**

- **résection incomplète**
- **muscle non vu**
- **tumeurs multifocales**
- **tumeur papillaire pT1 haut grade (G3) et/ou Cis**
- **tumeur du dôme ou de la face antérieure**

### **2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES AVANT TRAITEMENT PAR BCG**

Dans tous les cas, le BCG ne sera débuté qu'au moins 3 semaines après le dernier acte endoscopique en l'absence de toute hématurie macroscopique et d'infection urinaire. La première instillation sera précédée d'un examen clinique et d'examen biologiques complémentaires minimums, afin d'éliminer les principales contre-indications et de pouvoir avoir un examen de référence en cas de complication propre à la BCG thérapie.

Lors de l'initiation du traitement de base par six instillations hebdomadaires, les examens précédant le traitement sont : un examen clinique, une NFS, un ionogramme sanguin, un dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique, un dosage des ASAT, ALAT, gammaGT, bilirubine libre et conjuguée, un ECBU, une radiographie de thorax +/- associée à une IDR à la tuberculine, et un dosage du PSA chez l'homme. Puis, chaque instillation sera précédée d'un nouvel examen clinique et d'un ECBU effectué moins de quatre jours avant l'instillation (17) (niveau IV-2). Chaque cycle d'entretien sera précédé d'une NFS, d'un ionogramme sanguin, d'un dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique, d'un dosage des ASAT, ALAT, gammaGT, bilirubine libre et conjuguée, d'un ECBU. Chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique et d'un ECBU (17) (niveau IV-2).

### **RECOMMANDATIONS : AVANT DE DÉBUTER UN TRAITEMENT DE BASE OU D'ENTRETIEN PAR BCG**

- **éliminer les contre indications**
- **examen clinique**
- **ECBU moins de 4 jours**
- **NFS, ionogramme sanguin, urée et créatinine plasmatique**
- **ASAT, ALAT, Bilirubine libre plus conjuguée, gammaGT, Phosphatases alcalines**
- **PSA chez l'homme**
- **radiographie de Thorax de Face**
- **IDR 10 unités de tuberculine (optionnel)**

### **RECOMMANDATIONS : AVANT TOUTE INSTILLATION (TRAITEMENT DE BASE OU D'ENTRETIEN)**

- **examen clinique et évaluation des effets secondaires de l'instillation précédente**
- **ECBU moins de 4 jours**

### 3. LE SCHEMA THERAPEUTIQUE OPTIMAL

Le schéma thérapeutique optimum de traitement par le BCG demeure à définir. En effet, de nombreux protocoles ont été proposés (6 instillations, 8 instillations, 6+6, et enfin l'utilisation du traitement d'entretien). Il existe de plus des variations liées à des voies d'administration additionnelles (intradermique) ou liées aux différentes souches de BCG utilisées. Les études initiales cherchant à valider l'intérêt du traitement d'entretien n'ont pas mis en évidence de différence significative (niveau I) (18). Elles étaient composées de faibles effectifs ou présentaient un délai de suivi faible. Les résultats rapportés par D.L Lamm ont relancé le débat de l'intérêt du traitement d'entretien et confirmer que le traitement par six instillations hebdomadaires n'est pas le schéma optimum. L'utilisation d'un traitement d'entretien par trois instillations hebdomadaires complémentaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois pourrait améliorer les résultats en terme de survie sans récurrence (niveau I) (19). Cet effet est essentiellement visible sur les délais moyens de récurrence (36 mois sans traitement d'entretien et 77 mois avec traitement d'entretien) (niveau I) (19). La dose standard recommandée par la société Aventis Pasteur® est de 81 mg (ImmuCyst®). En pratique après le traitement d'attaque et bien souvent dès les 3 premières instillations de rappel, la tolérance devient médiocre et il est nécessaire de différer ou de diminuer les doses, voir de stopper le traitement (niveau III-1) (20). Dans une étude rapportée par D.L. Lamm, seulement 16% des malades ont pu recevoir le traitement complet (19). Pour limiter les effets indésirables associés au traitement d'entretien plusieurs auteurs ont traité leurs patients en diminuant les doses et en conservant une efficacité similaire. (niveau IV-1) (21-23). Cependant, pour le traitement des tumeurs à haut risque (Cis, pT1G3, tumeurs multifocales) l'utilisation de faibles doses doit être déconseillée au vue d'autres résultats qui rapportent 25% de progression pour des patients traités à ? dose pour des tumeurs pTaG3 (niveau IV-1)(24). La pleine dose comparée à l'utilisation de 1/3 de dose semble de plus, dans une autre étude, plus efficace pour le traitement des tumeurs multiples (niveau I) (25). Cette notion de diminuer les doses de BCG sans risque tumoral a depuis été confirmée pour les tumeurs de risque intermédiaire (niveau IV-1) (21, 26). Cependant pour les tumeurs à haut risque (tumeurs de haut grade et/ou multifocales) le traitement doit être réalisé à pleine dose et modulé en fonction de la tolérance.

#### RECOMMANDATIONS : SCHEMA THERAPEUTIQUE

- **dose 81 mg par instillation lors du traitement d'attaque**
- **minimum 6+3 instillations**
- **schéma d'entretien à 6, 12, 18, 24,30, et 36 mois à discuter en fonction de la réponse et de la tolérance (adaptations de dose et report d'instillation à discuter)**

### 4. PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DU BCG

Les patients recevant six instillations endo-vésicales de BCG présentent fréquemment des effets indésirables mineurs ou modérés, essentiellement de type cystite aigue ou sub-aigue. De nombreuses publications, après avoir montré l'intérêt du traite-

ment d'entretien pour prévenir la récurrence tumorale, ont montré une recrudescence de ces effets indésirables. La prescription du BCG nécessite donc une parfaite connaissance des effets indésirables qui lui sont associés et surtout une parfaite connaissance de leur prise en charge thérapeutique pour ne pas exposer les patients à des complications parfois gravissimes voir mortelles.

Mais si la tolérance semble diminuer avec l'emploi de schémas intensifs d'instillations, les réactions sévères peuvent aussi intervenir dès la première instillation (niveau II) (27). L'utilisation de l'isoniazide pour prévenir ces manifestations a été proposée, mais aucune différence significative, notamment en terme d'effets indésirables systémiques n'a été notée dans une étude randomisée conduite par l'EORTC (27) (niveau II). Une équipe française a publié en 2006 les résultats d'une étude multicentrique randomisée rapportant une diminution des effets indésirables graves par la prescription d'Ofloxacin après instillation (niveau de preuve II) (28).

Afin de rationaliser les modalités de prise en charge de ces effets indésirables, certains auteurs ont développé un système de mesure et d'évaluation de ces effets, système qui peut être utilisé à l'échelle individuelle (niveau III-1) (20). Cette classification tient compte du type d'effet indésirable associé à l'instillation, de sa sévérité et de sa durée. Elle définit ainsi quatre groupes (I,II,III,IV) et deux sous groupes en fonction du caractère général (A) ou loco-régional (B) de l'effet indésirable observé. Les effets loco-régionaux (B) étant les effets indésirables associés aux instillations, les plus fréquents. A chaque classe d'effet indésirable est associé une attitude thérapeutique (17) (niveau IV-2). Le praticien peut alors définir un traitement individuel basé sur cette échelle de tolérance et allonger par exemple l'intervalle entre deux instillations (traitement différé) ou encore réduire les doses (**tableau 1 et 2**) (niveau III-1)(20).

Les effets indésirables (EI) de classe I (EI minimales et modérées n'évoluant pas plus de 48 heures) et de classe II (minimales ou modérées évoluant entre 48 heures et 7 jours) ne nécessitent pas la plupart du temps de traitement. Rarement on pourra prescrire des antalgiques de type paracétamol, des anticholinergiques ou encore des antispasmodiques. Ces effets indésirables ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Les effets indésirables de classe III (EI sévères ou modérées évoluant depuis plus de 7 jours ou complications infectieuses loco-régionales sévères) doivent faire discuter l'hospitalisation, un traitement de type AINS et Oflocet® et en cas d'inefficacité une bithérapie antituberculeuse (trithérapie pour les infections du rein) plus ou moins associée à un traitement par corticoïdes.

Les effets indésirables de classe IV (Effet indésirables graves) doivent conduire à l'hospitalisation en urgence et à un traitement par trithérapie antituberculeuse et corticoïdes intra-veineux.

Tableau 1

CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
<b>CLASSE IA</b> <b>SIGNES GENERAUX</b> - Syndrome grippal (1222 OMS) > à 2h et < à 48h - <b>T°C</b> (725 OMS) ≥ 38° et < 38.5° Durée: - <b>Douleurs musculaires</b> < G3 (73 OMS) - <b>Asthénie</b> (716 OMS) < G3 <b>CLASSE IB</b> <b>SIGNES LOCAUX</b> > à 2h et < à 48h - <b>Cystite</b> (599 OMS) - <b>Pollakiurie nocturne</b> (613 OMS) > 2 et < à 5 Mictions /Nuit - <b>Pollakiurie diurne</b> > 6 et < à 20 Mictions /Jour - <b>Impériosités mictionnelles (IM)</b> < G3 <u>Grade 1</u> = Minimales ou modérées <u>Grade 2</u> = Sévères sans fuite <u>Grade 3</u> = Sévères avec fuites - <b>Hématurie</b> (604 OMS) < G3 <u>Grade 1</u> = sans caillot <u>Grade 2</u> = avec caillots <u>Grade 3</u> = obstruction ou transfusion nécessaire <b>Définition OMS 79 +NCI 93</b> - <b>Brûlures Mictionnelles</b> < à G3 - <b>Fuites fin de miction</b> (156 OMS) < à G3 - <b>Fuites à l'effort</b> (156 OMS) < G3 - <b>Dysurie</b> (601 OMS) < G3 <b>SIGNES REGIONAUX</b> - <b>Douleurs sus pubiennes isolées</b> < G3 - <b>Douleurs rénales isolées</b> < G3 - <b>Douleurs péri-anales</b> < G3 - <b>Constipation</b> < G3	<b>CLASSE IIA</b> <b>SIGNES GENERAUX</b> - Syndrome grippal G1 ou G2 ≥ à 48h et < à 7 Jours - <b>T°C</b> ≥ à 38.5° et < à 48 heures ≥ à 39.5° et < à 12 heures - <b>Douleurs musculaires</b> = G3 - <b>Asthénie</b> = G3 - <b>Arthralgies</b> (64 OMS) <u>Grade 1</u> = Minimales <u>Grade 2</u> = Modérées <u>Grade 3</u> = Sévères <b>CLASSE IIB</b> <b>SIGNES LOCAUX</b> - <b>Cystite</b> (599 OMS) G1 ou G2 ≥ à 48h et < à 7 Jours ou signes cliniques sévères (G3) - <b>Pollakiurie nocturne</b> ≥ à 5 Mictions /Nuit - <b>Pollakiurie diurne</b> ≥ à 20 Mictions /Jour - <b>IM</b> = G3 - <b>Hématurie</b> = G3 - <b>Brûlures Mictionnelles</b> = G3 - <b>Fuites fin de miction</b> = G3 - <b>Fuites à l'effort</b> = G3 - <b>Dysurie</b> = G3 <b>SIGNES REGIONAUX</b> - <b>Douleurs sus pubiennes</b> = G3 - <b>Douleurs rénales</b> = G3 - <b>Douleurs péri-anales</b> = G3 - <b>Constipation</b> = G3	<b>CLASSE IIIA</b> <b>SIGNES GENERAUX</b> - Syndrome grippal ≥ à 7 Jours - <b>T°C</b> ≥ à 39.5° et > à 12 heures - ≥ à 38.5° et > à 48 heures - Réactions allergiques <u>Grade 1</u> = œdème <u>Grade 2</u> = <b>Bronchospasme régressif sous traitement per os</b> <u>Grade 3</u> = <b>Bronchospasme régressif sous traitement parentéral</b> <u>Grade 4</u> = <b>Choc anaphylactique</b> <b>Définition NIAID 94</b> - <b>Rash cutané</b> (27 OMS) <u>Grade 1</u> = Erythème <u>Grade 2</u> = Desquamation sèche prurit ou vésicules <u>Grade 3</u> = Desquamation suintante ou ulcération • <u>Grade 4</u> = Dermite exfoliatrice avec nécrose cutanée <b>Définition OMS 79 + NIAID 94</b> - <b>Arthrites</b> (63 OMS) - <b>Uvéite iridocyclite</b> <b>CLASSE IIIB</b> <b>SIGNES LOCAUX</b> - <b>Cystite</b> (599 OMS) ≥ à 7 Jours ou <b>SIGNES REGIONAUX</b> - <b>Prostatite</b> (632 OMS) - <b>Epididymite</b> (1076 OMS) - <b>Orchite</b> (1133 OMS) - <b>Abcès rénal</b> (616 OMS) - <b>Sténose urétrale</b> (621 OMS)	<b>CLASSE IV</b> - <b>Collapsus cardio vasculaire</b> (499 OMS) - <b>Détresse respiratoire aiguë</b> (528 OMS) - <b>CIVD</b> (1175 OMS) - <b>Hépatite</b> (350 OMS) <u>Grade 1</u> = Transa : 1.2-2.5 X Nle <u>Grade 2</u> = Transa : 2.6-5 X Nle <u>Grade 3</u> = Transa : 5.1-10 X Nle <u>Grade 4</u> = Transa : > à 10 X Nle <b>Définition OMS 79 +NIAID 91</b> - <b>Septicémie</b> (744 OMS) - <b>Miliaire</b> - <b>Infection vasculaire</b> - <b>Infection de prothèse</b>

Tableau 2

<p><b>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE I</b></p>	<p><b>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIA (FIEVRE PERSISTANTE)</b></p>	<p><b>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIB REGIONAUX</b></p>
<p><u>La plus part du temps pas de traitement</u></p> <p><b>Rarement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgiques non opiacé (paracetamol)</li> <li>• Anticholinergiques (oxybutinine)</li> <li>• Antispasmodiques (phloroglucinol)</li> <li>• <b>Pas d'hospitalisation</b></li> </ul>	<p><u>Hospitalisation/ ECBU / ASAT et ALAT / Rx de Thorax</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgiques non opiacés (paracetamol /AINS)</li> <li>• <b>Si inefficace à 48 heures</b></li> <li>• AINS + OFLOCET 200mg X2/Jour pendant 7 Jours</li> <li>• <b>Si Echec</b></li> <li>• Arrêt du BCG</li> <li>• Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour + OFLOCET 200mg X2/Jour jusqu'à résolution des signes</li> </ul>	<p><u>Infection des organes génitaux externes ou prostatite symptomatique</u></p> <p><u>Hospitalisation/ ECBU</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt définitif du BCG</li> <li>• INH 300 mg/Jour</li> <li>• Rifampicine 600 mg/Jour (3 mois)</li> <li>• Pas de réponse clinique = chirurgie des OGE</li> </ul>
<p><b>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE II</b></p> <p><u>Occasionnellement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Antalgiques non opiacé (paracetamol)</li> <li>* Anticholinergiques (oxybutinine)</li> <li>* Antispasmodiques (phloroglucinol)</li> <li>* <b>Vérification de l'absence d'infection urinaire</b></li> <li>* <b>Pas d'hospitalisation</b></li> </ul>	<p><u>Si Echec</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du BCG</li> <li>• Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour + OFLOCET 200mg X2/Jour jusqu'à résolution des signes</li> </ul> <p><b>ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH 300 mg/Jour</li> <li>• Ethambutol 1200 mg/Jour</li> <li>• Rifampicine 600 mg/Jour</li> <li>• (+/-) Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour jusqu'à résolution des signes</li> </ul>	<p><u>Infection rénale</u></p> <p><u>Hospitalisation /ECBU</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt définitif du BCG</li> <li>• INH 300 mg/Jour</li> <li>• Rifampicine 600 mg/Jour (3 mois)</li> <li>• Ethambutol 1200 mg/Jour</li> </ul> <p><u>Réactions articulaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS 48 heures</li> </ul> <p><u>Réaction allergiques &lt;G3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Histaminiques 48h</li> </ul>
	<p><b>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIB (CYSTITES PERSISTANTES)</b></p> <p><u>Si persistance à J8 Classe III (instillation suivante)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pas d'hospitalisation / ECBU</b></li> <li>• Reporter d'une semaine</li> <li>• AINS + OFLOCET 200mg X2/Jour pendant 7 jours</li> <li>• <b>Si inefficace</b></li> <li>• OFLOCET 200mg X2/Jour + Corticoïdes oral 0,5 à 1 mg/kg/Jour</li> </ul> <p><b>ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH 300 mg/Jour</li> <li>• Rifampicine 600 mg/Jour jusqu'à résolution des signes (+/-) Corticoïdes oral 0.5 à 1 mg/kg/Jour</li> </ul> <p><u>Discuter à la disparition des signes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concessions temporelles?</li> <li>• Reprise du BCG?</li> <li>• Réduction des doses pour les instillations futures (2/3,1/2,1/3,1/10)?</li> </ul>	<p><u>Si inefficace</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH 300 mg/Jour jusqu'à disparition des signes</li> <li>• Arrêt définitif du BCG</li> </ul> <p><b>TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DE CLASSE 4</b></p> <p><u>Hospitalisation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt définitif du BCG</li> <li>• INH 300mg/Jour</li> <li>• Rifampicine 600 mg/Jour</li> <li>• Ethambutol 1200 mg/Jour</li> <li>• (+/-) Cortancyl IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour</li> </ul>

## RECOMMANDATIONS : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES DU BCG

### Effets indésirables de classes I et II :

- pas d'hospitalisation traitement symptomatique

### Effets indésirables de classe IIIA (signes généraux persistants plus de 7 jours):

- hospitalisation puis AINS + Oflocet® pdt 7 Jours
- si échec = (Isoniazide + Rifampicine + Corticoïdes) ou (Oflocet®+ Corticoïdes)
- jusqu'à résolution des signes
- discuter concessions temporelles, réduction des doses, arrêt du BCG

### Effets indésirables de classe IIIB (« Cystite » persistante plus de 7 jours):

- pas d'hospitalisation et AINS + Oflocet® pdt 7 Jours
- si échec = (Isoniazide + Rifampicine + Corticoïdes) ou (Oflocet® + Corticoïdes)
- jusqu'à résolution des signes
- discuter concessions temporelles, réduction des doses, arrêt du BCG

### Effets indésirables de classe IIIB (Infections des OGE et pyélonéphrite):

- hospitalisation = Arrêt définitif du BCG
- Isoniazide + Rifampicine pdt 3 mois (+ Ethambutol si pyélonéphrite)

### Effets indésirables de classe IV:

- hospitalisation = Arrêt définitif du BCG
- Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol + Corticoïdes

## II. LES INDICATIONS

### 1. Traitement conservateur

Résection endoscopique complète puis, en l'absence de contre-indication, **une IPOP de MMC aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres** (niveau de preuve II) (5,7,29-34). L'IPOP va augmenter l'intervalle libre sans récurrence (niveau de preuve I) (9,35,36). Sans cette instillation le risque de progression à 5 ans reste de 7.1% et de décès par tumeur à 10 ans de 4.3%.

Puis en fonction du risque attribué à la tumeur :

- **TSV à faible risque** : surveillance simple. En effet, pour des tumeurs de moins de 3 cm unique Ta de bas grade (G1), une IPOP unique de MMC est le seul traitement adjuvant de la résection à envisager dans la prévention des récurrences (niveau de preuve I) (guideline EAU 2004).
- **TSV à risque intermédiaire** : RTUV complète suivie d'une IPOP de Mitomycine puis d'une série d'instillations de MMC à raison de 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg. 6 mois d'instillations mensuelles peuvent être discutées. Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement de ce groupe de tumeur (37) (niveau IV-2, guideline EAU). Cependant, pour les tumeurs de risque intermédiaire

le BCG n'a pas montré de supériorité par rapport à la Mitomycine (niveau I) (38,39).

- **TSV à haut risque**: résection endoscopique complète suivie à 3 ou 4 semaines d'un **traitement adjuvant par instillation endovésicale de BCG de préférence à la chimiothérapie intravésicale par Mitomycine (niveau de preuve III)**. Le traitement d'entretien, s'il est bien supporté, est souhaitable (niveau de preuve III). En effet, la différence entre les deux molécules semble d'autant plus en faveur du BCG que les tumeurs appartiennent au groupe à haut risque et que l'on utilise le traitement d'entretien du BCG. Même si la supériorité de la BCG thérapie sur la MMC pour la prévention de la progression tumorale à longterm a été discutée, celle-ci semblerait exister (OR=0.77 ;95% CI 0.57 à 1.03 ; p=0.081) (niveau I) (38), surtout lorsque l'on utilise le traitement d'entretien (OR=0.66 ;95% CI 0.47 à 0.94 ; p=0.02). Une autre méta analyse publiée par Sylvester confirme cette différence en faveur du BCG (OR=0.78 ;95% CI 0.60 à 0.89 ; p=0.001) avec une réduction de 27% de la progression tumorale. **Cet effet du BCG est encore plus net dans les études avec traitement d'entretien** (réduction de 37% de la progression tumorale) (OR=0.63 ;95% CI 0.51 à 0.79 ; p=0.0004) (niveau I) (40). Cette différence de progression dans la méta analyse de Böhle demeure cependant minime avec 7.67% de progression dans le groupe BCG et 9.44% dans le groupe MMC (niveau I) (41). De nombreux biais statistiques liés au niveau de risque tumoral, à la durée de suivi, au type de BCG et aux schémas thérapeutiques peuvent participer à ces différences (niveau II) (42).

### 2. traitement radical. tumeurs refractaires au bcg : quand définir l'échec thérapeutique ?

Le traitement conservateur ne doit pas faire perdre de vue la nécessité de réaliser une cystectomie lorsque la récurrence est précoce et que le risque de progression tumorale comme de mortalité spécifique devient très important. Toute la question est de savoir quand poser l'indication du traitement radical ?

Si la discussion est minime devant une progression au sein de la musculature et une tumeur de stade supérieur ou égal au stade pT2, il est loin d'en être de même pour les récurrences superficielles post BCG thérapie. La définition même de tumeur réfractaire au BCG n'est pas clairement énoncée. Une telle définition pourrait cependant limiter les traitements additionnels et leurs effets indésirables, mais aussi participer à une meilleure prise en charge thérapeutique du patient.

De nombreux auteurs ont tenté d'établir la période post-BCG au cours de laquelle le clinicien doit considérer la récurrence tumorale comme une tumeur réfractaire au BCG. Pour certains cette période est de trois mois(43) (niveau IV-1), pour d'autres de 6 mois (44) (niveau IV-1), ou encore plus de 6 mois (niveau IV-1) (45). Cette contradiction interfère probablement sur les résultats des traitements de sauvetage proposés à travers la littérature et dont les taux de réponse varient entre 21% et 67% (43, 46). L'analyse de la littérature a cependant clairement isolé la persistance d'une tumeur de type Cis ou pT1G3, d'un envahissement de la muqueuse urétrale ou des glandes prostatiques à 3 mois post BCG comme un facteur pronostique de progression tumorale (niveau IV-1) (10,47-50).

Cependant, fort heureusement, toutes les tumeurs présentes à trois mois post-BCG n'évoluent pas vers la progression. En effet, dans une série publiée par Herr, les patients présentant une tumeur superficielle à 3 mois sont indemnes de toute tumeur à 6 mois dans 72% des cas (51) (niveau IV-1), **la tumeur n'étant considérée comme réfractaire au BCG que lorsqu'elle est toujours présente lors de l'évaluation du 6<sup>ème</sup> mois** (51) (niveau IV-1), cette présence tumorale à 6 mois étant associée au risque de récurrence ultérieure. Cette question de la tumeur réfractaire au BCG n'est donc pas tranchée, mais il convient de garder à l'esprit que **le moment pour réaliser la cystectomie conditionne la survie spécifique du patient et qu'il doit intervenir avant deux ans d'évolution (récidives)** pour ne pas compromettre ses chances de survie (niveau IV-1) (52).

#### RECOMMANDATIONS : ÉCHEC DU BCG

- **tumeur infiltrante (stade supérieur ou égal à pT2)**
- **tumeur superficielle (pT1, Cis) dans les 6 premiers mois post-BCG**
- **traitement de deuxième ligne à discuter**
  - **cystectomie avant deux ans d'évolution**
  - **chimiothérapie endo-vésicale de sauvetage**

### III. SURVEILLANCE

- **Tumeur de faible risque** : la cystoscopie est recommandée à 3 mois, et en cas de normalité à 6 mois, 12 mois, puis une fois par an pendant au moins 15 ans en cas de normalité
- **Tumeur à risque intermédiaire** : cystoscopie et cytologie à 3 mois, 6 mois, 12 mois puis en cas de normalité une fois par an pendant au moins 15 ans. Une UIV ou un uro scanner est souhaitable en cas de cytologies positives inexplicables, en cas d'apparition de symptômes évoquant une atteinte du haut appareil ou si le contrôle préalable date de plus de 2 ans
- **Tumeur à haut risque** : Cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les mois la deuxième année puis une fois par an pendant au moins 15 ans avec une UIV tous les 2 ans ou si la cytologie reste positive.

#### *La réalisation de biopsies vésicales à trois mois doit-elle être systématique ?*

Pour certains auteurs la réponse est non. Seuls les patients présentant une cytologie des urines positive associée à une zone érythémateuse vésicale et/ou un aspect endoscopique évocateur de récurrence tumorale, doivent bénéficier de biopsies ou de résection complémentaire (niveau IV-1) (53). Dans ce travail la fréquence des faux négatifs (lorsque la cystoscopie était négative) était proche de 7.5% et la fréquence des faux positifs (pour des lésions érythémateuses en endoscopie) était proche de 73%.

Pour d'autres auteurs, lorsque la cystoscopie et la cytologie sont négatives, le risque de méconnaître une tumeur de vessie est proche de 5%. Lorsque la cystoscopie et/ou la cytologie étaient positives, 35% de tumeurs étaient mis en évidence (essentiellement de type Cis) (niveau IV-1) (54). Cette deuxième équipe retrouvait cependant 39% de biopsies positives chez les patients présentant des lésions érythémateuses avec cytologie négative. Enfin pour une troisième équipe c'est à 6 mois que la cystoscopie a sa valeur prédictive positive la meilleure (100%) (niveau IV-1) (55).

Si le praticien doit garder à l'esprit que la présence d'une tumeur (pT1 ou Cis) à 3 mois est associée à un risque majoré de progression tumorale, sa surveillance sera basée sur l'association de l'endoscopie et de la cytologie urinaire pour l'évaluation du troisième mois. Seules les anomalies vésicales évocatrices de tumeur urothéliale, les patients présentant une cytologie des urines positive ou ayant été traités pour un Cis bénéficieront de biopsies systématiques au troisième mois.

#### RECOMMANDATIONS : BIOPSIES À 3 MOIS

- **anomalies vésicales évocatrices d'une tumeur urothéliale**
- **cytologie positive**
- **tumeur initiale Cis (faible rentabilité)**

# TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE T2, N0, M0

## CE QU'IL FAUT RETENIR

### Traitements recommandés :

- Cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ganglionnaire ilio-obturateur (niveau de preuve III-1)
  - chez l'homme, la cystectomie emporte la prostate et les vésicules séminales
  - chez la femme, la cystectomie emporte, le plus souvent, l'utérus en totalité
- Une vessie de remplacement est proposée chez les hommes motivés en l'absence d'impossibilité anatomique ou d'envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou de recoupe urétrale positive en extemporané
- Une vessie de remplacement est proposée chez les femmes motivées si la tumeur n'envahit pas le col vésical et si l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif.
- Une urétrectomie doit être réalisée chez l'homme, en cas d'envahissement de l'urètre prostatique (niveau de preuve IV-1)
- Une urétrectomie doit être réalisée chez la femme si la dérivation envisagée n'est pas une vessie de remplacement (niveau de preuve IV-1)

### Autres traitements:

- Lors de la cystectomie chez l'homme, la conservation de la coque prostatique n'est pas encore suffisamment évaluée : les séries publiées montrent un meilleur résultat sur le plan fonctionnel et un taux de récurrence plus important (niveau de preuve IV-I)
- Un curage extensif a été proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques (niveau de preuve III-2)
- La cystectomie par voie laparoscopique est en voie d'évaluation
- Traitements conservateurs :
  - l'association Radiothérapie et Chimiothérapie concomitante (niveau de preuve III-2) est une alternative à la chirurgie d'exérèse pour les patients inopérables ou en cas de choix du patient prévenu des résultats et des risques ; elle peut-être proposée si les critères suivants sont réunis :
    - RTUV complète
    - stade pT2
    - lésion unifocale de petite taille
    - absence d'hydronéphrose
    - absence de Cis
- La cystectomie partielle est mal évaluée (peu de publications récentes)
- La résection de tumeur vésicale seule ou associée à une chimiothérapie (niveau de preuve III-1) peut être envisagée lorsque les conditions suivantes sont réunies :
  - patients âgés à espérance de vie courte et ASA  $\geq 3$
  - tumeur unique de taille  $\leq 3$ cm,  $\leq$ pT2b, sans Cis à distance
  - absence de tumeur résiduelle sur une biopsie à 1 mois
- La radiothérapie externe n'est pas indiquée sauf à titre hémostatique et palliatif (mode hypo-fractionné).

Le traitement des tumeurs infiltrantes de vessie a fait l'objet du Rapport du Congrès 2002 de l'Association Française d'Urologie (1) ; les présentes recommandations sont une actualisation de celles publiées par le Comité de Cancérologie de l'AFU en novembre 2004 (2).

- La stadification T2 T3 N0 M0 est essentiellement clinique, car l'histologie de la résection est imprécise (minimum T2) et le scanner ne permet pas d'évaluer de manière fiable l'infiltration locale de la tumeur (T), ni l'invasion ganglionnaire (N). L'étude de GHONEIM (3) avait montré que près de 50% des staging pré-opératoires étaient erronés. D'où, la difficulté à comparer les séries de Radio Chimiothérapie Concomitante et les séries chirurgicales.
- La gravité des tumeurs infiltrantes de vessie implique une information claire du patient incluant les risques évolutifs de la maladie, la nature des traitements envisageables ainsi que les risques fonctionnels de la chirurgie notamment. Lors de cette information il est important de préciser que les tumeurs urothéliales diffusent par voie urinaire et qu'au cours de l'intervention il est possible de découvrir une extension qui modifiera l'intervention et la dérivation urinaire.

## 1. CYSTECTOMIE TOTALE (CT)

### a) Aspect carcinologique

La cystectomie totale est le traitement de référence des tumeurs infiltrantes de la vessie (1,4-10) (Niveau de preuve III-1).

Les survies globales et spécifiques à 5 ans pour les tumeurs  $\leq$  pT2b N0 varient de 53 à 89% et pour les tumeurs  $\geq$  pT3a N0 de 31 à 71%.

Plusieurs équipes ont déjà réalisé cette intervention par coelioscopie (11-13); dans l'attente de leur résultats, la recommandation est de réaliser cette chirurgie à «ouvert».

Une méta analyse récente a montré que la chimiothérapie néo adjuvante apportait une amélioration de la survie globale d'environ 5% (niveau de preuve II) Les poly-chimiothérapies incluant le cisplatine sont plus efficaces que le cisplatine utilisé en monothérapie.

La chimiothérapie adjuvante montre des résultats variables. Deux études randomisées suggèrent une amélioration de la survie pour les patients à haut risque (T3-T4) (14-21).

L'intervention de cystectomie débute par un curage ganglionnaire pelvien. Le curage standard consiste en l'ablation bilatérale des ganglions obturateurs iliaques externes, hypogastriques et iliaques communs. Pour certains, il doit s'agir d'un curage extensif (poursuivi jusqu'au-dessus de la bifurcation aortique), dans le but curatif de faire l'ablation des éventuels « dépôts cellulaires métastatiques », ainsi que dans un but de meilleure stadification (22) (niveau de preuve III-2)). Plusieurs études rétrospectives retrouvent une meilleure survie chez les patients ayant eu un curage extensif comparé à ceux qui ont eu un curage standard (23-26).

En cas de tumeur multifocale ou de Cis associé, un examen extemporané de la recoupe urétrale doit être réalisé avant réimplantation (niveau de preuve IV-2).

Chez l'homme, la cystectomie emporte la prostate et les vésicu-

les séminales. En cas d'envahissement de l'urètre prostatique, déterminé par des biopsies sus-montanales et ou lors d'un examen extemporané de la recoupe (27), une urétrectomie doit être réalisée, soit dans le même temps opératoire, soit secondairement.

Les facteurs de risques établis de la récurrence urétrale après cystectomie sont (28).

- la multifocalité
- la localisation cervicale
- la présence de Cis associé
- la localisation à l'urètre prostatique avec envahissement du stroma

Une récente revue de Skinner (29) (niveau de preuve IV-1) insiste sur la gravité de cette atteinte (survie moyenne de 28 mois à partir du diagnostic).

Cependant, dans une série plus homogène (30) (niveau de preuve IV-1), la récurrence urétrale après cystectomie reste un événement rare, et le dogme de l'urétrectomie systématique devra peut-être faire l'objet de nouvelles études.

Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus en totalité et l'urètre réalisant une pelvectomie antérieure. Cette attitude est remise en question en raison du faible risque de lésions génitales associées qu'il s'agisse de tumeurs primitives ou de survenue de tumeurs lors du suivi (31) (niveau de preuve IV-1).

#### **b) Remplacement vésical et dérivation des urines**

##### **1. Chez l'homme**

Une néo-vessie iléale à basse pression ou colique est le traitement standard, permettant le rétablissement de la continuité urinaire (4-9).

Une dérivation cutanée (Bricker ou poche continente) est réalisée dans deux situations :

- impossibilité anatomique (éventualité rare dont le patient aura été averti en préopératoire)
- envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou biopsie extemporanée positive de la recoupe urétrale, conduisant à une urétrectomie
- âgetrop avancé ou psychisme non adapté

Pour améliorer les résultats fonctionnels (continence et érection) plusieurs équipes ont réalisé des cystectomies préservant partiellement ou en totalité la prostate et les vésicules séminales (32-37).

Dans toutes les séries les résultats sont concordants et démontrent une amélioration significative de la continence et des érections (voire même la préservation de l'éjaculation en cas de respect de l'intégralité de la voie séminale et de la prostate). Cependant ces séries montrent également un risque supérieur de récurrence pelvienne notamment en cas de tumeur multifocale. Faute d'étude comparative randomisée, il n'est pas possible en 2007 de recommander cette attitude; l'indication idéale théorique est actuellement la tumeur unique, siégeant à distance du

col et du trigone, sans Cis et sans adénocarcinome prostatique associé.

##### **2. Chez la femme**

- le bricker et les poches continentes sont les dérivations externes les plus fréquemment réalisées ; l'information clairement délivrée en préopératoire est indispensable. Une consultation auprès d'un stoma-thérapeute est conseillée.
- la vessie de remplacement : celle-ci est possible et répond à des critères précis :

La conservation des 2/3 distaux de l'urètre peut être réalisée lorsque la tumeur n'envahit pas le col vésical et que l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif (38). A côté de ces critères carcinologiques impératifs, il est nécessaire de s'assurer de critères urodynamiques (pression urétrale maximale supérieure à 30/35 cm H<sub>2</sub>O en raison des pics de pression élevés persistants dans les réservoirs iléaux détubulés). Enfin une vessie de remplacement ne peut être proposée qu'à une patiente motivée et capable de s'auto sonder en raison du risque de rétention (37-40).

L'entérocystoplastie de remplacement chez la femme peut permettre une conservation de l'intégrité corporelle, une conservation de la fonction urinaire, et la préservation des rapports sexuels.

#### **2. ALTERNATIVES A LA CYSTECTOMIE TOTALE**

Les contre-indications de la cystectomie deviennent de plus en plus rares. Il persiste l'âge très avancé, un déficit des fonctions supérieures ou une co-morbidité très importante.

##### **a) Association Radiothérapie et Chimiothérapie concomitante (ARC)**

De nombreux schémas thérapeutiques faisant varier les produits utilisés et les modalités de la radiothérapie ont été publiés (référentiel SFRO 2007 sur les modalités techniques de la radiothérapie à paraître). L'ARC est plus efficace que la radiothérapie seule et peut être considérée comme une alternative à la chirurgie d'exérèse pour les patients demandeurs, refusant la cystectomie après une information pertinente ou inopérables pour des raisons médicales.

Les critères suivants sont recommandés (1,37,41,42) :

- vessie fonctionnelle
- RTUV complète (stade pT2)
- lésion unifocale de petite taille ( $\leq 3$ cm)
- absence d'hydronéphrose.
- absence de CIS (CI relative, facteur péjoratif de contrôle local)

En cas d'échec de l'ARC, une cystectomie de rattrapage doit être envisagée si les conditions la permettent (hormis le cas particulier de la résection endoscopique pour une récurrence de tumeur superficielle à faible risque). Cette cystectomie de rattrapage est une intervention difficile à morbidité et mortalité élevées. Se pose également le problème de la dérivation urinaire sur intestin irradié (1,43).

### **b) Cystectomie partielle**

Elle présente l'avantage de la conservation vésicale avec des résultats satisfaisants dans la littérature dans des indications bien précises (44-47). Le problème essentiel de la cystectomie partielle est le risque de récurrence. En fait très peu de patients relèvent de ces indications : tumeur bien circonscrite T2, située à plus de 2 cm du col sans Cis associé, idéalement sur la portion mobile de la vessie. Moins de 5% sur les plus importantes séries publiées ont été jugées comme une bonne indication de cystectomie partielle. Deux publications (44,48) récentes rapportent les résultats de la cystectomie partielle (niveau de preuve III-3). 49% des patients à 5 ans ne présente pas de récurrence, vessie en place. La survie actuarielle sans récurrence infiltrante à 5 ans est de 69%. La survie actuarielle sans récurrence superficielle ou infiltrante à 5 ans est de 39%. Les facteurs favorisant la récurrence sont le stade clinique, la présence de CIS.

### **c) Résection de tumeur vésicale seule**

Cette option ne doit être envisagée que pour des patients âgés, à espérance de vie courte et ASA  $\geq 3$  (45,1). La RTUV seule ne peut être envisagée que pour une tumeur unique  $\leq pT2b$  d'une taille  $\leq 3$ cm sans pTis à distance. Il faut s'assurer de l'absence de tumeur résiduelle par une RTUV itérative, emportant l'ensemble de la cicatrice (niveau de preuve III-1, IV-1,2,3)(47,49).

## **4. RADIOTHÉRAPIE EXTERNE**

Cette option peut être discutée dans les mêmes conditions que l'ARC (1,50,51). Elle n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie (niveau de preuve III-1, IV).

## **EXAMEN EXTEMPORANÉ ET PATHOLOGIE TUMORALE VÉSICALE**

Les références bibliographiques étant rares et le niveau de preuve faible, les recommandations seront nuancées et adaptées en fonction des possibilités de chaque équipe. Dans tous les cas il faut limiter l'usage de la biopsie extemporanée aux décisions cruciales en matière de réalisation ou non de la cystectomie et/ou du type de dérivation réalisée.

- Examen extemporané du curage : l'existence d'un envahissement ganglionnaire ne doit pas être considéré, à lui seul, comme une contre indication à la chirurgie radicale, ni au remplacement vésical (niveau de preuve III-2) (8,52). L'examen extemporané des adénopathies qui confirme un caractère massivement métastatique peut amener à une simplification du geste voire même peut faire renoncer à la cystectomie.
- Examen extemporané de la recoupe urétrale : la positivité de la recoupe urétrale per-opératoire examinée en extemporané contre-indique le remplacement vésical chez l'homme comme chez la femme (53,54). Cependant ces biopsies sont techniquement difficiles. La négativité des biopsies d'urètre réalisées en pré opératoire est prédictive de la négativité de l'extemporané sur la recoupe urétrale (4,54,55) (niveau de preuve III-2). Ceci peut permettre de diminuer le nombre de patients pour lesquels la décision de remplacement est liée à un examen per-opératoire délicat et au résultat toujours aléatoire.

- Examen extemporané des recoupes urétérales : l'examen extemporané des recoupes urétérales pose moins de problèmes pratiques que celui de l'urètre, il induit une exérèse au moins pour les premières recoupes moins mutilante. Elles peuvent être proposées en particulier dans certaines circonstances qui favorisent l'existence de lésions de carcinome in situ dans l'uretère : présence de cis dans la vessie, tumeur de localisation périméatique ou trigonale. Ces examens sont décriés dans la littérature surtout en raison de la faible morbidité liée à ces lésions de Cis laissées en place (56-58).

## **TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE A HAUT RISQUE DE PROGRESSION METASTATIQUE DE STADE T3 NX ou Tx-N1-2**

Le diagnostic de tumeur de vessie à haut risque de progression peut être fait soit en préopératoire, soit pendant la chirurgie soit enfin seulement sur l'examen histologique. Les indications chirurgicales, de chimiothérapie et éventuellement de radiothérapie sont fonction de l'extension de la maladie et du moment du staging: la cystectomie avec curage extensif ne garde de rôle central qu'en cas d'atteinte ganglionnaire exclusive; la chimiothérapie peut être proposée avant ou après la chirurgie ; la radiothérapie représente soit un complément de traitement local si la chirurgie n'a pas pu être complète soit un traitement local exclusif. Nous envisagerons donc d'une part la stadification de l'envahissement ganglionnaire lors du bilan pré opératoire ou de la cystectomie ou à l'analyse histologique du curage ganglionnaire, et d'autre part les indications et les modalités thérapeutiques.

### **1. DONNÉES EPIDÉMIOLOGIQUES**

L'incidence d'envahissement ganglionnaire dans le cancer infiltrant de la vessie va de 5% -20% dans les stades pT1 à 50%-60% pour les pT3-4 [30]. Dans une large étude rétrospective de 1054 cystectomies, elle était de 25 % [31], avec un impact sur la survie globale qui dépend du stade pathologique et du nombre de ganglions envahis, allant de 50% (pT1N1) à 26 % (pT3bN1-2) à 5 ans [3, 31].

### **2. DÉTECTION DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE**

La valeur prédictive de détection d'un envahissement ganglionnaire sur le scanner est d'environ 65% [12]. L'envahissement microscopique est responsable de faux négatifs en imagerie. A l'inverse, des faux positifs sont possibles notamment chez les patients âgés ayant un remplacement graisseux de certaines structures ganglionnaires[26]. Le rôle du PETscan est encore très incertain dans cette indication [8, 18, 29]) . Toutefois, l'utilisation de radioéléments autres que le glucose, tels que la choline ou l'acétate au carbone 11 paraît prometteur [28].

Il n'est pas certain que l'IRM offre un avantage par rapport au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie [37]. Peut-être l'utilisation de nano-particules supra-magnétiques lymphotropes, en conjonction avec l'IRM de haute résolution améliorera-t-elle la détection des adénopathies, comme cela a été décrit pour le ferumoxtan dans le cadre d'une étude prospective et comparative (résultat histologique du curage) sur une cohorte de 77 patients dont 20 avaient une tumeur infiltrant le muscle vésical [10].

### 3. INFLUENCE PRONOSTIQUE DE L'ENVAHISSEMENT DE LA SÉREUSE ET GANGLIONNAIRE

Le stade pathologique pT de la tumeur et le stade ganglionnaire N sont les principaux facteurs pronostiques. Dans une série de 1054 patients cystectomisés, la survie sans maladie à 5 ans des patients sans atteinte ganglionnaire était de 89% si la tumeur restait confinée à la vessie (T2) contre 50-62% si la tumeur s'étendait au delà (T3 ou T4); 24% des patients de cette série avaient une atteinte ganglionnaire et leur survie à 5 ans était de 35% [32](figure 1). Une autre étude rétrospective de 686 patients a rapporté une survie globale à 10 ans de 20,9% pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire, de 62% pour ceux ayant une tumeur limitée à la vessie (<pT3a) et de 40,8% pour ceux dont la tumeur s'étendait au delà [14]. Enfin, il a été rapporté que, parmi les patients ayant un envahissement ganglionnaire, ceux dont les adénopathies étaient de petite taille, peu nombreuses, et sans effraction capsulaire bénéficiaient le plus de l'exérèse chirurgicale de la maladie ganglionnaire avec maximum de bénéfice pour ceux ayant une tumeur T2 et moins de 5 ganglions envahis [25]

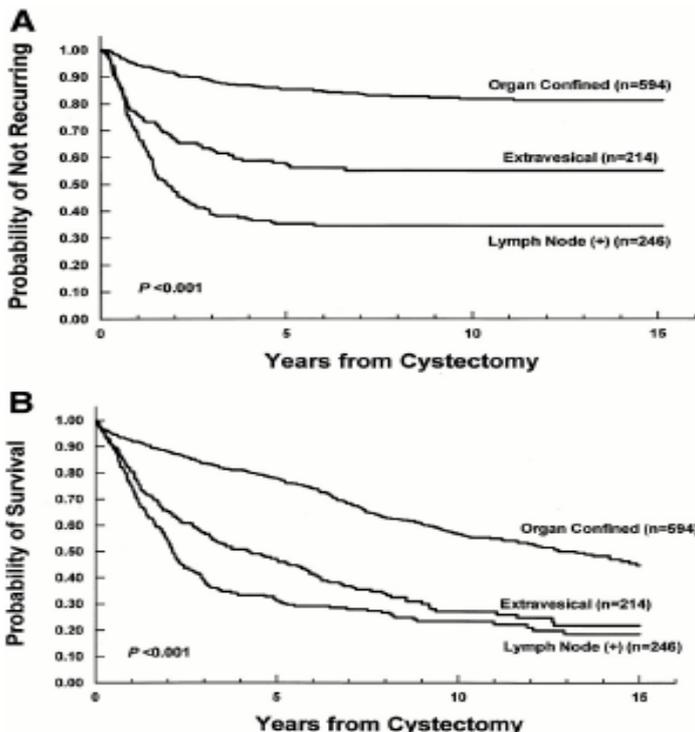


Figure 1 : survie après cystectomie en fonction de l'atteinte séreuse et ganglionnaire (série du Norris Center sur 1067 patients. (39)

### 4. PLACE DU CURAGE GANGLIONNAIRE

Le curage ganglionnaire ilio-pelvien est inclus dans la procédure chirurgicale standard de la cystectomie radicale pour cancer. Néanmoins une enquête récente de la SEER relève qu'il n'est réalisé que pour 40% des patients [20]. Dans la procédure standard, le curage retire les ganglions pelviens, en débutant à la bifurcation des vaisseaux iliaques communs, et s'étend aux ganglions iliaques externes, hypogastriques et obturateurs.

Le curage étendu commence à la bifurcation aortique et retire les ganglions iliaques communs et externes, hypogastriques, obturateurs et pré-sacrés. Dans cette procédure, il est recommandé de retirer au moins 20 ganglions [27]. La méthode de soumission de la pièce chirurgicale à l'anatomo-pathologiste est un facteur de variabilité du nombre de ganglions du curage. Le curage standard ramène une moyenne de 2,4 ganglions si la dissection est effectuée « en bloc » contre 8,5 si la dissection est effectuée ganglion par ganglion et le curage étendu une moyenne de 22,6 ganglions contre 36 [6].

La densité ganglionnaire et l'étendu anatomique du curage sont des notions récentes: la densité ganglionnaire est définie comme le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions total du curage. De nombreuses études rétrospectives ont montré que la densité ganglionnaire avait un impact pronostic sur la survie (de 43% à 17% à 10 ans selon que la densité ganglionnaire est inférieure ou supérieure à 20%) [31].

De la même manière, le nombre de ganglions du curage apparaît aussi comme un facteur pronostic dans la même série avec survie à 10 ans de 25% contre 36% selon que le curage comportait moins ou plus de 15 ganglions. Skinner recommande actuellement un prélèvement séparé sur les zones du curage (12 au total) ; une étude comparative a montré que le nombre de ganglions prélevés était significativement augmenté. De nombreuses études rétrospectives ont confirmées ces données, en particulier pour ce qui concerne la nécessité d'étendre le curage aux zones hypogastriques, et iliaques internes [6, 17, 21, 27]. Les limites et les critères de qualité du curage sont maintenant bien établis [22].

### 5. PLACE DE LA CYSTECTOMIE

Lorsque le diagnostic d'envahissement ganglionnaire est évident soit au scanner en montrant des adénopathies lombo-aortiques ou plus à distances, le consensus actuel est de discuter une chimiothérapie immédiate avant d'envisager un geste local palliatif. Il semble toutefois que le contrôle local associé à une chimiothérapie péri-opératoire améliore la survie qu'il s'agisse d'un contrôle par association de résection endoscopique suivi d'un traitement conservateur (chimio-radiothérapie) ou par cystectomie [11, 16]. Il n'y a malheureusement aucune donnée dans la littérature qui justifie un traitement en particulier.

Dans une série de 84 patients ayant un cancer de la vessie N2-3 traités chirurgicalement par cystectomie et curage étendu, 20 (24%) ont été des survivants à long terme avec le stade local comme principal facteur pronostic [16]. A ce stade, il semble logique de réserver la cystectomie aux patients qui répondent à la chimiothérapie et à ceux dont le pronostic est aggravé par une obstruction du haut appareil ou bien par un syndrome tumoral pelvien (hématurie, douleur, altération de la capacité). La cyst-

tectomie dans ce cas présente une morbidité et une mortalité conséquente et le rapport bénéfice risque doit être discuté [38].

Pour ce qui concerne le choix de la dérivation urinaire, le consensus est de réaliser une dérivation simple et efficace, facile à appareiller comme l'uretero-ileostomie de Bricker. Cependant lorsque les conditions anatomiques le permettent, et que le risque de récurrence locale est faible (absence de CIS diffus, recoupe urétrale saine, curage macroscopiquement complet), l'entéroplastie semble donner de bons résultats fonctionnels avec un risque de complication locale acceptable. Dans une étude rétrospective de 61 patients N1 ou N2 ayant eu un remplacement vésical, seulement 11% ont présenté une récurrence locorégionale, dont la moitié au contact de la néo vessie [23]. Il ne semble donc pas y avoir de contre-indication à l'entérocystoplastie chez des patients N+ sélectionnés pour lesquels on retient l'option du traitement chirurgical local.

## 6. PLACE DE LA CHIMIOThÉRAPIE PÉRI-OPÉRATOIRE

Il est généralement admis qu'une chimiothérapie doit être efficace dans la maladie métastatique mesurable pour avoir un impact sur la survie des patients traités en situation non métastatique de façon péri-opératoire. Les combinaisons de la chimiothérapie à base de cisplatine ont une efficacité démontrée en essais phase III dans le cancer urothélial. Le **tableau 2** compare les taux de réponses dans le cancer urothélial à ceux obtenus dans les cancers du sein et du colon, deux maladies dans lesquelles la chimiothérapie péri-opératoire est couramment utilisée (**tableau 1**).

Une autre question est celle de la faisabilité du traitement. Ceci est particulièrement vrai pour le cancer urothélial où l'âge

médian est de 65 ans, les co-morbidités liées à l'intoxication tabagique sont fréquentes et la localisation anatomique de la tumeur peut entraîner par elle-même une altération de la fonction rénale alors que les protocoles de chimiothérapie habituels sont toxiques, à base de cisplatine. Toutefois, même pour le protocole M-VAC qui est le plus toxique, la toxicité rapportée en situation néoadjuvante est nettement moindre qu'en situation métastatique avec taux d'aplasie fébrile et de mucite passant de 15-25% à 4-10%, sans décès liés à la chimiothérapie, avec une administration de plus de 80% de la dose planifiée [13].

Il y a deux façons d'administrer la chimiothérapie péri-opératoire, soit avant soit après le traitement local, qui est de façon habituelle la chirurgie mais peut être la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie dans les traitements conservateurs.

Les arguments en faveur de la première option, néoadjuvante, sont la plus grande facilité d'administration et, dans le cas du cancer de la vessie, la possibilité d'évaluer la réponse à la chimiothérapie, en particulier dans le cadre d'une stratégie de conservation. Les arguments en faveur de la seconde option, adjuvante sont la réalisation immédiate de la cystectomie qui n'est donc pas retardée, et la possibilité de sélectionner les patients les plus à risque de récurrence sur des critères anatomopathologiques.

### a) Chimiothérapie néoadjuvante

Le **tableau 3** montre quelles sont les études randomisées de traitement néoadjuvant et leurs résultats. Deux méta-analyses de ces essais randomisés de chimiothérapie néoadjuvante ont montré un avantage de survie de l'ordre de 5% à 5 ans en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, cet avantage est limité aux études ayant utilisé une chimiothérapie à base de

**Tableau 1. Taux de réponse de la chimiothérapie dans les cancers du sein, de la vessie et du colon (40)**

Stades Metastatiques	Sein	Vessie	Colon
Taux de Réponse	40-60%	40-60%	20-25%
Taux de réponse complètes	5%	10-20%	Rare
Réduction de mortalité par chimio périopératoire	15-25%	25-30%	

**Tableau 2. Principaux essais néoadjuvants (2).**

Series	Chimio	Nb Pts	Tt local	Avantage
Shearer	MTX	376	RT Cyst	Non
Wallace	Cisplat	225	RT	Non
Martinez-Pineiro	Cisplat	121	Cyst	Non
Nordic 2	MTX CisP	317	Cyst	Non
Vitale	Cis/FU/Rx	104	Cyst	Non
Shiple	CMV	121	Cispl+ Rx	Non
Pellegrini	M-VEC	171	Cyst	Non
Malmstom	doxo CisP	325	Rx Cyst	Non
Hall	CMV	975	Rx or Cyst	Oui
Grossman	M -VAC	317	Cyst	Oui

Tableau 3 : Essais randomisés de chimiothérapie adjuvante (1)

Series	Chimio	Avantage	Pts	Puissance
Richards	FU/Dox	Non	129	15%
Freiha	CMV	Non	55	10%
Studer	Cisplat	Non	77	10%
Stockle	M-VEC	Oui	49	10%
Skinner	CAP	Oui	91	12%

cisplatine [2] [36]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une chimiothérapie par M-VAC avec une médiane de survie de 46 mois pour les patients du bras cystectomie seule contre 77 mois dans le bras chimiothérapie par M-VAC + cystectomie ( $p=0,06$ ).

Dans les deux bras, l'amélioration de la survie était liée à la disparition de tout élément tumoral sur la pièce de cystectomie. Il y avait significativement plus de patients dans cette situation dans le bras chimiothérapie (38 percent vs. 15 percent,  $P<0,001$ ) [13].

#### b) Chimiothérapie adjuvante

La méta-analyse de ces essais a été gênée par le petit nombre de patients et le peu de puissance de chacun des essais, laissant une marge d'erreur trop importante pour tirer une conclusion sur le rôle bénéfique ou non d'une chimiothérapie adjuvante [1]. C'est pourquoi au moins deux essais randomisés multicentriques de chimiothérapie adjuvante après cystectomie sont actuellement en cours, l'un européen, sélectionnant les patients avec atteinte de la séreuse et/ou atteinte ganglionnaire, l'autre américain, sélectionnant les patients avec des critères biologiques défavorables, tels la surexpression de la protéine P53.

Dans la pratique actuelle, l'indication du traitement adjuvant peut être guidée par le calcul du risque de progression métastatique évalué selon les nomogrammes actuellement disponibles. Ces outils sont validés et sont d'utilisation simple [7].

### 7. NATURE DE LA CHIMIOThÉRAPIE

Seuls les protocoles M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) sous sa forme classique [34] et un protocole similaire, le CMV, combinaison de cisplatine, methotrexate et vinblastine sont validés dans les essais randomisés néo-adjuvants [24]. Dans le cancer urothélial métastatique, la combinaison gemcitabine cisplatine a été prouvée peu différente en terme de taux de réponses et de survie à la combinaison M-VAC [35]. En revanche, la combinaison de docetaxel et de cisplatine a été prouvée inférieure au M-VAC [4].

De même, le carboplatine ne peut remplacer le cisplatine qu'au prix d'une diminution du taux de réponses et de la survie [5]. Enfin, dans les essais d'intensification relative de la chimiothérapie des cancers urothéliaux, ni le M-VAC intensifié et le triplet gemcitabine cisplatine paclitaxel qui permettent d'augmenter le taux de réponses ne permettent pas d'augmenter la survie de façon significative [33].

### 8. TRAITEMENTS LOCAUX AUTRES QUE LA CHIRURGIE APRES CHIMIOThÉRAPIE NEO-ADJUVANTE

Le traitement local de référence est la chirurgie. Toutefois, la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie après résection endoscopique totale élargie à l'ensemble de la paroi vésicales sont des alternatives possibles. Il n'y a pas d'essai comparatif entre les 2 modalités de traitement local. Aucun essai phase II de traitement conservateur n'a montré des taux de survie supérieurs à ceux de la cystectomie [9, 15, 19].

### 9. CONCLUSION

Environ 25% of patients des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie infiltrant ont un envahissement ganglionnaire, la plupart du temps microscopique. Pour les patients qui ont un envahissement important, visible sur l'imagerie, la chimiothérapie immédiate peut produire une réduction du volume tumoral, rendant possible la chirurgie d'exérèse complète. Un petit nombre de patients peuvent avoir une survie prolongée, malgré l'envahissement ganglionnaire.

#### RECOMMANDATIONS

En pratique :

- **A. soit le diagnostic d'envahissement ganglionnaire et/ou d'atteinte de la graisse est obtenu par l'imagerie** dans le cadre du bilan d'extension: la chimiothérapie néo-adjuvante par une combinaison de drogues comportant du cisplatine suivie de réévaluation (par imagerie et éventuellement cystoscopie) peut être recommandée (niveau de preuve II). La chirurgie large à visée curatrice (cystectomie + curage) peut être proposée aux patients répondeurs (niveau de preuve III). Il n'y a pas de contre-indication à l'entérocystoplastie du fait de l'envahissement ganglionnaire (niveau de preuve IV). Chez les patients répondeurs, une autre option est une radio-chimiothérapie concomitante. La chirurgie palliative est limitée à la cystectomie de nécessité du fait des symptômes notamment de l'hématurie (niveau de preuve IV).
- **B. soit le diagnostic est per-opératoire** : la discussion porte sur l'indication du traitement chirurgical maximal (cystectomie et curage), ou bien de traitement néo adjuvant éventuellement suivi d'un traitement local. L'importance de l'envahissement ganglionnaire et/ou de l'extension loco-régionale de la tumeur de la vessie peut guider les choix thérapeutiques. Si l'exérèse complète de la maladie tumorale est à priori réalisable, elle peut être proposée (niveau de preuve IV).

- **C. soit le diagnostic d'atteinte ganglionnaire et /ou de la graisse est post-opératoire**, sur la pièce de cystectomie curage : la discussion porte alors sur l'indication de la chimiothérapie adjuvante, qui, en l'absence de preuve de niveau II peut être guidée par les nomogrammes permettant de prédire le risque de récurrence (7) et les comorbidités du patient permettant d'apprécier le risque lié à la chimiothérapie (niveau de preuve III).
- **D. De toute façon, dans l'hypothèse où une indication de chimiothérapie est retenue et en dehors d'une situation d'essai thérapeutique**, il est recommandé de s'en tenir aux seuls protocoles validés, c'est à dire soit la combinaison de doxorubicine, vinblastine, methotrexate et cisplatine, éventuellement sous sa forme accélérée, permettant un traitement plus court, ou l'association gemcitabine cisplatine (niveau de preuve II). Il est recommandé d'effectuer une dérivation urinaire s'il y a une insuffisance rénale par obstruction, de façon à permettre l'administration de cisplatine (niveau de preuve III).

## PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESSIE M+

### CE QU'IL FAUT RETENIR

- Chimiothérapie systémique selon les protocoles validés cités ci-dessous (niveau de preuve II)
- Autres traitements:
  - en cas d'échec d'une chimiothérapie de première ligne, une chimiothérapie de seconde ligne utilisant des drogues de mécanisme d'action différent doit être considérée si l'état général du patient le permet (niveau de preuve III-2)
  - la chirurgie des métastases peut être envisagée après réponse partielle ou stabilisation de longue durée sous chimiothérapie (niveau de preuve IV). La chirurgie radicale de la vessie peut être envisagée dans des cas exceptionnels après contrôle de longue durée des métastases (niveau de preuve IV)
  - la radiothérapie des métastases est recommandée à visée symptomatique, notamment antalgique au niveau osseux (niveau de preuve IV).

Environ 50% des patients ayant un cancer de la vessie de stade au moins T3 N0 développent des métastases à distance en moins de 5 ans. Le traitement des métastases repose sur la chimiothérapie. Les chimiothérapies de référence permettent une survie de l'ordre de 12 à 14 mois de médiane. Il n'y a pas eu de progrès à cet égard dans les 10 dernières années. Les facteurs pronostiques prédictifs de survie prolongée sont l'état général et les sites ou la multiplicité des sites métastatiques, les sites ganglion-

naires même à distance étant moins graves que les métastases viscérales (Niveau de preuve III-1) [1, 2].

### 1. La chimiothérapie.

**Il est recommandé de pratiquer une chimiothérapie pour une tumeur de vessie M+ (niveau de preuve III-1).**

**1 POUR LES PATIENTS EN BON ÉTAT GÉNÉRAL**, dont la fonction rénale est normale (clearance de la créatinine supérieure à 60 ml/mn), il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapie validés, c'est à dire :

- protocole M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) le plus souvent utilisé sous sa forme accélérée (niveau de preuve II)[3].
- protocole gemcitabine-cisplatine [4](niveau de preuve III-2)

Il est recommandé d'effectuer une dérivation urinaire si elle est nécessaire pour l'administration de cisplatine.

En effet, les chimiothérapies sans cisplatine n'ont jamais démontré une efficacité équivalente [5].

Même si l'on utilise du cisplatine, seules les 2 combinaisons citées précédemment ont démontré une quasi-équivalence alors que l'association d'un taxane au cisplatine ne permet pas le même taux de réponses ni la même survie [6].

De même, une chimiothérapie plus ambitieuse, notamment le triplet associant le cisplatine, gemcitabine et paclitaxel, a permis une petite augmentation du taux de réponse passant de 46% à 57% mais avec une augmentation de la toxicité hématologique (neutropénie de grade 3-4 passant de 12% à 37%) et sans avantage en terme de survie globale [7].

**2 POUR LES PATIENTS EN MAUVAIS ÉTAT GÉNÉRAL** ou dont la fonction rénale ne permet pas l'administration de cisplatine dits « unfit » dans la littérature, les chimiothérapies à base d'un autre sel de platine soit le carboplatine soit l'oxaliplatine peuvent être utilisées [8-11].

*Dans tous les cas*, il est recommandé de faire une évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie en mesurant une ou des lésions cibles au début de la chimiothérapie et en faisant un examen comparatif après 2 mois d'administration de cette chimiothérapie. Il n'est pas recommandé de poursuivre la chimiothérapie si une progression tumorale est documentée par l'imagerie comparative[12](niveau de preuve III-1).

**3 EN CAS D'ÉCHEC D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE** de première ligne, il peut être recommandé de faire une chimiothérapie de seconde ligne utilisant des drogues de mécanisme d'action différent, si l'état général du patient le permet (niveau de preuve III-2). Il n'y a pour le moment pas d'attitude de référence, toutefois des chimiothérapies différentes de celle utilisée en première ligne ont permis des taux de réponse non négligeables qui pourraient se traduire par une amélioration de la qualité de vie et/ou de la durée de vie.

La gemcitabine et les taxanes sont les plus fréquemment utilisés dans cette situation [13-15].

Toutefois, d'autres combinaisons de chimiothérapies conventionnelles ou de nouvelles drogues sont à l'étude [16-20].

Enfin, les modificateurs du comportement biologiques, en particulier ceux qui agiraient sur l'hyperexpression des récepteurs EGR R ou erbB2 ainsi que les anti -angiogéniques sont également à l'étude (niveau de preuve III-1) [21,22].

## 2. Chirurgie des métastases après chimiothérapie

La chirurgie des métastases peut être recommandée après réponse partielle ou stabilisation de longue durée sous chimiothérapie (niveau de preuve IV). Il est recommandé de s'assurer de l'absence d'apparition de métastases à d'autres niveaux que ceux déjà connus avant de la réaliser. La chirurgie du site primitif peut exceptionnellement être recommandée si une rémission complète des métastases, de durée suffisante, a été documentée (niveau de preuve IV) (23). La chirurgie radicale de la vessie peut être recommandée dans des cas exceptionnels après contrôle de longue durée des métastases (24).

## 3. Radiothérapie des métastases

La radiothérapie des métastases est recommandée à visée symptomatique, notamment antalgique au niveau osseux (niveau de preuve IV) (25).

### Conclusion

Pour les stades N+ et/ou M+ environ 25% des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie infiltrant ont un envahissement ganglionnaire la plupart du temps microscopique au moment du diagnostic de la tumeur infiltrante. Pour les patients qui ont un envahissement important, visible sur l'imagerie, la chimiothérapie immédiate peut produire une réduction du volume tumoral, rendant possible la chirurgie d'exérèse complète. Un petit nombre de patients peuvent avoir une survie prolongée, malgré l'envahissement ganglionnaire. Les métastases de cancer de la vessie sont fréquentes après chirurgie pour tumeur infiltrante avancée. Leur traitement repose sur la chimiothérapie.

# TRAITEMENT DES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE

## CE QU'IL FAUT RETENIR

### 1 Tumeurs urothéliales localisées de la voie excrétrice supérieure:

#### Traitement recommandé:

- Néphro-urétérectomie (NUT) avec excision d'une collerette vésicale péri-méatique par voie chirurgicale à ciel ouvert (niveau de preuve III-3)

#### Autres traitements:

- La NUT par voie laparoscopique reste une technique en voie d'évaluation (niveau de preuve IV-1)
- Le traitement conservateur, chirurgical ou endoscopique

peut-être envisagé dans les tumeurs de faible stade et grade (niveau de preuve III-3). Cette alternative est d'autant plus pertinente que le patient est à risque d'insuffisance rénale terminale après NUT (niveau de preuve IV-2)

- L'instillation de BCG ou de mitomycine C dans la voie excrétrice en traitement adjuvant après traitement conservateur ou en traitement d'un carcinome in situ semble donner des résultats proches de ceux observés dans le traitement des tumeurs de vessie (niveau de preuve III-3)

### 2 Tumeurs urothéliales localement avancées et/ou métastatiques de la voie excrétrice supérieure:

#### Traitement recommandé:

- Réduction tumorale chirurgicale quand elle est faisable associée à un traitement adjuvant radiothérapie et/ou chimiothérapie (niveau de preuve IV-1)
- La chimiothérapie permet d'obtenir un taux de rémission pouvant aller jusqu'à 50% avec cependant une survie qui reste modestement influencée (niveau de preuve II)

#### Autres traitements:

- Il n'y a pas d'arguments qui montre un bénéfice de l'exérèse chirurgicale isolée, même à titre palliatif (niveau de preuve IV-1)

## 1. TUMEURS CLINIQUEMENT LOCALISÉES

*Le texte complet des recommandations pour la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la voie excrétrice supérieure localisées a été publié dans Progrès en Urologie 2003; 13(4):555-9.*

- Le traitement de référence des tumeurs urothéliales localisées de la voie excrétrice supérieure (TVES) est la néphro-urétérectomie (NUT) avec excision d'une collerette vésicale péri-méatique (niveau de preuve III-3) [1, 2].
- Le curage ganglionnaire associé n'a pas fait la preuve de son intérêt thérapeutique. Il a été proposé pour avoir la meilleure stadification de la maladie. (niveau de preuve IV-1) [3].
- La voie d'abord de référence reste la chirurgie à ciel ouvert.
- La NUT par voie laparoscopique n'a pas fait la preuve définitive de son innocuité. De nombreuses études d'un niveau de preuve faible vont cependant toutes dans le sens de résultats oncologiques similaires alors que la voie laparoscopique serait supérieure sur le plan fonctionnel (niveau de preuve IV-1) [55 ; 59 ; 61-62]. Dans les stades et grades élevés quelques publications de dissémination rétropéritonéale et sur le trajet du trocard ont été publiés (niveau de preuve IV-1) [56-60].
- Le traitement chirurgical (endoscopique ou non) conservateur des TVES localisées peut-être envisagé dans les tumeurs de faible stade et grade (niveau de preuve III-3) [4-34, 55].
  - Elle implique une motivation d'un patient informé, une expérience de l'urologue et un matériel adapté ainsi qu'une surveillance plus contraignante (niveau de preuve IV-2).

- Cette alternative est d'autant plus pertinente que le patient est à risque d'insuffisance rénale terminale après NUT (niveau de preuve IV-2)
- Un abord coelioscopique peut-être proposé dans les tumeurs du bas uretère avec réimplantation urétérovésicale dans le même temps opératoire (niveau de preuve IV-1) [56].

- L'instillation de BCG ou de mitomycine C dans la voie excrétrice, par néphrostomie per-cutanée ou par l'intermédiaire d'une sonde JJ, en traitement adjuvant après traitement conservateur d'une TVES ou en traitement d'un carcinome in situ est faisable et donne à court terme des résultats proches de ceux observés dans le traitement des tumeurs de vessie (niveau de preuve III-3) [35-53]. Les premiers résultats à long terme avec le BCG sont peu satisfaisants (niveau de preuve III-3) [44].

## 2. TUMEURS LOCALEMENT AVANCÉES ET/OU MÉTASTATIQUES

- Il faut en préliminaire signaler la faible nombre de publications sur ce sujet. Ces dernières correspondent surtout à des niveaux de preuve faible. En pratique, l'essentiel de la prise en charge est calqué sur celle des tumeurs urothéliales de vessie.
- Il n'y a pas d'arguments qui montre un bénéfice de l'exérèse chirurgicale isolée, même à titre palliatif (niveau de preuve IV-1) [13, 67].
- La radiothérapie adjuvante pourrait améliorer le contrôle local de la maladie sans influencer la survenue de métastases et la survie (niveau de preuve IV-1) [63-66].
- La chimiothérapie, souvent dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant, permet d'obtenir un taux de rémission pouvant aller jusqu'à 50% avec cependant une survie qui reste modestement influencée (niveau de preuve II) [69].
  - Le traitement par MVAC a permis d'obtenir des résultats comparables à ceux des tumeurs urothéliales de vessie avec une toxicité significative [67]. La NUT préalable est un facteur limitant les doses de chimiothérapie à base de platine.
  - Une association de carboplatine et de paclitaxel a permis d'obtenir des résultats similaires au MVAC avec moins d'effets indésirables [68].
  - L'association oxaliplatine-gemcitabine a donné des résultats prometteurs dans une étude de phase II [70].

## REFERENCES

### CLASSIFICATION

1. AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. Springer 2002.
2. Wittekind et al TNM classification UICC 2005. Spinger Verlab Eds.

### DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS UROTHELIALES

1. COOKSON MS, HERR HW, ZHANG ZF, SOLOWAY S, SOGANI P, FAIR W. The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J. Urol.* 1997; 158: 62-67.
2. MANSSON A, ANDERSON H, COLLEEN S. Time lag to diagnosis of bladder cancer : influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993; 27 : 363-365.
3. GATTEGNO B, CHOPIN D. Rapport 2001 de l'Association Française d'Urologie. *Prog. Urol.* 2001; 11(5): 993-1019.
4. CUMMINGS KB, BARONE JG, WARD WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.* 1992; 19: 455-465.
5. ZINCKE H, UTZ DC, FARROW GM. Review of Mayo Clinic with carcinoma in situ. *Urology* 1985; 26(4): 39-46.
6. WITJES JA. Bladder carcinoma in situ in 2003 : State of the art. *Eur. Urol.* 2004; 45(2): 142-146.
7. MOHR DN, OFFORD KP, OWEN RA, MELTON LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 256(2): 224-229.
8. MAYFIELD MP, WHELAN P. Bladder tumors detected on screening : results at 7 years. *Br. J. Urol.* 1998; 82(6): 825-828.
9. DONNAT SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30(4): 765-776.
10. ZHANG Z, SARKIS A, CORDON-CARDO C, DALBANI D, MELAMED J, APRIKIAN A, POLLACK D, SHEINFELD J, HERR H, FAIR W. Tobacco smoking, occupation and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994; 3: 19-24.
11. VINEIS P, SIMONATO L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation : a systematic approach. *Arch. Environ Health* 1991; 46: 6-15.
12. BERGERET A, NORMAND J. Chemical induced cancers. *Rev. Prat.* 2000; 50: 391-395.
13. HEMSTREET GP, YIN S, MA Z, BONNER RB, Bi W, RAO JY, ZANG M, ZHENG Q, BANE B, ASAL N, LI G, FENG, HURST RE, WANG W. Biomarker risk assesement and bladder cancer detection in a cohort exposed to benzidine. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93(6): 427-436.
14. AUDUREAU E, KARMALY M, DAIGURANDE C, PARIS C, EVREUX E, THIELLY P, PFISTER C; Cancer de vessie et origine professionnelle: une analyse descriptive en Haute-Normandie en 2003. *Prog. Urol.* 2007; 17(2): 213-218.
15. DROLLER MJ. Markers in bladder cancer - issues to consider. *J. Urol.* 1998; 160(6): 2009-2010.
16. LOKESHWAR VB, SOLOWAY MS. Current bladder tumor tests : does their projected utility fulfill clinical necessity ? *J. Urol.* 2001; 165(4): 1067-1077.
17. JICHLINSKI P. New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2003; 13(5): 351-355.
18. SIMON MA, LOKESHWAR VB, SOLOWAY MS. Review : Current bladder cancer tests : unnecessary or beneficial? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003; 47(2): 91-107.
19. BROWN FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening ? *Urol. Clin. N. Am.* 2000; 275(1): 25-37.
20. PFISTER C, CHAUTARD D, DEVONEC M, PERRIN P, CHOPIN D, RISCHMANN P, BOUCHOT O, BEURTON D, COULANGE C, RAMBEAUD JJ. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology : results of a french multicentric study. *J. Urol.* 2003; 169(3): 921-924.
21. TOMA MI, FRIEDRICH MG, HAUTMANN SH, JAKEL KT, ERBERS-DOBLER A, HELLSTERN A, HULAND H. Comparison of the Immunocyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J. Urol.* 2004; 22(2): 145-149.

22. LOKESHWAR VB, HABUCHI T, GROSSMAN HB, MURPHY WM, HAUTMANN SH, HEMSTREET GP 3rd, BONO AV, GETZENBERG RH, GOEBELL P, SCHMITZ-DRAGER BJ, SCHALKEN JA, FRADET Y, MARBERGER M, MESSING E, DROLLER MJ: Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005; 66: 35-63.
23. RO JY, STAERKEL GA, AYALA AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):435-53.
24. BASTACKY S, IBRAHIM S, WILCZYNSKI SP, MURPHY WM. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer.* 1999;87(3):118-28.
25. JUNKER K, FRITSCH T, HARTMANN A, SCHULZE W, SCHUBERT J. Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer. *Cytogenet Genom Res* 2006;114(3-4):279-83.
26. VAN RHIJN BW, SMIT M, van GEENEN D, WIJNMAALEN A, KIRKELS WJ, VAN DER KWAST TH, KUENEN-BOUMEESTER V, ZWARTHOF EC. Surveillance with microsatellite analysis of urine in bladder cancer patients treated by radiotherapy. *Eur Urol.* 2003;43(4):369-73.
27. PIATON E, DANIEL L, VERRIELE V, DALIFARD I, ZIMMERMANN U, RENAUDIN K, GOBET F, CARATERO A, DESVAUX D, POUILLE Y, SEIGNEURIN D. Improved detection of urothelial carcinomas with fluorescence immunocytochemistry (uCy+ assay) and urinary cytology: results of a French Prospective Multicenter Study. *Lab Invest.* 2003;83(6):845-52.
28. FRIEDRICH MG, HELLSTERN A, TOMA MI, HAMMERER P, HULAND H. Are false-positive urine markers for the detection of bladder carcinoma really wrong or do they predict tumor recurrence? *Eur Urol.* 2003;43(2):146-50; discussion 150-1.
29. BROWN FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening ? *Urol. Clin. N. Am.* 2000; 275(1): 25-37.
30. GOESSL C, KNISPEL HH, MILLER K, MAGNUSSON A. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer ? *J Urol* 1997, 157 : 480-1.
31. SCHREYER HH, UGGOWITZER MM, RUPPERT-KOHLMAYR A. Helical CT of the urinary organs. *Eur Radiol,* 2002, 12 : 575-91
32. KEMPER J, ADAM G, NOLTE-ERNSTING C. Moderne diagnostic assessment of the upper urinary tract using multislice CT urography. *ROFO,* 2006 ; 178 : 1086-84
33. NOLTE-ERNSTING C, COWAN N. Understanding multislice CTurography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol.* 2006 ; 16 : 2670-86
34. DALLA PALMA L, MORRA A, GROTTO M. CT Urography. *Radiol Med* 2005 ; 110 : 170-8
35. TSILI A. C, ELFREDMIDIS S. C, KALEF-EZRA J, GLANNAKIS D, ALAMAMOS Y, SOFIKITIS N, TSAMPOULAS C. Multi-Detector row CT urography on a 16-row CT
36. DATTA SN, ALLEN GM, EVANS R, VAUGHTON KC, LUCAS MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria a revue over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002 ; 84 : 203-5
37. HERRANZ-AMO F, DIEZ-CORDERO JM, VERDU-TARTAJO F, BUENO-CHOMON G, LEAL-HERNANDEZ A, BIELSA-CARRILLO A. Need for intravenous urography inpatients with rimary transitional carcinoma of the bladder ? *Eur Urol,* 1999, 36 : 221-24
38. SPEELMAN HR, KESSELS AG, BONGAERTS AH, DELAERE KP, DE KORTE PJ, VAN ENGELSHOM VH. Haematuria : intravenous urography, ultrasound or both ? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr,* 1996, 165 : 424-28
39. SPEELMANN HR, ASLAKSEN A, HALVORSEN OJ, GÖTHLIN JH. Detection of renal and renal pelvic tumours with urography and ultrasonography. *Eur Radiol* 1990 ; 11 : 54-8
40. MONZON JA, FERNANDEZ GOMEZ JM, RODRIGUEZ GJ, RODRIGUEZ FO, MARTINEZ JJ, REGADERA SEJAS J. Utility of computerized tomography in determining the extent of inferior bladder tumors : our experience. *Arch Esp Urol,* 2003, 56 : 133-38
41. PAIK ML, SCOLIERI MJ, BROWN SL, SPIRNAK JP, RESNICK MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder before radical cystectomy. *J Urol,* 2000, 163 : 1693-96
42. VINNICOMBE SJ, NORMAN AR, NICOLSON V, HUSBAND JE. Normal pelvic lymph nodes : evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology,* 1995, 194 : 349-355
43. WOLFF SJ, CHER M, DALLA'ERA M, PRESTI JC. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol,* 1995, 153 : 993-999.
44. BUSZELLO H, MULLER-MATTHEIS V, ACKERMANN R. Value of computerized tomography in detection of lymph node metastasis bladder cancer. *Urologe ,* 1994, 33 : 243-46
45. EAU guidelines on bladder cancer. 2007.
46. GATTEGNO B, CHOPIN D. Tumeurs Superficielles de la Vessie. Rapport 2001 de l'Association Française d'Urologie. *Prog. Urol.* 2001; 11(5): 1021-1030.
47. Recommandations 2004 du CCAFU : tumeurs urothéliales. *Prog. Urol.* 2004; 14(4 supplément n°1) : 961-964.
48. SYLVESTER R, VAN DER MEEIJDEN AP, OOSTERLINK W, WITJES JA, BOUFFIOUX C, DENIS L, NEWLING DW, KURTH K. 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(3) : 466-477.
49. PARMAR, M.K.B., FREEDMAN, L.S., HARGREAVE, T.B., and TOLLEY, D.A. Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder cancer (Urological Cancer working Party). *J. Urol.,* 142: 284-288, 1989.
50. READING, J., HALL, R.R., and PARMAR, M.K.B. The application of a prognostic factor analysis for Ta-T1 bladder cancer in routine urological practise. *Br. J. Urol.,* 81: 692-698, 1998.
51. SCHMIDBAUER J, WITJES F, SCHMELLER N, DONAT R, SUSANI M, MARBERGER M. Hexvix PCB301/01 Study. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J. Urol.* 2004;171(1):135-8
52. JOCHAM D, WITJES F, WAGNER S, ZEYEMAKER B, VAN MOORSE-LAR J, GRIMM MO, MUSCHTER R, POPKEN G, KÖNIG F, KNÜCHEL R, KURTH KH. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J. Urol.* 2005; 174(3): 862-6.
53. ZERBIB M, BOUCHOT O. Les Traitements des Tumeurs Infiltrantes de Vessie. Rapport 2002 de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol.* 12(5) : 769-772.
54. BOSTWICK DG, RAMNANI D, CHENG L. Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. *Urol Clin North Am.* 1999;26(3):493-507.
55. LOPEZ-BELTRAN A, BASSI P, PAVONE-MACALUSO M, MONTIRONI R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004;45(3):257-66.
56. EPSTEIN JI, AMIN MB, REUTER VR, MOSTOFI FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(12):1435-48.
57. BILLEREY C, SIBONY M. [So-called «superficial» bladder tumors. Which classification in 2003? Part 1: Papillary tumors]. *Ann Pathol.* 2003;23(1):21-33.
58. EBLE JN, SAUTER G, EPSTEIN JI, SESTERHENN I. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon :IARC Press; 2004
59. SAMARATUNGA H, MAKAROV DV, EPSTEIN JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology.* 2002;60(2):315-9.
60. MURPHY WM, TAKEZAWA K, MARUNIAK NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol.* 2002;168(3):968-72.
61. FUJII Y, KAWAKAMI S, KOGA F, NEMOTO T, KIHARA K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int.* 2003;92(6):559-62.
62. YIN H, LEONG AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial

- tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(5):679-87.
63. GONUL II, POYRAZ A, UNSAL C, ASCAR C, ALKIBAY T. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma. *Urol Int* 2007;78(4):338-44.
  64. LOPEZ- BELTRAN A, CHENG L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006 ;37:1371-1388.
  65. ANGULO JC, LOPEZ JI, GRIGNON DJ, SANCHEZ-CHAPADO M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology.* 1995;45(1):47-53.
  66. HOLMANG S, HEDELIN H, ANDERSTROM C, HOLMBERG E, JOHANSSON SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol.* 1997;157(3):800-3; discussion 804.
  67. GEERDSEN J. Tumours of the renal pelvis and ureter. Symptomatology, diagnosis, treatment and prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 1979;13(3):287.
  68. BRETHERAU D, LECHEVALLIER E, UZAN E, et al. Value of radiologic examinations in the diagnosis and staging of upper urinary tract tumors. *Prog Urol* 1994;4(6):966
  69. MILLÁN-RODRIGUEZ F, PALOU J, DE LA TORRE-HOLGUERA P, et al. Conventional CT signs in staging of transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur Urol* 1999; 35(4):318
  70. BATATA MA, WHITMORE WF Jr, HILARIS BS. Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer* 1975;35(6):1626.
  71. GILL WB, LU CT, THOMSEN S. Retrograde brushing: a new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal calyceal lesions. *J Urol* 1973;109(4):573.
  72. ZAMAN SS, SACK MJ, RAMCHANDANI P, et al. Cytopathology of retrograde renal pelvis brush specimens: an analysis of 40 cases with emphasis on collecting duct carcinoma and low-intermediate grade transitional cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1996;15(4):312.
  73. BOORJIAN S., NG C., MUNVER R., PALESE M.A., VAUGHAN E.D., JR., SOSA R.E., et al.: Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 2005, 66: 283-7.
  74. SODERDALH DW, FABRIZIO MD, RAHMAN NU, JARRETT TW, BAGLEY DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2005;23(2):114-22.
  75. KRAMBECK AE, THOMPSON RH, LOHSE CM, PATTERSON DE, SEGURA JW, ZINCKE H, ELLIOTT DS, BLUTE ML. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma in patients with a history of bladder urothelial carcinoma. *J Urol.* 2007;177(5):1721-6.
7. AU JL, BADALAMENT RA, WIENTJES MG, YOUNG DC , WARNER JA, VENEMA PL, POLLIFRONE DL, HARBRECHT JD, CHIN JL, LERNER SP, MILES BJ. International Mitomycin C Consortium, Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C- Result of a randomised phase III trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001; 93: 597-604.
  8. THRASHER JB, CRAWFORD ED. *Urol. Clin. North Am.*, 1992; 19: 529-39.
  9. TOLLEY D.A., PARMA M.K.B., GROGOR K.M., LALLEMAND G. and the Medical Research Council Superficial Bladder Cancer Working Party. 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, 1233-1238.
  10. BOUFFIOUX C, KURTH KH, BONO A, OOSTERLINK W, KRUGER CB, DE PAUW M, SYLVESTER R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma.; result of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomised trial with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. *J. Urol.*, 1995; 153: 934-41.
  11. HUNCHAREK M, KUPELNICK B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metanalytic reevaluation. *Am. J. Clin. Oncol.* , 2003, 26(4) : 402-7.
  12. FRIEDRICH MG, PICHLMEIER U, SCHWAIBOLD H; CONRAD S, HULAND H. Long-term adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short term therapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur. Urol.*, 2007.
  13. PAULSON D. Critical review of radical cystectomy and indicators of prognosis. *Semin. Urol.*, 1993; 11: 205-213.
  14. DALBAGNI G, HERR H.W, REUTER V.E. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology.*, 2002; 60: 822-825.
  15. DUTTA S.C, SMITH J.A, SHAPPELL S.B, COFFEY C.S, CHANG S.S, COOKSON M.S. Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J. Urol.*, 2001; 166: 490-493.
  16. HERR H.W. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus calmette-guerin therapy. *J. Urol.*, 2005; 174: 2134-2137.
  17. CHOPIN D, SAINT F, GATEGNO B. Immunothérapie endovésicale : le Bacille de Calmette-Guérin. *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1065-1115.
  18. BADALAMENT R.A, HERR H.W, WONG G.Y, GNECCO C, PINSKY C.M, WHITMORE W.F, FAIR W.R, OETTGEN H.F. A prospective randomised trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical Bacille Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1987; 5: 441-449.
  19. LAMM DL, BLUMENSTEIN BA, CRISSMAN JD, MONTIE JE, GOTTESMAN JE, LOWE BA, SAROSDY MF, BOHL RD, GROSSMAN HB, BECK TM, LEIMERT JT, CRAWFORD ED. Maintenance bacillus Calmette-Guérin 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.
  20. SAINT F, IRANI J, PATARD J.J, SALOMON L, HOZNEK A, ZAMMATTO S, DEBOIS H, ABOU C.C, CHOPIN D.K. Tolerability of Bacillus Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology.*, 2001; 57: 883-888.
  21. PAGANO F, BASSI P, PIAZZA N, ABATANGELO G, DRAGO FERRANTE G.L, MILANI C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur. Urol.*, 1995; 27: 19-22.
  22. MACK D, FRICK J. Low-dose Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *Br. J. Urol.*, 1995; 75: 185-187.
  23. LOSA A, HURLE R, LEMBO A. A. Low-dose Bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J. Urol.*, 2000; 163: 68-72.
  24. LEBRET T, BOHIN D, KASSARDJIAN Z, HERVE J.M, MOLINIE V, BARRE P, LUGAGNE P.M, BOTTO H. Recurrence, progression and success in stage Ta Grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guérin instillations. *J. Urol.*, 2000; 163: 63-67.

### TRAITEMENT DES TUMEURS Tis / Ta / T1

1. KIEMENEY L.A., WITJES J.A., HEJBROEK R.P., KOPER N.P, VERBEEK A.L., DEBRUYNE F.M. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South East Co Operative Urological Group. *Br. J. Urol.*, 1994; 73 : 164-71.
2. VAN DER MEIJDEN A, SYLVESTER R, COLLETTE L, BONO A, AND TEN KATE. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stage Ta and T1 bladder tumor : a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. *J. Urol.*, 2000; 164 : 1533-7
3. BRAUERS A, BUETTNER R, AND JAKSE G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer : is cystectomy often too early? *J. Urol.* 2001, 165: 808-10.
4. HERR HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J. Urol.*, 1999; 162: 74-6.
5. KOYA MP , SIMON MA, SOLOWAY MS. Complication of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J.UROL.* 2006, 175 (6) : 2004-10. Review
6. KAASINEN E, RINTALA E, PERE AK, KALLIO J, PUOLAKKA VM, LIUKKONEN T, TUHKANEN K. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon-alpha2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 2000; 164: 47-52.

25. MARTINEZ-PINEIRO J.A, FLORES N, ISORNA S, SOLSONA E, SEBASTIAN J.L, PERTUSA C, RIOJA L.A, MARTINEZ-PINEIRO L, VELAR, CAMACHO J.E, NOGUEIRA J.L, PEREIRA I, RESEL L, MUNTANOLA P, GALVIS F, CHESA N, de TORRES J.A, CARBALLIDO J, BERNUY C, ARRIBAS S, MADERO R. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical Bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. *B.J.U. Int.*, 2002; 89: 671-680.
26. MACK D, HÖLTL W, BASSI P, BRAUSI M, FERRARI P, de BALINCOURT C, SYLVESTER R. The ablative effect of a quarter dose Bacillus Calmette-Guérin on a papillary marker lesion of the bladder. *J. Urol.*, 2001; 165: 401-403.
27. VEGT P.D.J, Van der MEIJDEN A.P.M, SYLVESTER R, BRAUSSI M, HÖLTL W, de BALINCOURT C. Does isoniazid reduce side effects of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in superficial bladder cancer? interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 30911. *J. Urol.*, 1997; 157 : 1246-1249.
28. COLOMBEL M, SAINT F, CHOPIN D, MALAUAUD B, NICOLAS L, RISCHMANN P. the effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J. Urol.*, 2006 ; 176 : 935-939.
29. BONNAL J.L. Impact pratique des données pharmacologiques et cliniques de l'instillation post-opératoire précoce de mitomycine C. *Prog Urol*, 2002; 12 : 118-123
30. WELDON T., SOLOWAY M.S. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 1975; 5, 824-826.
31. WIENJES M.G., BADALAMENT R.A., AU J.L.S. Use of pharmacologic data and computer simulations to design efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. *Cancer Chemo. Pharma.*, 1993; 32, 255-262.
32. WIENJES M.G., BADALAMENT R.A., WANG R.C., HASSAN F, AU J.L.S. Penetration of Mitomycine C in human Bladder. *Cancer Res.*, 1993, 53, 3314-3320.
33. KAASINEN E., RINTALA E., HELLSTROM P., VITTANEN J., JUUSELA H., RAJAL A P., KORHONEN H., LIUKKONEN T. The Finladder Group. The significance of perioperative mitomycin C instillation in frequently recurrent superficial bladder carcinoma. *Eur. Urol.*, 2000; 37, Suppl. 2, 111.
34. TRAXER O, GATTEGNO B. Early postoperative mitomycin C instillation: when and how? *Prog Urol.*, 2004; 14(2):249-51
35. 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(6 Pt 1):2186-90
36. SOLSONA E., IBORRA I., RICOS J.V., MONROS J.L., CASANOVA J., DUMONT R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer : short and long term follow-up. *J. Urol.*, 1999; 161, 1120-1123.
37. OOSTERLINCK W, LOBEL B, JAKSE G, MALMSTRÖM P.U, STÖCKLE M, STERNBERG C. Guideline on bladder Cancer. *Eur. Urol.*, 2002; 41: 105-112.
38. BÖHLE A, P.R BOCK. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.*, 2004; 63: 682-7.
39. SHELLEY MD, COURT JB, KYNASTON H, WILT TJ, FISH RG, MASON M. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001986.
40. SYLVESTER R.J, ADRIAN P.M, Van der MEIJDEN, LAMM D.L. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *J. Urol.*, 2002; 168: 1964-70.
41. BÖHLE A, JOCHAM D, BOCK P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J. Urol.*, 2003; 169: 90-95.
42. WITJES J.A, Van der MEIJDEN A.P.M, COLLETTE L, SYLVESTER R, DEBRUYNE F.M.J, Van AUBEL A, WITJES W.P.J. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical Bacille Calmette-Guérin-RIVM and Mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology.*, 1998; 52: 403-410.
43. STEINBERG G, BAHNSON R, BROSMAN S, MIDDLETON R, WAJSMAN Z, WEHLE M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 2000; 163: 761.
44. SAROSDY M.F, MANYAK M.J, SAGALOWSKY A.I, BELLDEGRUN A, BENSON M.C, BIHRLE W, CARROLL P.R, ELLIS W.J, HUDSON M.A. Oral bropirimine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Urology.*, 1998; 51:226.
45. KLEIN E.A, ROGATKO A, HERR H.W. Management of local bacillus Calmette-Guérin failures in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1992; 144: 658.
46. O'DONNELL M.A, KROHN J, DeWOLF W.C. Salvage intravesical therapy with interferon-a2B plus low dose bacillus Calmette-Guérin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guérin alone previously failed. *J. Urol.*, 2001; 166: 1300-1304.
47. HERR H.W, BADALAMENT R.A, AMATO D.A, LAUDONE V.P, FAIR W.R, WHITMORE W.F. Superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J. Urol.*, 1989; 141: 22-29.
48. SOLSONA E, IBORRA I, DUMONT R, RUBIO-BRIONES J, CASANOVA J, ALMENAR S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2000; 164: 685-9.
49. ORSOLA A, PALOU J, XAVIER B, ALGABA F, SALVADOR J, VICENTE J. Primary bladder carcinoma in situ: assesment of early BCG response as a prognostic factor. *Eur. Urol.*, 1998; 33: 457-463.
50. ALI-el-DEIN B, SARHAN O, HINEV A, IBRAHIEM EL-HI, NABEEH A, GHONEIM M.A. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU. Int.*, 2003; 92: 393-399.
51. HERR H.W, DALBAGNI G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 2003; 169: 1706-1708.
52. HERR H.W, SOGANI P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 2001; 166: 1296-1299.
53. DALBAGNI G, RECHTSCHAFFEN T, HERR H.W. Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to Bacillus Calmette-Guérin therapy?. *J. Urol.*, 1999; 162: 708-709.
54. SKEMP N.M, FERNANDES E.T. Routine bladder biopsy after Bacille Calmette-Guérin treatment: is it necessary?. *Urology.* 2002; 162: 224-226
55. HIGHSHAW R.A, TANAKA S.T, EVANS C.P, deVERE WHITE R.W. Is bladder biopsy necessary at three or six months post BCG therapy?. *Urologic. Oncology.*, 2003; 21: 207-209.

## TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE T2, N0,M0

- ZERBIB M., BOUCHOT O. Rapport du congrès 2002 de l'Association Française d'Urologie Progrès en Urologie.,Vol 12 nov. 2002 n°5.
- Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2002 Progrès en Urologie 12.,n°5., Supp2'
- GHONEIM., M. A EI-MEKRECH., M., EL-BAZ M A., EL-ATTAR I A and ASHAMALLAH A : Radical cystectomy for carcinoma of the bladder : critical evaluation of the result in 1026 cases. *J Urol* 158., 393.,1997
- HAUTMANN RE., de PETRICIONNI R., GOTTFRIED HW., KLEINSCHMIDT K., MATTOS R.,PAROS T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up.*J.Urol.*,1999 161 2 422.
- HERR H., I LEE C., CHANG S., and LERNER S., for the Bladder Cancer Cooperative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer : a collaborative group report. *J. Urol* vol 171., 1823-1828;May 2004.
- HERR H.W.: Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology.*,61:105., 2003.
- LEBRET T., HERVE JM., YONNEAU L., BARRE P., LUGAGNE PM., BUTREAU M., MOLINIE V., BOTTOH :Etude de la survie après cystec-

- tomie pour cancer de vessie. A propos de 504 cas Prog Urol., 2000.,10 553-560.
- 8 STEIN J., LIESKOVSKI, G., COTE R., GROSHEN S., FENG A C., BOYD S., SKINNER E., and all.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001, 19, 666-6675.
  - 9 YIOU R., PATARD J.J., BENHARD H., ABBOU C C.,CHOPIN D K.:Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease at presentation. BJU Int.,2002.,89:374 378.
  10. ZERBIB M., THIROUARD D., CONQUY S., THION., N FLAM., T DEBRE B. Evolution des techniques et des résultats des cystectomies à visée curative pour cancer de la vessie. A propos de 106 cas. Cancer Radiother., 1998., 2 : 505-511.
  11. GRANT D., TAYLOR., DAVID A DUCHENE and KOENEMAN K.S : Hand assisted laparoscopic cystectomy with mililaparotomt ileal conduit : series report and comparison with open cystectomy.J.Urol., Vol.172., 1291-1296 October 2004
  12. GUPTA NP., GILLI, I FERGANY A., and NAHli G. Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit diversion :five cases with a 2-year follow-up.BJU Int. 90 391 2002.
  - 13 CATHELINEAU X, ARROYO C, ROZET F, BARRET E, VALLANCIEN G. Laparoscopic assisted radical cystectomy: the montsouris experience after 84 cases. Eur Urol. 2005 Jun;47(6):780-4.
  14. GROSSMAN HB, NATALE RB, TANGEN CM, SPEIGHTS VO, VOGELZANG NJ, TRUMP DL, DE VERE WHITE RW, SAROSDY MF, WOOD DP Jr, RAGHAVAN D, CRAWFORD ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):859-66.
  15. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003 Jun 7;361(9373):1927-34.
  16. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005 Aug;48(2):189-201.
  17. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005 Aug;48(2):202-6.
  18. HERR HW, DOTAN Z, DONAT SM, BAJORIN DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2007 Feb;177(2):437-43.
  19. STERNBERG CN, DONAT SM, BELLMUNT J, MILLIKAN RE, STADLER W, DE MLDER P, SHERIF A, VON DER MAASE H, TSUKAMOTO T, SOLOWAY MS. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. Urology. 2007 Jan;69(1 Suppl):62-79.
  20. SKINNER DG, DANIELS JR, RUSSELL CA, LIESKOVSKY G, BOYD SD, NICHOLS P, KERN W, SAKAMOTO J, KRAILO M, GROSHEN S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial.J Urol. 1991 Mar;145(3):459-67.
  21. LEHMANN J, FRANZARING L, THUROFF J, WELLEK S, STOCKLE M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int. 2006 Jan;97(1):42-7.
  22. LEISSNER J., GHONEIM. M A.,ABOL-ENEIM H., THUROFFJ.W., and all : Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer : result of a prospective multicenter study. J Urol Vol. 171. 138-144., January 2004.
  - 23HERR HW, BOCHNER BH, DALBAGNI G, DONAT SM, REUTER VE, BAJORIN DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2002 Mar;167(3):1295-8.
  - 24 KONETY BR, JOSLYN SA, O'DONNELL MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. J Urol. 2003 Mar;169(3):946-50.
  - 25 STEIN JP, SKINNER DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005 May;32(2):187-97.
  - 26 MILLS RD, FLEISCHMANN A, STUDER UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results.Surg Oncol Clin N Am. 2007 Jan;16(1):233-45.
  - 27 LEBRET T., HERVE JM., BARRE P., GAUDEZ F., LUGAGNE PM., BARBAGELATTA M., BOTTO H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostaticectomy. Eur Urol. 1998;33(2):170-4.
  - 28 BELL CR., GUIROLS., COLLINS and all.: The fate of the urethra after definitive treatment of invasive TCC of the urinary bladder BJU Int 83: 607., 1999.
  29. CLARK P., STEIN J.,P.,GROSHEN S.,G., MIRANDA G., CAI J., LIESKOVSKY G., and SKINNER D : The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. J Urol., Vol 171 1342 \_1347.,October 2004.
  30. HASSAN JM., COOKSON MS., SMITH J A Jr and CHANG S S. Urethral recurrence in patient following orthotopic Urinary diversion.J Urol., Vol 172., 1338-1341 October 2004.
  - 31.ALI-EL-DEIN B., ABDEL LATIF M., IBRAHIM ERAKY., ATALLAH AS., TAHA N and GHONEIM AM. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women : is it mandatory to remove these organs routinely? J.Urol Vol. 172 885-887 Sept.
  32. MEINHARDT W., HORENBLAS S. Sexuality preserving cystectomy and neo-bladder: fonctionnal results of a neo-bladder anastomosed to the prostate. Eur.Urol.2003 43 646-650
  - 33 NGNINKEN BN., LORGE F., MOULIN P., JAMART J., VAN CANGH P. Transitional cell carcinoma involving the prostate. A clinico-pathological retrospective study of 76 cases. J Urol 2003 169 149-152.
  - 34 PLANTE P., LESOURD A., BLANCHET P., CASTAGNOLA C., COLOBY P., DAFFER N., DAVIN JL., DESGRANDCHAMPS F., IRANIJ., MARECHAL JM., MOTTET N., PARIENTE JL. Peut on conserver la coque prostatique au cours des cystectomies pour tumeur de vessie : étude de l'atteinte uretrale et prostatique sur les pièces de cystectomies.
  - 35 SAIDI A., NAHON O.,DANIEL L., LAY F., LECHEVALLIER E., COULANGE C., :Cystectomie et conservation prostatique :résultats fonctionnels et carcinologiques à long terme. A propos de 25 cas. Progrès en Urologie (2004).,14.,172-177.
  - 36 SEBE P., TRAXER O., CUSSENOT O.,HAABF.,THIBAUT P., GATTEGNO B.: Cystectomie avec conservation prostatique dans le traitement des tumeurs de vessie : bases anatomiques.,techniques chirurgicales., indications et résultats. Prog. Urol. ,2003 ;13 1279-1285.
  - 37 VALLANCIEN G.,EI FETTOUAH. A., CATHELINEAU X., BAUMERT H.,FROMONT G., GUILLONNEAU B., :Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients. 10 years of experience. J Urol 2002 168 2413-2417.
  - 38 STARZL A., DRAXEL H., POSCH B., and all.: Risque de tumeur urétrale chez les femmes atteintes de cancer de vessie. L'urètre peut il être conservé afin de réaliser une entérocystoplastie. J Urol 1995 153/950.
  - 39 COLOBY P. Remplacement de vessie chez la femme après cystectomie pour cancer de vessie Prog. Urol 1998 9 41.
  - 40 HAUTMANN R., PAISS T., de PETRICIONI R. Ileocystoplastie de remplacement chez la femme :9 ans d'expérience J Urol 1996 155 : 76.
  - 41CHRETIEN Y., MEJEAN A., DURDUX C DUFOR B., HOUSSET M : Cancer infiltrant de vessie : la radio chimiothérapie peut elle être une alternative à la cystectomie ? J Urol(Paris) 1996.,102.,3-8.
  - 42 HERR HW., BAJONIN., DF., SCHERR HL. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasion bladder tumor : ten years of out come. J Clin Oncol 1998. 16 1298 1301.
  - 43 ABRATT RP., WILSON JA., PONTIN AR BARNES RD. Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer prognostic factors and complications. Br J Urol 1993 ; 72(5Pt 2 ) :756-760.
  - 44 HOLZBEIERLEIN J., LOPEZ-CORONA E., BOCHNER H.B., HERR W.H.,and all:Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J.Urol Vol. 172(3)., 878-81 September 2004.
  - 45 NOVICKAC., STEWARTt BH. Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. J Urol 1976;116:570.

- 46 SKINNER DG., LIESKOVSKY G. Management of invasive high-grade bladder cancer. In: Skinner DG., Lieskovsky G., eds. *Diagnosis and management of genitourinary cancer.*, vol. 1. Philadelphia: WB Saunders., 1988:295.
- 47 SOLSONA E., IBORRA I., RICCOS JV., MONROS JL., CASANOVA J., CALABUIG., C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltration carcinoma of the bladder : long term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998 ;159(1) :95-98 .
- 48 KASSOUF W, SWANSON D, KAMAT AM, LEIBOVICI D, SIEFKER-RADTKE A, Munsell MF, Grossmabladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2058-62
- 49 HERR HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):89-93.
- 50 FOSSA SD., AASS N., OUS S., WAHRE H., ILNER K., HANNISDAL E., Survival after curative treatment of muscle invasion bladder cancer *Acta Oncol* 1996 ;35 (Suppl 8) (59-65)
- 51 ZIETMAN AL., SHIPPLEY WV., KAUGHMAN., DS. Organ conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer :future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000 32. 34-42.
- 52 VIEWEG J., WHITMORE WF., Jr., HERR HW., SOGANI PC., RUSSO P., SHEINFELD J., FAIR WR. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer.* 1994;73(12) : 3020.
- 53 LEBRET T., HERVE JM., YONNEAU L., MOLINIE V., BARRE P., LUGAGNE PM., BUTREAU M., MIGNOT L., BOTTO H. After cystectomy., is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol.* 2002;42(4):344-9; discussion 3498.
- 54 STEIN JP., ESRIG D., FREEMAN JA., GROSSFELD GD., GINSBERG DA., COTE RJ., GROSHEN S., BOYD SD., LIESKOVSKY G., SKINNER DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology.* 1998;51(6):951-5.
- 55 BULBUL MA., WAZZAN W., NASR R., HEMADY K. The value of cystoscopy., prostate biopsy and frozen-section urethral biopsy prior to orthotopic neobladder substitution. *Can J Urol.* 2001;8(3):1290-2.
- 56 JOHNSON DE., WISHNOW KL., TENNEY D. Are frozen-section examinations of ureteral margins required for all patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer? *Urology.* 1989;33(6):451-4.
- 57 SILVER DA., STROUMBAKIS N., RUSSO P., FAIR WR., HERR HW. Ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy: does the margin matter? *J Urol.* 1997;158(3 Pt 1):768-71..
- 58 SCHOENBERG MP., CARTER HB., EPSTEIN JI. Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *J Urol.* 1996;155(4):1218-20.

### **TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE A HAUT RISQUE DE PROGRESSION METASTATIQUE DE STADE T3 NX ou Tx-N1-2**

1. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur. Urol.* , 2005, 48, 189-199.
2. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur. Urol.* , 2005, 48, 202-205.
3. ABDEL-LATIF, M., ABOL-ENEIN, H., EL BAZ, M., GHONEIM, M. A.: Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J. Urol.* , 2004, 172, 85-89.
4. BAMIAS, A., ARAVANTINOS, G., DELIVELIOTIS, C., BAFALOUKOS, D., KALOFONOS, C., XIROS, N., ZERVAS, A., MITROPOULOS, D., SAMANTAS, E., PECTASIDES, D., PAPAPOSTAS, P., GIKA, D., KOUROUSIS, C., KOUTRAS, A., PAPANIMITRIOU, C., BAMIAS, C., KOSMIDIS, P., DIMOPOULOS, M. A.: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* , 2004, 22, 220-228.
5. BELLMUNT, J., RIBAS, A., ERES, N., ALBANELL, J., ALMANZA, C., BERMEJO, B., SOLE, L. A., BASELGA, J.: Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer.* , 1997, 80, 1966-1972.
6. BOCHNER, B. H., CHO, D., HERR, H. W., DONAT, M., KATTAN, M. W., DALBAGNI, G.: Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J. Urol.* , 2004, 172, 1286-1290.
7. BOCHNER, B. H., KATTAN, M. W., VORA, K. C.: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* , 2006, 20;24, 3967-3972.
8. BOURGUET, P., PLANCHAMP, F., MONTRAVERS, F., VINCENDEAU, S.: [2006 technology monitoring report: clinical practice guideline: use of FDG-PET in kidney, prostate, testis and bladder cancers]. *Prog. Urol.* , 2007, 17, 172-175.
9. CHAUVET, B., DAVIN, J. L., ALFONSI, M., BERGER, C., VINCENT, P., REBOUL, F.: [Conservative treatment of bladder cancers with radiotherapy and concurrent chemotherapy: results and perspectives]. , 1998 *Cancer Radiother.* 2, 499-504.
10. DESERNO, W. M., HARISINGHANI, M. G., TAUPITZ, M., JAGER, G. J., WITJES, J. A., MULDER, P. F., HULSBERGEN VAN DE KAA CA, KAUFMANN, D., BARENTSZ, J. O.: Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology.* , 2004 233, 449-456.
11. GEORGE, L., BLADOU, F., BARDOU, V. J., GRAVIS, G., TALLET, A., ALZIEU, C., SERMENT, G., SALEM, N.: Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology.* , 2004, 64, 488-493.
12. GIRI, P. G., WALSH, J. W., HAZRA, T. A.: Computed tomography in the management of bladder carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 1984,10, 1121-1125.
13. GROSSMAN, H. B., NATALE, R. B., TANGEN, C. M., SPEIGHTS, V. O., VOGELZANG, N. J., TRUMP, D. L., DEVERE WHITE, R. W., SAROSDY, M. F., WOOD, D. P., Jr., RAGHAVAN, D., CRAWFORD, E. D.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* , 2003, 349, 859-866.
14. GSCHWEND, J. E., DAHM, P., FAIR, W. R.: Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur. Urol.* , 2002, 41, 440-448.
15. HAGAN, M. P., WINTER, K. A., KAUFMAN, D. S., WAJSMAN, Z., ZIETMAN, A. L., HENEY, N. M., TOONKEL, L. M., JONES, C. U., ROBERTS, J. D., SHIPLEY, W. U.: RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 2003 , 57, 665-672.
16. HERR, H. W., DONAT, S. M.: Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J. Urol.* , 2001, 165, 62-64.
17. HERR, H. W., FAULKNER, J. R., GROSSMAN, H. B., NATALE, R. B., DEVERE, W. R., SAROSDY, M. F., CRAWFORD, E. D.: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J. Clin. Oncol.* , 2004, 22, 2781-2789.
18. HOFER, C., KUBLER, H., HARTUNG, R., BREUL, J., AVRIL, N.: Diagnosis and monitoring of urological tumors using positron emission tomography. *Eur. Urol.* , 2001, 40, 481-487.
19. HOUSSET, M., MAULARD, C., CHRETIEN, Y., DUFOUR, B., DELANIAN, S., HUART, J., COLARDELLE, F., BRUNEL, P., BAILLET, F.: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* , 1993, 11, 2150-2157.
20. KONETY, B. R., DHAWAN, V., ALLAREDDY, V., JOSLYN, S. A.: Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer: data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *J. Urol.* , 2005, 173, 2085-2089.
21. KONETY, B. R., JOSLYN, S. A.: Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J. Urol.* , 2003, 170, 1765-1771.
22. KOPPIE, T. M., VICKERS, A. J., VORA, K., DALBAGNI, G., BOCHNER, B. H.: Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical

- cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. , 2006, 107, 2368-2374.
23. LEBRET, T., HERVE, J. M., YONNEAU, L., MOLINIE, V., BARRE, P., LUGAGNE, P. M., BUTREAU, M., MIGNOT, L., BOTTO, H.: After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur. Urol.* , 2002, 42, 344-349.
  24. MEAD, G. M., RUSSELL, M., CLARK, P., HARLAND, S. J., HARPER, P. G., COWAN, R., ROBERTS, J. T., USCINSKA, B. M., GRIFFITHS, G. O., PARMAR, M. K.: A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br. J. Cancer.* , 1998, 78, 1067-1075.
  25. MILLS, R. D., TURNER, W. H., FLEISCHMANN, A., MARKWALDER, R., THALMANN, G. N., STUDER, U. E.: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Urol.* , 2001, 166, 19-23.
  26. PAIK, M. L., SCOLIERI, M. J., BROWN, S. L., SPIRNAK, J. P., RESNICK, M. I.: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J. Urol.* , 2000, 163, 1693-1696.
  27. POULSEN, A. L., HORN, T., STEVEN, K.: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J. Urol.* , 1998, 160, 2015-2019.
  28. POWLES, T., MURRAY, I., BROCK, C., OLIVER, T., AVRIL, N.: Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur. Urol.* , 2007, 51, 1511-1520.
  29. SHVARTS, O., HAN, K. R., SELTZER, M., PANTUCK, A. J., BELLDEGRUN, A. S.: Positron emission tomography in urologic oncology. *Cancer Control.* , 2002, 9, 335-342.
  30. SKINNER, D. G.: Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J. Urol.* , 1982, 128, 34-36.
  31. STEIN, J. P., CAI, J., GROSHEN, S., SKINNER, D. G.: Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J. Urol.* , 2003, 170, 35-41.
  32. STEIN, J. P., SKINNER, D. G.: The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.* , 2005, 32, 187-197.
  33. STERNBERG, C. N., DE MULDER, P., SCHORNAGEL, J. H., THEODORE, C., FOSSA, S. D., VAN OOSTEROM, A. T., WITJES, J. A., SPINA, M., VAN GROENINGEN, C. J., DUCLOS, B., ROBERTS, J. T., DE BALINCOURT, C., COLLETTE, L.: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur. J. Cancer.* , 2006, 42, 50-54.
  34. STERNBERG, C. N., YAGODA, A., SCHER, H. I., WATSON, R. C., HERR, H. W., MORSE, M. J., SOGANI, P. C., VAUGHAN, E. D., Jr., BANDER, N., WEISELBERG, L. R., : M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.* , 1988, 139, 461-469.
  35. VON DER, M. H., HANSEN, S. W., ROBERTS, J. T., DOGLIOTTI, L., OLIVER, T., MOORE, M. J., BODROGI, I., ALBERS, P., KNUTH, A., LIPPERT, C. M., KERBRAT, P., SANCHEZ, R. P., WERSALL, P., CLEALL, S. P., ROYCHOWDHURY, D. F., TOMLIN, I., VISSERENGRUL, C. M., CONTE, P. F.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.* , 2000, 18, 3068-3077.
  36. WINQUIST, E., KIRCHNER, T. S., SEGAL, R., CHIN, J., LUKKA, H.: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. , 2004, *J. Urol.* 171, 561-569.
  37. WOOD, D. P., Jr., LORIG, R., PONTES, J. E., MONTIE, J. E.: The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma. *J. Urol.* , 1988, 140, 741-744.
  38. ZEBIC, N., WEINKNECHT, S., KROEPFL, D.: Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU. Int.* , 2005, 95, 1211-1214.
  39. STEIN JP, SKINNER DG. : Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006 ;24:296-304.
  40. DEVITA, HELLMAN, AND ROSENBERG'S *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Seventh Edition
- ### PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESSIE M+
1. BELLMUNT J, ALBANELL J, PAZ-ARES L, CLIMENT MA, GONZALEZ-LARRIBA JL, CARLES J, DE LA CRUZ JJ, GUILLEM V, DIAZ-RUBIO E, CORTES-FUNES H, BASELGA J.: Spanish Oncology Genitourinary Group Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer.* 2002 Aug 15;95(4):751-7.
  2. FOSSA SD, STERNBERG C, SCHER HI, THEODORE CH, MEAD B, DEARNALEY D, ROBERTS JT, SKOVLUND E.: Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer.* 1996 ;74:1655-1659
  3. STERNBERG CN, DE MULDER P, SCHORNAGEL JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006 ;42:50-54
  4. VON DER MAASE H, HANSEN SW, ROBERTS Jt et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 ;18:3068-3077
  5. DREICER R, MANOLA J, ROTH BJ et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer.* 2004 15;100:1639-1645
  6. BAMIAS A, ARAVANTINOS G, DELIVELIOTIS C et al.: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):220
  7. (REF ASCO 2007 BELLMUNT Abstract 5030)
  8. BAMIAS A, MOULOPOULOS LA, KOUTRAS A et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 2006 15;106:297-303
  9. VAUGHN DJ, MANOLA J, DREICER R et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 2002 Sep 1;95:1022-1027.
  10. CARLES J, ESTEBAN E, CLIMENT Met al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol.* 2007 ;18:1359-1362
  11. THEODORE C, BIDAULT F, BOUVEAU-FORTET N et al. A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *Ann Oncol.* 2006 Jun;17:990-994
  12. HUSBAND JE, SCHWARTZ LH, SPENCER J, et al.: International Cancer Imaging Society. Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer.* 2004 Jun 14;90(12):2256-60.
  13. ALBERS P, SIENER R, HARTLEIN M, FALLAHI M, HAEUTLE D, PERABO FG, STEINER G, BLATTER J, MULLER SC.: German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie.* 2002 Feb;25(1):47-52
  14. VAISHAMPAYAN UN, FAULKNER JR, SMALL EJ et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer.* 2005 15;104:1627-1632
  15. STERNBERG CN, CALABRO F, PIZZOCARO G et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer.* 2001 15;92:2993-2998.
  16. DE MULDER PH, THEODORE C, SELLA A, KORIAKINE O, STERNBERG CN, COLLETTE L, DE BALINCOURT C. Phase II EORTC trial

- with 5-fluorouracil, cisplatin and interferon-alpha as second-line treatment of advanced transitional cell cancer of the urothelial tract. *Ann Oncol.* 2000 Nov;11(11):1391-4
17. PECTIASIDES D, ARAVANTINOS G, KALOFONOS H et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and ifosfamide as second-line treatment in metastatic urothelial cancer. A phase II trial conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2001 Oct;12(10):1417-1422.
  18. BELLMUNT J, COS J, CLERIES R, et al.: Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest.* 2002;20(5-6):673-85
  19. CULINE S, THEODORE C, DE SANTIS M et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer.* 2006;94:1395-1401
  20. Glatsky MD, Mironov S, Ianosos A et al.: Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs.* 2007 Jun;25(3):265-70
  21. HUSSAIN MH, MC VICTOR GR, PETRYLAK DP et al.: Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol.* 2007 1;25:2218-2224.
  22. JIN Y, IWATA KK, BELLDEGRUN A et al. Effect of an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor on actin remodeling in an in vitro bladder cancer carcinogenesis model. *Mol Cancer Ther.* 2006 ;5:1754-1763
  23. SIEFKER-RADTKE AO, WALSH GL, PISTERS LL et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol.* 2004 ;171:145-148.
  24. HERR HW, DONAT SM, BAJORIN DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001; 165:811-814.
  25. VAKAET LA, BOTERBERG T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol.* 2004;48(5-6):599-606

## TRAITEMENT DES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE

1. SEAMAN EK, SLAWIN KM, BENSON MC.: Treatment options for upper tract transitional-cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20:349-54
2. GERBER GS, LYON ES.: Endourological management of upper tract urothelial tumors. *J Urol* 1993;150:2-7
3. SECIN FP, KOPPIE TM, SALAMANCA JI, BOKHARI S, RAJ GV, OLGAC S, SERIO A, VICKERS A, BOCHNER BH.: Evaluation of regional lymph node dissection in patients with upper urinary tract urothelial cancer. *Int J Urol.* 2007; 14:26-32.
4. LEHMANN J, SUTTMANN H, KOVAC I, HACK M, KAMRADT J, SIEMER S, WULLICH B, ZWERGEL U, STOCKLE M.: Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol.* 2007; 51:1281-8.
5. ROUPRET M, HUPERTAN V, TRAXER O, LOISON G, CHARTIER-KASTLER E, CONORT P, BITKER MO, GATTEGNO B, RICHARD F, CUSSENOT O.: Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006; 67 :1181-7.
6. ZINCKE H, NEVES RJ.: Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984;11:717-24
7. FUJIMOTO N, SATO H, MIZOKAMI A, INATOMI H, MATSUMOTO T.: Results of conservative treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 1999;6:381-7
8. IBORRA I, SOLSONA E, CASANOVA J, RICOS JV, RUBIO J, CLIMENT MA. : Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003;169:82-5
9. LIATSIKOS EN, DINLENC CZ, KAPOOR R, SMITH AD.: Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol* 2001;15:377-83
10. MURPHY DM, ZINCKE H, FURLOW WL.: Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1980;123:629-31
11. MURPHY DM, ZINCKE H, FURLOW WL.: Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 1981;125:25-9
12. ZUNGRI E, CHECHILE G, ALGABA F, DIAZ I, VILA F, CASTRO C.: Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol* 1990;17:276-80
13. CHARBIT L, GENDREAU MC, MEE S, CUKIER J.: Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol* 1991;146:1243-6
14. MUFTI GR, GOVE JR, BADENOCH DF, FOWLER CG, TIPTAFT RC, ENGLAND HR, PARIS AM, SINGH M, HALL MH, BLANDY JP.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Br J Urol* 1989;63:135-40
15. BABAIAAN RJ, JOHNSON DE. : Primary carcinoma of the ureter. *J Urol* 1980;123(3):357-9
16. MAZEMAN E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 1976;2:120-6
17. STRONG DW, PEARSE HD: Recurrent urothelial tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 1976;38:2173-83
18. FUCHS GJ. A coming of age-percutaneous endopyelotomy and a technique to watch out for, that is ureteroscopic surgery for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1620-1
19. MARTINEZ-PINEIRO JA, GARCIA MATRES MJ, MARTINEZ-PINEIRO L.: Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol* 1996;156:377-85
20. JABBOUR ME, SMITH AD.: Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2000;27:739-50
21. KEELEY FX JR, BIBBO M, BAGLEY DH: Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1560-5
22. BAGLEY DH.: Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract tumors. *J Clin Laser Med Surg* 1998;16:55-9
23. ELLIOTT DS, BLUTE ML, PATTERSON DE, BERGSTALH EJ, SEGURA JW.: Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996;47:819-25
24. ELLIOTT DS, SEGURA JW, LIGHTNER D, PATTERSON DE, BLUTE ML.: Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology* 2001;58:174-8
25. CLARK PE, STREEM SB, GEISINGER MA.:13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1999;161:772-5
26. JABBOUR ME, DESGRANDCHAMPS F, CAZIN S, TEILLAC P, LE DUC A, SMITH AD.: Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long-term outcome. *J Urol* 2000;163:1105-7
27. LEE BR, JABBOUR ME, MARSHALL FF, SMITH AD, JARRETT TW.: 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol* 1999;13:289-94
28. HUANG A, LOW RK, DEVERE WHITE R: Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol* 1995;153:1041-2
29. SHARMA NK, NICOL A, POWELL CS.: Tract infiltration following percutaneous resection of renal pelvic transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1994;73:597-8
30. SENGUPTA S, HAREWOOD L.: Transitional cell carcinoma growing along an indwelling nephrostomy tube track. *Br J Urol* 1998;82:591
31. PLANCKE HR, STRIJBOS WE, DELAERE KP: Percutaneous endoscopic treatment of urothelial tumours of the renal pelvis. *Br J Urol* 1995;75:736-9
32. CHEN GL, BAGLEY DH: Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000;164:1173-6
33. GRASSO M, FRAIMAN M, LEVINE M.: Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. *Urology* 1999;54:240-6

34. LIM DJ, SHATTUCK MC, COOK WA.: Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma following flexible ureterorenoscopy. *J Urol* 1993;149:109-11
35. HERR HW: Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985;134:531-2
36. STUDER UE, CASANOVA G, KRAFT R, ZINGG EJ: Percutaneous bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* 1989;142:975-7
37. RAMSEY JC, SOLOWAY MS: Instillation of bacillus Calmette-Guerin into the renal pelvis of a solitary kidney for the treatment of transitional cell carcinoma. *J Urol* 1990;143:1220-2
38. SCHOENBERG MP, VAN ARSDALEN KN, WEIN AJ: The management of transitional cell carcinoma in solitary renal units. *J Urol* 1991;146:700-2
39. OKUBO K: Intrarenal BCG therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* 2001, 88:343-347
40. THALMANN GN, MARKWALDER R, WALTER B, STUDER UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002;168:1381-5
41. SHARPE JR, DUFFY G, CHIN JL: Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol* 1993;149:457-9;
42. BELLMAN GC, SWEETSER P, SMITH AD: Complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin after percutaneous resection of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:13-5
43. BASSI P, IAFRATE M, LONGO F, IANNELLO A, MOSTACCIO G, INGRASSIA A, REPELE M, TAVOLINI IM.: Intracavitary therapy of non-invasive transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. A review of the literature. *Urol Int* 2001;67:189-94
44. HAYASHIDA Y, NOMATA K, NOGUCHI M, EGUCHI J, KOGA S, YAMASHITA S, HAYASHI M, KANATAKE H. Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology*. 2004; 63: 1084-8.
45. SCHNAPP DS, WEISS GH, SMITH AD: Fever following intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1996 Aug;156:386-8
46. TAVOLINI IM, GARDIMAN M, BENEDETTO G, BASSI P.: Unmanageable fever and granulomatous renal mass after intracavitary upper urinary tract bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2002;167:244-5
47. YOKOGI H, WADA Y, MIZUTANI M, IGAWA M, ISHIBE T: Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Br J Urol* 1996;77:676-9
48. PATEL A, FUCHS GJ: New techniques for the administration of topical adjuvant therapy after endoscopic ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:71-5
49. NONOMURA N, ONO Y, NOZAWA M, FUKUI T, HARADA Y, NISHIMURA K, TAKAHA N, TAKAHARA S, OKUYAMA A: Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2000;38:701-4
50. NISHINO Y, YAMAMOTO N, KOMEDA H, TAKAHASHI Y, DEGUCHI T: Bacillus Calmette-Guerin instillation treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *BJU Int* 2000;85:799-801
51. SMITH AY, VITALE PJ, LOWE BA, WOODSIDE JR.: Treatment of superficial papillary transitional cell carcinoma of the ureter by vesicoureteral reflux of mitomycin C. *J Urol* 1987;138:1231-3
52. EASTHAM JA, HUFFMAN JL.: Technique of mitomycin C instillation in the treatment of upper urinary tract urothelial tumors. *J Urol* 1993;150:324-5
53. KEELEY FX JR, BAGLEY DH.: Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:2074-7
54. LAM JS, GUPTA M.: Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2004;31:115-28.
55. ROUPRET M, TRAXER O, TLIGUI M, CONORT P, CHARTIER-KASTLER E, RICHARD F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*, 2007; 51: 709-13;
56. ROUPRET M, HARMON JD, SANDERSON KM, BARRET E, CATHELINNEAU X, VALLANCIEN G, et al. Laparoscopic distal ureterectomy and anastomosis for management of low-risk upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary results. *BJU Int*, 2007; 99: 623-7.
57. MANABE D, SAIKA T, EBARA S, UEHARA S, NAGAI A, FUJITA R, IRIE S, YAMADA D, TSUSHIMA T, NASU Y, KUMON H.: Comparative study of oncologic outcome of laparoscopic nephroureterectomy and standard nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007; 69: 457-61.
58. OTANI M, IRIE S, TSUJI Y.: Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney. *J Urol*. 1999;162:486-7.
59. ONG AM, BHAYANI SB, PAVLOVICH CP.: Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*. 2003;170:1301.
60. TSIVIAN A, SIDI AA.: Port site metastases in urological laparoscopic surgery. *J Urol*. 2003;169:1213-8.
61. RASSWEILER J, TSIVIAN A, KUMAR AV, LYMBERAKIS C, SCHULZE M, SEEMAN O, FREDE T.: Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol*. 2003;169:2072-5.
62. MATSUI Y, OHARA H, ICHIOKA K, TERADA N, YOSHIMURA K, TERAJ A.: Abdominal wall metastasis after retroperitoneoscopic assisted total nephroureterectomy for renal pelvic cancer. *J Urol*. 2004;171:793
63. SIMON SD, FERRIGNI RG, NOVICKI DE, LAMM DL, SWANSON SS, ANDREWS PE.: Mayo Clinic Scottsdale Experience with laparoscopic nephroureterectomy. *JSL*. 2004; 8:109-13.
64. ROUPRET M, HUPERTAN V, SANDERSON KM, HARMON JD, CATHELINNEAU X, BARRET E, VALLANCIEN G, ROZET : Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology*. 2007; 69: 656-61
65. MAULARD-DURDUX C, DUFOUR B, CHRETIEN HY : Postoperative radiation therapy in 26 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: no impact on survival? *J Urol* 1996;155:115.
66. OZAHIN M, ZOUHAIR A, VILLAS : Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicenter rare cancer network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738.
67. LERNER SE, BLUTE ML, RICHARDSON RL : Platinum based chemotherapy for advanced transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Mayo Clin Proc* 1996;71:945
68. PYCHA A, GRBOVIC M, POSCH B: Paclitaxel and carboplatinum in patients with metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. *Urology* 1999;53:510
69. INQUIST E, KIRCHNER TS, SEGAL R, CHIN J, LUKKA H: Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004, 171: 561-9.
70. THEODORE C, BIDAULT F, BOUVET-FORTEAU N, ABDELATIF M, FIZAZI K, DI PALMA M, WIBAULT P, DE CREVOISIER R, LAPLANCHE A: A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *Ann Oncol*.

## Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique :

### 1- Résection trans-urétrale de vessie

Nom : _____	Prénom : _____	Né(e) le : __ / __ / _____
N° de dossier (IPP) : _____	N° d'examen : _____	
Préleveur : _____	Pathologiste : _____	
Date d'intervention : __ / __ / _____	Date du Compte rendu : _____	
Code postal domicile : _____	Code postal commune de naissance : _____	

#### Renseignements cliniques et modalités de prélèvement Absence de renseignements

Macroscopie / Cystoscopie

**Nombre de tumeurs : MD1**

*Tumeur 1* (la plus grosse ou la plus sévère) :

**Siège : MD2**      **Taille tumorale** |\_\_|\_\_| cm      **Aspect : MD3**      **Base d'implantation : MD4**

Historique / antécédents

1er épisode     Récidive : grade |\_\_|    stade pos |\_\_|\_\_|    Délai depuis la dernière résection |\_\_|\_\_| mois

Traitement adjuvant antérieur MD5

Cytologie récente positive     Cytologie récente négative     Cytologie non faite

Autre cancer connu : MD6    Exposition professionnelle     non     oui

Geste opératoire

**Résection complète**     non     oui    **Biopsies multifocales**     non     oui

**Base adressée à part**     non     oui    **Copeaux d'urètre prostatique**     non     oui

#### Examens macroscopique et microscopique

**Poids de la résection** |\_\_|\_\_|\_\_| g    **Nombre de blocs** |\_\_|\_\_|    **Inclusion en totalité**     oui     non

**Fixateur**     formol     AFA     Bouin     autre

**Interprétabilité**     bonne     limitée par artéfacts    **Musculeuse** MD7

**Architecture tumorale** MD8

**Type histologique**

**Tumeurs urothéliales : Classification OMS 2004 : MD9**    **Classification OMS 1973 : MD10**

**Tumeurs non urothéliales : MD11**

**Infiltration pariétale** MD12

#### Lésions associées

**Anomalies intra-urothéliales : MD13**    **Extension prostatique : MD14**

**Emboles vasculaires**     non     oui    **Non tumorales : MD15**

#### Examen immunohistochimique    Oui    Non

**Anticorps utilisés et résultats** MD16

**Items:** items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
MD : renvoi au menu déroulant correspondant



**Commentaires**

**Conclusion**

Classification OMS 2004

Classification OMS 1973

Stade UICC 2002 : pT |\_| ..... Muscle vu /non vu

Autres : .....

Signature du Pathologiste

CODE ADICAP |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

CIM10 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Items:** items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
MD : renvoi au menu déroulant correspondant

**Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique :**  
**2- Cystectomie**

Nom : _____	Prénom : _____	Né(e) le : __/__/____
N° de dossier (IPP) : _____	N° d'examen : _____	
Préleveur : _____	Pathologiste : _____	
Date d'intervention : __/__/____	Date du Compte rendu : _____	
Code postal domicile : _____	Code postal commune de naissance : _____	

**Renseignements cliniques/ modalités de prélèvement**  absence de renseignements

HISTORIQUE / ANTECEDENTS

**Antécédent tumoral vésical :**

Siège : MD1  
Classification OMS 2004 : MD2  
Classification OMS 1973 : MD3  
Stade: MD4

**Traitement adjuvant antérieur : MD5**

**Autre cancer connu : MD6**

INTERVENTION

**Type d'intervention MD7**

**Examen extemporané**  non  oui

**Ganglions ilio-obturateurs droits MD8**

**Recoupe urétérale droite MD8 Recoupe urétérale gauche MD8**

**Recoupe urétrale MD8**

**Concordance examen extemporané** oui  non  Si non commentaires : .....

TECHNIQUE

**Pièce arrivée fraîche**  oui  non **Fixateur**  formol  AFA  Bouin  autre

**Photographie**  oui  non

**Prélèvement pour congélation**  oui  non

**Techniques spéciales**  HIS  FISH  caryotype  PCR

Examen macroscopique

**Siège des prélèvements :** texte libre **Nombre de blocs :** |\_|\_|

**Dimensions**

Vessie : hauteur |\_|\_| cm diamètre transversal |\_|\_| cm diamètre antéro-postérieur |\_|\_| cm

Urètre |\_|\_| cm Prostate |\_|\_| x |\_|\_| cm Exérèse totale oui  non

Utérus |\_|\_| x |\_|\_| cm Colerette vaginale |\_|\_| x |\_|\_| cm Paroi |\_|\_| x |\_|\_| cm

Rectum |\_|\_| x |\_|\_| cm

**Nombre de tumeurs MD9**

**Tumeur la plus volumineuse ou la plus péjorative**

**Taille** |\_|\_| (extension horizontale) x |\_|\_| (extension en profondeur) cm

**Siège MD1**

**Aspect MD10**

**Extension macroscopique de voisinage** oui  non

**Items :** Items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
MD : renvoi au menu déroulant correspondant

**Examen microscopique****Tumeur résiduelle :** oui  non **Architecture tumorale :** MD12**Type histologique****Tumeur urothéliale :** Classification OMS 2004 MD1      Classification OMS 1973 MD3**Tumeur non urothéliale** MD11**Infiltration pariétale** MD2**Extension urothéliale :** oui  non Si oui **Uretère droit** MD13   **Uretère gauche** MD13   **Urètre** MD13**Extension aux organes de voisinage**  oui  non Si oui : **Prostate** MD14   **Vésicule séminale droite** MD15   **Vésicule séminale gauche** MD15**Utérus** MD15   **Vagin** MD15

Commentaires : .....

**Lésions associées**  oui  non**Anomalies intra-urothéliales** MD16**Anomalies intra –urothéliales non tumorales** MD17**Emboles vasculaires**  non  oui

Commentaires : .....

**Extension ganglionnaire**      Curage  NonNombre de ganglions positifs/total droits|\_|\_| Franchissement capsulaire oui  non 

Taille de la plus grosse métastase : |\_|\_|cm

Nombre de ganglions positifs/total gauches|\_|\_| Franchissement capsulaire oui  non 

Taille de la plus grosse métastase : |\_|\_|cm

**Limites chirurgicales****Saines :**  oui  non**Si non : Limite urétrale** MD18**Limite urétérale gauche** MD18**Limite urétérale droite** MD18**Limites péri-vésicales** MD19**Autre****Si infiltration, préciser :**  prostate    utérus    annexes    vagin

Commentaires : .....

**Examen immunohistochimique**  Oui  Non**Anticorps utilisés et résultats** MD20**Items :** items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
MD : renvoi au menu déroulant correspondant

