Tumeurs urothéliales☆

E. Xylinas

Service d'urologie de l'hôpital Cochin-Port-Royal, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75639 Paris cedex 14, France

Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS)

La fréquence des mutations concernant les gènes de réparation des mésappariements chez les patients atteints de TVEUS ont été évalués en insistant sur les avantages cliniques d'un dépistage systématique (Abstract 24). Les échantillons tumoraux issus de pièces opératoires de néphrourétérectomies totales (NUT) de 151 patients ont été utilisés. Une analyse immuno-histochimique par *Tissue Micro-Array* a été réalisée, afin de détecter des mutations affectant ces gènes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PLS2*). Dans un second temps, les résultats obtenus après analyse immuno-histochimique ont été confirmés au niveau moléculaire par hybridation in situ en fluorescence (FISH). Au total, douze patients (7,9 %) avaient des critères cliniques suspects de syndrome HNPCC et huit patients (5,3 %) ont développé, au cours du suivi (suivi médian de 42,5 mois), une tumeur pouvant entrer dans le cadre du syndrome HNPCC. Des mutations affectant les gènes de réparation des mésappariements ont été détectées chez sept patients (4,6 %) à l'analyse immuno-histochimique, et confirmées par FISH pour cinq d'entre eux. Parmi ces cinq patients, un seul avait des antécédents familiaux de cancer entrant dans le cadre d'un syndrome HNPCC. Les caractéristiques clinicopathologiques et les données de survie ne différaient pas significativement chez les patients présentant une instabilité par rapport aux autres patients. Les auteurs en ont conclu que la fréquence des mutations affectant les gènes de réparation des mésappariements chez les patients pris en charge pour une TVEUS est très faible, avec une bonne valeur prédictive de l'immuno-histochimie. Le dépistage systématique ne doit pas être recommandé dans la pratique quotidienne. Enfin, il n'y a pas de critères cliniques permettant de repérer les patients potentiellement porteurs de mutations des gènes de réparation des mésappariements.

La valeur pronostique du score American Society of Anesthesiologists (ASA) a été démontrée en onco-urologie. Une étude multicentrique française a évalué l'impact du score ASA sur la survie de patients traités par NUT pour TVEUS (Abstract 27). Au total, 554 patients ont été inclus avec un suivi médian de 26 mois (10–48 mois) et un âge médian de 69,5 ans. Cent quatorze (20,6 %) patients ont été classés ASA 1, 326 (58,8 %) ASA 2 et 114 (20,6 %) ASA 3. À cinq ans, la survie sans récidive ($p = 0,21$) et la survie sans métastase ($p = 0,22$) n'étaient pas significativement différentes entre les patients ASA 1 (52,8 % et 76 %), ASA 2 (51,9 % et 75,3 %) et ASA 3 (44,1 % et 68,2 % respectivement). En revanche, la survie spécifique à cinq ans était quant à elle significativement différente entre les patients ASA 1, ASA 2 et ASA 3 (83,8 %, 76,9 % et 70,6 % respectivement). Le score ASA avait une valeur pronostique significative ($p = 0,01$) sur la survie spécifique en analyses uni- et multivariées avec un risque de mortalité spécifique trois fois plus élevé à cinq ans pour les patients ASA 3 comparés à ceux classés ASA 1 ($p = 0,04$). Le score ASA pourrait donc être inclus dans l'évaluation pronostique des patients atteints de TVEUS pour améliorer celle-ci en préopératoire. Cependant, le rationnel biologique de cet impact reste à déterminer.

Le traitement de référence des TVEUS est la NUT, avec réalisation d'une collerette vésicale. À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la méthode à adopter pour la prise en charge de l'uretère distal. Une étude multicentrique internationale a comparé les résultats oncologiques de trois techniques de prise en charge de l'uretère distal durant la NUT (transvésical, extravésical et endoscopique) (Abstract 28). Sur 2681 patients inclus dans l'étude, 1811 (67,5 %) ont eu une approche transvésicale, 785 (29,3 %) une approche extravésicale et 85 (3,2 %) la technique endoscopique. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les trois groupes en termes de survie sans récidive, de survie spécifique et globale. En revanche, les patients ayant eu l'approche endoscopique étaient à plus haut risque de récidive vésicale comparés à ceux ayant eu une approche transvésicale ($p = 0,02$) ou extravésicale ($p = 0,02$), qui ne présentaient pas de différence entre elles ($p = 0,40$). La survie sans récidive vésicale était, à deux et cinq ans après la NUT, de 69/58 %, 69/51 % et 61/42 % pour la technique transvésicale, extravésicale et endoscopique, respectivement. En analyse multivariée, la technique de prise en charge de l'uretère distal demeurait un facteur pronostic indépendant de récidive vésicale. Cette association demeurait vraie après exclusion de patients avec antécédent de tumeur de vessie préalable à la NUT. Les patients ayant eu une technique endoscopique devraient bénéficier d'un suivi rapproché (cytologie urinaire et cystoscopie).

Les nomogrammes sont des outils prédictifs validés en urologie. Le groupe collaboratif français a élaboré un nomogramme permettant de prédire la survie spécifique des patients atteints de TVEUS après NUT *(Fig. 1)*. Au total, 1120 patients issus de 21 centres français et traités par NUT pour TVEUS ont été pris en compte ; 667 présentaient l'ensemble des données nécessaires au développement du nomogramme. La population de l'étude a été divisée en une cohorte dite de développement ($n = 397$) et une cohorte dite de validation ($n = 270$). Une régression de Cox a été utilisée pour les analyses uni- et multivariées. L'indice de concordance de Harell a été calculé pour mesurer la fiabilité du nomogramme. La validation interne a été réalisée par *bootstrapping*/rééchantillonage et le nomogramme a été calibré. Parmi les 397 patients utilisés pour le développement du nomogramme, 91 (22,9 %) sont décédés pendant le suivi dont 66 (72,5 %) de l'évolution d'une TVEUS. La probabilité de survie spécifique à cinq

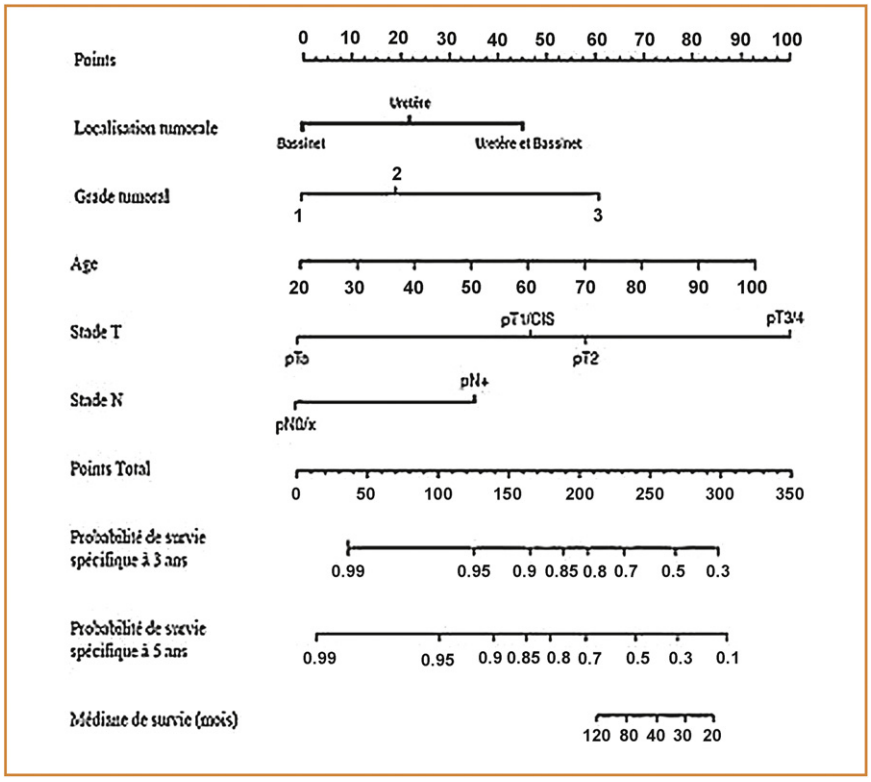

Figure 1. Nomogramme français prédictif de la survie spécifique à trois et cinq ans des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) après néphrourétérectomie totale (NUT).

ans était de 0,76 (95 % CI, 71,62–80,94). En analyse multivariée, le stade T ($p < 0,0001$), le stade N ($p = 0,014$), le grade ($p = 0,026$), l'âge ($p = 0,005$) et la localisation ($p = 0,022$) étaient associés à la survie spécifique. La fiabilité du nomogramme était de 0,78. Les survies spécifiques des TVEUS à trois et cinq ans après la NUT étaient ainsi estimées *(Fig. 1)*. Cet outil de prédiction a été construit à partir d'une population française, ce qui devrait faciliter sa mise en pratique quotidienne.

Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM)

La consommation tabagique est un facteur de risque connu de développer une tumeur de vessie. Une étude multicentrique a évalué l'influence de la consommation tabagique sur le devenir des patients présentant une TVNIM (Abstract 198). Cette étude rétrospective incluait 2043 patients avec une première TVNIM traités par résection transuréthrale (RTUV). Sept cent quatre-vingt-sept (38 %) des patients avaient reçu une instillation postopératoire précoce de mitomycine C et 405 (20 %) patients une instillation adjuvante. L'historique de la consommation tabagique comprenait le statut actuel, la quantité de cigarettes quotidiennes (cigarettes par jour, [cpj]), la durée en années et la durée de cessation. La durée d'exposition cumulée a été définie comme suit : consommation légère-court terme ($\leq$ 19 cpj et $\leq$ 19,9 années), modérée (combinaisons autres que légère-court terme et importante-long terme), et importante-long terme ($\geq$ 20 cpj et $\geq$ 20 années). Les patients ont été divisés en trois groupes : non fumeurs (24 %), fumeurs passés (47 %) et fumeurs actuels (29 %). Le statut tabagique actuel était associé avec un risque accru de récidive ($p = 0,044$) et de progression tumorale ($p < 0,001$). Les fumeurs actuels présentaient les taux de récidive et de progression les plus importants. Parmi les fumeurs, la consommation tabagique cumulée était associée avec la récidive ($p < 0,001$), la progression tumorale ($p < 0,001$), et la survie globale ($p < 0,001$) ; les patients ayant une consommation importante-long terme présentaient les devenir les plus péjoratifs, suivis des légère-long terme, des importante-court terme, et des légère-court terme. Les patients ayant cessé de fumer depuis dix ans ou plus ans avaient un risque diminué de récidive (34 %) et de progression (58 %) en analyse multivariée.

Évaluer le gain diagnostique apporté par la cystoscopie en fluorescence chez les patients ayant au moins une tumeur de vessie diagnostiquée par endoscopie et une cytologie urinaire positive de haut grade (Abstract 201). L'équipe de Foch a mené une étude prospective randomisée, de novembre 2009 à mai 2012, randomisant 142 patients pour avoir une première RTUV avec ou sans fluorescence par hexaminolévulinate (HAL) instillé au moins une heure avant. Une seconde RTUV avec fluorescence était programmée, de principe six semaines plus tard. Le nombre de tumeurs détectées en lumière blanche (LB) et fluorescente (LF) et les caractéristiques anatomopathologiques ont été consignés et comparés en fonction des bras de l'essai. Chez les 75 patients sans HAL, 2,46 ± 1,74 tumeurs ont été vues en LB. Vingt-huit patients qui ont eu des cystectomies pour tumeur infiltrante diagnostiquée à la première RTUV, sept patients T0, 15 patients refusant la seconde RTUV (dont huit pour des tumeur Ta de bas grade et cinq en raison d'une altération de l'état général), un décès de cause cardiologique intercurrente et un perdu de vue n'ont pas eu de seconde RTUV. Quatre-vingt-dix patients (63 %) ont eu une seconde RTUV. Le nombre de tumeurs visualisé en LB et LF chez les 42 patients ayant eu de l'HAL à la première REV a été de 1,97 ± 1,79 et 2,60 ± 2,30, respectivement. Pour les 48 patients n'ayant pas eu d'HAL à la première REV, le nombre de tumeurs visualisé en LB et LF a été de 2,20 ± 2,26 et 2,35 ± 2,43, respectivement. La fluorescence par HAL lors de la REV chez les patients ayant une cytologie urinaire positive de haut grade apporte un gain du nombre de tumeurs diagnostiquées par rapport à la LB seule. Ce gain était observé lors de la première et de la seconde REV avec HAL. Cependant, les différences observées dans cette étude prospective randomisée ne sont pas significatives. Les auteurs en ont conclu que l'utilisation de la fluorescence par HAL lors de la première résection n'augmentait pas le taux de T0 et ne réduisait pas le risque de

T2 lors de la seconde résection systématique des TVNIM de haut grade.
Une étude du CC-AFU a évalué l'influence du franchissement de la muscularis mucosae sur la survie des patients présentant une TVNIM de stade T1 (Abstract 204). Cette étude rétrospective nationale multicentrique incluant l'ensemble des patients ayant présentés une TVNIM de stade T1 entre août 1992 et juin 2011 a été réalisée grâce à la participation de six centres français. Une relecture centralisée de toutes les lames anatomopathologiques a été effectuée afin d'identifier les tumeurs envahissant le chorion superficiel classées T1a et les tumeurs franchissant la muscularis mucosae avec envahissement du chorion profond et classées T1b. La survie sans récidive, la survie sans progression, la survie spécifique et la survie globale ont été étudiées. Au total, 627 patients ont été inclus, 402 (64 %) ont été classés T1a et 227 (36 %) T1b. Les deux groupes étaient comparables à l'exception du grade tumoral (p = 0,0001) et de la taille de la tumeur (p = 0,0052), significativement plus élevés dans le groupe T1b. Le recul moyen était de 43,5 mois. En analyse multivariée, le stade T1a était un facteur protecteur indépendant pour la survie sans récidive (risque diminué de 22 %), la survie sans progression (risque diminué de 49 %), la survie spécifique (47 %) et la survie globale (33 %). La profondeur de l'infiltration tumorale du chorion décrite par le biais du franchissement de la muscularis mucosae est un facteur de risque indépendant de récidive et de progression des TVNIM de stade T1. Cela pourrait induire une modification de la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs et venir soutenir les arguments de ceux qui préconisent parfois une cystectomie précoce pour les stades T1G3.

Tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM)

L'efficacité de l'IRM avec séquences de diffusion et de la tomodensitométrie par émission de positons au 18FDG pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire chez les patients ayant une TVIM avant cystectomie totale a été évaluée (Abstract 36). De janvier 2011 à septembre 2011, les patients candidats à une cystectomie totale pour cancer de vessie de stade pT2 minimum ont été évalués par une IRM de diffusion, un 18FDG-TEP/scanner et un uroscanner préopératoire. Chaque patient était traité par cystectomie totale et curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral étendu aux aires ganglionnaires iliaques externe, interne et primitives. Les résultats anatomopathologiques des ganglions prélevés étaient comparés aux résultats de l'IRM de diffusion et du 18FDG-TEP/scanner préopératoires pour chaque patient. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP), la valeur prédictive négative (VPN) et la performance diagnostique des deux examens étaient évaluées. Seize patients (12 hommes et quatre femmes) ont été inclus. L'âge médian a été de 68 ans, l'indice médian de masse corporelle était de 25 kg/m^2 (18–32), les cancers de vessie ont été de stade pathologique pT2, pT3 et pT4 dans neuf (56,2 %), trois (18,8 %) et quatre (25 %) cas respectivement. Six patients (37,5 %) avaient un envahissement ganglionnaire métastatique (pN+). L'IRM avec séquences de diffusion avait mis en évidence un envahissement ganglionnaire chez quatre patients (25 %), dont trois d'entre eux étaient effectivement métastatiques. Le 18FDG-TEP/scanner avait mis en évidence un envahissement ganglionnaire chez trois patients (18,8 %) qui étaient effectivement tous métastatiques. La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et la performance diagnostique de l'IRM de diffusion étaient respectivement de 50 %, 90 %, 75 %, 75 %, et 75 %. Pour le 18FDG-TEP/scanner, elles étaient respectivement de 50 %, 100 %, 100 %, 76,9 % et 81,3 %. L'IRM de diffusion et le 18FDG-TEP/scanner permettent d'optimiser l'évaluation du statut ganglionnaire dans le bilan d'extension locorégional des patients ayant une TVIM. Dans cette série, le 18FDG-TEP/scanner était plus performant que l'IRM de diffusion avec de meilleures spécificité et VPP.
La survenue d'une récidive tumorale précoce sous BCG thérapie est une indication à la cystectomie (Abstract 37). L'équipe de Créteil a évalué l'impact de l'invasion musculaire sur la dernière résection avant la chirurgie sur les résultats oncologiques à long terme de la cystectomie chez les patients opérés pour résistance au BCG et comparé ces résultats à ceux des TVIM d'emblée. Les cystectomies de propreté ou pour contre-indication au BCG ont été exclues de cette analyse. Tous les patients sous BCG avaient présenté un second look négatif. Au total, 167 tumeurs étaient infiltrantes d'emblée (IE), 21 tumeurs avaient récidivé sous la forme d'une tumeur Ta/T1 de haut grade sous BCG (RBCGSup) et 24 tumeurs avaient progressé vers une tumeur T2 (RBCGInv). Le suivi médian de la cohorte était de 42 mois (1,74–135,9). La survie spécifique à cinq ans était 18 % pour les RBCGInv, de 47 % pour les IE et de 48 % pour les RBCGSup (*Fig. 2*, p = 0,02). Les patients présentant une tumeur devenue invasive sous BCG ont un très mauvais pronostique. Bien que non-invasive du muscle, les tumeurs du groupe RBCGSup ont un

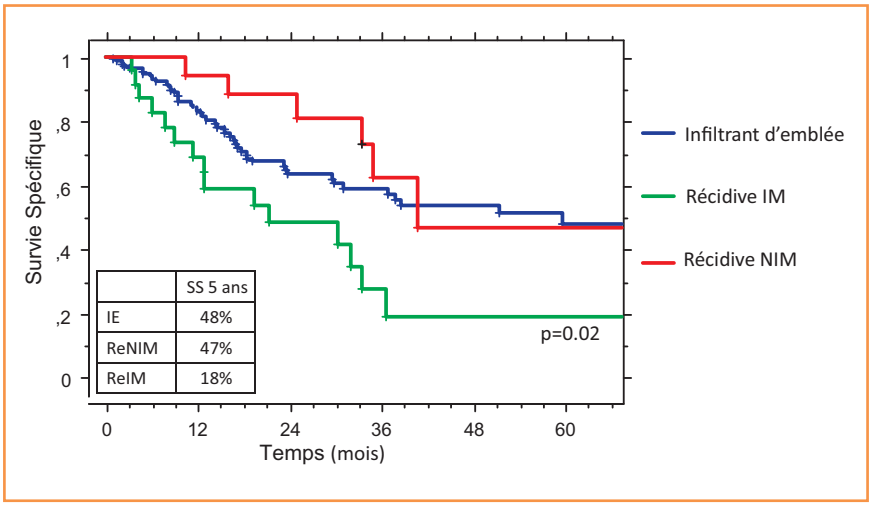

Figure 2. Impact de l'invasion musculaire sur les résultats oncologiques de la cystectomie pour tumeur résistante au BCG.

E. Xylinas

pronostic comparable à celui des tumeurs invasives d'emblée. La récidive tumorale sous BCG est une urgence thérapeutique.

La présence de marges chirurgicales positives sur la pièce de cystectomie totale est rare mais souvent corrélée à une issue fatale Abstract 39). Cependant, alors que la plupart de ces patients récidivent rapidement, un certain nombre ont un contrôle carcinologique à long terme. Une étude multicentrique a identifié des facteurs pronostiques de survie chez ces patients en insistant sur l'impact de la localisation et de la multifocalité des marges sur la survie. Parmi 4335 patients traités par CT, 231 patients (5 %) avaient des marges chirurgicales positives sur la pièce de cystectomie. La survie sans récidive était à deux et cinq ans de 26 % ± 3 % et 21 % ± 3 %, respectivement. La survie spécifique était à deux et cinq ans de 33 % ± 3 % et 25 % ± 4 %, respectivement. Le stade tumoral pT (p = 0,015), la présence d'embols tumoraux (p = 0,006) et l'envahissement ganglionnaire (p = 0,006) étaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité spécifique. La localisation et la multifocalité des marges chirurgicales n'avaient pas d'impact sur la survie.

Le but de cette étude était d'évaluer la fréquence précise, les caractéristiques anatomopathologiques et l'impact sur la survie des cancers de prostate de découverte fortuite sur pièce de cystoprostatectomie (Abstract 44). Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française réalisée dans dix centres à partir de 2462 pièces de cystoprostatectomies (CPT). Parmi les 2462 pièces de CPT, 475 cas de cancers de prostate ont été recensés (19,3 %). L'âge médian des patients étaient de 70,0 ans. La répartition des stades concernant les cancers de prostate était : pT2 = 87,4 %, pT3a = 7,4 %, pT3b = 2,1 % et pT4 = 2,1 %. Quatre patients (0,8 %) avaient une atteinte ganglionnaire d'origine prostatique (N1). Le score de Gleason était : inférieur à 6 dans 14,7 %, égal à 6 dans 57,7 %, égal à 7 (3 + 4) dans 17,1 % ou 7 (4 + 3) dans 4,6 %, et supérieur à 7 dans 5,3 % des cas. Pour 26 patients (5,5 %), les marges chirurgicales étaient positives au niveau prostatique. Au terme d'un suivi moyen de 29,9 (1–375) mois, 140 patients ont eu une récidive de leur tumeur vésicale et seuls quatre patients ont eu une récidive biologique de leur cancer de prostate (définie par une élévation du PSA postopératoire supérieure à 0,2 ng/mL), après un délai moyen de 7,6 mois. Les survies sans récidive et globale chez les patients ayant un cancer de prostate de découverte fortuite sur pièce de CPT ne différaient pas significativement par rapport aux patients n'ayant pas de cancer de prostate. Les cancers de prostate de découverte fortuite sur pièce de CPT ont une prévalence estimée à près de 20 %, avec un stade localement avancé dans 11,6 %. Néanmoins, il n'y a pas d'impact significatif sur le pronostic, celui-ci étant surtout dépendant de l'atteinte vésicale.

☆Spécial AFU 2012 – 106e Congrès de l'Association française d'urologie : l'essentiel du congrès.

Adresse e-mail :
evanguelosxylinas@hotmail.com