Progrès en urologie (2014) 24, 9-12

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Actualités dans les tumeurs urothéliales

F. Audenet

Service d'Urologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, Université Paris Descartes

Introduction

Les tumeurs urothéliales confrontent l'urologue à un double problème : la prévention des récidives des formes non-infiltrantes et le traitement curatif des formes infiltrantes. Peu de nouveautés, thérapeutiques, médicales ou chirurgicales, ont été présentées ces dernières années. Cependant, la recherche clinique et fondamentale reste particulièrement dynamique, notamment grâce à des collaborations multicentriques, nationales et internationales. Plusieurs communications se sont intéressées à la recherche de facteurs pronostiques, à l'utilisation de techniques photodynamiques ou encore à l'évaluation de l'extension tumorale par l'imagerie.

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

Les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) sont initialement des lésions pTa dans approximativement 70 % des cas, parmi lesquelles 80 % sont de bas grade. En dépit de cette fréquence, le devenir à long terme de ces TVNIM pTa de bas grade est insuffisamment évalué. Une équipe a présenté les taux de récidive, d'aggravation et de progression d'une population homogène de patients atteints spécifiquement de tumeurs de la vessie pTa de bas grade, avec une longue période de suivi [1]. Cette étude monocentrique rétrospective incluait 491 patients ayant eu une première tumeur de la vessie pTa de bas grade entre 1990 et 2010. Au total, 263 patients (53,6 %) ont eu une récidive, 37 patients (soit 7,5 %) une aggravation et 21 patients (soit 4,3 %) une progression. Neuf patients (1,8 %) sont décédés spécifiquement de leur cancer de la vessie. À 5 ans, la probabilité de récidive, d'aggravation et de progression était respectivement de 50 %, 6 % et 3 %. La probabilité de ne pas avoir progressé à 10 ans était de 94 %. Ainsi, les tumeurs de la vessie pTa de bas grade semblent être des tumeurs au pronostic oncologique très favorable avec seulement 11,8 % des patients présentant une évolution vers une forme plus agressive. Cependant, il s'agit d'une tumeur à fort pouvoir de récidive (53,6 %), nécessitant une surveillance rapprochée.

Sur le plan diagnostique, l'examen anatomo-pathologique des tumeurs de la vessie (TV) est sujet à une variabilité inter et intra-observateurs, que ce soit pour le stade ou le grade tumoral. Les techniques de spectroscopie optique de Raman (SRa) et de réflectance (SRe) pourraient représenter des techniques innovantes pour caractériser l'agressivité des tumeurs de la vessie. Une étude a évalué l'apport de ces techniques au diagnostic anatomo-pathologique pour apprécier l'agressivité des TV [2]. De novembre 2011 à août 2012, des spectres optiques de 42 TV ont été acquis prospectivement. Trente-quatre (80 %) n'infiltraient pas le muscle et 8 (20 %) étaient infiltrantes. Vingt et une (50 %) étaient de bas grade et 21 (50 %) de haut grade. Au total, 590 spectres ont été recueillis, normalisés puis analysés par un algorithme appelé séparateur à vaste marge (SVM). Cela permettait d'obtenir des scores de précision qui traduisaient la capacité du SVM à distinguer chaque variable étudiée (sain/malin, haut/bas grade, stade tumoral). Le SVM a pu reconnaître le tissu sain du tissu malin avec une précision de 79 % (SRa) et 94 % (SRe), distinguer le stade tumoral (TVNIM *vs* TVIM) avec une précision de 93 % (SRa) et 97 % (SRe) et identifier le grade tumoral (haut grade vs bas grade) avec une précision de 84 % (SRa) et 92 % (SRe). Ces techniques de spectroscopie semblent donc avoir une excellente précision et pourraient aider à caractériser plus objectivement l'agressivité des tumeurs de la vessie lors du diagnostic histologique.

L'utilisation de la fluorescence vésicale par hexylaminolevulinate (Hexvix®) lors de la résection trans-uréthrale de vessie (RTUV) améliore significativement la détection des lésions tumorales et plus particulièrement du carcinome *in situ*, ainsi que la qualité de la résection, avec un impact sur la survie sans récidive tumorale. Après l'AMM de Hexvix®,

Correspondance.
Adresse e-mail : francois.audenet@egp.aphp.fr (F. Audenet).

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

l'étude HOPE (Hexvix® Observational Patients Evaluation) a été initiée en 2009, à la demande de la Haute Autorité de Santé (HAS), afin de documenter en situation réelle la prise en charge des TVNIM, en particulier la proportion de diagnostic de TVNIM utilisant Hexvix®. Une communication a rapporté les résultats de cette étude observationnelle, multicentrique, prospective, incluant deux cohortes de patients bénéficiant d'une cystoscopie avec ou sans Hexvix® [3]. Chaque centre devait inclure successivement 20 patients relevant d'une RTUV avec un suivi de 12 mois. De novembre 2009 à décembre 2011, 506 patients ont été inclus dans 26 centres français (public : 57,7 % ; privé : 42,3 %). Il s'agissait d'un premier diagnostic dans 46,8 % des cas. 49,8 % des patients ont bénéficié d'une RTUV avec Hexvix®. Ils présentaient de manière plus fréquente que le groupe « lumière blanche » des tumeurs récidivantes, multifocales, inférieures à 3 cm, de stade Ta, de bas grade (Tableau 1). Seuls 12,3 % des patients ont reçu une instillation postopératoire précoce de mitomycine. Parmi les 408 patients ayant une TVNIM, 88,5 % ont bénéficié d'un suivi et 50,4 % d'instillations adjuvantes. La survie sans récidive était de 310 jours (IC95 % : 244-337) avec Hexvix® et de 144 jours (IC95 % : 113-191) sans Hexvix® (p = 0,0031). Ainsi, cette étude montrait moins de récidives tumorales avec Hexvix® en situation réelle, comme décrit dans les essais cliniques. Cependant, cette étude observationnelle

Tableau 1. Résultats de l'étude observationnelle HOPE (Hexvix® Observational Patients Evaluation) [3].

	Total patients	Hexvix	Sans Hexvix	p
n (population analysable à l'inclusion)	506	252	254	
Examens avant résection, n (%)				
ECBU	185 (45,3 %)	90 (45,2 %)	95 (45,5 %)	0,963
Échographie	147 (35,9 %)	48 (24,0 %)	99 (47,4 %)	< 0,001
Scanner	100 (24,5 %)	35 (17,5 %)	65 (31,3 %)	0,001
Cytologie urinaire	109 (26,7 %)	59 (29,6 %)	50 (23,9 %)	0,191
Cystoscopie	216 (52,9 %)	110 (55,3 %)	106 (50,7 %)	0,356
Critères pronostics, n (%)				
Récidive, n (%)	208 (47,0 %)	121 (59,9 %)	82 (35,7 %)	< 0,001
Liaisons multifocales, n (%)	279 (64,8 %)	151 (74,7 %)	128 (55,9 %)	< 0,001
Diamètre de la liaison principale ≥ 3 cm, n (%)	112 (27,4 %)	39 (20,2 %)	73 (33,8 %)	0,002
Stade T, n (%)*				0,007
Ta	239 (70,1 %)	122 (77,2%)	117 (63,9 %)	
T1	102 (29,9 %)	36 (22,8 %)	66 (36,1 %)	
Grade, n (%)*				< 0,001
G1	101 (27,4 %)	61 (37,0 %)	40 (19,6 %)	
G2	130 (35,2 %)	59 (35,8 %)	71 (34,8 %)	
G3	138 (37,4 %)	45 (27,3 %)	93 (45,6 %)	
Présence de CIS, n(%)	60 (15,5 %)	30 (16,9 %)	30 (14,3 %)	0,471
IPOP, n (%)	62 (12,3 %)	32 (12,7 %)	30 (11,8 %)	0,761
Durée de l'hospitalisation (jours) ; moyenne (ET)	5,2 (3,8)	4,7 (2,3)	5,7 (4,9)	0,014
Type d'acte				0,57
JDFE001	159 (37,2 %)	80 (39,8 %)	79 (35,0 %)	
JDFE002	263 (61,6 %)	119 (59,2 %)	144 (63,7 %)	

* Basé sur la population avec un acte codé et sans installation n = 422 (Hexvix : 199/Sans Hexvix : 233).
CIS : carcinome *in situ*.

révèle des divergences par rapport aux recommandations nationales concernant la prise en charge des TVNIM qui peuvent interpeller.

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

En cas de TVIM, le bilan d'extension par TDM thoraco-abdomino-pelvien constitue la référence. Cependant, la précision diagnostique des examens d'imagerie conventionnels (TDM et IRM) pour le bilan d'extension ganglionnaire avant cystectomie est rapportée entre 55 % et 60 %. Afin d'améliorer l'évaluation préopératoire, une étude a évalué la précision diagnostique du 18-FDG-TEP/TDM pour la détection des métastases ganglionnaires chez les patients candidats à une cystectomie totale [4]. Cette étude rétrospective monocentrique a inclus, entre janvier 2011 et avril 2013, les patients ayant un cancer de la vessie localisé, évalués par un 18-FDG-TEP/TDM avant cystectomie totale et curage pelvien bilatéral. Au total, 100 patients ont été évalués. 51 % avaient un stade pathologique ≤ pT2, 37 % pT3 et 12 % pT4. 25 patients (25 %) avaient un envahissement ganglionnaire confirmé. La précision diagnostique, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du 18FDG-TEP/TDM étaient respectivement de 85,3 %, 50 %, 96,2 %, 80 %, et 86,2 %. Ces valeurs étaient nettement supérieures aux données de la littérature concernant la précision diagnostique des examens conventionnels. Le 18FDG-TEP/TDM pourrait ainsi optimiser la stratégie périopératoire de ces patients en sélectionnant les candidats à une chimiothérapie néo-adjuvante.

La composante micropapillaire des carcinomes urothéliaux est retrouvée dans moins de 6 % des cas [5]. Le pronostic de ces tumeurs rares est réputé moins bon. Une équipe a présenté l'impact de la composante histologique micropapillaire sur la survie après cystectomie et chimiothérapie adjuvante des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle [6]. Pour cela, les données de 333 patients traités par cystectomie radicale puis chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pour TVIM entre 1985 et 2012 ont été revues rétrospectivement. Au total, 299 patients (90 %) avaient un carcinome urothélial pur (CUP) *vs* 34 (10 %) avec une composante micropapillaire. Le taux de pN+ était significativement supérieur en cas de composante micropapillaire (82 % *vs* 62 %, $p = 0,01$). La survie sans récidive à 5 ans était de 21 % dans le groupe micropapillaire et de 51 % dans le groupe CUP ($p = 0,005$) (Fig. 1). En analyse multivariée, seuls le variant histologique et les marges chirurgicales étaient associés à la survie sans récidive. Par conséquent, la présence d'un contingent micropapillaire était un facteur prédictif indépendant de survie après cystectomie et chimiothérapie en cas de TVIM pT3/T4 et/ou N+. Pour les auteurs, une chimiosensibilité inférieure des carcinomes micropapillaires pourrait expliquer ces résultats.

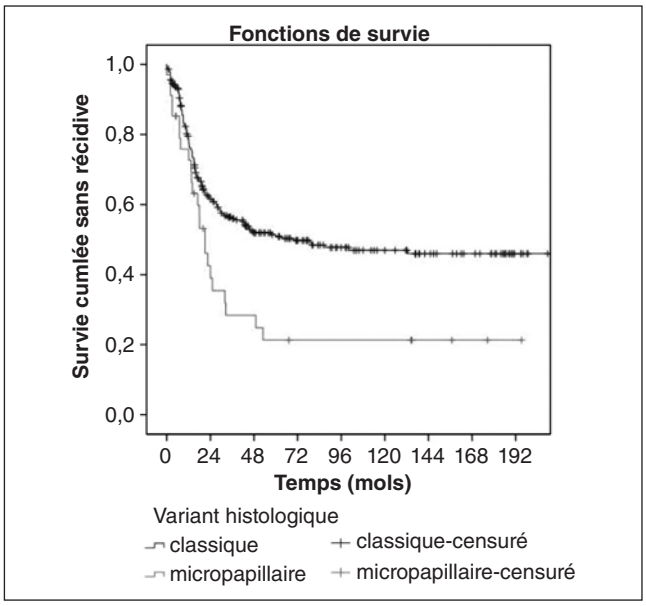

Figure 1. Impact de la composante micropapillaire sur la survie sans récidive après cystectomie et chimiothérapie [6].

Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS)

Le traitement conservateur des tumeurs urothéliales de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) est une alternative à la néphro-urétérectomie totale (NUT) dans des cas sélectionnés (indication élective ou impérative). En cas d'échec du traitement conservateur, la réalisation d'une NUT est recommandée, en particulier dans les cas d'indication élective. Une étude a comparé les caractéristiques anatomopathologiques des pièces opératoires de NUT après échec de traitement conservateur à celles de NUT réalisées d'emblée, sans tentative de traitement conservateur [7]. Pour cela, une étude rétrospective, monocentrique a été conduite dans un centre de référence. Tous les patients ayant eu une NUT pour TVEUS entre 2007 et 2012 ont été inclus et séparés en 2 groupes : NUT d'emblée et NUT après tentative de traitement conservateur en indication élective (NUT après TC). Au total, 52 patients ont été inclus dans cette étude (39 NUT d'emblée et 12 NUT après TC). Les tumeurs traitées par NUT d'emblée étaient de taille plus importante sur le scanner préopératoire. En revanche, la proportion de tumeurs localisées (pTa-pT1-pT2), de tumeurs localement avancées (T3-T4), de tumeurs de haut grade ou de patients N+ étaient similaires dans les deux groupes. Le suivi limité des patients n'a cependant pas permis l'étude de la survie globale et spécifique dans les deux groupes.

La recherche clinique concernant les TVEUS a bénéficié de collaborations multicentriques, nationales et internationales. Un nomogramme de prédiction de la survie spécifique après NUT a été présenté lors du congrès. Les données nécessaires à l'élaboration des modèles de prédiction ont été obtenues à partir de deux larges bases de données multicentriques nationales et internationales, prenant en considération 3 387 TVES. La population d'étude a été divisée de manière aléatoire entre une cohorte de développement ($n = 2\,371$) et une cohorte de validation externe ($n = 1\,016$). Au sein des 2 371 patients inclus dans la cohorte de développement, 510 (21,5 %) étaient décédés de l'évolution de leur TVEUS. Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 73,7 % (IC 95 % [71,9-75,6]). Les analyses de courbes de décision ont permis de sélectionner

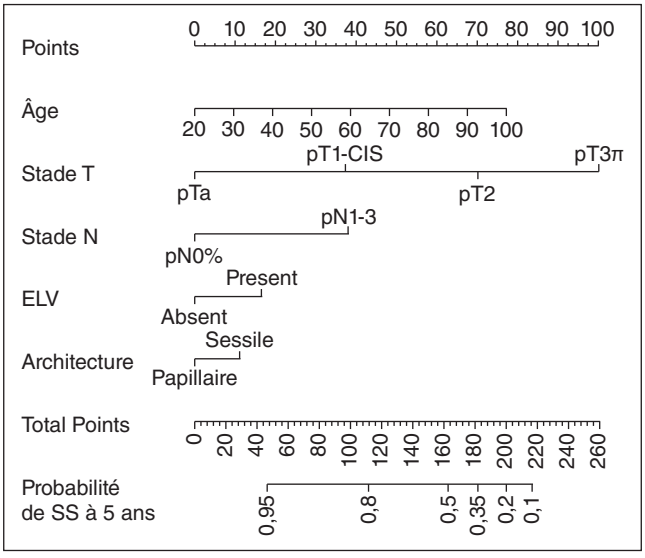

Figure 2. Nomogramme prédictif de la survie spécifique après néphrourétérectomie [8].

un nomogramme unique avec 5 variables significativement associées à la survie spécifique en analyse multivariée : l'âge (p = 0,001), le stade T (p < 0,001), le stade N (p = 0,001), l'architecture tumorale (p = 0,02) et l'envahissement lympho-vasculaire (p = 0,001). La précision du nomogramme était de 0,8 (IC95 % = [0,77-0,86]) (Fig. 2). Le nomogramme proposé dans cette étude a été généré à l'aide du plus large échantillon de TVEUS connu à ce jour. Il permet de déterminer précisément la survie spécifique des TVEUS après NUT et peut aider les cliniciens à proposer un éventuel traitement adjuvant.

Conclusion

Les communications, dans le domaine des tumeurs urothéliales, soulignent l'hétérogénéité de cette maladie. Si les formes pTa de bas grade sont de bon pronostic à long terme malgré un risque important de récidive, les tumeurs infiltrantes, *a fortiori* en cas de composante micropapillaire, sont associées à un risque d'extension ganglionnaire et métastatique dont l'évaluation est primordiale pour le choix de la stratégie thérapeutique. Les progrès de la biologie et de l'imagerie contribueront probablement à mieux caractériser ces formes de mauvais pronostic afin de proposer un traitement adapté au profil évolutif.

Liens d'intérêts

L'auteur a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

Références

[1] Bosset PO, Neuzillet Y, Paoletti X, Rouanne M, Yonneau L, Butreau M, et al. Taux de récidive, d'aggravation et de progression de patients atteints spécifiquement d'une tumeur de vessie pTa G1 : à propos de 491 cas. Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-160.

[2] Fardoun T, Couapel J, Senhadji L, Quemener M, Vorng J, Lavastre O, et al. La spectroscopique optique : une technique innovante pour caractériser l'agressivité des tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-242.

[3] Jacqmin D, Molinier L, Irani J, Jichlinski P, La Taille de A, Rabbani M, et al. Apport de l'hexylaminolévulinate (Hexvix®) pour la prise en charge des tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) : résultats de l'étude observationnelle HOPE (Hexvix® Observational Patients Evaluation). Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-241.

[4] Rouanne M, Girma A, Neuzillet Y, Letang N, Méthorst C, Yonneau L, et al. Evaluation du statut ganglionnaire avant cystectomie pour cancer de la vessie localisé : quel est le gain réel diagnostique du 18FDG-TEP/TDM ? Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-247.

[5] Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costello BA, Tarrell RF, et al. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. Mod Pathol 2013.

[6] Masson-Lecomte A, Xylinas E, Bouquot M, Sibony M, Allory Y, Comperat E, et al. Impact de la composante histologique micropapillaire sur la survie après cystectomie et chimiothérapie adjuvante des tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-166.

[7] Haddad M, Cornu J-N, Henry N, Cussenot O, Sèbe P, Traxer O, et al. Néphrourétérectomie d'emblée ou après tentative de traitement conservateur dans les tumeurs de la voie excrétrice supérieure : comparaison des résultats anatomopathologiques. Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-251.

[8] Seisen T, Hupertan V, Colin P, Xylinas E, Yates D, Bensalah K, et al. Tumeurs de la voie excrétrice supérieure : développement d'un modèle international postopératoire de prédiction de la survie après néphrourétérectomie à l'aide de l'analyse des courbes de décision. Prog Urol 2013;23:1017-1155 (novembre 2013) : Résumés du 107e Congrès français d'urologie – Résumé O-250.