Progrès en urologie (2012) **22**, 284—290

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

ARTICLE ORIGINAL

Atteinte de la *Muscularis Mucosae* dans les tumeurs urothéliales T1 de vessie : facteur pronostique de progression après immunothérapie par BCG☆

Muscularis mucosae invasion: Pronostic factor for intravesical BCG immunotherapy failure for T1 bladder carcinoma

Y. Nguyen-Huu[a,b], G. Delorme[a,b], J. Lillaz[a,b], I. Bedgedjian[c], I. Le Ray-Ferrières[d], E. Chabannes[a], S. Bernardini[a], G. Guichard[a], H. Bittard[a,b], F. Kleinclauss[a,*,b,e]

[a] *Service d'urologie et de transplantation rénale, hôpital Saint-Jacques, CHU de Besançon, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France*
[b] *Université de Franche-Comté, 25030 Besançon cedex, France*
[c] *Service d'anatomie et pathologie, hôpital Jean-Minjoz, CHU de Besançon, 25030 Besançon cedex, France*
[d] *Inserm CIC-P 803, université de Bourgogne, 21000 Dijon, France*
[e] *Inserm UMR645, IFR133, 25030 Besançon cedex, France*

Reçu le 22 août 2011 ; accepté le 5 octobre 2011

MOTS CLÉS
Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) ;
Muscularis Mucosae ;
Bacille de Calmette et Guérin (BCG) ;
Immunothérapie intravésicale

Résumé
But. — Évaluer l'impact pronostique de l'envahissement de la musculaire muqueuse (MM) des tumeurs T1 de vessie après immunothérapie par instillations intravésicales de bacille Calmette et Guerin (BCG).
Matériel. — Analyse rétrospective de 66 patients traités par instillations de BCG pour des tumeurs classées pT1a ou pT1b selon l'atteinte de la MM et recueil de données (grade, carcinome in situ [CIS] associé, multifocalité, taille tumorale, administration d'instillations d'entretien). Avec un suivi moyen de 50,5 ± 38 mois, nous avons étudié la récidive, la progression, la survie spécifique et globale. L'analyse multivariée a été réalisée avec la méthode de Cox.
Résultats. — Les tumeurs ont récidivé dans 30 ± 7 % et 43 ± 10 % ($p = 0{,}29$) et progressé dans 16,3 ± 5 % et 39 ± 10 % des cas ($p = 0{,}04$) pour les pT1a et pT1b. Le taux de progression était supérieur ($p = 0{,}04$) et la survie sans progression abaissée ($p = 0{,}04$) pour les patients pT1b.

☆ Niveau de preuve : 5.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : francois.kleinclauss@univ-fcomte.fr (F. Kleinclauss).

1166-7087/$ — see front matter © 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi:10.1016/j.purol.2011.10.002

Les patients pT1a et pT1b ont compté 11 ± 5 % et 21 ± 9 % de décès spécifiques ($p = 0,28$). La survie globale médiane était de 80,9 [1,5—92] et de 48,2 [12—93] mois pour les groupes pT1a et pT1b. Les survies globales et spécifiques ne différaient pas entre les deux populations ($p = 0,38$; $p = 0,3$). Une cystectomie a été réalisée dans 2,3 ± 2 % et 30 ± 9 % des cas des pT1a et pT1b ($p = 0,0006$). Pour les pT1a, les taux de récidive ($p = 0,8$) ou de progression ($p = 0,64$) n'étaient pas influencés par le traitement d'entretien. Les pT1b avaient une meilleure survie sans progression avec un traitement d'entretien ($p = 0,051$). Seul le CIS avait un impact pronostic en analyse multivariée.

Conclusion. — L'envahissement de la MM a augmenté le risque de progression et d'échec de la BCG thérapie.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS
Urinary bladder neoplasm;
Muscularis Mucosae;
Bacille Calmette Guerin;
Intravesical immunotherapy

Summary

Objectives. — To study the prognostic impact of *muscularis mucosae* (MM) invasion for pT1 bladder cancer treated by transurethral resection (TUR) and adjuvant Bacille Calmette-Guerin (BCG) intravesical immunotherapy.

Methods. — Sixty-six patients treated by BCG intravesical instillations were substaged into pT1a and pT1b, regarding *Muscularis Mucosae* invasion. Tumor grade, associated carcinoma in situ (CIS), multifocality, tumoral size up to 3 cm, BCG maintenance were noted. With a mean follow-up of 50.5 ± 38 months, we studied recurrence, progression, overall and specific survival. Cox's model method was used for multivariate analysis.

Results. — Tumor recurrence was observed in 30 ± 7% and 43 ± 10% ($P = 0.29$) and tumor progression in 16.3 ± 5% and 39 ± 10% ($P = 0.04$) for pT1a and pT1b. The rate of progression was higher ($P = 0.04$) and progression free survival was decreased ($P = 0.04$) for pT1b. Specific death rates were 11 ± 5% and 21 ± 9% ($P = 0.28$), median overall survival was 80.9 [1.5—92] and 48.2 [12—93] months for pT1a and pT1b. Overall and specific survival weren't different between the two populations ($P = 0.38$; $P = 0.3$). Cystectomy rates were 2.3 ± 2% and 30 ± 9% for pT1a and PT1b ($P = 0.0006$). For pT1a patients, recurrence ($P = 0.8$) or progression rates ($P = 0.64$) were no different regarding BCG maintenance immunotherapy but pT1b population had a better progression free survival with BCG maintenance than without ($P = 0.0051$). Only CIS had prognostic value in multivariate analysis.

Conclusions. — Tumors with *Muscularis Mucosae* invasion have a higher risk of progression and BCG failure. Maintenance immunotherapy should be given to improve results with these patients.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le cancer de la vessie est le quatrième cancer le plus fréquent et représente 5 à 10 % des cancers chez l'homme dans les pays occidentaux. Les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) représentent 75 à 80 % des cas et 20 % d'entre elles infiltrent la *lamina propria* et sont donc classées pT1 [1]. L'évolution des tumeurs pT1 de vessie est marquée par un haut risque de récidive, de progression et de décès. Morales et al. ont observé, en premier, un plus faible risque de récidive après immunothérapie par instillations endovésicales de BCG [2]. Depuis, plusieurs études ont prouvé l'efficacité des instillations endovésicales de BCG pour diminuer le risque de récidive et de progression [3,4]. L'immunothérapie par instillations endovésicales de BCG est recommandée par les associations américaines, européennes ou françaises d'urologie pour les TVNIM de risque intermédiaire ou haut [5—7]. Pourtant, environ 40 % des patients récidivent et 10 % progressent après BCG-thérapie [4,8]. La cystectomie est alors recommandée lors des échecs de l'immunothérapie pour prévenir la progression ou le décès et augmenter la survie du patient [9]. La valeur pronostique de l'envahissement de la MM a été démontrée sur la progression et la survie pour les tumeurs T1 de vessie, mais sans instillations endovésicales de BCG [10—13]. Le but de cette étude était de déterminer la valeur pronostique de l'envahissement de la MM sur le risque d'échec de l'immunothérapie par instillations endovésicales de BCG pour les TVNIM pT1 et d'évaluer l'efficacité de cette immunothérapie sur ces tumeurs à haut risque évolutif.

Patients et méthodes

Dans notre institution, 105 patients ont reçu des instillations endovésicales de BCG entre janvier 1993 et décembre 2008, dont 68 pour des tumeurs T1 de vessie. Nous avons constitué deux groupes, selon l'envahissement de la MM par la tumeur (pT1b) ou l'absence d'envahissement (pT1a). Au sein de notre établissement, l'invasion de la MM a été systématiquement recherchée et mentionnée dans les comptes-rendus d'examen anatomopathologiques [10]. Seules trois tumeurs ont nécessité un nouvel examen des lames. Deux tumeurs n'ont pu être sous-stadifiées malgré

Tableau 1 Caractéristiques démographiques et tumorales de la population.

	pT1	pT1a	pT1b	*p*
Nombre de patients	66	43	23	
Âge au diagnostic (années)	68	68,7 ± 1,6	66,9 ± 1,9	0,5
Grade 2 (%)	25,7 %	28 ± 7 %	22 ± 8 %	0,59
Grade 3 (%)	72,7 %	69,7 ± 7 %	78,2 ± 9 %	0,46
CIS (%)	31,8 %	34,8 ± 7 %	30,4 ± 10 %	0,86
Tumeurs multifocales (%)	51,51 %	48,8 ± 8 %	52,2 ± 10 %	0,94
Taille tumorale > 3 cm (%)	18,18 %	23,2 ± 6 %	8,7 ± 6 %	0,15
Cycle d'induction complet (nombre de patients)	61	38	23	
Induction + entretien (nombre de patients)	19	11 (25 %)	8 (34 %)	

un examen par deux pathologistes et ont été exclues de l'analyse. Les tumeurs ont donc pu être sous-stadifiées en fonction de l'envahissement de la MM dans 66 cas sur 68 (97,05 %). Les caractéristiques tumorales et démographiques ont été résumées dans le Tableau 1. Les deux populations pT1a et pT1b n'étaient pas différentes selon ces critères. Le suivi moyen était de 50,5 ± 38 mois.

Les données sur l'administration de BCG ont également été relevées. La souche Pasteur lyophilisée a été utilisée dans une préparation de 120 mg solubilisée dans 50 mL de sérum physiologique dans tous les cas. Soixante et un patients ont reçu un cycle d'induction complet de six instillations hebdomadaires. Cinq patients ont reçu un traitement d'induction incomplet en raison de complications de la BCG thérapie (deux réactions allergiques, une orchiépididimite, deux décès pour une autre étiologie). Le traitement d'entretien n'étant pas recommandé avant le début des années 2000, celui-ci n'a été proposé qu'aux 19 derniers patients de la cohorte. La durée médiane du traitement d'entretien (après les six semaines du traitement d'induction) était de 2,95 mois [5—7] et de 5,3 mois [1—37] pour les groupes pT1a et pT1b respectivement. Compte tenu de la tolérance médiocre des instillations d'entretien, le nombre médian d'instillations lors du traitement d'entretien était de 3 [2—7] pour les pT1a et de 4 [1—12] pour les pT1b.

Nous avons étudié la récidive, la progression, la survie spécifique et globale. Les survies ont été analysées et comparées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier inversée et le test Log-rank. Le modèle de Cox a été utilisé pour identifier les facteurs prédictifs indépendants de récidive, de progression, de survie globale. Les paramètres inclus dans cette analyse multivariée étaient l'envahissement de la MM, le grade tumoral, la multifocalité, les antécédents de tabagisme, la présence de CIS, la taille tumorale et l'administration d'un traitement d'entretien.

Résultats

La récidive tumorale a été observée chez 38,38 % des patients avec un délai médian de 12 [3—73] mois. Les tumeurs ont récidivé dans 30 ± 7 % et 43 ± 10 % des cas pour population pT1a et pT1b respectivement ($p = 0,29$). Nous n'avons pas observé de différence de délais de récidive (23 ± 6 et 14 ± 6 mois, $p = 0,27$) entre les deux populations.

L'estimation de la survie sans récidive selon la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes selon le test du Log rank ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les deux populations ($p = 0,17$) (Fig. 1A).

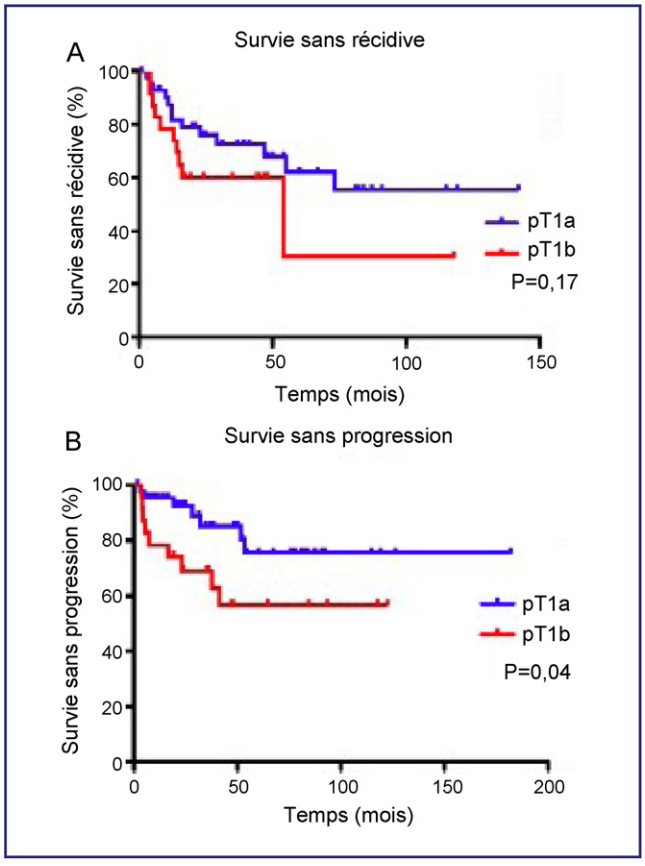

Figure 1. A. Survie sans récidive en fonction du stade pT1a (pas d'envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne bleue) ou pT1b (envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne rouge). B. Survie sans progression en fonction du stade pT1a (pas d'envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne bleue) ou pT1b (envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne rouge).

L'atteinte de la MM n'était pas, dans notre étude, un facteur pronostique de récidive après BCG thérapie.

Dans la population des pT1, une progression de 24,24 % avec un délai moyen de 20,94 mois a été observée. Le taux de progression était significativement plus élevé pour les tumeurs p1Tb que les pT1a (39 ± 10 % vs 16,3 ± 5 % respectivement, $p = 0,04$). Le délai médian de progression ne différait pas entre les deux groupes (27,5 ± 7 % vs 15,8 ± 5 %, $p = 0,2$). La survie sans progression était meilleure pour les tumeurs pT1a ($p = 0,04$) (Fig. 1B). Dans notre étude, l'atteinte de la MM était un facteur pronostique de progression après BCG thérapie.

Les survies spécifiques et globales étaient de 15,15 et 40,90 % dans la population globale. Les survies globales et spécifiques n'étaient pas différentes entre les deux populations ($p = 0,38$; $p = 0,3$) (Fig. 2A, B). La survie globale médiane était de 80,9 [1,5—92] et de 48,2 [12—93] mois pour les populations pT1a et pT1b respectivement ($p = 0,38$). Les taux de cystectomies étaient de 2,3 ± 2 % et 30 ± 9 % pour les pT1a et pT1b ($p = 0,0006$).

Nous avons étudié les fréquences de récidive et de progression dans chaque groupe en fonction de l'administration d'instillations d'entretien. Pour les tumeurs pT1a, les fréquences de récidive étaient de 31 ± 8 % et 27 ± 1,4 % ($p = 0,8$) et les fréquences de progression de 12 ± 6 % et 18 ± 12 % ($p = 0,64$) pour les patients ayant reçu un traitement d'induction seul ou ceux ayant reçu un traitement d'entretien. Il n'y avait donc pas de différence significative de taux de récidive ou de progression pour les tumeurs pT1a en fonction de l'administration ou non d'un traitement d'entretien.

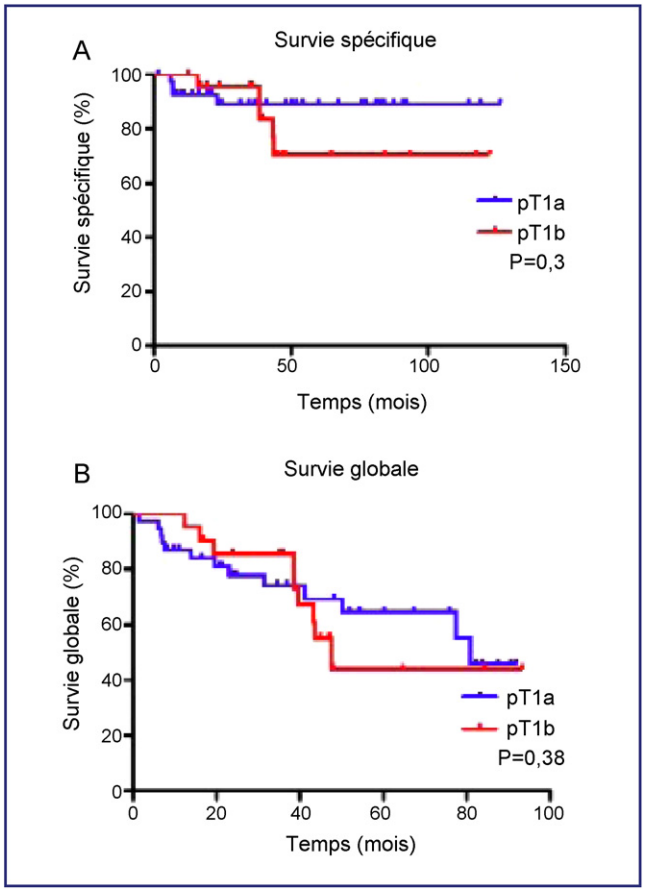

Figure 2. A. Survie spécifique en fonction du stade pT1a (pas d'envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne bleue) ou pT1b (envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne rouge). B. Survie globale en fonction du stade pT1a (pas d'envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne bleue) ou pT1b (envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne rouge).

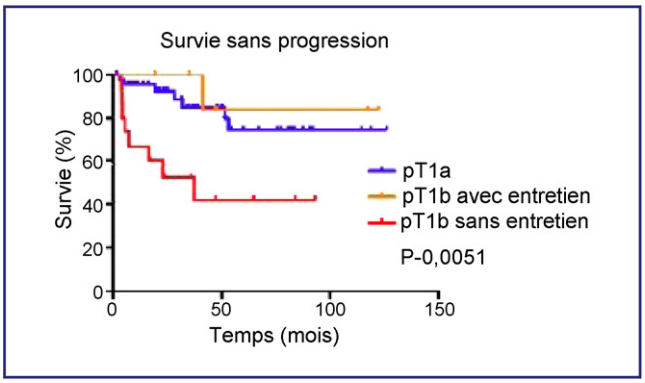

Figure 3. Survie sans progression en fonction du stade pT1a (pas d'envahissement de la *Muscularis Mucosae*, ligne bleue) ou pT1b sans traitement d'entretien par BCG thérapie (ligne rouge) ou pT1b avec traitement d'entretien par BCG thérapie (ligne orange).

Pour les tumeurs pT1b, les taux de récidive n'étaient pas influencés par un traitement d'entretien (53,3 ± 13 % vs 25 ± 16 % respectivement, $p = 0,2$). Les risques de progression tendaient à être supérieurs en absence de traitement d'entretien, mais de manière non significative (53 ± 13 % sans vs 12,5 ± 12 % avec traitement d'entretien, $p = 0,06$). En revanche, la survie sans progression était meilleure pour les patients pT1b recevant des instillations d'entretien que pour ceux recevant un traitement d'induction seul ($p = 0,0051$) (Fig. 3).

En analyse multivariée, seule la présence de CIS associé avait un impact pronostique sur la survie globale et la survie sans progression ($p = 0,02$) (Tableau 2). L'envahissement de la MM n'apparaissait pas comme facteur pronostique indépendant en analyse multivariée, probablement à cause d'un manque de puissance et d'un échantillon trop faible.

Discussion

L'immunothérapie par instillations endovésicales de BCG est recommandée par les différentes institutions pour les tumeurs pT1, notamment lorsqu'elles font partie des tumeurs à haut risque [5—7]. Margel et al. ont observé une progression pour 14 patients (19,4 %) et 12 décès spécifiques (16,6 %) dans le suivi de 72 patients présentant une tumeur vésicale pT1 de haut grade traitée par résection et instillations endovésicales de BCG, avec la plupart des progressions survenant durant les cinq premières années [14]. De même dans notre série, 24 % des tumeurs ont progressé et 11 % des patients sont décédés de leur cancer de vessie.

L'immunothérapie par instillation de BCG n'a pas permis d'éviter tous les évènements évolutifs. Le but de cette étude était d'évaluer si l'envahissement de la MM par les tumeurs T1 de vessie avait une valeur pronostique sur le risque d'échec de l'immunothérapie. Younes et al. ont déjà

Tableau 2 Facteurs influençant la survie sans progression (modèle de Cox).

	Univariée		Multivariée	
	Hazard ratio (95 % IC)	*p*	Hazard ratio (95 % IC)	*p*
Atteinte de la MM	1,48 (0,71—3,09)	0,29	1,280 (0,612—2,676)	0,51
Âge au diagnostic	1,02 (0,97—1,07)	0,39		
Grade 3	1,33 (0,58—3,05)	0,49		
CIS associé	1,99 (0,97—4,09)	0,06	2,389 (1,117—5,107)	0,02
Tabagisme	1,67 (0,79—3,53)	0,18	2,074 (0,922—4,661)	0,07
Multifocalité	1,02 (0,49—2,11)	0,96		
Taille > 3 cm	0,97 (0,38—2,45)	0,95		
Instillations d'entretien	0,79 (0,34—1,86)	0,6		

démontré une moins bonne survie à cinq ans lorsque la MM était envahie [12] et plusieurs études ont montré que l'envahissement de la MM dans les tumeurs pT1 de vessie était un facteur pronostique de progression [10,11]. Mais ces auteurs n'ont pas étudié l'impact pronostique après le traitement actuel conservateur optimal qu'est l'immunothérapie par instillations de BCG.

Dans notre étude, l'envahissement de la MM n'influençait pas le taux de récidive ($p = 0,29$), ni le délai avant récidive ($p = 0,27$) ou la survie sans récidive ($p = 0,17$). Deux autres études ont analysé la valeur pronostique de l'envahissement de la MM après résection et immunothérapie sur deux série de 85 et 49 patients [15,16]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de valeur pronostique de l'envahissement de la MM pour la récidive. Nos résultats étaient donc conformes à ceux de la littérature, l'envahissement de la MM n'augmentait pas le risque de récidive après BCG thérapie. Il faut noter que l'envahissement de la MM n'avait pas de retentissement sur la récidive pour les tumeurs traitées par résection sans instillation complémentaire [10,11,13].

Dans notre série, les taux de progression étaient plus élevés pour les tumeurs pT1b ($p = 0,04$) et les patients pT1a avaient une meilleure survie sans progression ($p = 0,04$). Plusieurs publications ont démontré un impact pronostique de l'envahissement de la MM sur la progression. Smits et al. ont rapporté une fréquence plus importante de progression [11]. Faivre d'Arcier et le Comité cancérologie de l'association française d'urologie ainsi que Bernardini et al. ont mis en évidence une moindre survie sans progression quand la tumeur envahit la MM [10,13]. Toutefois, les patients étudiés dans ces séries n'avaient pas tous reçu d'immunothérapie par instillations endovésicales de BCG. Environ 50 % des patients de la série du CCAFU avaient reçu un traitement par instillations de BCG. Cependant, aucune analyse en sous-groupe n'a évalué l'impact de l'envahissement de la MM sur le résultat de l'immunothérapie [13]. Orsola et al. ont étudié l'impact pronostique de l'envahissement de la MM après BCG thérapie [16]. La classification de Younes et al. [12], c'est-à-dire pT1a pour les tumeurs envahissant le chorion sans atteindre la MM, pT1b pour les tumeurs envahissant la MM, et pT1c pour les tumeurs envahissant le chorion au-delà de la MM a été utilisée dans cette étude. La stadification a été possible pour 87,6 % des patients (85 patients sur 95). Soixante-neuf pour cent d'entre eux (67 patients) avaient reçu une immunothérapie par instillations endovésicales de BCG. Comme Younes et al., Orsola et al. ont mis en évidence deux groupes pronostiques selon l'absence d'atteinte de la MM (pT1a), ou l'existence de l'envahissement de la MM (pT1b et pT1c). Dans ces études, les tumeurs avec atteinte de la MM avaient un risque plus élevé de progression et un intervalle plus court avant progression après les instillations de BCG. Pour Orsola et al., comme nous l'avons également constaté dans notre étude, l'envahissement de la MM est un facteur pronostique de progression après BCG thérapie. Une seconde étude a comparé le devenir des patients pT1a et pT1b traités par résection et instillations de BCG [15]. Les auteurs ont pu stadifier 49 patients sur 55 pT1 ayant reçu des instillations de BCG (89 %). Les auteurs n'ont pas constaté de différence en termes de taux de récidive ou de progression, ni en termes de survie sans récidive ou de progression, avec un suivi de 108 et 120 mois pour les deux populations pT1a et pT1b. Dans les séries d'Orsola et al. ou de Younes et al. comme dans la nôtre, l'élément discriminant entre les deux groupes pronostiques est bien l'envahissement de la MM par la tumeur [12,16]. L'envahissement de la MM reste donc un critère non seulement significatif sur la progression, mais également reproductible, et relativement constant, puisqu'il a permis la classification dans 97 % des cas dans notre étude, 87 et 89 % dans les séries de la littérature [15,16]. Toutefois, l'étude multicentrique du CCAFU sur le rôle de l'envahissement de la MM suggère une certaine variabilité inter-observateur et également l'importance de l'expertise anatomopathologique.

L'immunothérapie par instillations de BCG après résection est le traitement conservateur recommandé et efficace pour les tumeurs vésicales n'infiltrant pas la musculeuse de haut risque. Les protocoles d'instillations comprenant des instillations d'entretien sont plus efficaces qu'un traitement d'induction seul. Lamm et al. ont mis en évidence des meilleures survies sans récidive et sans progression avec un traitement d'entretien de trois ans [17]. Cependant, ce traitement d'entretien est mal toléré. Seulement 16 % des patients de la série de Lamm ont pu recevoir ce traitement complet [17]. De même dans l'étude multicentrique du CCAFU, seuls 9,56 % des pT1, 8,9 % des pT1a et 11 % des pT1b ont reçu des instillations d'entretien, ce qui montre la

difficulté à administrer ce traitement d'entretien [13]. Saint et al. ont montré une augmentation des effets secondaires des instillations de BCG au-delà du troisième mois de traitement [18]. Dans notre série, seulement 19 patients (28,7 %) ont reçu un traitement d'entretien, principalement en raison des effets secondaires. Il n'y avait pas de différence de récidive ou de progression pour les patients pT1a en fonction de la présence ou de l'absence de traitement d'entretien. Pour les pT1b, il n'y avait pas de retentissement sur la récidive, mais le risque de progression tendait à être inférieur de façon non significative lorsqu'un traitement d'entretien avait été entrepris ($p = 0,06$). La survie sans progression était, en revanche, nettement diminuée en l'absence de traitement d'entretien pour les pT1b ($p = 0,0051$). Cependant, compte tenu de la taille de l'échantillon et du faible nombre de traitement d'entretien complet, il est difficile de confirmer la valeur pronostique indépendante de l'envahissement de la MM ou de l'absence de traitement d'entretien.

Si plusieurs études ont recherché à identifier les facteurs de risque d'échec de la BCG thérapie, peu ont étudié l'impact de l'envahissement de la MM. Fernandez-Gomez et al., dans une analyse multivariée d'une cohorte issue de quatre essais randomisés, ont mis en évidence des facteurs de récidive (sexe féminin, antécédant de tumeur de vessie, multifocalité et CIS associé) ainsi que des facteurs pronostiques de progression (antécédants de tumeurs de vessie, grade, récidive à la première cystoscopie) pour les tumeurs non infiltrant la musculeuse [19]. D'autres auteurs ont étudié la signification pronostique de marqueurs biomoléculaires comme p53 ou p21 avec des résultats discordants [10].

Les résultats de notre étude confirment ceux obtenus par Orsola et al. qui ont constaté la valeur pronostique de l'envahissement de la MM sur la progression après les instillations de BCG. L'un des biais majeurs de notre étude est son caractère rétrospectif, avec un faible échantillon et une durée de recrutement longue. Cependant, on retrouve ces mêmes biais dans l'ensemble des séries ayant étudié l'impact de l'envahissement de la MM sur le résultat de l'immunothérapie [15,16], avec des résultats concordants avec les nôtres. Une étude prospective probablement multicentrique, compte tenu des effectifs faibles serait nécessaire pour consolider ces résultats et pour aider le praticien dans la prise en charge des tumeurs vésicales pT1.

Conclusion

Dans notre étude, l'envahissement de la *Muscularis Mucosae* était un critère anatomopathologique reproductible et fiable qui devrait être constamment utilisé dans l'analyse des pièces de résection de tumeur de vessie. L'envahissement de la musculaire muqueuse semblait être un facteur de risque de progression des tumeurs vésicales pT1 traitées par résection et immunothérapie. L'immunothérapie par instillations endovésicales de BCG reste efficace, mais le traitement d'entretien semble indispensable, notamment en cas d'envahissement de la MM. En cas d'échec, la cystectomie peut être recommandé. Les résultats observés, dans cette étude, pourraient être confirmés dans une étude prospective et multicentrique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66:4—34.

[2] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180—3.

[3] Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247—56.

[4] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology 2006;67:1216—23.

[5] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommendations onco-urology 2010: urothelial tumors. Prog Urol 2010;20(Suppl. 4):S255—74.

[6] Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 2007;178:2314—30.

[7] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008;54:303—14.

[8] Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964—70.

[9] Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001;166:1296—9.

[10] Bernardini S, Billerey C, Martin M, Adessi GL, Wallerand H, Bittard H. The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma. J Urol 2001;165:42—6 [discussion 46].

[11] Smits G, Schaafsma E, Kiemeney L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. Urology 1998;52:1009—13 [discussion 1013—4].

[12] Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the *muscularis mucosae* in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1990;66:543—8.

[13] Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulie M, et al. T1 bladder carcinoma: prognostic value of the *muscularis mucosae* invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU). Prog Urol 2010;20:440—9.

[14] Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. Urology 2007;69:78—82.

[15] Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, Kolm P, Schellhammer PF. Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. J Urol 2000;163:1120—3.

[16] Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility

and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. Eur Urol 2005;48:231—8 [discussion 238].

[17] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA. T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124—9.

[18] Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. Urology 2001;57:883—8.

[19] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 2008;53:992—1001.