



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Spécificités épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du cancer de la vessie chez les patients âgés



Epidemiological, pathological and prognostic characteristics of bladder cancer in elderly patients

Y. Neuzillet^{a,*}, R. Geiss^b, P. Caillet^b, E. Paillaud^b,
P. Mongiat-Artus^c

^a Service d'urologie et de transplantation rénale, hôpital Foch, université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^b Unité d'oncogériatrie, service de gériatrie, hôpital européen Georges-Pompidou, université de Paris Descartes, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^c Unité de chirurgie et d'anesthésie ambulatoires, service d'urologie, Inserm UMR, S1165, hôpital Saint-Louis, université de Paris-7-Denis-Diderot, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Reçu le 31 juillet 2019 ; accepté le 8 août 2019

Disponible sur Internet le 27 août 2019

MOTS CLÉS

Cancer de la vessie ;
Épidémiologie ;
Pathologie ;
Personne âgé ;
Pronostic

Résumé

But. — Définir et discuter les différences épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du cancer de la vessie chez les patients âgés.

Méthode. — Recherche bibliographique à partir de la base de données bibliographiques Medline (NLM outil Pubmed) et Embase à partir des mots-clés suivants : cancer de vessie, épidémiologie, oncogénèse, personne âgé, pronostic.

Résultats. — Le cancer de la vessie concerne en premier lieu et avec une incidence croissante les personnes âgées, principalement celles consommatrices ou anciennes consommatrices de tabac. Les comorbidités associées au tabagisme, notamment vasculaires, sont fréquentes. Le vieillissement favorise la carcinogénèse tant en potentialisant les anomalies génétiques induites par le tabagisme qu'en réduisant les performances du système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses. Le diagnostic des cancers de la vessie est plus fréquemment retardé chez les patients âgés, ce qui contribue à détériorer le pronostic de la maladie.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : y.neuzillet@hopital-foch.org (Y. Neuzillet).

Conclusion. – Le vieillissement favorise la survenue et l'agressivité des cancers de la vessie. Ainsi, l'arrêt de l'exposition aux carcinogènes est à promouvoir quel que soit l'âge des patients. L'exploration d'une hématurie chez les personnes âgées doit rechercher systématiquement un cancer de la vessie.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Bladder cancer;
Elderly;
Epidemiology;
Pathology;
Prognosis

Summary

Aim. – To define and present explanations for the epidemiological, pathological and prognostic differences in bladder cancer in elderly patients.

Method. – Bibliographical search was performed from the Medline bibliographic database (NLM Pubmed tool) and Embase focused on: bladder cancer, carcinogenesis, elderly, epidemiology, prognosis.

Results. – Bladder cancer is a growing concern for the elderly first and foremost and with an impact, mainly those who are consumers or former users of tobacco, whose therefore frequently have comorbidities associated with this consumption. The initiated carcinogenesis extends with the life length of patients, increasing the prevalence of bladder cancer. Aging promotes carcinogenesis by both potentiating its genetic abnormalities and reducing the immune system performance of the aged host to destroy cancer cells. The delay in the diagnosis of bladder cancer in elderly patients is explained and make up for the time could improve the prognosis.

Conclusion. – Regardless of variations in therapeutic effect and morbidity and mortality of treatments, aging promotes the occurrence and aggressiveness of bladder cancer. The incentive to stop exposure to carcinogens and the search for bladder cancer in patients with hematuria should not reduce with advanced age but instead be promoted in order to improve the prognosis.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer de la vessie est principalement un cancer du sujet âgé. Le principal carcinogène en France dans le cancer de la vessie est le tabac [1]. L'augmentation de l'espérance de vie est associée à une augmentation de l'exposition aux carcinogènes et donc à la probabilité d'accumuler des anomalies moléculaires conduisant à une cellule cancéreuse. De plus le vieillissement s'accompagne d'une diminution de l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN [2] et à une immunosénescence [3].

L'objectif de cette analyse de la littérature a été de définir et d'expliquer des différences épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du cancer de la vessie chez les patients âgés.

Méthode

Les données sur la carcinogenèse, l'épidémiologie et le pronostic du cancer de la vessie chez les patients âgés ont été recherchées dans Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) et Embase (<http://www.embase.com/>) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « bladder cancer » ; « carcinogenesis » ; « elderly » ; « epidemiology » ; « prognosis ». Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de la combinaison des éléments suivants : méthodologie, langue publications (anglais/français)

pertinence par rapport au sujet traité et date de publications. Ainsi, 1159 articles ont été revus et 55 ont été sélectionnés.

Résultats

Épidémiologie du cancer de la vessie chez les patients âgés : les raisons d'une augmentation de l'incidence

Le cancer de la vessie est la conséquence d'une exposition de l'urothélium à des carcinogènes dans 7 cas sur 10. De par son association à la durée de l'exposition aux carcinogènes, notamment du tabac, l'âge est le principal facteur associé au risque de cancer de la vessie. Même après cessation de l'exposition, les mécanismes de cancérogenèse à type de dérégulation du cycle cellulaire qui ont été initiés et continuent de favoriser l'accumulation d'altérations génétiques. De ce fait, plus le patient vit longtemps, plus il est à risque de développer un cancer de la vessie. Le pic d'incidence était rapporté à 85 ans dans l'étude de Schultzel et al. publiée en 2008 portant sur plus de 55 000 cas collectés dans le registre californien du cancer entre 1998 et 2004 [4]. En France, les données collectées dans la base commune des registres du réseau Francim hébergée dans le service de biostatistique des hospices civils de Lyon (contenant les données de 21 registres) disponibles jusqu'en 2013 pour le

cancer de la vessie rapportaient un âge médian au diagnostic de 74 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme [5].

Les données épidémiologiques françaises produites en 2017 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) rapportaient une projection d'incidence calculée à 13 338 nouveaux cas par an (10 684 chez des hommes et 2654 chez des femmes) [6]. Le cancer de la vessie se situait ainsi au quatrième rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et au 12^e rang chez la femme. L'évolution de l'incidence rapportée par l'InVS a différé chez l'homme, où elle a diminué de 0,4 % par an entre 1980 et 2012, et de 1,4 % par an entre 2005 et 2012 et chez la femme, où elle a diminué également de 0,4 % par an entre 1980 et 2012, mais a augmenté de 0,9 % par an entre 2005 et 2012. En cela, l'évolution d'incidence concorde avec la diminution continue de la consommation de tabac observée chez les hommes par le Baromètre Santé, réalisé régulièrement par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en France depuis 1974 [6]. Entre 1974 et 2016, le pourcentage des hommes fumeurs en France est passé de 58 % à 33 % [7]. En revanche, la consommation reste stable chez les femmes pour la même période avec environ un quart de fumeuse. Si l'on regarde par tranche d'âge on observe chez les femmes de 45–54 ans et 55–64 ans, une augmentation de la consommation passant de 21,5 % à 29,3 % et de 11,0 % à 21,1 % respectivement entre 2000 et 2016.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de cancer de vessie, avec une relation dose–effet [8]. Le risque relatif a augmenté avec la consommation de cigarettes (en paquets-années) et a varié entre 2 et 10 selon les études [1]. Au moins 43 substances reconnues comme étant carcinogènes chez l'animal ont été retrouvées dans le tabac [9]. Le mécanisme précis de la carcinogenèse vésicale par le tabac reste indéterminé mais est assurément polymorphe. En effet, des facteurs génétiques modulent le risque de tumeur de vessie chez les fumeurs. La susceptibilité génétique individuelle confère une sensibilité ou une résistance particulière au cancer de la vessie pour une même exposition. Des perturbations de la balance entre activation et détoxification ont pu ainsi expliquer les variations individuelles dans les réponses aux expositions aux carcinogènes [10]. Ces facteurs génétiques, innés, n'ont pas de variation en fréquence attendue dans le futur. En revanche, l'évolution de la consommation de tabac, principal facteur favorisant la cancérogenèse urothéliale, prédit une incidence croissante du cancer de la vessie chez les patients âgés dans les deux prochaines décennies.

D'autres facteurs environnementaux ont été associés à une augmentation du risque de développement d'un cancer de la vessie. Les techniques de désinfection de l'eau de boisson utilisant le chlore ont été associées à un risque relatif de 1,7 à 3,1 vis-à-vis du cancer de la vessie [11]. L'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson, l'usage professionnel de certains herbicides (acide diméthylarsinique), ou le traitement de certaines leucémies et lymphomes (trioxyde d'arsenic) ont été incriminés dans la carcinogenèse urothéliale [12]. Certains secteurs d'activités professionnelles ont été rapportés comme exposant à un risque accru de cancer de la vessie, notamment ceux utilisant les hydrocarbures aromatiques polycycliques (production d'aluminium, de coke, de

fer et d'acier mais aussi l'exposition aux gaz d'échappement des machines diesel), les amines aromatiques (industrie du caoutchouc, des colorants, notamment textiles, chimie et utilisateur de pesticides) et les nitrosamines (huiles minérales, exposition au tabac) [13]. La prévention de ces risques par la réglementation Française a considérablement réduit leurs influences épidémiologiques sur le territoire [14]. Toutefois, eu égard au délai entre l'exposition et la survenue du cancer de la vessie estimé entre 20 et 40 ans, ces facteurs de risques demeureront une cause de cas supplémentaires de cancer de la vessie dans les prochaines années.

La prévalence totale, correspondant au nombre de personnes atteintes ou ayant été atteintes d'un cancer de la vessie et vivantes à cette date, quelle que soit l'antériorité du diagnostic, a été estimée en 2008 par l'InVS à 92 172 personnes, dont 78 441 hommes et 13 731 femmes [6]. Le nombre de décès rapportés au cancer de la vessie en France en 2017 était de 5013 en France. Plus de 8 décès sur 10 (83 % chez l'homme, et 89 % chez la femme) sont survenus chez des personnes âgées de 65 ans ou plus et la moitié des décès sont survenus chez des personnes âgées de 80 ans et plus. Les données du réseau Francim rapportaient en 2013 un âge médian au décès de 78 ans chez l'homme et de 83 ans chez la femme.

Au total, les données épidémiologiques concernant le cancer de la vessie indiquent qu'il s'agit d'un cancer de la personne âgée, principalement consommatrice ou ancienne consommatrice de tabac et présentant donc fréquemment des comorbidités notamment cardiovasculaires associées à cette consommation. En conséquence, les projections concernant l'incidence du cancer de la vessie retenue par l'Institut national du cancer (INCa) vont dans le sens de la poursuite de l'évolution récente observée pour l'incidence et la mortalité. Il est donc fortement probable d'observer dans les quinze prochaines années une augmentation de la prévalence du cancer de la vessie en rapport avec le vieillissement de la population française où les classes d'âge qui vont atteindre l'âge médian du diagnostic ont une consommation de tabac plus importante que celle de leurs aînés.

Pathologie du cancer de la vessie chez les patients âgés

Lors du diagnostic de cancer de la vessie, la distribution des cancers de la vessie par stade a été rapportée comme différente en fonction de l'âge. À partir des données du registre américain SEER totalisant 154 164 nouveaux cancers de la vessie diagnostiqués entre 1988 et 2006, Nieslen et al. ont décrit une proportion de TVNIM T_a, T₁, T_{is} et de TVNIM de respectivement 49 % vs 38 %, 17 % vs 27 %, 11 % vs 8 % et 23 % vs 27 % chez les patients de 55–84 ans vs ≥ 85 ans [15]. Deux autres études intercurrentes menées précédemment sur le même registre SEER par Prout et al. et Konety et al. rapportaient respectivement des proportions de TVNIM vs TVIM de 71,3 % vs 28,7 % et de 51,0 % vs 32,4 % chez les patients de plus de 85 ans contre 77,5 % vs 22,5 % et 67,6 % vs 24,4 % chez les patients de 65–75 ans [16,17]. L'augmentation de la proportion des TVIM au moment du diagnostic chez les patients de plus de 85 ans peut avoir plusieurs explications putatives.

Le vieillissement favorise l'exposition de l'urothélium aux carcinogènes

Outre le temps de latence vis-à-vis de l'effet des carcinogènes augmentant proportionnellement avec la durée de vie, le vieillissement s'accompagne de 4 phénomènes qui, conjointement, favorisent la carcinogenèse vésicale.

Premièrement, l'absorption des carcinogènes inhalés augmente avec l'âge [18]. La modification de la perméabilité de la diffusion alvéolo-sanguine a été corrélée à l'âge et expliquée par une réduction de la surface de la barrière alvéolo-sanguine globale [19].

Deuxièmement, la capacité de détoxification des carcinogènes diminue avec l'âge [20]. Les fonctions hépatiques d'oxydation, réduction, hydrolyse et de conjugaison des carcinogènes aboutissant en leur transformation en substances hydrosolubles diminuent avec l'âge [21].

Troisièmement, la sensation de soif et l'hydratation subséquente diminue avec l'âge [22]. Il en résulte une augmentation des concentrations urinaires en carcinogènes favorisant la carcinogenèse urothéliale [23].

Enfin, la prévalence des pathologies altérant la vidange vésicale augmente avec l'âge. Le retentissement mictionnel de l'hypertrophie bénigne de prostate chez les hommes [24] et des prolapsus génitaux chez la femme [25] engendrent une stase urinaire chronique qui s'associe à une augmentation du temps de contact des carcinogènes avec l'urothélium, favorisant là encore sa carcinogenèse.

Au total, les conséquences du vieillissement sur le métabolisme et l'élimination urinaire des carcinogènes doit conduire à accentuer l'effort mené sur le sevrage tabagique des patients âgés, à favoriser une hydratation régulière et une vidange vésicale complète.

La biologie du cancer de la vessie serait différente chez le patient âgé

L'étude de l'association entre l'âge des patients et les différents sous-types moléculaires de tumeurs de vessie dans les classifications de Baylor, UNC, CIT-Curie, MDA, Lund et TCGA sur un total de 1750 patients a uniquement fait apparaître une fréquence accrue de tumeurs luminales non-spécifiées chez les patients de plus de 80 ans [26]. Il n'y a donc pas d'argument en faveur d'un cancer de la vessie du sujet âgé individualisable sur le plan moléculaire.

Toutefois, les phénomènes moléculaires de sénescence cellulaire ont été rapportés par de nombreuses études fondamentales comme partageant des altérations communes à la cancérogenèse vésicale [27]. Ces altérations concernent la régulation de longueur des télomères de l'ADN, la réparation de l'ADN, les modulations épigénétiques de l'expression de l'ADN, les voies de régulation du métabolisme cellulaire, de la dégradation protéique, du stress oxydatif et de la sénescence cellulaires [28]. Ainsi, la sénescence cellulaire et la cancérogenèse vésicale dépendant du temps écoulé, pourraient se potentialiser et aboutir à des tumeurs plus agressives chez les patients âgés.

L'instabilité génétique accrue consécutive aux mécanismes de carcinogenèse urothéliale et au vieillissement se traduit au niveau moléculaire par l'expression d'épitopes antigéniques plus nombreux. Le système immunitaire veille à la suppression des cellules reconnues comme

étrangères lorsqu'elles présentent de tels épitopes. Toutefois, cette veille immunitaire dépend des performances du système immunitaire de l'hôte vis-à-vis des cellules cancéreuses. Or le vieillissement s'associe à un phénomène d'immunosénescence décrit par Pawelec en 1998 [29] qui s'accompagne de l'apparition d'un état d'inflammation chronique de bas grade appelé « inflammaging » caractérisé par un niveau accru de cytokines inflammatoires comme le TNF-alpha, l'interleukine 1 β et l'interleukine 6. Les sujets âgés sains régulent cet état inflammatoire par l'augmentation de la production de facteurs anti-inflammatoires comme le TGF- β et l'interleukine-10. Ces mécanismes peuvent être rendus déficients par des modulations épigénétiques. Ainsi, les lymphocytes T, nécessaires à l'élimination des cellules cancéreuses, se détériorent fonctionnellement avec l'âge. La fonction des lymphocytes T est régulée par les macrophages et les neutrophiles. Cependant, chez les personnes âgées, ces cellules présentent une réponse altérée aux stimuli pro- et anti-inflammatoires, ce qui est susceptible d'avoir un impact sur les réponses des lymphocytes T antitumoraux. En outre, les modifications liées à l'âge des tissus qui fournissent les neutrophiles, les cellules myéloïdes suppressives et les *tumor-associated macrophages* (TAMs), tels que la moelle osseuse et la rate, peuvent avoir un impact sur la croissance tumorale [30].

Au total, les données disponibles ont montré que le vieillissement modifie la biologie cellulaire de la cellule tumorale et le microenvironnement tumoral de son hôte et peut altérer le pronostic du cancer de la vessie au travers d'une agressivité tumorale accrue et d'une veille immunitaire son égard réduite.

Le diagnostic des cancers de la vessie chez les patients âgés serait fait plus tardivement

Les recommandations des sociétés savantes concernant les modalités diagnostiques du cancer de la vessie, fait dans 80 % des cas dans le cadre de l'exploration d'une hématurie, ne diffèrent pas en fonction de l'âge des patients [31,32]. Toutefois, l'analyse du registre SEER par Hollenbeck et al. a montré que chez 29 740 patients chez qui le diagnostic de cancer de la vessie a été porté suite à une hématurie entre 1992 et 2002, les patients âgés de 80–84 ans et de plus de 85 ans avaient plus fréquemment des délais diagnostiques plus longs [33]. Deux facteurs expliquent une prise en considération de l'hématurie pouvant conduire à un retard au diagnostic du cancer de la vessie chez les patients âgés. Le premier de ces facteurs est la prescription fréquente dans la population âgée d'antiagrégants ou anticoagulants. Une étude de cohorte menée chez 2 518 064 résidents de l'Ontario a montré que ces traitements sont plus fréquents chez les patients les plus âgés et s'accompagne d'un risque plus fréquent d'hématurie [34]. La revue systématique de la littérature faite par Bhatt et al. colligeant 114 073 patients traités par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants a rapporté une augmentation de la prévalence de l'hématurie macroscopique chez ces patients [35]. Parallèlement, l'étude de Yu et al. rapportant les conclusions des explorations menées chez 5 833 patients hématuriques dont 3798 étaient traités par anticoagulants a montré que la fréquence des cancers de la vessie était plus élevée chez les patients recevant un anticoagulant, sans

établir de lien de causalité, et chez les patients de plus de 75 ans [36]. L'American College of Physicians recommande ainsi de ne pas interpréter une hématurie comme conséquence d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant mais de rechercher systématiquement une cause, notamment tumorale [37]. C'est là qu'intervient le second facteur de la prise en considération de l'hématurie moins importante chez les patients âgés : les causes bénignes d'hématurie. La prévalence des causes bénignes d'hématurie augmente avec l'âge, concernant principalement l'hypertrophie bénigne de prostate chez les hommes [24], des prolapsus génitaux chez la femme [25] et des infections urinaires pour les deux sexes [38]. L'American College of Physicians recommande de pratiquer les explorations à la recherche d'une tumeur urologique en cas d'hématurie en l'absence de cause bénigne démontrée [37]. Du fait de la coïncidence fréquente de pathologie urologique bénigne chez les patients âgés, ceux-ci sont plus à risque de ne pas se voir proposer les explorations nécessaires, notamment endoscopiques, pour le diagnostic de cancer de la vessie. L'utilisation de la cytologie urinaire dans l'évaluation initiale d'un patient hématurique fait l'objet de controverse : l'American College of Physicians ne la recommande pas ; les sociétés savantes urologiques (AFU et EAU) recommandent l'utilisation de la cytologie urinaire pour l'évaluation étiologique mais de façon optionnelle, en précisant qu'elle ne peut se substituer à la cystoscopie [31,32].

Au total, le risque de retard diagnostique de cancer de la vessie en cas d'hématurie chez le patient âgé doit conduire à utiliser la cystoscopie et la cytologie urinaire, même lorsqu'une cause bénigne est présumée.

Pronostic du cancer de la vessie chez les patients âgés

Le pronostic du cancer de la vessie dépend de facteurs anatomocliniques, au premier rang desquels le stade TNM [39]. La valeur pronostique graduelle de la présence de métastase, d'un envahissement ganglionnaire et du stade T du cancer de la vessie impose d'étudier les facteurs associés au pronostic des patients en fonction de leur groupe de risque.

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

En raison d'une exposition de l'urothélium aux carcinogènes favorisée par le vieillissement, de l'effet conjugué de la carcinogenèse et du vieillissement sur la biologie de la cellule urothéliale et du plus fréquent retard au diagnostic du cancer de la vessie chez les patients âgés, une association est attendue entre l'augmentation de l'âge et un pronostic défavorable des TVNIM.

L'analyse du devenir de 1062 patient traité par BCG pour une TVNIM entre février 1990 et mai 1999 a permis au Club Urologica Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) d'incriminer l'âge supérieur à 70 ans comme étant un facteur pronostique péjoratif, associé aux risques de récidive et de progression indépendamment des autres facteurs pronostiques des TVNIM que sont le stade, le grade, la multifocalité, l'antériorité de TVNIM et la présence associée de carcinome in situ [40]. Dans la classification établie par l'EORTC à partir de données de 2596 patients inclus dans

7 essais cliniques, l'âge n'a pas été retrouvé comme un facteur associé à la récidive ou à la progression des TVNIM [41]. La revue systématique des données publiées concernant 15 215 TVNIM à haut risque a montré que l'âge était un facteur significativement associé au risque de progression [42]. Toutefois, le hazard ratio de l'association à l'âge était de 1,32 (intervalle de confiance 95 % = [1,11–1,58]) alors qu'il était de 1,40 [1,06–1,84] pour la multifocalité, 1,40 [1,13–1,73] pour le genre féminin, 1,66 [1,40–1,98] pour la taille tumorale, 1,78 [1,42–2,23] pour l'absence de BCG thérapie d'induction, 2,07 [1,48–2,90] pour la présence de CIS, 3,55 [1,92–6,56] pour l'envahissement lymphovasculaire et 3,34 [2,04–5,49] pour le stade T1b/c. De tous ces critères définissant les TVNIM à très haut risque, l'âge était statistiquement le moins significatif.

Le caractère pronostique de l'absence de réalisation d'une BCG thérapie d'induction rapporté par Martin-Doyles et al. est un élément important à prendre en considération en ce sens qu'il est modifiable, ne dépendant pas intrinsèquement des caractéristiques du cancer de la vessie [42]. L'étude des pratiques a montré que les urologues sont moins enclins à proposer une BCG thérapie chez les patients plus âgés principalement par crainte des effets secondaires et de leurs conséquences sur l'état général de patients fragiles [43].

Au total, le pronostic des TVNIM des patients âgés est rapporté comme étant plus péjoratif en raison d'une prise en charge altérée des patients, avec un diagnostic retardé et une sous-utilisation de la BCG thérapie.

Tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM)

Dans la population générale, au moment du diagnostic, 70 % des tumeurs sont à un stade superficiel (tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle – TVNIM), 25 % à un stade invasif (tumeur de vessie infiltrant le muscle – TVIM) et 5 % sont à un stade métastatique [44]. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la proportion des TVIM est plus élevée, aux alentours de 40 % [45].

Le pronostic des tumeurs de vessie est plus péjoratif chez les patients âgés [46,47]. La mortalité spécifique est augmentée, d'une part, par un diagnostic retardé, et d'autre part, par un accès plus restreint à la chirurgie curatrice [16,48]. Cette explication est soutenue par les données sur l'importance pronostique du délai entre le diagnostic et la cystectomie [49]. Le score pronostique COBRA établie à partir des données cliniques et de survie spécifique à 5 ans d'une cohorte de 14 828 patients du registre SEER traités par cystectomie totale avec curage ganglionnaire entre 1988 et 2013 prend en compte l'âge ≥ 80 ans comme un facteur de mauvais pronostic [50]. Toutefois, la pondération de ce facteur est la même que celle d'un stade T2 ou d'une atteinte ganglionnaire avec une très faible densité, signifiant que le stade au moment de l'intervention est prépondérant pour sa survie spécifique. Le score établi par l'International Bladder Cancer Nomogram Consortium à partir des données de 9064 patients prend en compte l'âge comme une variable continue associée à une moindre survie spécifique à 5 ans [51]. Toutefois, là aussi, la pondération est modérée par rapport à celle des autres facteurs pronostiques pris en compte et notamment le stade avec 20 points attribués par le nomogramme en cas d'âge = 80 ans contre 50 points pour un stade

Tableau 1 Données de survie rapportée dans les études comparant par analyse multivariée le risque de décès après cystectomie totale chez les patients âgés, présentant le *hasard ratio* et son intervalle de confiance de 95 % concernant le risque de décès par rapport au patient moins âgés [52–55].

Âge (ans)	< 50	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	≥ 85
Étude (1 ^{er} auteur, année)	n =								
Zakaria, 2016	2671	Réf. (n = 625)		1,66 [1,44–1,90] p < 0,001 (n = 795)		1,79 [1,54–2,07] p < 0,001 (n = 540)	2,30 [1,94–2,73] p < 0,001 (n = 711)		
Hara, 2016	254	Survie globale à 5 ans : 63 % (n = 162)					62 %, p = 0,98 (n = 92)		
Patel, 2015	804	Survie globale à 5 ans : 60 % Réf. (n = 150)		45 % 1,64 [1,20–2,26] (n = 245)		41 % 1,70 [1,26–2,29] (n = 339)		30 %, p < 0,001 2,78 [1,87–4,13] (n = 70)	
Leveridge, 2015	3320	Survie globale à 5 ans : 40 % (n = 1362)				34 % Réf. (n = 674)	28 % 1,16 [1,02–1,33] (n = 627)	23 %, p < 0,001 1,23 [1,08–1,41] p = 0,007 (n = 657)	
Fontana, 2015	180	Survie globale à 5 ans : 50 % (n = 103)					Survie globale à 5 ans : 50 %, p = NS (n = 77)		
Chromecki, 2012	4429	Réf. (n = 321) 0,95 [0,79–1,20] p = 0,70 (n = 815)		1,40 [1,13–1,73] p = 0,002 (n = 1595)		1,86 [1,51–2,30] p < 0,001 (n = 1423)		3,08 [2,38–3,98] p < 0,001 (n = 275)	
Guillotreau, 2012	146	Survie globale à 5 ans : 87 % (n = 72)					Survie globale à 5 ans : 75 %, p = 0,03 (n = 74)		
Fairey, 2012	2263	Survie globale à 5 ans : 62 % Réf. (n = 557)		60 % 1,11 [0,87–1,40] (n = 679)		55 % 1,15 [0,92–1,44] (n = 846)		36 % 2,03 [1,51–2,75] (n = 185)	
Horovitz, 2012	605	Survie globale à 3 ans : 70 % (n = 165)		67 % (n = 192)		66 % (n = 201)		58 %, p = 0,40 (n = 44)	
Morgan, 2011	3170	Réf. (n = 582)					1,41 [1,23–1,62] p < 0,001 (n = 1406)		1,80 [1,34–2,40] p < 0,001 (n = 151)
Rink, 2011	390	Survie globale à 2 ans : 70 % Survie globale à 5 ans : 57 % (n = 265)					Survie globale à 3 ans : 68 % Survie globale à 5 ans : 41 %, p = 0,16 (n = 125)		

Tableau 1 (Continued)											
Âge (ans)		< 50	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	≥ 85	
Étude (1 ^{er} auteur, année)	n =										
Liberman, 2011	12 722	Survie globale à 1 ans : 85 % Survie globale à 2 ans : 71 % Survie globale à 5 ans : 54 % Survie globale à 10 ans : 42 % (n = 6803)					76 % 60 % 42 % 25 % (n = 4480)		64 % 46 % 23 % 10 %, p < 0,001 (n = 1439)		
Böstrum, 2009	248	Survie globale à 10 ans : 52 % (n = 62)				50 % (n = 98)		39 % (n = 64), p = 0,16			
Gore, 2005	3976	Réf. (n = 186)	1,11 [0,90–1,28] p = 0,31 (n = 633)		1,47 [1,22–1,78] p < 0,001 (n = 1418)		1,98 [1,63–2,39] p < 0,001 (n = 1458)		3,22 [2,60–3,98] p < 0,001 (n = 281)		
Hafron, 2005	288	Survie médiane : 70,2 mois Réf. (n = 132)				Survie médiane : 38,9 mois, p < 0,001 2,09 [IC95 % : 1,54–2,83] p < 0,001 (n = 156)					
Nisjiyama, 2004	1113	Survie globale à 5 ans : 71 % Réf. (n = 691)				65 % 1,34 [1,03–1,74] p = 0,027 (n = 268)		60 % 1,44 [1,01–2,06] p = 0,044 (n = 110)		56 % 1,63 [1,06–2,53] p = 0,027 (n = 62)	
Dalbagni, 2001	297	Réf. (n = 73)				1,21 [0,69–2,13] p = 0,51 (n = 106)		1,38 [0,81–2,32] p = 0,23 (n = 118)			
Figuerola, 1997	1168	Survie globale à 3 ans : 68 % Survie globale à 5 ans : 63 % (n = 762)					Survie globale à 3 ans : 60 % Survie globale à 5 ans : 53 %, p = 0,001 (n = 404)				
Pollack, 1994	338	Survie globale à 5 ans : 47 % Survie globale à 10 ans : 36 % (n = 204)				Survie globale à 5 ans : 41 % Survie globale à 10 ans : 25 %, p = 0,03 (n = 134)					

pT2, 76 points pour un stade pT3 et 100 points pour un stade pT4. La TVIM chez le sujet âgé constitue donc une urgence diagnostique et thérapeutique.

La méta-analyse de 42 études réalisée en 2018 par Fonteyne et al. à étudier la survie globale, la survie liée au cancer, la morbidité après traitement curatif (c.-à-d. cystectomie totale ou radio-chimiothérapie concomitante) chez les patients âgés de plus de 70 ans comparativement aux patients moins âgés [52]. Après cystectomie totale, 19 études ont évalué la survie globale en fonction de l'âge et ont globalement montré que la survie globale diminue avec l'âge des patients (Tableau 1). Le risque global de décès chez les patients de plus de 80 ans est augmenté d'un facteur (*hasard ratio*) allant de 1,23 à 3,22. Le risque de décès lié spécifiquement au cancer de la vessie est augmenté d'un facteur (*hasard ratio*) allant de 1,56 à 2,54 chez les patients de plus de 80 ans. Rappelons que ces études ne contenaient aucune variable gériatrique permettant à ce jour de mieux sélectionner les patients âgés à un traitement curatif.

Au total, le pronostic des TVIM des patients âgés est rapporté comme étant plus péjoratif en raison d'une prise en charge altérée des patients, avec un diagnostic retardé et des résultats inférieurs des traitements à visée curatif avec l'âge, liés à une morbi-mortalité accrue de la cystectomie totale et à une dégradation des critères de qualité du traitement par radio-chimiothérapie concomitante afin de le rendre acceptable. L'évaluation gériatrique permet de mieux évaluer chez ces patients fragiles l'espérance de vie, le risque de morbi-mortalité postopératoire et donc d'évaluer au mieux le bénéfice—risque pour chaque patient d'une chirurgie curatrice.

Conclusion

En raison de son association au tabagisme et au délai de la tumorigenèse, le cancer de la vessie est une pathologie de la personne âgée fréquemment comorbide et sa prévalence va très probablement croître au cours de la prochaine décennie. Le vieillissement favorise la survenue et l'agressivité des cancers de la vessie. Ces derniers sont associés chez les patients âgés à une moins bonne survie globale et spécifique ainsi qu'une morbi-mortalité postopératoire plus élevée. Si l'on s'arrête à l'âge chronologique la proportion de patients ne recevant pas de traitement curatif diminue drastiquement. Il est important de rappeler dans ces études l'absence de données concernant l'autonomie des patients, les comorbidités et les syndromes gériatriques. Il est donc indispensable de proposer aux patients âgés fragiles une forme d'évaluation gériatrique afin de mieux sélectionner les patients âgés pouvant bénéficier d'un traitement curatif. L'incitation à l'arrêt de l'exposition aux carcinogènes et la recherche d'un cancer de la vessie chez les patients hématuriques ne doit pas être réduit avec l'âge avancé mais être au contraire promu d'avantage pour améliorer le pronostic.

Déclaration de liens d'intérêts

YN : consultant pour les laboratoires Sanofi-Pasteur, Merck Sharp et Dohme, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb.

PMA : invitations en tant qu'intervenant et qu'auditeur IPSEN.

Références

- [1] Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(3):421–8.
- [2] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(15):1475–85.
- [3] Hurez V, Padrón AS, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts. *Clin Exp Immunol* 2017;187(1):53–63.
- [4] Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR. Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *J Urol* 2008;179(4):1302–5.
- [5] Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: incidence, survival and prevalence. *Bull Cancer* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.11.016> [pii: S0007-4551(19)30067-0].
- [6] <https://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/accueil> [consulté le 07/04/2019].
- [7] Josseran L. Le tabagisme France : quelle est la situation ? *Rev Pneumol Clin* 2018;74(3):124–32.
- [8] Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 2004;21(6):392–401.
- [9] Phillips DH. DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl. 3):453–8.
- [10] Kannio A, Ridanpää M, Koskinen H, Partanen T, Anttila S, Collan Y, et al. A molecular and epidemiological study on bladder cancer: p53 mutations, tobacco smoking, and occupational exposure to asbestos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(1):33–9.
- [11] Boorman GA. Drinking water disinfection byproducts: review and approach to toxicity evaluation. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl. 1):207–17.
- [12] Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8(5):545–50.
- [13] Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41.
- [14] Carles C, Verdun-Esquer C, Leclerc I, Baldi I. Occupational cancers: risks and prevention. *Bull Cancer* 2019;106(7-8):665–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.010> [pii: S0007-4551(18)30360-6].
- [15] Nielsen ME, Smith AB, Meyer AM, Kuo TM, Tyree S, Kim WY, et al. Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. *Cancer* 2014;120(1):86–95.
- [16] Prout Jr GR, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 2005;104(8):1638–47.
- [17] Konety BR, Joslyn SA. Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J Urol* 2003;170(5):1765–71.
- [18] Recio L, Enoch H, Hannan MA. Parameters affecting the mutagenic activity of cigarette smokers' urine. *J Appl Toxicol* 1982;2(5):241–6.
- [19] Braga FJ, Manço JC, Souza JF, Ferrioli E, De Andrade J, lazigi N. Age-related reduction in 99Tcm-DTPA alveolar-capillary clearance in normal humans. *Nucl Med Commun* 1996;17(11):971–4.

- [20] Anisimov VN. Carcinogenesis and aging. *Adv Cancer Res* 1983;40:365–424.
- [21] Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol* 2005;40(8–9):650–9.
- [22] Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(9):1524–32.
- [23] Birnbaum LS. Age-related changes in carcinogen metabolism. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(1):51–60.
- [24] Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):289–97.
- [25] Pillalamarri N, Shalom D, Sanidad S, Akerman M, Lind L, Winkler H. The prevalence of microscopic hematuria in a cohort of women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2015;26(1):85–90.
- [26] Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödaahl G, Robertson GA, Seiler R, et al. The consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *BioRxiv* 2018, <http://dx.doi.org/10.1101/488460>, 488460.
- [27] Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2604–10.
- [28] Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18(10):595–609.
- [29] Pawelec G, Remarque E, Barnett Y, Solana R. T cells and aging. *Front Biosci* 1998;3:d59–99.
- [30] Jackaman C, Tomay F, Duong L, Abdol Razak NB, Pixley FJ, Metharom P, et al. Aging and cancer: the role of macrophages and neutrophils. *Ageing Res Rev* 2017;36:105–16.
- [31] Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2018;28(12S):S46–78.
- [32] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61.
- [33] Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer* 2010;116(22):5235–42.
- [34] Wallis CJD, Juvet T, Lee Y, Matta R, Herschorn S, Kodama R, et al. Association between use of antithrombotic medication and hematuria-related complications. *JAMA* 2017;318(13):1260–71.
- [35] Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, Flynn RJ, McDermott T, Thomas AZ, et al. Incidence of visible hematuria among antithrombotic agents: a systematic review of over 175,000 patients. *Urology* 2018;114:27–32.
- [36] Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Clinical significance of hematuria in atrial fibrillation with oral anticoagulation therapy. *Circ J* 2017;81(2):158–64.
- [37] Nielsen M, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;164(7):488–97.
- [38] Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(1):73–9.
- [39] Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE, et al. Bladder cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(10):1240–67.
- [40] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203.
- [41] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–75.
- [42] Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–50.
- [43] Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Kamat AM, Brausi M, et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int* 2013;112(6):742–50.
- [44] Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3–30.
- [45] Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int* 2010;106(9):1324–9.
- [46] Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51(3):699–706.
- [47] Resorlu B, Beduk Y, Baltaci S, Ergun G, Talas H. The prognostic significance of advanced age in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103(4):480–3.
- [48] Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 2010;105(3):300–8.
- [49] Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115(5):988–96.
- [50] Welty CJ, Sanford TH, Wright JL, Carroll PR, Cooperberg MR, Meng MV, et al. The Cancer of the Bladder Risk Assessment (COBRA) score: estimating mortality after radical cystectomy. *Cancer* 2017;123(23):4574–82.
- [51] International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3967–72.
- [52] Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative treatment for muscle invasive bladder cancer in elderly patients: a systematic review. *Eur Urol* 2018;73(1):40–50.
- [53] Liberman D, Lughezzani G, Sun M, Alasker A, Thuret R, Abdollah F, et al. Perioperative mortality is significantly greater in septuagenarian and octogenarian patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2011;77(3):660–6.
- [54] Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol* 2004;45(2):147–53.
- [55] Madersbacher S, Bauer W, Willinger M, Wehrberger C, Berger I, Brössner C. Radical cystectomy for bladder cancer in the 70+ population: a nation-wide registry analysis of 845 patients. *Urol Int* 2010;85(3):287–90.