

Mise au point

Carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires hautes

Loïc Julita, médecin diplômé; Prof. Dr méd. Patrice Jichlinski; Dr méd. Ilaria Lucca

Service d'Urologie, Centre universitaire hospitalier vaudois, Lausanne



Le carcinome urothélial représente toujours un problème de santé publique majeur. Il est fréquent et les traitements proposés ainsi que l'espérance de vie n'ont que peu évolués ces dernières années. Un diagnostic précoce et un staging précis pour la prise en charge et le suivi de cette maladie sont essentiels.

Introduction

Le cancer de la vessie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme avec une incidence de plus de 350 000 nouveaux cas par année dans le monde [1]. Si 80% des cancers de la vessie n'infiltrant pas le muscle détroisor (non musculo-invasifs), les 20% restants sont diagnostiqués à un stade plus agressif, avec envahissement du muscle de la vessie (musculo-invasifs).

La survie des cancers de vessie non musculo-invasif à 5 ans est supérieure à 80% et passe à 42% lorsque la tumeur infiltre le muscle détroisor [2]. En Suisse, en 2015, 1130 nouveaux patients ont été diagnostiqués avec un cancer de la vessie et 520 sont décédés des suites d'un tel cancer [3].

Ces cancers touchent plus fréquemment les hommes que les femmes, mais ces dernières ont un pronostic plus sombre. La raison de cette disparité reste inconnue, mais une hypothèse suggère que les différences de taux en œstrogènes et androgènes entre les hommes et les femmes peuvent avoir une influence tant sur la prévalence du cancer de vessie que sur son évolution [4]. L'anatomie différente, le retard ou l'erreur de diagnostic chez les patients de sexe féminin, les diversités génétiques et les comportements sociaux pourraient jouer un rôle dans ces inégalités [1].

Plus de 90% des cancers de la vessie sont des cancers à cellules transitionnelles, appelés carcinomes urothéliaux (CU). On trouve également des carcinomes à cellules squameuses, favorisés par une infection ou inflammation chronique (5–10%), des adénocarcinomes (moins de 2%) ainsi que des carcinomes indifférenciés et mixtes, qui sont très rares [5].

Comme facteur de risque, le tabac serait incriminé dans 50% des CU en raison des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines aromatiques qu'il

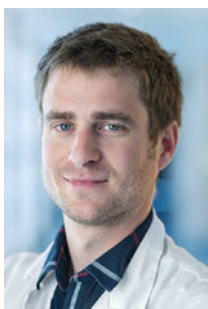
contient. Le risque de développer un cancer de la vessie augmente en fonction de la durée d'exposition au tabac et du nombre de paquets fumés par année (UPA). L'exposition aux radiations ionisantes et les cystites chroniques dues à des parasites tels que les Schistosomias augmentent également le risque d'avoir un cancer de la vessie.

Environ 5 à 10% des CU surviennent au niveau des voies urinaires hautes avec une incidence de 2 cas pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux [6]. Les tumeurs pyélocalicielles sont 2 fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales et dans 17% des cas un cancer de la vessie concomitant est retrouvé [7].

Le symptôme principal du CU de la vessie ainsi que des voies urinaires supérieures est l'hématurie macroscopique indolore, que l'on retrouve dans 70% des cas [8]. Une lésion intra-vésicale peut également provoquer des troubles mictionnels irritatifs tels que des urgences ou une pollakiurie. Une fois l'infection urinaire exclue, une tumeur de la vessie doit donc être recherchée. Enfin, d'autres symptômes tels qu'une douleur du flanc de type colique néphrétique ou plus rarement la palpation d'une masse peuvent être associés à un CU des voies urinaires hautes.

Carcinogenèse du cancer urothélial de la vessie

L'origine du cancer de la vessie n'a pas encore été complètement élucidée. Les principaux facteurs de risque sont la consommation de tabac, le vieillissement, le sexe, l'exposition à des produits chimiques, certains traitements utilisés en chimiothérapie et radiothérapie, l'inflammation chronique de la vessie ainsi que des anomalies génétiques d'origine héréditaire.



Loïc Julita

La consommation de tabac représente le principal facteur de risque du cancer de la vessie, avec un impact significatif sur son développement, sa progression et sa mortalité [9]. Une récente étude a démontré un risque de récurrence diminué chez les patients ayant arrêté de fumer pendant plus de 10 ans [10]. L'incidence du cancer de la vessie augmente de manière progressive selon l'âge, avec un pic entre 60 et 80 ans [11]. Si les hommes ont un risque 3 fois plus élevé de développer un cancer de la vessie, les femmes présentent des tumeurs plus souvent avancées, de moins bon pronostic [1].

D'autres facteurs de risque connus sont l'exposition aux colorants industriels retrouvés dans la manufacture du cuir et du caoutchouc. En médecine, les traitements oncologiques comme le cyclophosphamide, un cytostatique utilisé en oncologie, a montré une augmentation linéaire du risque de cancer en fonction de la durée et de l'intensité du traitement. La pioglitazone, utilisée pour le traitement du diabète de type 2 a été incriminée dès sa mise sur le marché. Il aura fallu plusieurs études randomisées réalisées sur une période de 10 ans pour démontrer que ce n'est pas un facteur de risque significatif [12].

De multiples études in vitro et in vivo ont identifié la mutation du chromosome 9 comme principale responsable du développement d'un CU de la vessie. Cette altération permet la survenue de 2 voies distinctes de mutations génétiques: l'une favorise une hyperplasie de l'urothélium et le développement d'un cancer superficiel et l'autre, caractérisée par une dysplasie cellulaire au premier stade, est responsable du développement d'une maladie infiltrante (fig. 1) [13].

Les altérations au niveau des voies de signalisation intracellulaire sont largement responsables du développement et de la progression du CU. La voie RAS/MAPK jouant un rôle dans la différenciation, la régulation de la prolifération et la migration cellulaire ainsi que la voie PI3K-AKT-mTOR ayant un rôle dans l'homéostasie cellulaire comme la régulation de l'apoptose, la croissance cellulaire et l'angiogenèse sont concernées [14]. Les régulateurs du cycles cellulaires tels que les gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, P16 et RB1) ont également un rôle dans la pathogenèse des CU musculo-invasifs lorsqu'ils sont altérés.

Il est nécessaire de considérer la dysplasie vésicale sans cellules tumorales malignes un facteur de risque pour le cancer de vessie. En effet, environ 1/5 de ces dysplasies

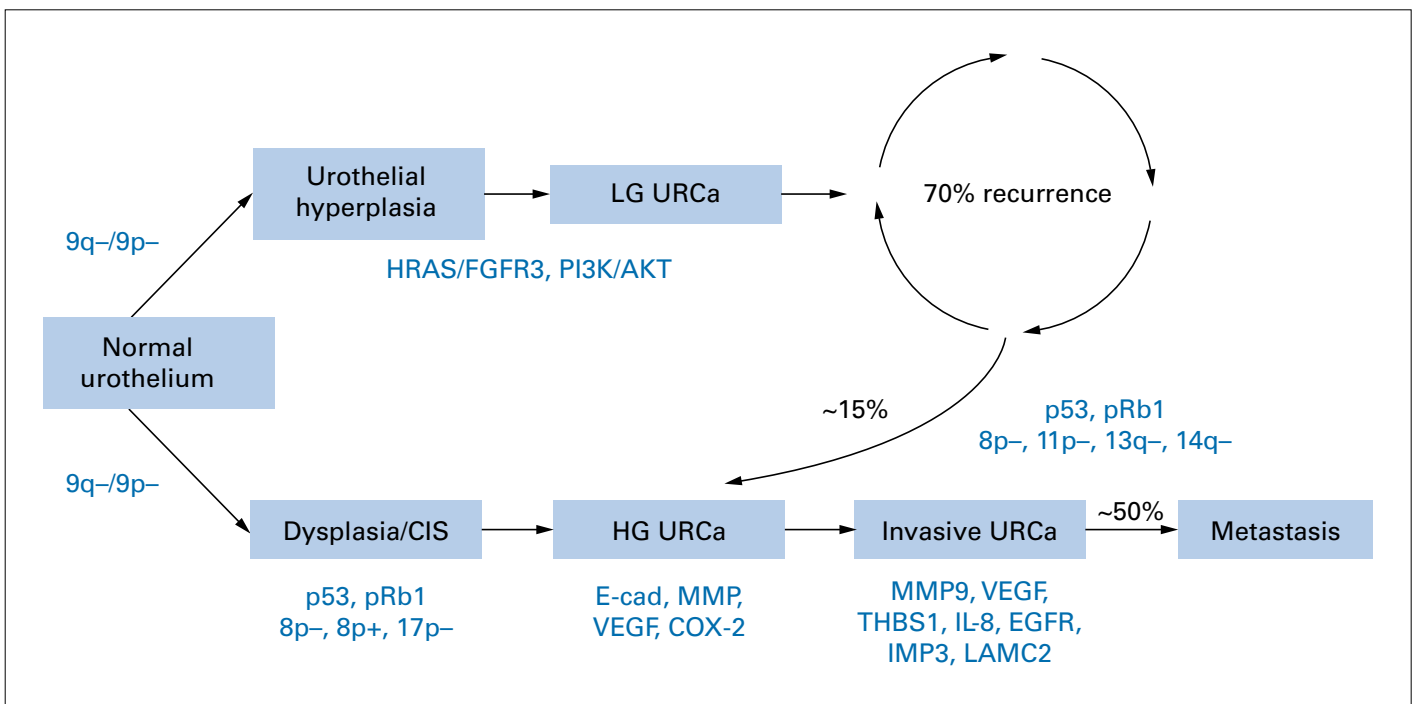


Figure 1: Les mutations du chromosome 9 semblent être les principales responsables du développement d'un carcinome urothélial (CU) de la vessie, en déclenchant la survenue de 2 voies génétiques distinctes, l'une favorisant le développement des CU superficiels et l'autre les CU musculo-invasifs (reproduction avec l'aimable autorisation de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Urology, Netto GJ. Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: are we there yet? Nat Rev Urol. 2012;9:41-51, copyright 2012). LG = low grade; HG = high grade; URCa = urothelial carcinoma; CIS = carcinoma in situ.

deviendra maligne dans les 10 ans [15]. Un suivi régulier de ces patients en réalisant une cystoscopie ainsi que des cytologies vésicales est recommandé.

Diagnostic du carcinome urothélial de la vessie

En cas de suspicion de cancer de la vessie, l'approche consiste en une cystoscopie afin d'exclure une lésion intravésicale macroscopique ainsi qu'une cytologie vésicale exfoliative. Si la première a une haute sensibilité, elle est coûteuse et relativement invasive. La cytologie vésicale exfoliative a par contre une très faible sensibilité pour la détection des CU de bas grade, mais elle peut détecter jusqu'à 90% des CU de haut grade [16].

L'incidence des tumeurs des voies urinaires hautes concomitantes à une lésion vésicale est de 1,8%, mais augmente à 7,5% si la lésion vésicale se situe au niveau du trigone [17]. Il est donc important d'investiguer les voies urinaires hautes et l'URO-CT est l'examen de choix [18]. La sensibilité et la spécificité de l'urographie par CT pour la détection des CU des voies urinaires hautes sont respectivement de 67–100% et de 93–99% et le scanner permet également d'exclure une extension de la maladie à l'étage abdominal [19].

Moins de 10% des tumeurs au moment de leur diagnostic sont métastatiques, tous stades et grades confondus [20]. Les localisations secondaires les plus fréquentes de métastases sont le foie, les poumons, l'os et le cerveau [21].

Traitement du carcinome urothélial de la vessie non-musculo-invasif

Prise en charge chirurgicale

Lorsqu'une lésion endovésicale est objectivée à la cystoscopie et quel que soit le résultat des cytologies vésicales, il est indiqué de réaliser une résection transurétrale de la vessie (TURV). Cela permet d'une part de palier à d'éventuels symptômes tels que la macrohématurie mais surtout d'obtenir l'histologie de la tumeur, le degré d'envahissement et le grade, indispensables pour établir l'approche thérapeutique. Au vu du risque de «understaging» (35–50%) pour les tumeurs de haut grade, une deuxième résection endoscopique, généralement dans les 6 semaines suivant la première, est conseillée [22–24].

La détection de toutes les lésions tumorales, en particulier le carcinome in-situ (CIS), est cruciale pour réduire le taux de récurrence et avoir un meilleur staging de la maladie. L'instillation intravésicale d'hexylaminolevulinate (Hexvix®) une heure avant l'intervention augmente le contraste entre les cellules malignes et les cellules saines lors de la cystoscopie réalisée sous lumière fluorescente (fig. 2). Cette technique permet de mieux localiser les lésions tumorales et donc de procéder à une résection endoscopique plus complète. L'«European Association of Urology» recommande l'utilisation de l'instillation d'hexylaminolevulinate en cas de suspicion de CIS ou d'autre carcinome de haut grade. Cette instillation peut aussi être utilisée dans le cas de lésions multifocales récidivantes. Il a été démontré que la TURV Hexvix® diminue le risque de récurrence des tu-

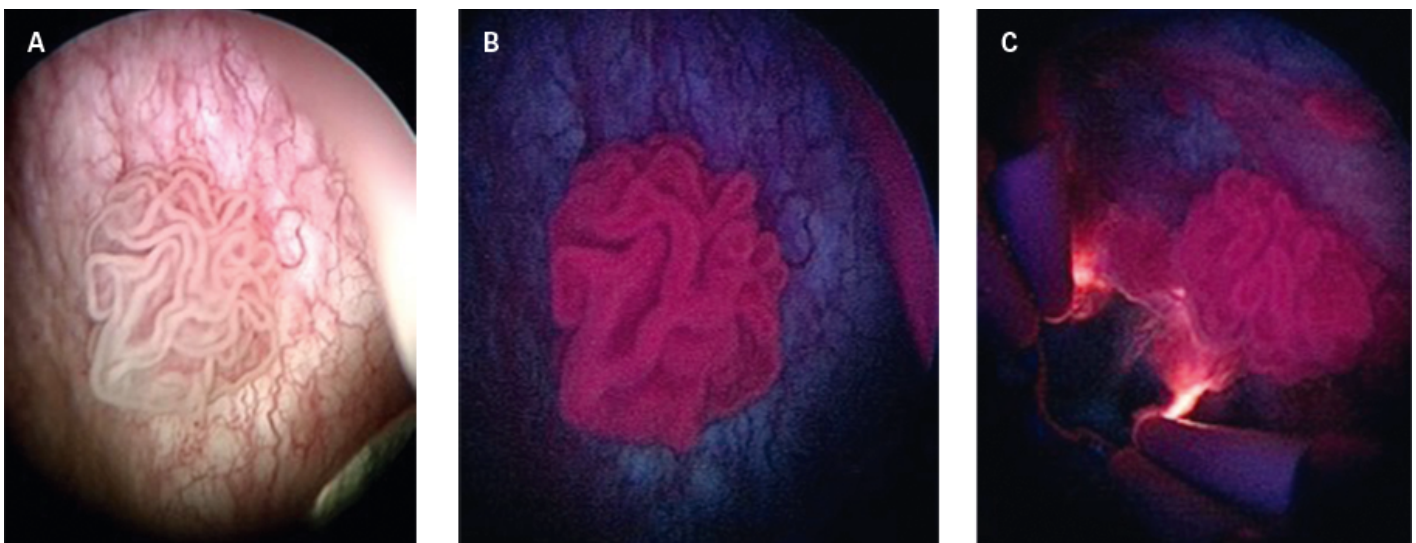


Figure 2: Carcinome urothélial de la vessie à la lumière blanche (A), à la lumière fluorescente (B) et pendant une résection transurétrale de la vessie sous hexylaminolevulinate (TURV-HEXVIX) (C).

meurs non-musculo-invasives [25] ainsi que les coûts de la prise en charge globale [2].

Une des limitations de la TURV classique est la fragmentation tumorale. En effet, la lésion est souvent ré-séquée par copeaux dès que celle-ci dépasse une certaine taille, habituellement au-delà d'un centimètre. Cela a comme conséquence possible une dissémination tumorale et une dégradation thermique des

Une des limitations de la TURV classique est la fragmentation tumorale: cela a comme conséquence possible une dissémination tumorale et une dégradation thermique des échantillons de tissu.

échantillons de tissu rendant l'analyse histologique délicate. Pour pallier à ce problème, une résection en bloc de la tumeur peut être réalisée. Le but étant de détacher la tumeur sans la fragmenter, avec des marges de tissu sain de 5 à 10 mm. Obtenir une résection homogène en profondeur permettant un meilleur staging est également un des buts premiers. Cette technique peut être réalisée à l'aide d'un laser ou d'une anse électrique, telle qu'elle est utilisée lors des résections classiques. Les lésions se prêtant à cette technique opératoire sont des lésions d'allure superficielle, de maximum 3 cm de diamètre et à distance des méats urétéraux ou du dôme vésical, plus fragile. Aucun bénéfice n'a toutefois été prouvé par rapport à la TURV classique sur le risque de récurrence [26].

Traitements intravésicaux adjuvants

Afin d'améliorer le pronostic du cancer de la vessie, une instillation intra-vésicale de chimiothérapie dans les 24 heures suivant la TURV est recommandée. Cela est valable pour les carcinomes non-musculo-invasifs avec une lésion unique et de petit volume. Les principaux agents utilisés en post-opératoire immédiats sont la mitomycine C (MMC), l'épirubicine ou la gemcitabine. Selon une récente méta-analyse, l'épirubicine et la MMC semblent être les agents cytotoxiques intra-vésicaux les plus efficaces sur le plan de la récurrence tumorale [27].

Selon les recommandations actuelles, les patients à risque intermédiaire ou haut risque de récurrence et/ou de progression devraient bénéficier d'instillations intra-vésicales de chimiothérapie ou d'immunothérapie telle que le BCG (Bacille Calmette-Guérin) après la TURV. Il est en effet fréquent de recourir aux instillations de BCG comme traitement adjuvant dans la prise en charge du CU de haut grade. Après les 6 instillations initiales, la maintenance de BCG est proposée pendant la première année après la TURV. Ce traitement peut cependant déclencher des effets secondaires importants comme la cystite, l'hématurie, voire la BCGite.

Traitement du carcinome urothélial de la vessie musculo-invasif

La cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien bilatéral est le traitement de choix du carcinome musculo-invasif de la vessie non métastatique, et ce malgré l'importante morbidité péri-opératoire. Un curage remontant jusqu'à la bifurcation des artères iliaques communes ou au croisement de l'uretère avec les vaisseaux iliaques est actuellement recommandé [28, 29].

Malheureusement, une éventuelle récurrence surviendra principalement les 2 premières années suivant la cystectomie radicale et le taux de survie à 5 ans de l'intervention n'est que légèrement supérieur à 30% [30]. Pour cette raison, un traitement systémique péri-opératoire est souvent proposé. La chimiothérapie néoadjuvante, généralement à base de cisplatine, est une option valide. Toutefois, le risque d'une résistance au traitement et par conséquent un retard à la chirurgie, ainsi qu'un impact très modéré sur la survie (5% à 10 ans) limitent son utilisation [31, 32].

La chimiothérapie adjuvante est généralement utilisée comme complément du traitement chirurgical. Une méta-analyse publiée en 2013, démontra une diminution de la mortalité de 22% chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante sur un suivi médian de 30-68 mois [33].

Malheureusement, nous manquons actuellement d'outils pouvant prédire la réponse à la chimiothérapie. C'est pourquoi la possibilité de pouvoir établir le profil moléculaire de la tumeur à partir du tissu prélevé lors de la TURV et ainsi d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie est très important dans la prise en charge des tumeurs invasives de la vessie [34, 35].

Les patients n'étant pas candidats à une cystectomie ou refusant une intervention chirurgicale peuvent se voir proposer un traitement combiné de radiothérapie et chimiothérapie après la TURV. Relativement peu d'études ont été réalisées sur la radiothérapie néoadjuvante. Il semble cependant qu'aucun bénéfice sur la survie ne soit objectivé et de ce fait elle n'est pas proposée.

Follow-up du carcinome urothélial de la vessie

Le risque de récurrence et/ou de progression du CU superficiel de la vessie implique un suivi rigoureux adapté au stade, grade et à la localisation de la tumeur. Le type de follow-up et la fréquence des contrôles manque de consensus entre les urologues. Par exemple, une lésion vésicale superficielle (pTa) ou de bas grade récidivera dans 23% des cas et progressera en une tumeur muscu-

lo-invasive dans seulement 2% des cas [36]. En revanche, des lésions à hauts risques telles que des tumeurs de haut grade, quel que soit le stade, ou des tumeurs de stade pT1 récidivantes ou du CIS ont un risque de récurrence à un an de 30–61% et de progression de 11–17% [37]. Pour ces raisons, l'«European Organization for Research and Treatment of Cancer» (EORTC) a développé un outil permettant d'estimer le risque de récurrence et de progression. Ce nomogramme se base sur la taille de la tumeur endovésicale, le nombre de lésion, le stade et le grade, la présence de carcinome in situ concomitant ainsi que d'éventuels antécédents de tumeur de la vessie. Un second système de prédiction proposé est le «Spanish Urological Club for Oncological Treatment» (CUETO) et prend en compte non seulement les caractéristiques de la tumeur mais aussi les éventuels traitements endovésicaux (instillations) dont peuvent avoir bénéficiés certains patients.

Le suivi radiologique par URO-CT fait également partie du follow-up du cancer de la vessie. En effet, une éventuelle récurrence, locale ou à distance, survient principalement les 2 premières années après la cystectomie radicale [30].

Carcinome urothélial des voies urinaires hautes

Entre 5–10% des CU se situent au niveau des voies urinaires hautes [36]. Les cancers à bas risque se présentent généralement avec une lésion unique, de moins de 1 cm et de bas grade à l'analyse histologique. Les cancers à haut risque, par contre, se manifestent plus volontiers avec une hydronéphrose associée, les lésions mesurent souvent plus de 1cm, sont multifocales et avec des cytologies ou biopsies positives pour une maladie de haut grade. La multi-focalité et la présence d'un cancer vésical concomitant sont associés à un risque de récurrence, progression et mortalité plus élevé. Le CT-scan est efficace quant à la mise en évidence de lésions avancées. Une invasion locale, que ce soit la graisse, le parenchyme rénal ou les organes voisins est diagnostiqué avec une précision de 55 à 92% [34].

La prise en charge du CU des voies urinaires hautes a changé drastiquement ces 20 dernières années grâce au développement de nouvelles technologies et d'une meilleure compréhension des processus biologiques à la base du développement de la maladie. Avec l'augmentation de la population âgée et l'intérêt à préserver au maximum la fonction rénale, il y a eu un effort considérable dans le développement des techniques chirurgicales de préservation du rein. La néphro-urétérectomie a été considérée pendant des années le seul traitement de choix des tumeurs situées au ni-

veau du pyélon et de l'uretère proximal, alors que la résection de l'uretère était réservée aux lésions urétérales distales. L'arrivée de l'urétéroscopie flexible et du laser a permis d'améliorer le diagnostic et d'offrir un choix thérapeutique en cas de maladie à bas risque.

Les biopsies endoscopiques ont aujourd'hui une haute sensibilité et spécificité dans la prédiction du grade tumoral, mais un nombre considérable de patients avec une tumeur de bas grade à la biopsie ont un grade et un stade supérieur à l'histologie après la néphro-urétérectomie [38, 39]. L'ablation endoscopique de la tumeur avec préservation du rein peut être considérée comme une alternative thérapeutique face à un cancer de bas grade, en l'absence de CIS et d'hydronéphrose et si le patient présente une compliance adéquate pour un suivi rapproché. La sélection du patient et l'estimation du risque restent donc cruciaux.

Nouvelles perspectives dans la prise en charge du cancer de la vessie

La prise en charge et le suivi du cancer de la vessie sont particulièrement coûteux et peu consensuelles dans le monde scientifique. Une analyse récente a estimé un coût de \$ 3,4 milliards pour le suivi des patients à partir du diagnostic jusqu'au décès, rendant le cancer de la vessie le 5ème cancer le plus onéreux à traiter et le plus coûteux de tous les cancers par patient [40]. En particulier, le suivi du cancer non-musculo-invasif occasionne des frais très élevés et manque de consensus sur le nombre des contrôles et leurs fréquences. De plus, malgré des recommandations globalement acceptées, le taux de non-compliance aux guidelines s'approche de 50% selon les cas.

L'analyse moléculaire du cancer de la vessie est le point de départ pour la compréhension de son évolution très variable et le développement d'une médecine personnalisée, consistant à donner le bon traitement au bon moment pour le bon groupe de patients. Le mapping génétique semble être la clé pour prédire l'agressivité de la maladie et sa réponse au traitement, réduisant le risque de sur-diagnostic et de l'administration de traitements inutiles. Sur la dernière décennie, de multiples biomarqueurs ont été identifiés avec comme objectif de réduire le nombre de cystoscopies et indirectement de réduire les coûts du suivi. Toutefois, malgré certains marqueurs validés et approuvés pour être utilisés régulièrement dans l'activité clinique, un certain scepticisme persiste dans la communauté scientifique. Les raisons sont principalement la modeste sensibilité et spécificité dans la détection et prédiction de l'évolution du cancer de la vessie et leurs coûts encore élevés.

Correspondance:
Dr méd. Ilaria Lucca
Service d'Urologie
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon
CH-1011 Lausanne
ilaria.lucca[at]chuv.ch

L'essentiel pour la pratique

- Le cancer de la vessie est le deuxième cancer urologique par ordre de diagnostic.
- Dans sa variante non-musculo invasive (environ 75%), il a une évolution variable qui comprend une forme peu agressive mais avec un taux de récurrence élevé (80% à 3 ans) et une forme susceptible de se transformer en cancer infiltrant (10–20%).
- Le diagnostic précoce et un staging précis sont donc d'importance cruciale pour la prise en charge et le suivi de cette maladie. Le cancer infiltrant, appelé musculo-invasif, a un pronostic plus sombre que sa variante non-musculo invasive.
- Malgré une morbidité péri-opératoire importante, la cystectomie radicale reste le traitement de choix pour la majorité des patients.
- L'évolution des techniques chirurgicales, une stratégie multidisciplinaire (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie) et l'analyse moléculaire des tumeurs afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement représentent le futur défi de la prise en charge du cancer de la vessie.

Conclusion

Le carcinome urothélial reste un problème de santé publique majeur. Les traitements proposés à ce jour n'ont malheureusement que peu évolués sur les 20 dernières années et de ce fait l'espérance de vie également. La recherche actuelle se porte principalement sur la détection précoce des tumeurs, comme prévention secondaire.

L'identification de biomarqueurs prédictifs et pronostics du CU de la vessie permettrait une meilleure prise en charge de la maladie et la définition d'un profil précis de la lésion urothéliale permettant de sélectionner sans délai le traitement le plus adéquat pour chaque patient.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.