

Nouveaux concepts dans les mécanismes de carcinogénèse et pour le traitement des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure

New concepts in carcinogenic pathways and for the management of upper urinary tract tumor

M Rouprêt [1], P Colin [2], A Haertig [1], C Vaessen [1], MO Bitker [1], E Chartier-Kastler [1], F Richard [1]

1. Service d'Urologie de la Pitié Salpêtrière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI

2. Service d'urologie, Hôpital Claude Huriez, CHRU Lille, Lille

Mots clés

- ◆ Bassinet
- ◆ Uretère
- ◆ Tumeur urothéliale
- ◆ Génétique
- ◆ Marqueurs moléculaires
- ◆ Facteurs pronostiques
- ◆ Traitement conservateur
- ◆ Néphro-urétérectomie
- ◆ Urétéroscopie

Résumé

Introduction : Les tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVEUS) sont des tumeurs rares qui représentent environ 5 % des carcinomes urothéliaux. L'objectif de ce travail était d'exposer l'évolution récente des concepts autour de la compréhension des mécanismes de carcinogénèse et de la prise en charge thérapeutique des TVEUS.

Méthode : Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline® avec les mots : bassinnet ; uretère ; tumeur urothéliale ; génétique ; marqueurs moléculaires ; facteurs pronostiques ; traitement conservateur ; néphrourétérectomie ; urétéroscopie. Cette recherche a été limitée aux publications de langues anglaise ou française.

Résultats : De récentes découvertes épidémiologiques et moléculaires ont démontré une susceptibilité particulière des voies excrétrices urinaires supérieures à certains facteurs environnementaux, susceptibles d'être à l'origine du processus de carcinogénèse. Les principaux facteurs exogènes de carcinogénèse urothéliale restent le tabac et l'exposition professionnelle. Certaines voies enzymatiques de dégradation de carcinogènes environnementaux ont mis en évidence la vulnérabilité génétique de certains individus et leur propension à développer des TVEUS. Ce sont des tumeurs de mauvais pronostic dont la néphro-urétérectomie demeure le traitement de référence. Cependant, les résultats carcinologiques satisfaisants des traitements endoscopiques conservateurs en font une alternative désormais crédible pour les tumeurs non invasives ou de bas grade qui visent à traiter la tumeur tout en épargnant l'unité fonctionnelle rénale.

Conclusion. L'aspect multidisciplinaire de la prise en charge des patients atteints d'une TVEUS est essentiel car il est le seul garant d'un accompagnement adapté à la préservation du rein et à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Keywords

- ◆ Renal pelvis
- ◆ Ureter
- ◆ Urothelial carcinoma
- ◆ Genetics
- ◆ Molecular marker
- ◆ Prognostic factors
- ◆ Conservative treatment
- ◆ Nephroureterectomy
- ◆ Ureteroscopy

Abstract

Introduction. Upper urinary tract urothelial carcinomas (UTUC) are rare sporadic tumors which account for only 5% of urothelial carcinomas. The aim of this study was to report recent evolution in the vision of carcinogenic pathways and in the strategy of management of UTUCs.

Method. The literature search was conducted on Medline® using the following key words (MeSH): renal pelvis; ureter; urothelial carcinoma; genetics ; molecular marker ; prognostic factors ; conservative treatment ; nephroureterectomy; ureteroscopy. This research was limited to English or French publications.

Results. Recent epidemiologic and molecular data have shown a singular susceptibility of UTUCs for specific risk factors. The main exogenic factors involved in UTUCs carcinogenesis remain tobacco and occupational exposure. Enzymatic variants of detoxification system may be responsible of carcinogenesis with these toxics. Familial genic polymorphism of detoxification system would explain geographic distribution in endemic areas. To date, there is a growing body of evidence supporting that the interaction between individual genetic susceptibilities and environmental toxic exposure is a key to explain carcinogenesis in the majority of sporadic UTUC occurrence. UTUCs are most likely to have a bad prognosis and nephroureterectomy remains the gold-standard surgical treatment to date. However, conservative endoscopic management is being increasingly considered by some teams in light of promising oncologic outcomes obtained with of low grade superficial UTUCs in order to spare the kidney unit.

Conclusion. The multidisciplinary approach is essential as soon as a UTUC is diagnosed in order to guarantee the choice of the best treatment strategy that aims to spare the renal unit and to offer the best quality of life.

Correspondance :

Docteur Morgan Rouprêt.
Service Urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière
83 bvd Hôpital 75013 Paris

Depuis 75 ans, le dogme de la néphro-urétérectomie totale domine le traitement des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS). L'urologie a connu, pendant cette période, des évolutions et des révolutions technologiques dans le domaine de l'imagerie ou de l'endo-urologie. Les tumeurs de la vessie ont largement bénéficié de ces innovations. La diminution des indications de la chirurgie ouverte au profit de la résection transurétrale et de la chimiothérapie endocavitaire en sont des exemples concrets. Dans le même temps, l'essor récent des techniques d'urétéroscopie (rigide et souple) a poussé certaines équipes à proposer un traitement conservateur dans certains cas de TVEUS, avec des résultats intéressants. Le but de ce travail est de proposer une mise au point concernant l'évolution des concepts autour de la compréhension des processus de carcinogénèse et sur la place des traitements conservateurs dans le traitement des TVEUS.

Epidémiologie

La majorité (90-95 %) des carcinomes urothéliaux sont des cancers de la vessie. Les TVEUS ne représentent que 5 à 10 % des carcinomes urothéliaux (1). Les TVEUS regroupent les tumeurs des cavités rénales (bassin, calices) et les tumeurs de l'uretère (lombar, iliaque ou pelvien). Les tumeurs pyélocalicielles sont environ deux fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales. Les TVEUS sont des tumeurs rares, avec une incidence annuelle estimée en France à 1 ou 2 nouveaux cas pour 100 000 habitant (2). On retrouve des antécédents de cancer de vessie chez 20 à 30 % des patients ayant un TVEUS, mais moins de 2 % des patients ayant un cancer de vessie auront une localisation tumorale dans la voie excrétrice supérieure (3). Il existe une prédominance des TVEUS dans la population masculine avec un rapport homme/femme compris entre 3 et 4. L'âge moyen au diagnostic est de 65-70 ans (1, 2).

Facteurs de risque

Tabac

La carcinogénèse urothéliale liée à l'exposition tabagique est complexe et liée aux multiples substances toxiques inhalées (amines aromatiques dont arylamine, benzopyrène, diméthylbenzanthracène...). Les amines aromatiques sont métabolisées par l'organisme en N-Hydroxyalanine, véritable carcinogène actif. La détoxification de ce dérivé est modulé par différents systèmes enzymatiques (les cytochromes CYP dont CYP1A1, les glutathions S-transférases ou GST et les N-acétyl transférases ou NAT) dont le polymorphisme génique pourrait expliquer la susceptibilité individuelle à développer des tumeurs urothéliales.

Le risque relatif (RR) estimé de développer un carcinome urothélial du haut appareil urinaire varie de 2,5 à 7 en cas d'exposition au tabac (4). Ce risque est modulé par le nombre d'années d'exposition et le nombre de cigarettes fumées chaque jour. Il existe une décroissance de ce risque d'environ 60 à 70 % en cas d'interruption du tabagisme depuis plus de dix ans.

Origine professionnelle

Les « amino-tumeurs » des voies excrétrices urinaires supérieures sont liées à l'exposition professionnelle à certaines amines aromatiques (AA). Leur histoire naturelle est indissociable de celle des « amino-tumeurs » vésicales. Ces hydrocarbures aromatiques ont été et sont utilisés dans de nombreuses industries (colorants, textiles, caoutchouc, produits

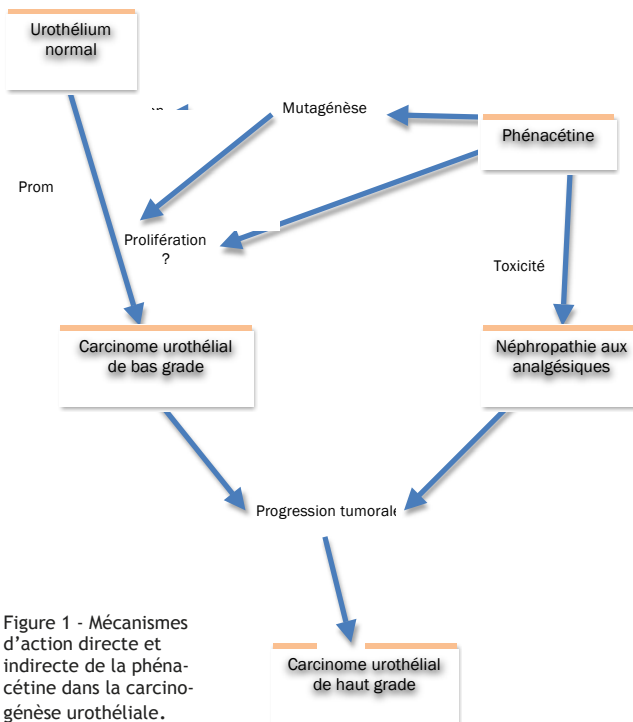


Figure 1 - Mécanismes d'action directe et indirecte de la phénacétine dans la carcinogénèse urothéliale.

chimiques, pétrochimie, mines de charbon...). Les amines aromatiques responsables de cette carcinogénèse de manière certaine, sont la benzidine et la β -naphtylamine dont l'absorption sous forme de poussière ou de vapeur peut se faire par voie digestive, respiratoire ou transcutanée. La durée moyenne d'exposition pour le développement d'une tumeur urothéliale est d'environ 7 ans avec une période de latence depuis la fin de l'exposition pouvant être longue : de 19 à 25 ans (4). Le risque estimé (OR) de développer un carcinome urothélial en cas d'exposition aux amines aromatiques est de 8,3.

Les carcinomes urothéliaux de localisation vésicale appartiennent à deux tableaux de reconnaissance des maladies professionnelles dans le régime général de la Sécurité Sociale (tableaux 15 ter « *Lésions primitives de l'épithélium vésical* » et 16 bis « *Tumeurs bénignes ou malignes de la vessie* »). Ces tableaux offrent droit à une indemnisation lorsque la preuve de l'exposition apportée est jugée suffisante. En 2009, malgré le rôle démontré de ces carcinogènes industriels, les patients porteurs d'une TVEUS n'appartiennent à aucun tableau spécifique de reconnaissance des maladies professionnelles. Toutefois ces localisations au haut appareil peuvent être reconnues au titre de l'alinéa 4 du tableau 16 bis (« *lien direct et essentiel entre la pathologie et l'exposition* ») pour les patients ayant une Incapacité Permanente Partielle d'au moins 25 % ou décédés). Il faut néanmoins que ces patients ne soient pas fumeurs ou ne l'aient pas été pendant la période d'exposition, le lien d'essentialité n'étant alors pas respecté et ne donnant droit à aucune indemnisation.

Abus d'analgésiques

Depuis 40 ans, la consommation régulière et prolongée de phénacétine contenue dans diverses préparations antalgiques a été mise en cause comme facteur à haut risque de cancer des cavités pyélo-calicielles et de l'uretère. La néphrotoxicité de la phénacétine fut observée pour la première fois en Suède en 1961 alors que les premiers cas de TVEUS liée à cette consommation furent rapportés à partir de 1965 (4).

Deux hypothèses s'opposent pour expliquer la carcinogénèse de la phénacétine dans ce cadre (fig. 1) :

- un effet mutagène direct par mimétisme avec les amines

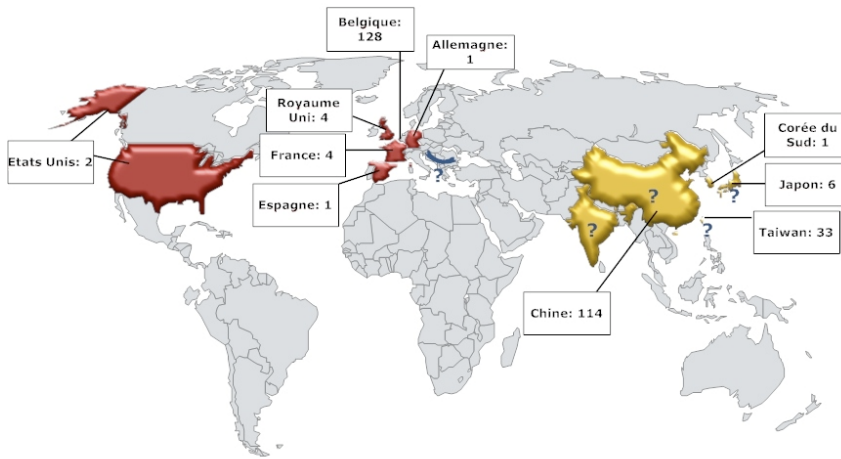


Figure 2 - Cas recensés de néphropathies aux herbes chinoises dans le monde en 2011.

De multiples hypothèses environnementales ont été avancées depuis cinquante ans pour expliquer cette néphropathie et son association forte aux TVEUS (exposition aux métaux lourds, à l'arsenic, aux dérivés nitrogéniques, à un virus, à une bactérie, aux mycotoxines, déficit en sélénium, calcium et magnésium). Entre 1992 et 1993, 43 patients (principalement des femmes) sont hospitalisés en Belgique pour insuffisance rénale terminale suite à l'ingestion de plantes médicinales chinoises (néphropathie aux herbes chinoises) (fig. 2).

L'enquête étiologique va révéler une erreur de manufacture dans le mélange médicamenteux

avec remplacement de *Stephania Tetracta* (« Han Fang Ji » en Pin Yin) par *Aristolochia Fangchi* (« Guang Fang Ji »). Environ 46 % de ces patients vont développer des TVEUS dont les caractéristiques histologiques et génétiques sont communes à celles décrites en association à la NeB.

Plusieurs études vont révéler le pouvoir carcinogène de l'acide aristolochique (AA) contenu dans *Aristolochia Fangchi* et *Aristolochia Clematitis* (plante endémique des Balkans) (fig. 3). L'AA par intermédiaire de ses dérivés d-Aristolactam entraîne une mutation spécifique du gène de p53 au niveau du codon 139 (AAG→TAG ; *Lys*→*Stop*). Cette mutation très rare dans la population non exposée et porteuse d'un TVEUS est en réalité prépondérante chez les patients atteints de NeB ou NaHC. En 1970, Ivic évoquait déjà le possible rôle de *Aristolochia Clematitis* dans la NeB. Dans cette région des Balkans, la plante poussant au sein des champs de blé contaminerait ainsi la farine et le pain. La variabilité interindividuelle à développer un carcinome urothélial pourrait être expliquée par un niveau d'expression ou d'activité différents des enzymes (comme le cytochrome p450 hépatique) métabolisant les dérivés toxiques de l'AA. Ces enzymes seraient modulées par l'exposition tabagique, environnementale chimique, médicamenteuse ou un polymorphisme génétique fa-

aromatiques ; il n'existe pour l'instant pas de preuve formelle de cette action et seul le phénazone, additif de la phénacétine dans certaines préparations, a montré un effet carcinogène direct chez l'animal ;

- un effet indirect par nécrose papillaire et néphrotoxicité induite. Cette dernière pourrait être promotrice de la carcinogénèse ou cofacteur d'autres carcinogènes (irritation chronique, infection, tabagisme).

Néphropathies des Balkans et aux herbes chinoises

Depuis 1950, une incidence remarquable de TVEUS a été décrite dans certaines zones rurales de Bosnie, Bulgarie, Croatie, Roumanie et Serbie (incidence 60 à 100 fois supérieure au reste du monde) (5). Depuis une vingtaine d'années, une diminution de cette incidence d'un facteur 5 a été rapportée. Les TVEUS développées dans ces régions sont liées à une néphropathie endémique appelée communément « néphropathie des Balkans » (NeB). Celle-ci correspond à un dysfonctionnement tubulaire proximal responsable d'une protéinurie de bas poids moléculaire et d'une fibrose interstitielle dense respectant les glomérules. Les tumeurs urothéliales dans ces régions ont des caractéristiques spécifiques :

- bilatéralité plus fréquente (8 à 10 %) ;
- absence de prédominance masculine (certaines études retrouvant même une prédominance féminine) ;
- survenue en milieu rural ;
- diagnostic de NeB précédant l'apparition de la tumeur d'environ 10 ans.

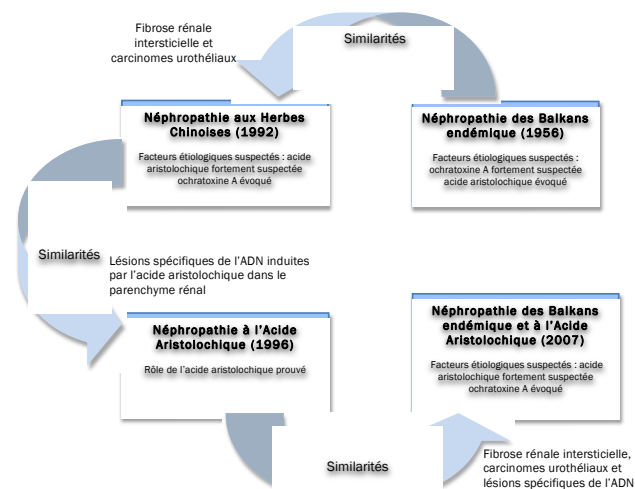


Figure 3 - Néphropathie à l'acide aristolochique et néphropathie des Balkans : « les deux visages de Janus ? »

Type d'exposition	Risque Relatif	Odd Ratio	Incidence
Tabac	2,5 à 7	4 à 11	-
Amines Aromatiques	-	8,3 (TLUC)	-
Hydrocarbures Polycycliques	-	1,3 à 1,6 (TLUC)	-
Solvants Chlorés	-	1,8 (TLUC)	-
Phénacétine	1,4 à 5,4	5,3 à 6,5	-
Néphropathie des Balkans	-	-	29,2/100 000 habitants en zone d'endémie en 1998
Herbes Chinoises	-	-	40 à 46 % des patients exposés en Europe. Inconnue sur le continent Asiatique
Maladie du Pied Noir et Exposition à l'Arsenic Hydrique	1,8 à 31	-	20 à 26% des carcinomes urothéliaux en zone d'endémie
Terrain Lithiasique	1,2 à 2,5	-	-
Infections Chroniques	-	1,5 à 2	-
Laxatifs	9,62	-	-
Cyclophosphamide	3,2	-	-
Radiothérapie externe	1,9	-	-
Hypertension Artérielle	-	1,3	-
Yerba Maté	-	2,2 (TLUC)	-

Tableau 1 - Risque de développer une TVEUS en relation avec le type d'exposition (pour toute localisation urothéliale confondue (TLUC) : vessie et voie excrétrice) (4).

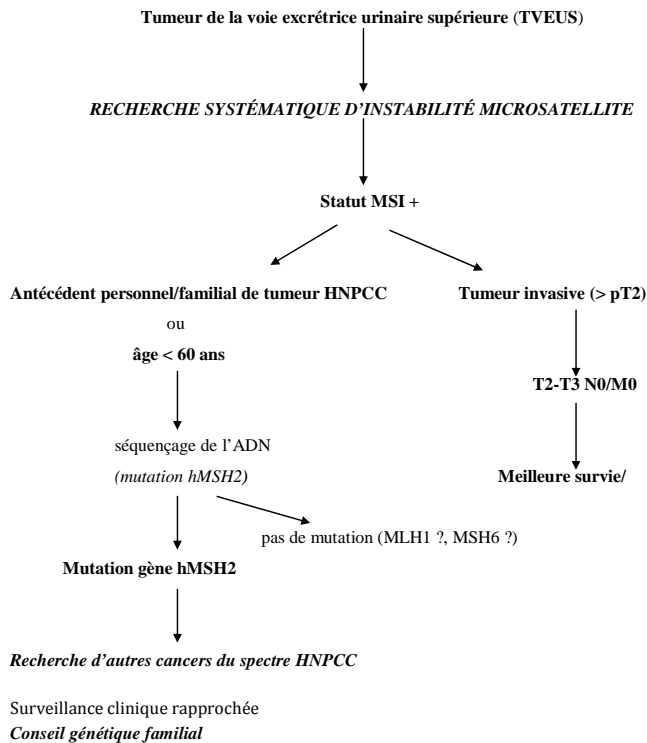


Figure 4 - Arbre décisionnel pour la détection de TVEUS héréditaire.

miliaire (6). L'ensemble des facteurs incriminés sont résumés dans le tableau 1.

Génétique

Alors que les mécanismes de la carcinogenèse urothéliale sont classiquement décrits comme similaires quelle que soit la localisation tumorale, de récentes découvertes épidémiologiques et génétiques suggèrent des différences significatives quant à la formation des TVEUS par rapport aux localisations vésicales. Les interactions entre les facteurs de risque environnementaux et le polymorphisme génique sont aujourd'hui mis en avant pour expliquer la susceptibilité de certains individus à développer des TVEUS (7, 8).

Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure et syndrome du cancer colo-rectal non polyposique héréditaire (HNPCC)

Le risque génétique de développer un carcinome urothélial a été clairement démontré pour les localisations urétérales ou pyéliquies dans le syndrome « Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma » (HNPCC). Le syndrome HNPCC est causé par des mutations de l'ADN constitutionnel au niveau de gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Le syndrome HNPCC est une forme familiale de cancer colo-rectal transmis selon un mode autosomique dominant. Il représente environ 5 % des cancers coliques. Dans le syndrome HNPCC, le cancer colique est parfois associé à d'autres cancers : endomètre ou ovaires le plus souvent, mais également TVEUS, poumons, intestin grêle, estomac, voies biliaires et larynx. Par ordre de fréquence, les TVEUS sont au 3^{ème} rang (5 %) après les localisations coliques (63 %) et endométriales (9 %) (9).

Le génome des cellules cancéreuses est instable. Un indicateur de l'instabilité génétique des cellules tumorales est l'instabilité des microsatellites (MSI). Les microsatellites sont de courtes séquences nucléotidiques correspondant à des points chauds de la mutagenèse. Les altérations de la longueur des microsatellites sont, en général, phénotypiquement silencieuses, elles reflètent un défaut général dans la fidélité de la réplication de l'ADN (10). En effet, l'instabilité des microsatellites est la conséquence d'un système de réparation des mésappariements défectueux. Les MSI ont été pour la première fois identifiées dans le syndrome HNPCC et sont spécifiques de ce syndrome puisque 85 à 90 % des cancers colo-rectaux de patients HNPCC présentent une MSI alors que ce n'est le cas que de 10 à 15 % des tumeurs colorectales sporadiques. Les TVEUS appartiennent au spectre des tumeurs HNPCC et un niveau élevé de MSI a d'ailleurs été rapporté dans environ 20 % des TVEUS (10).

Les critères cliniques d'Amsterdam pour le diagnostic du syndrome HNPCC sont très stricts. En respectant ces critères, seulement 6 % des cancers colo-rectaux sont classés héréditaires. Pourtant, lorsque l'on fait un screening systématique pour les MSI de l'ensemble des cancers colo-rectaux, on trouve au moins 3 à 5 % de tumeur HNPCC supplémentaire. Il est certain que quelques cancers héréditaires, colo-rectaux ou TVEUS, sont classés sporadiques à tort et que leur fréquence est nettement sous-estimée (9). Pour éviter de diagnostiquer une TVEUS sporadique à tort, l'association du statut MSI positif à un seul critère diagnostique du syndrome HNPCC ou à un âge inférieur à 60 ans, doit faire systématiquement rechercher une mutation germinale (fig. 4). Le séquençage de l'ADN à la recherche de la mutation germinale est la dernière étape du diagnostic. Le diagnostic de mutation germinale conduit à une prise en charge multi-disciplinaire du patient. Le dépistage des autres cancers du spectre HNPCC doit être effectué et une surveillance plus rapprochée est nécessairement engagée. Par ailleurs, la famille du patient muté doit

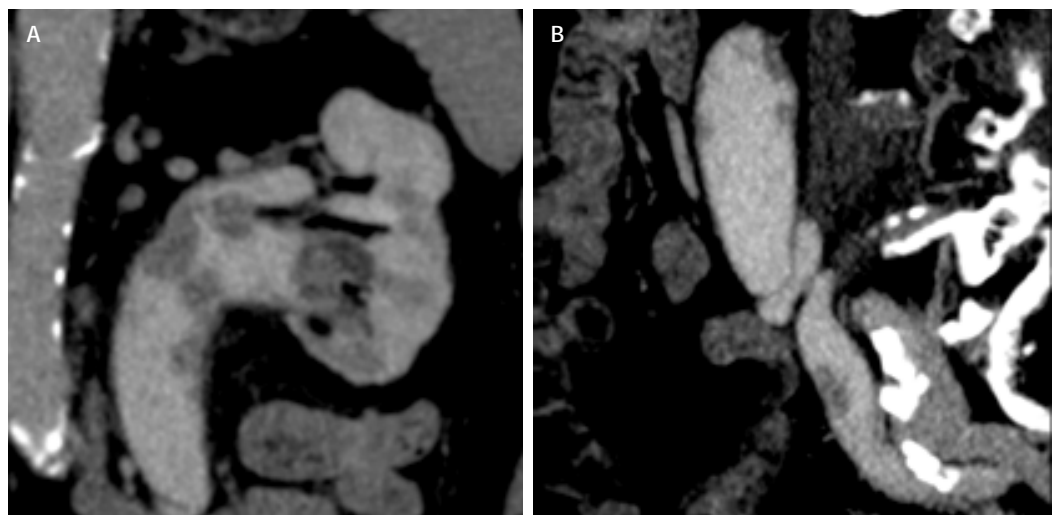


Figure 5 - Aspects radiologiques des TVEUS du bassin et de la jonction (A), et de l'uretère (B).

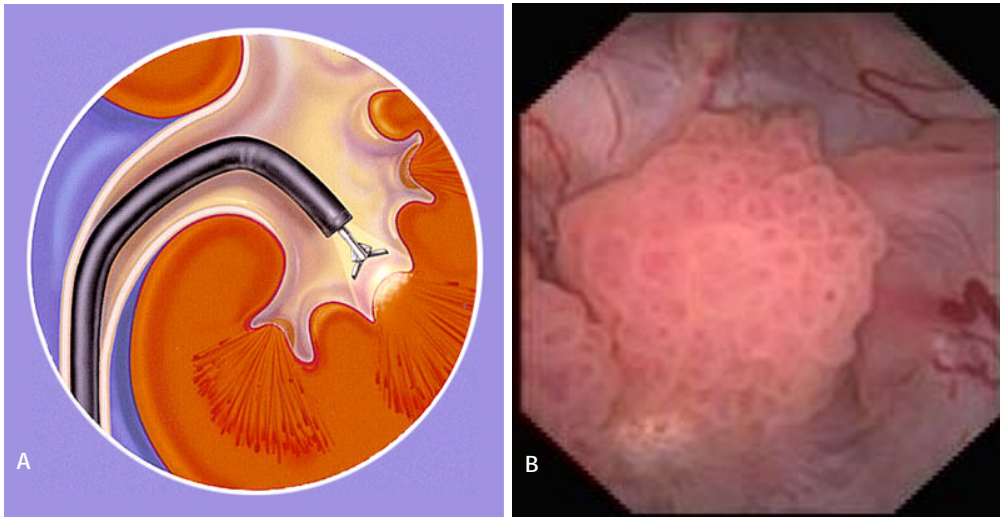


Figure 6 - Urétéroscopie souple. A : biopsie d'un fond de calice ; B : visualisation directe d'une tumeur du bassinet.

dès lors bénéficier impérativement d'un conseil génétique (9, 11).

Hérédité multifactorielle polygénique

Certains polymorphismes génétiques (variation de séquences génétiques communes) sont liés à une augmentation du risque de cancer ou à une progression plus rapide de la maladie. Cette susceptibilité expose davantage l'individu, une famille ou un groupe d'individus (variations ethno-géographiques) aux effets génotoxiques des carcinogènes environnementaux ou à des facteurs de progression tumorale (12). Ainsi, la recherche de polymorphismes génétiques correspond à l'étude d'une hérédité multifactorielle où les variants génétiques interagissent entre eux et avec les facteurs d'environnement. Déterminer l'impact des variants alléliques (polymorphisme) des gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des carcinogènes et dans les altérations moléculaires observées dans les TVEUS est un enjeu important, car cela pourrait conduire au concept de la chimioprévention dans ces tumeurs. Le premier polymorphisme jamais mis en évidence dans les TVEUS concerne la voie de la sulfation via les sulfotransférases. La sulfation est une étape importante dans la détoxification de nombreux composés exogènes mais aussi dans la bioactivation des mutagènes. Le variant allélique *SULT1A1*2* est capable de générer une substitution d'un acide aminé Arg213His. Cette substitution confère une faible activité sulfotransférase en présence du génotype His/His qui se traduit par une augmentation du risque de survenue de TVEUS (7, 8).

Bilan diagnostique

Cytologie urinaire

La recherche de cellules anormales au cours d'une cytologie urinaire est un élément essentiel. L'existence d'une cytologie positive, couplée avec une lacune radiologique de la voie excrétrice supérieure, est un argument majeur en faveur d'un TVEUS, surtout lorsqu'une cystoscopie préalable a vérifié auparavant l'intégrité de la vessie (2).

Uro-scanner

Le scanner a une sensibilité diagnostique de 50 à 80 %, notamment pour les tumeurs infiltrantes. Le scanner permet en outre de réaliser le bilan d'extension loco-régional. Il révèle

la densité de la tumeur (40 à 50 UH avec un faible réhaussement) et permet d'en apprécier son volume, sa base d'implantation, tout en éliminant certains diagnostics différentiels. Toutefois, l'uro-scanner est parfois mis en défaut pour déterminer l'infiltration pariétale, en particulier pour les tumeurs de petites tailles et de petits volumes. Avec les scanners multibarettes, la taille limite de détection est de 3 mm (fig. 5) (13).

Urétéroscopie diagnostique

L'urétéroscopie diagnostique est un élément plus récent et particulièrement innovant pour compléter le bilan de stadification. L'urétéroscopie permet d'apprécier l'état de la paroi où s'implante la tumeur, d'effectuer un diagnostic lésionnel macroscopique précis et d'y associer un prélèvement histologique sous contrôle de la vue (11, 14). Les biopsies au cours de l'urétéroscopie sont souvent contributives pour déterminer le grade tumorale malgré le risque de perforation pariétale qui limite parfois la réalisation de prélèvements profonds (fig. 6). Les urétéscopes souples modernes sont de diamètre inférieur à 8,5 Ch et offrent une déflexion active qui peut aller jusqu'à 270 degrés.

Néphro-urétérectomie

La néphrourétérectomie par voie ouverte demeure le traitement chirurgical de référence des TVEUS (fig. 7) (15). Quelle que soit la localisation de la tumeur dans la voie excrétrice, l'intervention chirurgicale comporte toujours deux temps. Le premier temps est la néphrectomie élargie et le second temps, l'urétérectomie avec ablation d'une collerette vésicale et l'exérèse de la pièce opératoire. Il existe cependant des variantes chirurgicales où la

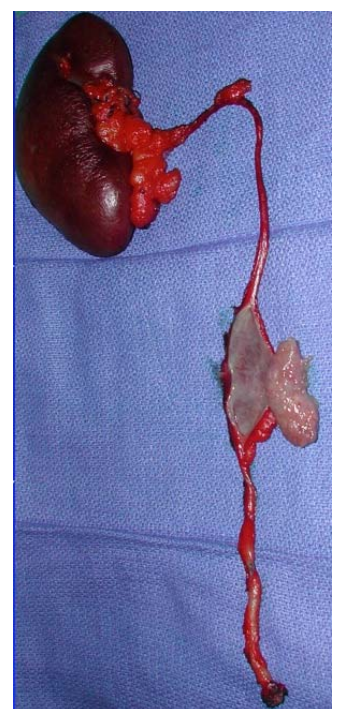


Figure 7 - TVEUS identifiée sur une pièce opératoire de néphro-urétérectomie.

Tumeur unifocale Diamètre < 1 cm Tumeur de bas grade en cytologie ou sur les biopsies (près de 50 % des tumeurs) Pas d'antécédent de tumeur de vessie Aucun élément radiologique en faveur d'une infiltration Traitement conservateur complet envisageable Surveillance endoscopique (urétéroscopie souple) rapprochée possible Information et compliance du patient

Tableau 2 - Principales indications des traitements conservateurs pour la prise en charge des tumeurs de la voie excrétrice.

chronologie des deux étapes peut être inversée. Depuis l'essor de la laparoscopie dans les années 1990, de nombreuses équipes se sont engagées dans la voie de la laparoscopie pour l'exérèse des TVEUS. Plusieurs règles ont été proposées pour éviter de prendre un risque carcinologique. L'absence complète de contact avec la tumeur au cours de la dissection est un préalable essentiel. Aucun contact ne doit être possible entre l'urine de la voie excrétrice tumorale et la cavité gazeuse. Cela impose une exérèse en mono-bloc du rein et de l'uretère avec une certitude de l'intégrité vésicale lorsque la collerette est intégralement découpée par voie laparoscopique. Depuis la définition de règles techniques opératoires bien précises et le respect des indications pour des stades tumoraux non infiltrants, les résultats de la chirurgie laparoscopique étaient comparables à ceux de la chirurgie conventionnelle (16).

Chirurgie conservatrice

Chirurgie ouverte

Ces techniques permettent d'épargner le rein. Au cours de la chirurgie à ciel ouvert, le risque de dissémination aux tissus environnants est majoré. Dans les cavités intrarénales, elle peut consister soit en une néphrectomie partielle, soit en une pyélotomie avec excision, ou encore en une résection pyélo-urétérale. Au niveau de l'uretère, il peut s'agir d'une simple excision locale, d'une résection segmentaire avec anastomose, ou d'une urétérectomie distale avec réimplantation (17). La chirurgie ouverte conservatrice est de moins en moins réalisée et laisse de plus en plus la place à l'urétéroscopie en 2012 (11, 18).

Urétéroscopie thérapeutique

Le principe de la prise en charge endoscopique des TVEUS est fondé sur les bons résultats obtenus avec la résection transurétrale des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. La simple résection, l'électro-coagulation ou la destruction par le laser peuvent être utilisés pour l'ablation tumorale.

Laser

Le terme Laser correspond à l'abréviation de « Light Amplification by Stimulated Emission ». Les fibres de contact ou les embouts de contact, en augmentant fortement la densité énergétique, permettent d'obtenir un effet de vaporisation laser dans les tissus (section). Le laser actuellement le plus intéressant en endoscopie interventionnelle est la source Holmium : YAG (cristal d'Ytrine-Alumine-Grenat dopé par des ions Holmium) dont la longueur d'onde est de 2100 nm (spectre des infra-rouge). Cette longueur d'onde, absorbée par l'eau, est très précise et a une pénétration tissulaire réduite (0,5 mm). Le niveau de pénétration est un élément important car la faible épaisseur de la paroi de la voie excrétrice peut être à l'origine d'une perforation, d'une nécrose ou

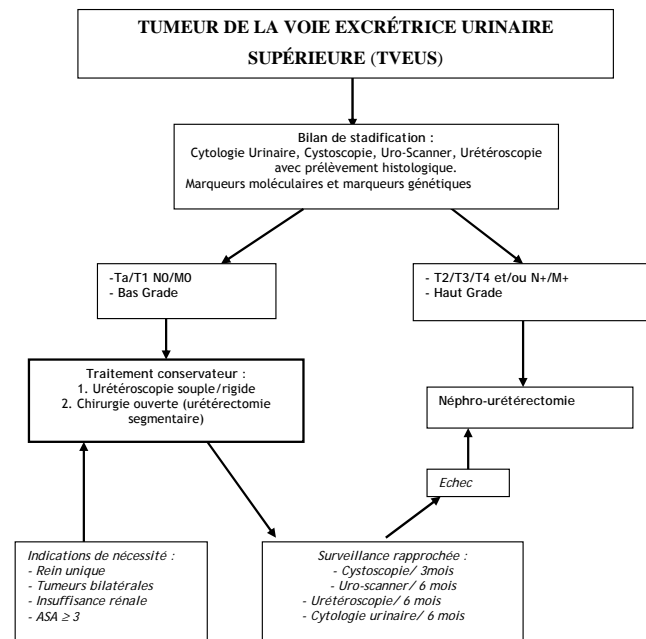


Figure 8 - Arbre décisionnel pour la prise en charge chirurgicale des TVEUS.

d'une extravasation de cellules tumorales. Le générateur de ce laser a un prix d'environ 65 000 € et les fibres, autoclavables 15 fois environ, coûtent entre 450 et 650 € en fonction de leur calibre (19).

Indications thérapeutiques

Conformément aux recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (cc AFU) et de l'Association Européenne d'Urologie, le traitement de référence des TVEUS localisées en 2012 demeure la néphro-urétérectomie en chirurgie ouverte qui nécessite de sacrifier le rein (11, 18). Les traitements conservateurs sont donc uniquement indiqués en cas de nécessité : rein unique anatomique ou fonctionnel, atteinte tumorale bilatérale ou insuffisance rénale préalable et lorsque la néphro-urétérectomie mènerait inévitablement à la dialyse (16). Par ailleurs, l'endoscopie doit être privilégiée lorsque la chirurgie ouverte est contre-indiquée chez des patients ayant un état général médiocre du fait de leur âge ou de leur comorbidité (score ASA \geq 3). Toutefois, l'extension des indications des techniques chirurgicales conservatrices est défendue par certaines équipes qui considèrent que le stade et le grade sont des éléments plus déterminants pour le pronostic que l'étendue de l'exérèse chirurgicale. Les indications de principe des traitements conservateurs demeurent malgré tout restrictives (tableau 2). Chez les patients correctement sélectionnés (tumeurs de bas grade), le traitement conservateur permet une préservation du rein dans plus de 70 % des cas au prix d'un taux de récurrence du même ordre (11, 18). Près de la moitié des TVEUS sont des tumeurs de bas grade au moment du diagnostic et donc susceptibles d'être traitées par endoscopie. Concernant le choix de la technique endoscopique, il reste dicté par la taille de la lésion et par sa localisation. Pour toutes les lésions de moins de 1 cm localisée dans l'uretère, on peut réaliser une urétéroscopie rigide. Les lésions de cavités du rein sont plus faciles d'accès avec un urétéroscopie souple. La miniaturisation du matériel d'urétéroscopie laisse présager la résolution prochaine de certaines contraintes techniques actuelles. L'urétéroscopie souple est amenée à se développer davantage dans le futur, au détriment de l'urétéroscopie rigide. Néanmoins, le coût excessif des consom-

mables est un réel problème et un frein majeur à la diffusion actuelle des techniques endoscopiques en France.

Surveillance

Le risque de récurrence tumorale *in situ* après traitement conservateur d'une TVEUS nécessite une surveillance accrue en endoscopie, à un rythme soutenu et prolongé et chez des patients informés et compliants. Outre l'uroscanner, la cytologie et la cystoscopie, une urétéroscopie de contrôle est réalisée au troisième mois, puis tous les 6 mois environ. D'après la littérature, environ 14 % des patients auront une néphro-urétérectomie à terme, après un traitement conservateur initial (16, 19). Le traitement endoscopique itératif peut être pratiqué, aussi souvent que les conditions locales le permettent.

Nous proposons une stratégie thérapeutique à adopter en présence d'une TVEUS dans la figure 8.

Conclusion

La compréhension des mécanismes de carcinogenèse et la prise en charge des carcinomes urothéliaux et des TVEUS ont considérablement évolués au cours de ces dernières années. L'identification de mécanismes de carcinogenèse distincts entre les carcinomes urothéliaux de la vessie et les TVEUS a modifié la prise en charge de ces tumeurs. La néphro-urétérectomie demeure actuellement le traitement de référence des TVEUS. Toutefois, les indications thérapeutiques ont évolué concrètement. Les TVEUS non infiltrantes et de bas grade ont un pronostic favorable. Les bons résultats carcinologiques des traitements endoscopiques conservateurs en font une alternative désormais crédible à la chirurgie ouverte traditionnelle. Certains auteurs proposent aujourd'hui d'aller plus loin en distinguant deux entités, les tumeurs de l'uretère et celles des tumeurs pyélocalicielles. Le but étant de proposer, à terme, le traitement adapté au profil évolutif spécifique de chaque TVEUS. Les cas doivent être rigoureusement sélectionnés et les patients informés explicitement de la surveillance rapprochée qui sera nécessaire.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Roupret M, Wallerand H, Traxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F, et al. Bilan et prise en charge d'une tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure en 2010 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2010;20:260-71.
3. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygués V, Galfano A, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;101:1368-74.
4. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436-40.
5. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12129-34.
6. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008;74:158-69.
7. Roupret M, Cancel-Tassin G, Comperat E, Fromont G, Sibony M, Molinie V, et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2500-3.
8. Roupret M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G, Comperat E, Larre S, Cussenot O. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol*

2012;187:424-8.

9. Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;54:1226-36.
10. Roupret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005;65:1233-7.
11. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:584-94.
12. Roupret M. Anatomical location of urothelial carcinomas of the urinary tract leads to perspectives of specific treatment. *Future Oncol* 2007;3:595-9.
13. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multi-detector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;99:1363-70.
14. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Cortes JA, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012.
15. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33.
16. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:301-8.
17. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicenter study. *BJU Int* 2012;110:1134-41.
18. Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations du cCAFU 2010: tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20 Suppl 4:S255-74.

Tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure : points essentiels

- Les Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure (TVEUS) sont des tumeurs rares qui représentent environ 5 % des tumeurs urothéliales.
- Il existe des antécédents de cancers vésicaux chez 30 % des patients ayant une TVEUS mais moins de 2 % des patients ayant un cancer de vessie ont une localisation dans la voie excrétrice supérieure.
- Les instabilités microsatellites (MSI) sont un indicateur de l'expansion clonale des cancers, initialement identifié dans le syndrome « Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma » (HNPCC).
- Les TVEUS sont présentes chez 5 % des patients HNPCC. On retrouve un statut microsatellitaire instable dans 20 % des TVEUS sporadiques.
- En présence d'un statut microsatellitaire instable, une prédisposition au cancer héréditaire doit être recherchée, notamment en cas de TVEUS survenant à un âge inférieur à 60 ans ou lorsqu'il existe un antécédent personnel ou familial de cancer du spectre HNPCC. L'étape suivante du diagnostic est le séquençage de l'ADN à la recherche d'une mutation germinale MSH2.
- Les TVEUS invasives ont un mauvais pronostic. La survie à 5 ans est inférieure à 50 % pour les stades T2-T3 et inférieure à 10 % pour les T4 ou N+/M+. Les principaux facteurs pronostics sont l'âge, le grade et le stade tumoral.
- Dans les cas de TVEUS de petite taille, non infiltrante et de faible grade, avec des marqueurs moléculaires favorables, un traitement conservateur peut être envisagé, permettant de préserver l'unité fonctionnelle rénale.

19. Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28:151-6.

Discussion en séance

Question de I Gandjbakhch

A la lumière de vos travaux, pensez-vous utile de s'orienter vers un dépistage systématique ?

Réponse

Non. En terme de santé publique, le dépistage doit être proposée dès lors que la maladie est fréquente et grave. S'agissant des TVEUS, il s'agit effectivement d'une maladie grave mais nous parlons ici d'une maladie rare. Cela ne serait donc pas rentable dans une perspective purement médico-économique. Cela n'empêche pas pour autant d'informer la communauté des chirurgiens (urologues, digestifs et gynécologues) de l'existence des formes familiarisées de ces tumeurs et de les inciter à mener un effecteur une anamnèse et un dépistage ciblés en consultation en présence d'un patient avec une TVEUS.

Question de D Jaeck

Félicitations pour ce très beau travail. Dans votre expérience de ces tumeurs, quel est l'incidence de l'envahissement ganglionnaire et quel est la fiabilité de l'imagerie dans le diagnostic de cet envahissement ganglionnaire ?

Réponse

Au moment du diagnostic, 15 à 20 % des TVEUS sont diagnostiqués à un stade avancé avec des métastases ganglionnaires. L'imagerie n'est performante que pour la détection d'adénopathies macroscopiquement visibles en per-opératoire. Le scanner est inutile en cas de micro-métastase ou d'invasion lympho-vasculaire. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire systématiquement au niveau du rétropéritoine en cas de néphro-urétérectomie pour TVEUS. Par ailleurs, il est important de noter qu'il faut éviter de proposer une exérèse carcinologique par voie laparoscopique en cas de ganglion du rétropéritoine visible au scanner au moment du diagnostic.

Question de P. Montupet

Dans cet exposé révolutionnaire en faveur des techniques mini invasives en endo urologie des VUS, quel est la *learning curve* actuelle pour l'acquisition des techniques d'endonephroscopie ? Et quelle est la périodicité de surveillance conseillée après découverte et traitement de ces tumeurs ?

Réponse

Au regard de la littérature actuelle, on estime que la manipulation des endoscopes de dernière génération nécessite la réalisation d'au moins 50 procédures en présence d'un expert pour maîtriser la technique d'ablation mini-invasive. Ceci est toutefois variable en fonction du type d'urétéroscope, du type de laser et de consommable utilisé et de l'expérience propre de l'opérateur dans la manipulation de ces instruments pour la prise en charge des calculs urinaires.

S'agissant de la surveillance en cas de traitement conservateur, elle doit être effectuée au moins tous les 6 mois pendant 5 ans. Il faut donc que le malade soit compliant avec le schéma thérapeutique proposé sachant toutefois que ce geste chirurgical peut être mené en ambulatoire.

Bibliographie disponible sur PubMed

Groupe collaboratif français TVEUS

1. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, Audouin M, Neuzillet Y, Albouy B, Hurel S, Saint F, Guillotreau J, Guy L, Bigot P, De La Taille A, Arroua F, Marchand C, Matte A, Fais PO, Roupret M; for the French Collaborative National Data-

base on U.U.T.-U.C. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int.* 2012 Mar 6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x.

2. Roupret M, Hupertan V, Seisen T, Colin P, Xylinas E, Yates DR, Fajkovic H, Lotan Y, Raman JD, Zigeuner R, Remzi M, Bolenz C, Novara G, Kassouf W, Ouzzane A, Rozet F, Cussenot O, Martinez-Salamanca JI, Fritsche HM, Walton TJ, Wood CG, Bensalah K, Karakiewicz PI, Montorsi F, Margulis V, Shariat SF; French National Database on Upper Tract Tumors and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration (UTUCC). Prediction of cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized post-operative nomogram using decision curve analysis. *J Urol.* 2012 Oct 23. doi:pii: S0022-5347(12)05335-9. 10.1016/j.juro.2012.10.057.
3. Colin P, Roupret M, Ghoneim TP, Traxer O, Zerbib M, Xylinas E, Pignot G, Crouzet S, Ouzzane A, Audenet F, Pignot G, Ruffion A, Hurel S, Valeri A, Roumiguié M, Polguer T, Hoarau N, Mèrigot de Treigny O, Xylinas E, Matte A, Droupy S, Fais PO, Descazeaud A, Colin P; MD for the French Collaborative National Database on UUT-UC. The oncologic impact of a delay between diagnosis and radical nephroureterectomy due to diagnostic ureteroscopy in upper urinary tract urothelial carcinomas: results from a large collaborative database. *World J Urol.* 2012 Oct 16.
4. Bozzini G, Nison L, Colin P, Ouzzane A, Yates DR, Audenet F, Pignot G, Arvin-Berod A, Merigot O, Guy L, Irani J, Saint F, Gardic S, Gres P, Rozet F, Neuzillet Y, Ruffion A, Roupret M. Influence of preoperative hydronephrosis on the outcome of urothelial carcinoma of the upper urinary tract after nephroureterectomy: the results from a multi-institutional French cohort. *World J Urol.* 2012 Oct 11.
5. Xylinas E, Colin P, Audenet F, Phe V, Cormier L, Cussenot O, Houlgatte A, Karsenty G, Bruyère F, Polguer T, Ruffion A, Valeri A, Rozet F, Long JA, Zerbib M, Roupret M. Intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas: predictors and impact on subsequent oncological outcomes from a national multicenter study. *World J Urol.* 2012 Sep 30.
6. Roupret M, Xylinas E, Colin P, Kluth L, Karakiewicz P, Shariat SF. Oncologic Outcomes and Survival in pT0 Tumors After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results from a Large Multicenter International Collaborative Study. *Eur Urol.* 2012 Sep 23. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.031.
7. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, François A, Pignot G, Arvin-Berod A, Merigot de Treigny O, Laurent G, Valeri A, Jacques I, Saint F, Gardic S, Gres P, Rozet F, Neuzillet Y, Ruffion A, Roupret M. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(11):3613-20.
8. Audenet F, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Pignot G, Long JA, Soulie M, Phé V, Bensadoun H, Guy L, Ruffion A, Valeri A, Cormier L, Droupy S, de La Taille A, Saint F, Fais PO, Houlgatte A, Cussenot O, Roupret M; for the French Collaborative National Database on UUT-UC. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int.* 2012 Jun 15. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11298.x.
9. Berod AA, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Audouin M, Adam E, Arroua F, Marchand C, Bigot P, Soulié M, Roumiguié M, Polguer T, Gardic S, Grès P, Ravier E, Neuzillet Y, Delage F, Bodin T, Pignot G, Roupret M; on behalf of the French national database of UUT UC. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int.* 2012 May 8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11195.x.
10. Yates DR, Hupertan V, Colin P, Ouzzane A, Descazeaud A, Long JA, Pignot G, Crouzet S, Rozet F, Neuzillet Y, Soulie M, Bodin T, Valeri A, Cussenot O, Roupret M. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer.* 2012 Mar 13;106(6):1083-8. doi: 10.1038/bjc.2012.64.
11. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, Albouy B, Guillotreau J, Neuzillet Y, Crouzet S, Hurel S, Arroua F, Bigot P, Marchand C, Fais PO, de la Taille A, Saint F, Ravier E,

- Matte A, Guy L, Bruyère F, Rouprêt M. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):301-8.
13. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, Hoarau N, Adam E, Azemar MD, Bensadoun H, Cormier L, Cussenot O, Houlgatte A, Karsenty G, Bruyère F, Maurin C, Nouhaud FX, Phe V, Polguer T, Roumiguié M, Ruffion A, Rouprêt M; French Collaborative National Database on UUT-UC. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1258-65.
 14. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Bamias A, Pignot G, Nouhaud FX, Hurel S, Guy L, Bigot P, Roumiguié M, Rouprêt M; French Collaborative National Database on UUT-UCC. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5500-8. doi: 10.1002/cncr.26172.
 15. Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, Verhasselt-Crinquette M, Puech P, Betrouni N, Rouprêt M, Villers A, Leroy X, Colin P. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2011 Aug;37(5):366-72.
 16. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009 Nov;104(10):1436-40.