

Auteurs

Dr Gaël Deplanque,
Dr Dominique Lannes
Médecins-Conseils
SCOR Global Life

Responsable de Rédaction

Bérangère Mainguy
tél. : +33 01 58 44 70 00
life@scor.com

Responsable de Publication

Gilles Meyer

SCOR Global Life SE

Societas Europaea au
capital de 274 540 000 €
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com

Actualités en onco-urologie

Les **cancers urologiques**, c'est-à-dire du rein, de la vessie et de la prostate, ont une incidence estimée à près de 100 000 nouveaux cas chaque année en France. Ils représentent **plus du quart des cancers pris en charge** et près des deux tiers de ceux diagnostiqués chez l'homme. Ces dernières années, ces cancers ont fait l'objet de **progrès importants au niveau thérapeutique et diagnostique**. Si la guérison des formes localisées est plus fréquente aujourd'hui, le pronostic reste cependant sévère pour les tumeurs au stade métastatique.

La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis⁽¹⁾), qui repose sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique, **est un élément majeur du pronostic** de ces pathologies. Le degré de différenciation cellulaire, qui donne des indications sur l'agressivité des cellules tumorales, a également une valeur pronostique importante. En pratique, celui-ci est exprimé par le **score de Gleason pour la prostate, de Fuhrman pour le rein et le grade selon l'OMS pour la vessie**.

Cancers de la prostate : les avancées diagnostiques et thérapeutiques

Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans et la deuxième cause de décès par cancer dans la population masculine. Son incidence était croissante entre 2000 et 2006 du fait du développement et de la généralisation du dosage du PSA chez les hommes de plus de 50 ans. **Les antécédents familiaux de cancer prostatique sont considérés comme un facteur de risque important, ils sont donc à rechercher systématiquement.**

Un dépistage recommandé à partir de 50 ans

Asymptomatique le plus souvent, le cancer de la prostate peut cependant se manifester par des troubles mictionnels, par exemple une difficulté à uriner (dysurie) ou un grand nombre de mictions (pollakiurie). L'altération de l'état général, les

douleurs osseuses ou la survenue d'une fracture sont d'autres circonstances de découverte à un stade avancé du cancer, métastatique. Il peut également être dépisté par le toucher rectal ou le dosage sanguin du PSA⁽²⁾ (le risque de cancer étant significativement plus élevé en cas de valeur supérieure à 4 ng/ml).

En pratique, les recommandations sont de pratiquer un toucher rectal et un dosage du PSA tous les ans à partir de 50 ans, 45 ans en cas d'antécédent familial. Une anomalie constatée au toucher rectal, et/ou PSA supérieur à 10 ng/ml doivent conduire à la réalisation de biopsies de prostate. Lorsque le taux de PSA se situe entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/PSA total doit être calculé (et des biopsies sont à réaliser si le rapport est inférieur à 18 %).

(1) Tumeur, Ganglion, Métastase.

(2) Prostate Specific Antigen, sécrétée normalement par la prostate dans le sperme.

Le diagnostic repose sur l'examen histologique

En cas de biopsie, il est recommandé d'effectuer douze prélèvements au minimum. **Un adénocarcinome sera retrouvé dans 90 % des cas** ; une forme neuro-endocrine, au pronostic moins bon, dans les 10 % de cas restants. **Les critères de d'Amico⁽³⁾ (prenant en compte le stade, le score de Gleason et le taux de PSA) permettent de classer les patients en trois groupes pronostiques.**

Lors du diagnostic, 60 % des tumeurs sont localisées, 30 % des cas sont des formes localement avancées et les 10 % restants sont des cancers d'emblée métastatiques. Le bilan d'extension comprend une scintigraphie osseuse et un scanner abdominopelvien, dans certains cas une IRM prostatique peut être utile. Au niveau local, certains facteurs doivent être vérifiés : stade, taux et temps de doublement du PSA (cinétique de croissance de la tumeur), score de Gleason, nombre de biopsies envahies. Il est ainsi possible de déterminer si le patient a une tumeur localisée qui relèvera d'un traitement curatif local, ou un cancer localement avancé ou métastatique qui nécessitera un traitement soit combiné, soit médical.

Stade localisé ou localement avancé : des traitements bien codifiés⁽⁴⁾

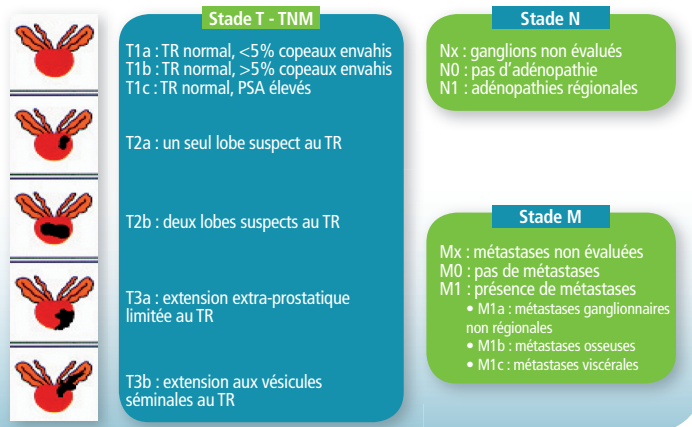
La surveillance active est proposée en situation de petites tumeurs, peu agressives, de bon pronostic, associées à un taux de PSA relativement bas, peu de biopsies positives et un pourcentage d'envahissement faible. Elle est basée sur un toucher rectal et un dosage de PSA tous les trois à six mois et une deuxième série de biopsies après 12 à 18 mois. En cas de modification au toucher rectal, d'accélération du temps de doublement du PSA, d'augmentation du nombre de biopsies, d'élévation du score de Gleason, un traitement localisé efficace doit être proposé.

La prostatectomie radicale s'adresse aux patients de moins de 70 ans, opérables (sans co-morbidités). La prostate est retirée, par chirurgie ouverte ou coelioscopique. Si les complications ont diminué du fait des progrès techniques, les risques demeurent et doivent être annoncés au patient avant d'entreprendre l'intervention : dysfonction érectile, incontinence urinaire, infertilité. Les avantages sont cependant importants : traitement en « une seule fois », confort psychologique « on a tout enlevé », analyse histologique précise, facilité de surveillance. **La radiothérapie externe** intéresse, quant à elle, les patients plus âgés, inopérables ou ne souhaitant pas être opérés. Technique plus récente, **la curiethérapie** n'est indiquée que si la tumeur n'est pas trop volumineuse ni agressive, et si le PSA et le score de Gleason sont peu élevés. Enfin, **les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)** ciblent préférentiellement les patients plus fragiles : de plus de 70 ans avec une espérance de vie d'au moins sept ans ou plus jeunes mais avec des co-morbidités associées. La décision thérapeutique nécessite un échange entre médecin et patient, l'information médicale doit être claire et un temps de réflexion suffisant doit être donné au patient avant de débiter le traitement.

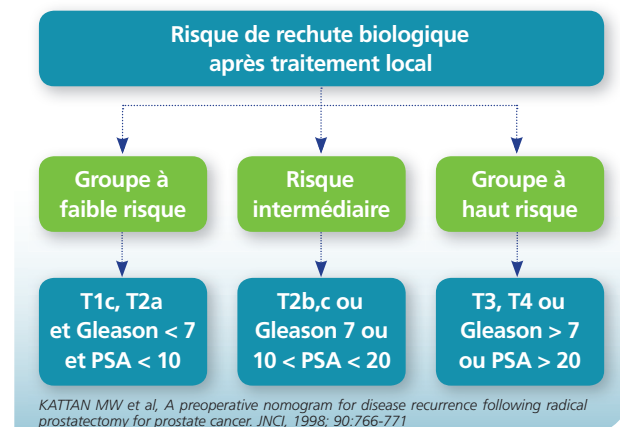
Concernant le **cancer prostatique localement avancé**, le traitement de référence combine **la radiothérapie et l'hormonothérapie qui sont généralement très efficaces et améliorent le pronostic global de ces patients.**

Après un traitement curatif, un dosage de PSA doit être régulièrement réalisé.

Classification TNM 2002



Catégories pronostiques : critères de d'Amico



(3) Classification prenant en compte le stade TNM, le score de Gleason, la valeur du PSA.

(4) Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU), recommandations 2010 en onco-urologie, progrès en urologie 2010.



Cancer métastatique : les bénéfiques à attendre des nouveaux traitements

Le but du traitement n'est plus de guérir mais d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients. Au stade métastatique, l'option thérapeutique est de diminuer de façon drastique la production de testostérone en réalisant une castration chirurgicale ou plus souvent une castration médicale, médicamenteuse. Le pronostic dépendra donc de l'hormonosensibilité du patient.

Les traitements classiques sont les agonistes de la LH-RH, prescrits sur une longue période. Lorsque survient la résistance à la castration (élévation du PSA, apparition de métastases), une chimiothérapie de type « docetaxel » est alors mise en place. Ce traitement de choix en première ligne a montré un avantage en

terme de survie. Une deuxième voie est apparue en 2010, avec le cabazitaxel qui améliore également la survie.

Dans les prochaines années, un grand nombre de nouvelles molécules va arriver sur le marché, avec pour effet un prolongement des années de vie : nouvelle génération d'hormonothérapie bloquant plus spécifiquement les récepteurs des androgènes (MDV3100) ou enzymes impliquées dans la synthèse de la testostérone (abiraterone acétate), radio-isotopes stérilisant les métastases (alpharadine), cabozantinib (anti-angiogénique et anti-cMet), etc.

En phase métastatique, la surveillance s'effectue principalement par le dosage du PSA, la réalisation d'un scanner abdominopelvien et d'une scintigraphie osseuse.

Cancers du rein : les progrès en matière de diagnostic et de chirurgie

*Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et se situe à la troisième place des cancers urologiques ; l'âge moyen de survenance est de 62 ans. Son incidence a augmenté de 30 % en dix ans alors que le taux de survie à cinq ans est passé de 30-40 % à 50-60 % en trente ans (1960-1990). On estime que le tabac augmente le risque de développer un cancer du rein de 35 %. **Des facteurs génétiques existent par ailleurs (formes familiales, maladie de Von Hippel Lindau, etc.). D'où l'intérêt d'un dépistage individuel chez les familles à risque et la recherche d'éventuelles anomalies chromosomiques chez les patients de moins de 45 ans.***

Le scanner, examen de référence pour le bilan d'extension

Le plus souvent, le cancer est découvert de manière fortuite lors d'une échographie réalisée pour le bilan d'une autre pathologie. Cette découverte permet le diagnostic de formes précoces, de petit volume et donc de meilleur pronostic.

Réalisé dans le cadre du bilan d'extension, le scanner permet, dans la majorité des cas, de poser les indications thérapeutiques. Lorsqu'il n'est pas réalisable, il peut être remplacé par l'IRM. Outre le scanner abdominal, le bilan général doit inclure un scanner thoracique.

Au niveau anatomo-pathologique, on différencie cinq grands types histologiques qui peuvent avoir une valeur pronostique.

En fonction du stade TNM (voir rabat : Classification TNM), le pronostic varie : plus de 80 % de survie à cinq ans pour les tumeurs localisées au rein et 70 % environ pour une forme localement avancée sans atteinte ganglionnaire. Avec l'état général du patient, le stade TNM et le grade de Fuhrman constituent les facteurs pronostiques essentiels.

Quelle chirurgie, pour quelle tumeur et pour quel patient ?

Le meilleur traitement du cancer du rein est la chirurgie. C'est elle en effet qui modifie le plus le pronostic. Parmi les modalités de traitement des tumeurs localisées, on distingue, d'une part, la néphrectomie partielle (chirurgie conservatrice), d'autre part, la néphrectomie totale élargie. La néphrectomie peut être réalisée soit par chirurgie ouverte, technique de référence pour la chirurgie partielle, soit par laparoscopie mini-invasive, soit selon une technique laparoscopique robot assistée. La néphrectomie partielle a pour indication les patients ayant leurs deux reins et une petite tumeur, mais aussi ceux qui ont eu une tumeur sur un rein unique ou des tumeurs bilatérales afin d'éviter la dialyse après l'intervention. Quant à la néphrectomie totale élargie, elle est recommandée quand la chirurgie partielle n'est pas réalisable.

Des techniques de destruction tumorale *in situ* ont d'autre part été mises en place, notamment la cryothérapie et la radiofréquence. Ces techniques sont proposées aux patients qui ont une tumeur de moins de 4 cm et qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement chirurgical.

Plus généralement, devant toute tumeur de moins de 7 cm, la question à se poser est : peut-on proposer une chirurgie conservatrice, c'est à dire enlever la tumeur mais pas le rein ?

Avantages de celle-ci : elle donne d'aussi bons résultats qu'une néphrectomie totale en terme carcinologique et elle permet de garder une bonne fonction rénale, ce qui signifie moins de problèmes cardiovasculaires et donc une mortalité globale diminuée.

Concernant les cancers localement avancés, l'objectif est d'enlever toute la tumeur, avec des marges saines, quelle que soit la chirurgie réalisée. Pour ce qui est des tumeurs encore plus extensives, il y a probablement intérêt à débiter par un traitement médical (anti-angiogéniques) pour tenter de réduire le volume de la tumeur et obtenir des limites d'exérèse saines, avant la chirurgie. Au stade métastatique, les anti-angiogéniques (sunitinib) constituent

le traitement de référence mais si elle est possible, l'ablation chirurgicale de la métastase doit être réalisée.

Quid de la surveillance ? Il n'existe pas de marqueur sanguin pour le cancer du rein et **le scanner régulier reste l'examen de référence pour la surveillance... un cancer du rein peut récidiver plus de 10 ans après avoir été traité.**

Les cancers de la vessie aujourd'hui

Le cancer de la vessie représente 3 à 4 % des cancers et atteint de trois à cinq hommes ; pour une femme l'âge moyen est de 69 ans. Le tabac arrive en tête des facteurs de risque et explique près de 40 % des cas, suivi par les carcinogènes industriels. Si l'incidence de cette pathologie est en augmentation régulière, la mortalité est en lente diminution chez l'homme et stable chez la femme. Cette évolution est probablement liée à l'amélioration du diagnostic et du traitement, et à une baisse de l'exposition aux facteurs de risque.

La résection transurétrale endoscopique : pierre angulaire de la prise en charge

La présence de sang dans les urines (hématurie) est la circonstance de découverte la plus fréquente. Le bilan doit comporter systématiquement un examen bactériologique des urines (ECBU), une cytologie urinaire (recherche de cellules néoplasiques), un uro-scanner (évaluation du haut appareil urinaire) et une fibroscopie uréthro-vésicale (élimination de la présence de polype dans la vessie). **En cas de polype, une résection transurétrale endoscopique de vessie est indiquée. Ce geste chirurgical permet de faire le diagnostic de cancer et de différencier les tumeurs superficielles (80 % des prises en charge) des tumeurs infiltrantes, souvent très agressives, au pronostic différent** (atteinte ganglionnaire ou métastatique dans la moitié des cas). Il permet également de déterminer le grade du cancer (voir rabat : RTUV).

Tumeurs superficielles ou infiltrantes : un traitement différent

Le traitement d'une tumeur superficielle de bon pronostic repose sur la résection transurétrale endoscopique. Chez les patients à risque intermédiaire (voir rabat : Groupes à risque), une résection complète est pratiquée, avant de proposer des

instillations endo-vésicales avec un produit de chimiothérapie (améticine®). **Pratiquée dans les vingt-quatre heures après le geste opératoire, l'instillation d'améticine® réduit de 50 % le risque de récurrence tumorale.** Pour un risque majeur, la résection complète est suivie d'instillations de BCG. S'il subsiste une tumeur résiduelle, un traitement par BCG de longue durée est mis en route afin d'éviter le risque de récurrences et de tumeurs infiltrantes. Les tumeurs superficielles nécessitent une surveillance régulière par cytologies urinaires et endoscopies uréthro-vésicales.

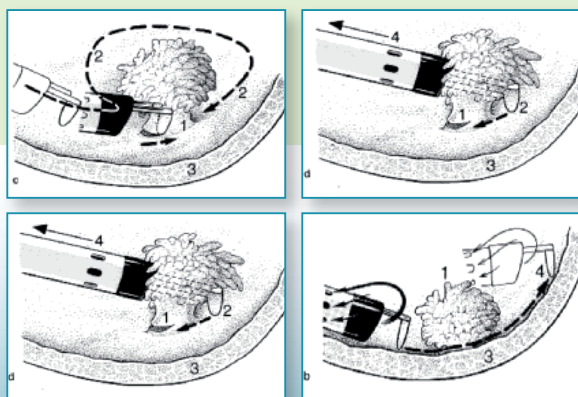
Au stade de tumeur infiltrante, un bilan d'extension est indispensable fait par scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral et scintigraphie osseuse. Lorsqu'il n'y a aucune métastase, **le traitement de référence est une exérèse chirurgicale large** associée à un curage ganglionnaire pelvien étendu. La place d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant – avant ou après chirurgie – est encore discutée. La radio-chimiothérapie peut être indiquée lorsque la chirurgie est contre-indiquée, pour les tumeurs de petit volume et localisées. En présence de métastases, une poly-chimiothérapie est la base du traitement. La surveillance consiste en un bilan de réévaluation clinique, biologique et scanographique régulier.

Lorsqu'il y a chirurgie avec ablation de la vessie (cystectomie), trois procédés sont utilisés pour la reconstruction : l'urétérostomie cutanée directe (si l'état général du patient ne permet pas d'autres gestes), l'urétérostomie trans-iléale **ou Bricker (montage le plus employé en France) et la néo-vessie orthotopique** (restituée à l'aide d'intestin grêle). Cette dernière exige une sélection stricte des patients mais elle constitue **la technique de référence lorsqu'elle est réalisable.**

Le risque de progression étant maximal les deux premières années après le traitement, une surveillance rigoureuse est exigée. Quel que soit le mode de dérivation pratiqué, elle repose sur l'examen clinique, l'échographie ou le scanner par exemple tous les six mois.



Résection transurétrale endoscopique de vessie (RTUV)



Groupes à risque (tumeurs superficielles)

Risques évolutifs	T vésicale superficielle	Risque de progression à 5 ans	Risque de DC par tumeur à 5 ans
Groupe 1 Risque faible	-pTa G1 unique -pTa G1-G2 non récidivant à 3 mois	7,1%	4,3%
Groupe 2 Risque intermédiaire	-pTa G2 multifocal -pTa multi récidivant -pTa G3, pT1 G2 unique	17,4%	12,8%
Groupe 3 Risque élevé	-pT1 G3 -pTis diffus -pT1 multifocal -pT1 récidivant à moins de 6 mois	41,6%	36,1%

Classification TNM

T Tumeur primitive	
Tx	Tumeur non déterminée
T0	Aucune preuve de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée au rein, inférieure ou égale à 7 cm de grand axe
	T1a Tumeur limitée au rein, inférieure ou égale à 4 cm de grand axe
	T1b Tumeur limitée au rein, supérieure à 4 cm mais inférieure à 7 cm de grand axe
T2	Tumeur limitée au rein supérieure à 7 cm
T3	Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant directement la surrénale ou la graisse périrénale mais sans atteindre le fascia de gérota
	T3a Tumeur envahissant directement la surrénale ou la graisse périrénale du sinus mais sans atteindre le fascia de gérota
	T3b Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine rénale ou ses branches segmentaires ou dans la veine cave sous-diaphragmatique
	T3c Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave sus-diaphragmatique ou sa paroi
T4	Tumeur franchissant le fascia de Gérota
N Ganglions régionaux	
Nx	Non déterminé
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastase au niveau d'un ganglion unique
N2	Métastase au niveau de plusieurs ganglions
M Métastase à distance	
Mx	Non déterminé
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance