

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN CHIRURGIE GENERALE

Diplôme d'État

par

Marina PIZZIGHELLA

Née le 27/03/1989 à Reims (51)

**LA VOIE D'ABORD DE LA COLLERETTE VESICALE LORS DE LA
NEPHROURETERECTOMIE TOTALE A-T-ELLE UN IMPACT SUR
LA RECIDIVE VESICALE ?**

Présentée et soutenue publiquement le **28 Avril 2020** date devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :

Professeur Olivier HAILLOT, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Matthias BUCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Lise COURTOT, Chirurgie viscérale, CCA, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Benjamin PRADERE, Urologie, CCA, Faculté de Médecine
- Tours**

Résumé

Objectif :

L'une des étapes les plus débattues de la néphrourectomie totale (NUT) pour les carcinomes urothéliaux des voies supérieures (TVES) est la gestion de la collerette vésicale. Les approches habituellement pratiquées sont la voie d'abord ouverte ou coelioscopique avec dissection extra ou intra-vésicale de la collerette. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la récurrence vésicale selon la voie d'abord de la collerette vésicale réalisée durant la NUT.

Matériel et méthodes :

Entre 1990 et 2019, l'ensemble des dossiers des patients de 3 centres urologiques opérés d'une néphrourectomie totale pour tumeur des voies excrétrices supérieures ont été analysés de façon rétrospective. L'approche chirurgicale de la collerette vésicale était divisée en 2 catégories: (Collerette-O) collerette vésicale trans ou extra-vésicale Ouverte et (Collerette-R) collerette coelioscopique Robot-assistée trans ou vésicale extra-vésicale. Une comparaison des deux voies d'abord a été effectuée. Une analyse des résultats oncologiques à long terme a été réalisée selon la méthode du log-rank. Une analyse multivariée recherchant les facteurs de risques de récurrence vésicale était réalisée par régression logistique.

Résultats :

Deux cent dix patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients selon la voie d'abord étaient similaires. L'âge médian était de 67 ans et le suivi moyen était de 33,3 mois. Parmi les 210 patients, il y avait 150 patients dans le groupe collerette-O et 60 dans le groupe collerette-R. Les groupes ne différaient pas concernant l'antécédent de cancer de vessie ($p = 0,05$). La survie sans récurrence vésicale (SSRV) à 5 ans était respectivement de 54,6% et 46% pour le groupe collerette-O et collerette-R (HR: 1.41, 95%IC [0.81- 2.45], $p=0.23$). En analyse multivariée, la localisation pelvienne de la tumeur (OR=2,26 IC95% [1,04 - 4,88]), et l'antécédent de cancer de vessie (OR=3,06 [1,47-6,42]) étaient corrélés à la récurrence vésicale ($p=0,04$ et $<0,01$ respectivement). La présence d'une récurrence vésicale n'influait pas significativement la survie globale à 5 ans ($p = 0,12$). La survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans n'étaient statistiquement pas différentes selon l'approche chirurgicale globale.

Conclusion :

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative sur la SSRV entre les groupes collerette-O et collerette-R. La localisation pelvienne de la tumeur et l'antécédent de cancer de vessie étaient associés à la récurrence vésicale.

Mots clés : Néphrourectomie totale – Tumeur des voies excrétrices supérieures – voie coelioscopique robot-assistée – récurrence vésicale

Abstract

Introduction:

One of the most debated steps in radical nephroureterectomy (RNU) for upper tract urothelial carcinoma (UTUC) is the management of distal ureter. Approaches usually performed regarding the distal ureter are open or laparoscopic, transvesical or extravesical bladder cuff. The objective of our study was to determine which distal ureter management has the best oncological outcomes in term of bladder recurrence free survival.

Methods:

We retrospectively analyzed patients who underwent radical nephroureterectomy with distal ureter management between November 1990 and November 2019 in 3 academic hospitals. Distal ureter management approaches were divided into 2 categories: (O-cuff) open trans or extravesical bladder cuff and (R-cuff) laparoscopic robot-assisted trans or extravesical bladder cuff. We assessed for each patients demographic characteristics, distal ureter approach, pathology and operative details, as well as the presence and location of local or distant recurrence. Comparisons between the O-cuff and R-cuff group were performed using the Chi2 test and fisher's exact test for discrete variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. Oncological outcomes included bladder recurrence-free survival. Survival were compared using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. A multivariate analysis was performed for predictive factors of bladder recurrence.

Results:

A total of 210 patients underwent RNU with a specific distal ureter management. The median age was 67 years and the median follow-up was 18 months. Among the 210 patients, there were 150 (71%) patients in the O-cuff group and 60 (29%) in the R-cuff group. Groups did not differ in their proportion history of bladder cancer ($p = 0,05$). Bladder Recurrence-free survival (BRFS) at 5 years was 54,6% and 46% for O-cuff and R-cuff respectively (HR: 1.41, 95%IC [0.81- 2.45], $p=0.23$). In multivariable analysis, location tumor (OR=2,26 IC95% [1,04 - 4,88]), and history of bladder cancer (OR=3,06 [1,47-6,42]) were associated with bladder recurrence ($p=0,04$ et $p< 0,01$ respectively). The overall survival and the recurrence-free survival at 5 years was not statistically different depending on the overall surgical approach.

Conclusion:

There were no statistically significant differences in BRFS between O-cuff and R-cuff groups. Pelvic location tumor and history of bladder cancer were associated with bladder recurrence.

Keywords : radical nephroureterectomy - upper tract urothelial carcinoma - laparoscopic robot-assisted - bladder recurrence

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET DonatienSoins palliatifs
POTIER AlainMédecine Générale
ROBERT JeanMédecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY CatherineAnglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition
d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai
jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront
pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me
seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les
mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

- **Au président de Jury :**

Monsieur le Professeur Franck Bruyère,

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour le temps que vous m'accordez.

- **Aux membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Olivier Haillot,

Je suis honorée que vous acceptiez de juger ce travail. Je vous remercie pour la sincérité de vos jugements.

Monsieur le Professeur Mathias Buchler,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et au temps que vous m'accordez. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Benjamin Pradère,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail malgré la distance. Ton accompagnement dans ce travail a été précieux. Pour le temps que tu m'as accordé tout au long de ce projet et de tes conseils judicieux, je te suis profondément reconnaissante.

Madame le Docteur Lise Courtot,

Tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury, et de lire une étude d'urologie. Malgré nos spécialités différentes, j'admire ta force et ton professionnalisme. C'est un plaisir de travailler avec toi mélangeant rigueur et bonne tranche de rigolade.

A ma famille #LaMeute (Moumoune, Sansan, Pitchoune, Bidou) : merci de votre soutien sans faille, sans vous je n'aurais jamais réussi à traverser ses longues années d'études.

A mon Choup : merci d'être toujours là pour moi dans toutes les étapes de ma vie.

A mes potos (Loulou, Lucas, Marie, Clément, Charlène): merci pour les vendredis bières et Mcdo, la base d'une bonne soirée !

A ma Jo : malgré nos emplois du temps très chargé je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

A mes BFF d'urologie et d'ailleurs : Jeannot #jeanpaul, Chaumel #bouffetout, Clémence #Kléber, merci les fille d'être là dans tous ces moments, difficiles ou délirants.

A mes compagnons de route Pierre et Paul : j'espère que chacun trouvera sa voie malgré les obstacles sur notre chemin.

A tous les internes d'urologie : Gaël, Mari-Lou, Charles, Erica et **aux nouveaux chefs d'urologie** avec qui je n'ai pas encore eu le plaisir de travailler : Tristan, Victor, Flo.

A mes chefs de pique nique préférés : Gregwwaare merci pour ta rigueur chirurgicale, tes playlists au bloc opératoire (et je ne parle pas de Patrick Sébastien), Monluce je suis fière d'être ton double maléfique, tu es mon modèle et j'espère suivre ta route même si je n'ai pas de ceinture Hermès !

Et à tous les supers **internes/CCA** avec qui j'ai pu bosser (ils se reconnaîtront...).

A Jean Michel Boutin : Merci pour ton soutien, la transmission de ta rigueur chirurgicale et ton bon sens clinique « paysan ». Tu es notre papa de l'urologie.

A BFA : merci à ta maladresse avec un cutter qui m'a permis d'opérer pendant 1 mois à ta place, merci pour ta disponibilité et l'ambiance musicale délirante au bloc opératoire (#thérapietaxi).

A tous les chirurgiens qui m'ont enseigné ce métier et qui ont pris le temps de me laisser opérer.

A l'ensemble des **infirmières** (notamment en urologie à Tours : Céline, Nono... **IBODE** (#Tours : Delphine, Adeline, Carolo, Séverine, Katia..), **infirmières de consultation** Anne et Florence: merci pour votre aide et votre patience.

Table des matières

Abréviations	11
1. Introduction	12
1.1 Epidémiologie.....	12
1.2 Facteurs de risque	12
1.3 Diagnostic.....	13
1.3.1 <i>Diagnostic clinique</i>	13
1.3.2 <i>Diagnostic radiologique</i>	14
1.3.3 <i>Diagnostic cytologique et cystoscopique</i>	14
1.3.4 <i>Diagnostic endoscopique</i>	14
1.4 Prise en charge thérapeutique	15
1.5 Objectif de l'étude	17
2. Matériels et Méthodes	18
2.1 Diagnostic.....	18
2.2 Techniques chirurgicales	18
2.3 Evaluation péri-opératoire.....	18
2.4 Évaluation anatomopathologique	19
2.5 Suivi des patients	19
2.6 Analyse statistique	20
3. Résultats	21
3.1 Comparaison selon la voie d'abord de la collerette vésicale	21
3.1.1 <i>Caractéristiques des patients</i>	21
3.1.2 <i>Caractéristiques tumorales et anatomopathologiques</i>	23
3.2 Impact de la voie d'abord sur la récurrence vésicale	24
3.3 Recherche des facteurs de risque de récurrence vésicale.....	26
3.4 Résultats oncologiques selon l'approche chirurgicale globale	27
4. Discussion	28
5. Conclusion	31
Annexes	32
Bibliographie	35

Abréviations

AFU : Association Française d'Urologie

ASA : American Society of Anesthesiologists

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIS : Carcinome In Situ

CPC : Cavités Pyélo-Calicielles

EAU : European Association of Urology

OR : Odds Ratio

IPOP : Instillation Post-Opératoire Précoce

IMC : Indice de Masse Corporelle

NUT: Néphro-Urétérectomie totale

PET-FDG : Tomographie par Emission de Positons au fluorodésoxyglucose

RTUV : Résection Trans-Urétrale de Vessie

RV : Récidive Vésicale

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

SSRV : Survie Sans récidive vésicale

TDM: TomoDensitoMétrie

TNM: Tumor Node Metastasis

TVES : Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures

TVIM : Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle

TVNIM : Tumeur de Vessie N'Infiltrant pas le Muscle

UICC : Union for International Cancer Control

URS : Urétéro-Rénoscopie Souple

UTUC: Upper Tract Urinary Cancer

VES: Voies Excrétrices Supérieures

1. Introduction

1.1 Epidémiologie

Les tumeurs urothéliales des voies excrétrices supérieures (TVES) sont rares et ne représentent que 5 à 10% des carcinomes urothéliaux¹, avec une incidence annuelle estimée dans les pays occidentaux de près de deux cas pour 100 000 habitants. Elles touchent une population âgée, avec un pic d'incidence entre 70 et 90 ans, et sont trois fois plus fréquentes chez les hommes². Ce sont des tumeurs agressives et de mauvais pronostic, diagnostiquées à un stade infiltrant dans 60% des cas. La survie spécifique est inférieure à 50% à 5 ans chez les patients présentant une tumeur pT2 à pT3, et inférieure à 10% chez les pT4³. Les tumeurs pyélocalicielles sont environ deux fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales et sont multifocales dans 10 à 20% des cas.

Un carcinome urothélial vésical peut être retrouvé de façon synchrone dans 17% des cas⁴. Par ailleurs, un antécédent de cancer de vessie est fréquent, et est retrouvé chez 41% des hommes⁵. Après traitement radical, l'une des caractéristiques de ces tumeurs est son potentiel de récurrence. Cette récurrence est retrouvée sous forme de tumeurs de la vessie chez 22 à 47% des patients⁶ et dans 2 à 6% des cas la récurrence se situe dans les VES contralatérales⁷.

1.2 Facteurs de risque

Il a été mis en évidence plusieurs facteurs de risques pouvant contribuer au développement de ces tumeurs. Dans les pays occidentaux, les facteurs de risque les plus courants sont l'exposition au tabac et aux amines aromatiques. Le tabagisme augmente le risque relatif de développer une TVES de 2,5 à 7 fois⁸. Tout comme dans le carcinome urothélial vésical, Il semble exister une relation dose-effet

puisque ces tumeurs sont deux fois plus fréquentes chez les patients qui fument plus de 40 cigarettes par jour⁹. De plus, le tabagisme a été associé à un risque accru de récurrence de la maladie et de mortalité spécifique chez les patients traités par NUT pour TVES¹⁰.

Le deuxième principal facteur de risque de TVES dans les pays occidentaux est l'exposition professionnelle aux vapeurs de diesel et aux amines aromatiques⁸, avec un risque relatif de 8,3¹¹. Parmi les autres facteurs retrouvés, on note l'acide aristolochique, composé retrouvé dans certaines herbes médicinales traditionnelles chinoises, également responsable de la néphropathie des Balkans⁸. Il explique l'incidence plus élevée de TVES dans certaines régions asiatiques, où les TVES représente 20 à 25% des tumeurs urothéliales¹². Enfin, on estime qu'environ 10 à 20% des TVES font partie du Syndrome de Lynch ou Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer¹³ entraînant un risque relatif de développer une TVES environ 22 fois plus élevé.

1.3 Diagnostic

1.3.1 Diagnostic clinique

Les TVES ont un développement très progressif et peu symptomatique, en effet, 33% des patients sont diagnostiqués de manière accidentelle¹⁴. Les TVES sont le plus souvent diagnostiquées devant l'apparition d'une hématurie, à laquelle peuvent s'associer des douleurs lombaires à type de colique néphrétique dans 20 à 30% des cas¹⁵.

1.3.2 Diagnostic radiologique

L'uro-TDM est l'imagerie de référence pour le diagnostic des TVES, avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 99% ¹⁶. En cas de contre indication à l'injection de produit de contraste iodé, l'uro-IRM représente la meilleure alternative¹⁷.

1.3.3 Diagnostic cytologique et cystoscopique

La cystoscopie est réalisée systématiquement dans le cadre du bilan initial d'une TVES devant le risque élevé de tumeur vésicale synchrone. Une cytologie urinaire est aussi réalisée. Des résultats cytologiques anormaux suggèrent une TVES lorsque la cystoscopie est normale, à condition qu'aucun CIS dans la vessie ou l'urètre prostatique n'ait été détecté ¹⁸. La cytologie vésicale est moins sensible pour les TVES que pour les tumeurs de la vessie et une cytologie in situ dans les cavités rénales ¹⁹ doit être réalisée si une urétéroscopie est réalisée.

1.3.4 Diagnostic endoscopique

L'introduction de l'urétéroscopie souple (URS) a radicalement changé l'évaluation préopératoire des TVES. Lorsque l'URS est pratiqué en routine, elle réduit le diagnostic erroné de TVES de 15,5 à 21%, par rapport à la TDM ²⁰. En permettant une visualisation directe de la lésion et des biopsies tumorales, elle augmente la possibilité de conserver le rein si la tumeur a un stade, un grade et une taille appropriés. La réalisation de la biopsie permet de déterminer le grade tumoral dans 93% des cas mais le stade tumoral seulement dans 43% des cas ²¹. L'URS diagnostique semble néanmoins augmenter significativement le risque de développer une récurrence vésicale ²².

1.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des TVES est définie selon leur risque de récurrence et de progression. Des facteurs pronostiques préopératoires sont utilisés pour stratifier les patients en risque faible et risque élevé dans le but d'orienter les choix thérapeutiques (traitement conservateur versus radical) ²³. (Tableau 1)

TVES à faible risque	TVES à haut risque
Lésion unifocale	Lésions multifocales
Bas grade sur les biopsies en URSS	Haut grade sur les biopsies
Bas grade cytologique	Haut grade en cytologie
Lésion non infiltrante en imagerie	Lésion d'aspect infiltrant en imagerie
Résection potentiellement complète en cas de traitement conservateur	Antécédents de tumeur vésicale ou cystectomie
Suivi possible en imagerie ET endoscopie	Taille > 2 cm Tabagisme

Tableau 1: TVES : stratification préopératoire

Pour les TVES localisées à haut risque le traitement de référence est la néphrourétérectomie totale (NUT) avec collerette vésicale ²⁴. A la suite de l'intervention, il est recommandé de réaliser une instillation postopératoire précoce (IPOP) de chimiothérapie intravésicale (mitomycine C, pirarubicine) entre 7 à 10 jours après la chirurgie afin de réduire le risque de récurrence intra-vésicale ²⁵.

En pratique, la NUT peut être réalisée par différentes voies d'abord: il existe la voie ouverte, la voie coelioscopique pure, la voie coelioscopique robot-assistée et enfin la voie combinée (dissection coelioscopique du rein et de l'uretère proximal puis réalisation d'une laparotomie pour réalisation de la collerette vésicale). Concernant l'abord chirurgical, L'Association Française d'Urologie recommande la voie coelioscopique uniquement pour les TVES localisée. Elle précise aussi que la voie coelioscopique robot-assistée peut être considérée, mais que les données existantes sont insuffisantes pour valider cette voie d'abord ²⁶. L'European Association of

Urology, quant à elle, valide la voie coelioscopique robot-assistée pour les tumeurs de stade \leq cT2N0²⁷.

L'essor de la chirurgie robotique au cours des 10 dernières années a permis le développement d'une technique chirurgicale spécifique permettant notamment de réaliser plus facilement le temps de la collerette vésicale. Néanmoins, les résultats oncologiques de cette voie d'abord sont aujourd'hui controversés. En effet, le niveau de preuve est faible, fondé sur des études rétrospectives avec de faibles effectifs. Bien que des études récentes aient suggéré des résultats oncologiques comparables entre la voie ouverte et coelioscopique chez des patients bien sélectionnés²⁸, d'autres ont signalé un risque plus élevé de récurrence vésicale avec la voie coelioscopique²⁹.

L'une des étapes les plus débattues de la NUT est la gestion de la collerette vésicale. En effet, l'exérèse de l'uretère distal ainsi que d'une collerette autour de son insertion vésicale est indispensable afin de limiter le risque de récurrence vésicale³⁰. Les approches habituellement pratiquées sont la voie d'abord ouverte ou coelioscopique.

Cette collerette peut être réalisée par trois types de dissection :

- La dissection endoscopique : la libération circonférentielle de l'uretère en résection transurétrale à l'anse électrique avant extraction par voie haute.
- la dissection extra vésicale : dissection intramurale de l'uretère emportant une collerette vésicale.
- La dissection transvésicale : la vessie est ouverte sur sa face antérieure, puis le méat urétéral est incisé de manière circonférentielle sous contrôle de la vue.

1.5 Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de la voie d'abord de la collerette vésicale au cours de la NUT sur le risque de récurrence vésicale.

Le critère de jugement principal était le taux de survie sans récurrence vésicale.

Les critères de jugement secondaires comprenaient : les facteurs de risque de récurrence vésicale et les résultats oncologiques, comprenant la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) selon l'abord chirurgical global.

2. Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique à laquelle ont participé 3 centres (CHU Tours, CHU Rennes, CHRO Orléans). Entre novembre 1990 à Novembre 2019, l'ensemble des patients ayant eu une NUT par voie ouverte, par voie combinée ou par voie coelioscopique robot-assistée pour TVES diagnostiquées sur l'imagerie préopératoire ont été inclus. L'ensemble des données était recueillies dans une base de données spécifique similaire dans chaque centre.

2.1 Diagnostic

Le diagnostic radiologique était réalisé initialement par TDM dans la plupart des centres. En cas de doute diagnostique et selon les recommandations, était réalisée une URS avec réalisation de biopsies et cytologie in situ.

2.2 Techniques chirurgicales

Le choix de la voie d'abord (ouverte, robot-assistée, combinée) ainsi que le type de dissection de la collerette (trans-vésicale, extra-vésicale, endoscopique) était laissée à la discrétion de l'opérateur, en fonction de la complexité tumorale et de sa propre expérience. La chirurgie par voie robot-assistée était réalisée à l'aide d'un robot Da Vinci® Surgical System S, Si ou Xi (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA).

2.3 Evaluation péri-opératoire

Pour chaque patient, les données médicales préopératoires étaient recueillies comprenant : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), le score ASA

(American Society of Anesthesiology), le score ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group performance status), les comorbidités cardio-vasculaires, la créatininémie et la clairance calculée selon le CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology.), ainsi que la réalisation d'une cytologie ou urétéroscopie diagnostique. Les données per opératoire recueillies comprenaient : la durée d'intervention, la perte sanguine, le moment de la mise en place du clip sur l'uretère, le type de dissection de la collerette vésicale ou encore la réalisation d'un curage ganglionnaire. Les complications survenant dans les 30 jours étaient reportées selon la classification de Clavien-Dindo ³¹, en séparant les complications en mineures (Clavien <3) et majeures (Clavien ≥3).

2.4 Évaluation anatomopathologique

La stadification a été établie selon la classification TNM (Tumor Node Metastasis) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Le grade tumoral était déterminé selon la classification de World Health Organisation (WHO) de 2016 ³². (cf. Annexes) Les marges positives étaient définies par la présence de cellules tumorales en regard de la pièce opératoire.

2.5 Suivi des patients

Les patients étaient suivis selon les recommandations ³³. Il comprenait un examen clinique, une créatininémie avec calcul de la clairance selon le CKD-EPI, une cystoscopie et une cytologie à 3 mois puis annuellement et un scanner thoraco-abdomino-pelvien semestriel pendant 2 ans puis annuel, pour une durée d'au moins 5 ans. L'instillation post-opératoire précoce de chimiothérapie intra-vésicale était laissée à la discrétion du chirurgien.

Les récurrences vésicales étaient diagnostiquées lors des cystoscopies, amenant à une résection trans-urétrale de vessie (RTUV). Le décès toute cause confondue était rapporté selon le certificat de décès ou le dossier médical du patient. L'ensemble des récurrences locales ou à distance (ganglionnaire, contro-latérale ou métastatique) était recueilli après contrôle du dernier bilan d'imagerie et n'incluait pas la récurrence vésicale. Aucun patient n'a bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante, une chimiothérapie adjuvante pouvait être proposée dans les stades localement avancés. Le choix de sa réalisation était laissé à la discrétion de l'avis de la réunion de concertation pluri-disciplinaire.

2.6 Analyse statistique

Les caractéristiques des patients, les caractéristiques anatomopathologiques et la récurrence vésicale ont été étudiés et comparés entre les groupes colerette par voie coelioscopique robot-assistée (colerette-R) et colerette voie ouverte (colerette-O). Le test du χ^2 (ou le test de Fisher) a été utilisé pour comparer les variables qualitatives, le test t- de Student pour les variables quantitatives. Les variables continues étaient exprimées en moyennes et déviations standards et les variables discontinues en pourcentages. Les courbes de survie sans récurrence ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier, et le log-rank test a été appliqué pour tester la différence entre les courbes des deux groupes. L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique afin d'identifier les facteurs prédictifs de récurrence vésicale. Le seuil de significativité de ces tests était fixé pour un $p < 0,05$.

L'analyse statistique a été réalisée avec Medistica. *pvalue.io*, a *Graphic User Interface* du logiciel *R statistical analysis* pour la publication scientifique médicale 2019, disponible sur <https://www.pvalue.io/fr>.

3. Résultats

Nous avons inclus 210 patients présentant une TVES prise en charge par NUT.

Soixante patients (29%) ont eu une NUT avec réalisation d'une collerette vésicale par voie coelioscopique robot-assistée (collerette-R) et 150 (71%) ont eu une NUT avec une collerette vésicale par voie ouverte (collerette-O). Les caractéristiques de la population générale sont résumées dans le Tableau 1.

Parmi les collerettes réalisées par voie ouverte 94 soit 63% relevaient d'une approche chirurgicale combinée avec réalisation d'une dissection rénale par voie coelioscopique. Dans le groupe Collerette-O, elle était réalisée de façon extravésicale dans 88% des cas, dans le groupe Collerette-R elle était réalisée de façon extravésicale dans 100% des cas. Aucune dissection endoscopique de la collerette n'a été réalisée.

3.1 Comparaison selon la voie d'abord de la collerette vésicale :

3.1.1 Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients était de 67 ans [59; 76], dont 68% d'hommes, majoritairement ASA ≥ 2 (84%). La clairance moyenne de la créatinine en préopératoire était de 68,5 ($\pm 23,6$) ml/min.

Les caractéristiques des patients ne différaient pas entre les 2 groupes hormis pour la réalisation d'une urétéroscopie diagnostique dont la majorité était réalisée dans le groupe collerette-R (61% vs. 45%, $p=0,044$). Par ailleurs, le nombre de patients

présentant un antécédent de cancer de vessie était similaire dans les 2 groupes

(p=0,05). (Tableau 2)

		Population générale N=210	Collerette		p
			Voie Ouverte N=150	Voie Robot assistée N=60	
Age moyen (année) (±DS)		66,8 (11,8)	66,5 (±12,3)	67,5 (±10,6)	0,55
IMC moyen (±DS)		25,7 (4,63)	25,5 (±4,72)	26,4 (±4,34)	0,18
Score ASA (%)	1	32 (16%)	22 (15%)	10 (18%)	0,08
	2	106 (52%)	70 (48%)	36 (63%)	
	3	61 (30%)	50 (34%)	11 (19%)	
	4	4 (2%)	4 (2,7%)	0 (0%)	
ECOG (%)	0	166 (83%)	118 (81%)	48 (89%)	0,44
	1	30 (15%)	24 (17%)	6 (11%)	
	2	3 (1,5%)	3 (2,1%)	0 (0%)	
Antécédent cancer de vessie (%)		47 (22%)	39 (26%)	8 (14%)	0,05
Tabagisme actif (%)		61 (31%)	47 (33%)	14 (27%)	0,47
Créatininémie préopératoire (µmol) (±DS)		101 (35,8)	102 (±36,2)	99,9 (±35,3)	0,73
CKD-Epi préopératoire (ml/min) (±DS)		68,5 (±23,6)	69,1 (±24,3)	67 (±22)	0,56
Hydronéphrose sur la TDM (%)		111 (56%)	81 (56%)	30 (55%)	0,83
Cytologie urinaire (%)	Non réalisée	96 (67%)	62 (66%)	34 (68%)	0,66
	Positive	15 (10%)	10 (11%)	5 (10%)	
	Négative	32 (22%)	22 (23%)	10 (20%)	
Urétéroscopie pré-opératoire (%)		101 (49%)	67 (45%)	34 (61%)	0,04
Approche chirurgicale (%)	Voie ouverte	56 (27%)	56 (37%)	0 (0%)	<0,001
	Robot-assistée	60 (28,4%)	0 (0%)	60 (100%)	
	Combinée	94 (45%)	94 (63%)	0 (0%)	

Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon la voie d'abord ouverte vs. robot-assistée de la collerette vésicale.

3.1.2 Caractéristiques tumorales et anatomopathologiques

Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques tumorales et anatomopathologiques entre les 2 groupes (Tableau 3). Une localisation rénale était retrouvée chez 51% des patients, néanmoins le pourcentage de localisation tumorale pelvienne différaient (17% vs. 30%) sans atteindre le seuil de significativité ($p=0,05$). Les stades tumoraux les plus fréquemment rencontrés étaient les stades pTa et pT3 avec respectivement 31% et 32% sur l'ensemble des patients sans différence significative entre les 2 groupes ($p=0,81$). Une chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 14 patients (9,3%) et chez 10 patients (17%) dans les groupes colerette-O et colerette-R respectivement, sans différence significative ($p=0,12$). Le curage ganglionnaire était seulement réalisé dans 15% des cas pour le groupe colerette-O et 22% pour le groupe colerette-R ($p=0,22$). La ligature urétérale avant dissection rénale était majoritairement réalisée dans le groupe Colerette-R avec 38% vs. 10% ($p<0,001$).

		Collerette		p
		Voie Ouverte N=150	Voie Robot- assistée N=60	
Localisation tumorale (%)	Rénale	74 (50%)	32 (54%)	0,11
	Urètre	30 (20%)	17 (29%)	
	Urètre pelvien	45 (30%)	10 (17%)	
Multifocalité (%)		35 (23%)	14 (23%)	0,98
Ligature de l'uretère avant dissection rénale (%)		15 (10%)	21 (38%)	<0,001
Curage ganglionnaire (%)		22 (15%)	13 (22%)	0,25
Stade tumoral (%)	pTa	46 (33%)	15 (26%)	0,81
	pT1	24 (17%)	10 (18%)	
	pT2	15 (11%)	9 (16%)	
	pT3	43 (31%)	20 (35%)	

	pT4	10 (7,1%)	3 (5,3%)	
CIS associé (%)		20 (14%)	8 (13%)	0,93
Grade tumoral (%)	Bas grade	42 (32%)	13 (24%)	0,31
	Haut grade	91 (68%)	41 (76%)	
LN status (%)	Nx	97 (65%)	35 (59%)	0,68
	N0	39 (26%)	17 (29%)	
	N+	13 (8,7%)	7 (12%)	
Marge chirurgicale positive (%)		17 (11%)	2 (3,3%)	0,064
Envahissement lymphovasculaire (%)		33 (25%)	20 (36%)	0,12
Chimiothérapie Adjuvante (%)		14 (9,3%)	10 (17%)	0,12

Tableau 3 : Caractéristiques tumorale et anatomopathologique selon la voie d'abord ouverte vs. robot-assistée de la collette vésicale.

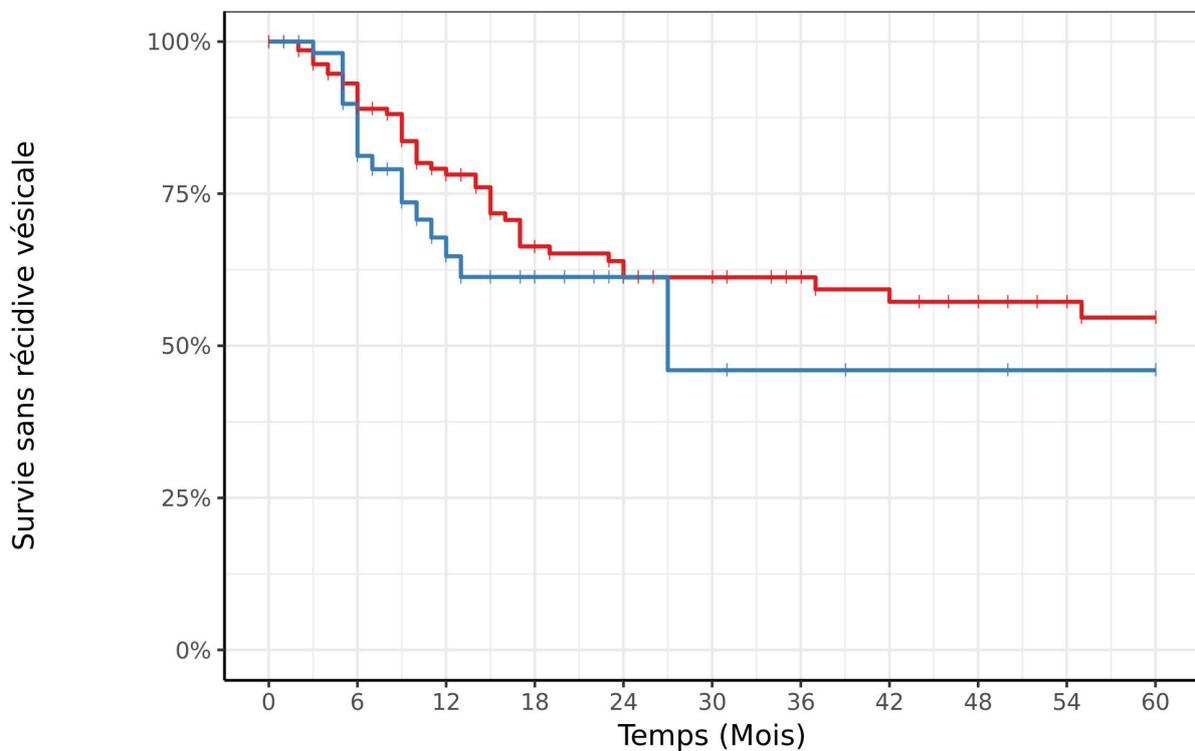
3.2 Impact de la voie d'abord sur la récurrence vésicale

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la voie d'abord de la collette vésicale sur la récurrence vésicale (RV) du carcinome urothélial. Sur l'ensemble de la population, le taux global de RV était de 30% (n=63). Le délai médian de RV était de 11 [5; 24] mois. Une RV était observée chez 30% (n=45) des patients dans le groupe collette-O et 31% (n=18) dans le groupe collette-R (p=1). Le délai médian de récurrence était de 9 mois dans les 2 groupes.

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence vésicale (SSRV) à 5 ans qui était de 54,6% dans le groupe collette-O et de 46% dans le groupe collette-R, sans différence significative entre les 2 groupes (HR: 1.41, 95%IC [0.81- 2.45], p=0.23). (Figure 1). A noter que l'analyse en sous groupe excluant les patients avec un antécédent de cancer de vessie retrouvait, de même, que l'abord de la collette vésicale n'impactait pas la SSRV.

Les tumeurs vésicales lors de la RV étaient majoritairement du pTa de bas grade (26%) dans le groupe collerette-O vs. 38% dans collerette-R, ainsi que du pT1 de haut grade (n=10 et n=3 soit 23% dans les 2 groupes), p=0,19.

Par ailleurs, la récurrence vésicale n'impactait pas significativement la survie globale (p = 0,12). (cf. Annexes)



Collerette=1	150	112	82	61	48	38	32	29	26	23	20
Collerette=2	60	42	22	15	10	6	4	3	3	2	2

Nombre de patients à risque

— Collerette-O = 1
 — Collerette-R = 2

Log Rank test : p = 0,23

Survies estimées collerette-O vs. Collerette-R

2 ans : 61,3% vs. 61,3%

5 ans : 54,6% vs. 46%

Figure 1 : Survie sans récurrence vésicale à 5 ans stratifiée par la voie d'abord de la colerette vésicale selon Kaplan-Meier.

3.3 Recherche des facteurs de risque de récurrence vésicale

Nous avons réalisé une régression logistique afin de rechercher les facteurs associés à la SSRV. En analyse univariée, l'antécédent de cancer de vessie ($p < 0,01$), les marges chirurgicales positives ($p < 0,027$) et la localisation pelvienne de la tumeur ($p < 0,001$) étaient des facteurs significatifs. En revanche, l'approche chirurgicale de la colerette n'impactait pas la SSRV ($p > 0,05$). En analyse multivariée, les facteurs de risque retrouvés étaient la localisation pelvienne de la tumeur (OR=2,26 IC95% [1,04 - 4,88]; $p=0,04$), et l'antécédent de cancer de vessie (OR=3,06 [1,47-6,42]; $p < 0,01$). L'approche de la colerette par voie coelioscopique robot-assistée n'était pas corrélée à la récurrence vésicale (OR=1,4 IC95% [0,68- 2,86]; $p=0,35$). (Tableau 4)

	Odds-Ratio [IC95%]	p
Colerette		
Colerette-O	1 [Ref]	0,35
Colerette-R	1,40 [0,68- 2,86]	
Antécédent cancer de vessie	3,06 [1,47- 6,42]	<0,01
Marges chirurgicales positives	1,20 [0,39- 3,47]	0,74
Localisation tumorale		
Rénale	1 [Ref]	
Uretère	1,29 [0,56- 2,86]	0,54
Uretère pelvien	2,26 [1,04- 4,88]	0,04
Ligature de l'uretère avant dissection rénale	1,28 [0,54- 2,95]	0,56
Urétérocopie diagnostique	0,82 [0,42- 1,58]	0,55

Tableau 4 : Analyse multivariée sur les facteurs prédictifs de récurrence vésicale

3.4 Résultats oncologiques selon l'approche chirurgicale globale :

Les objectifs secondaires comprenaient notamment l'impact de la voie chirurgicale globale de la NUT sur les résultats oncologiques à long terme, en étudiant notamment la survie globale et la survie sans récurrence.

Sur l'ensemble de la population le suivi post opératoire médian était de 18 mois [7-35]. Le taux de décès global était de 26% (n=55), et le taux de récurrence était de 34% (n=71). Il n'y avait pas de différence selon la voie d'abord sur les résultats oncologiques : avec une Survie Globale à 5 ans de 58,6% vs. 29,3% vs. 59,5% selon le voie ouverte, coelioscopique robot-assistée et la voie combinée respectivement (p = 0,91) et sur la Survie Sans Récurrence à 5 ans avec 53,8% vs. 54,9% vs. 62,8% (p = 0,19). (cf. Annexes)

Une analyse univariée par régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs diminuant la SG. On retrouvait : l'envahissement ganglionnaire (p<0,001), l'envahissement lymphovasculaire (p< 0,001), la multifocalité (p= 0,036), le grade élevé (p<0,01), le stade \geq pT3 (p<0,001) et les marges chirurgicales positives (p= 0,017). Les mêmes facteurs ainsi que le CIS étaient retrouvée pour la SSR (p<0,01).

4. Discussion

Cette étude est la première à avoir évalué spécifiquement l'impact de la voie d'abord chirurgicale au moment de la colerette au cours de la NUT sur le risque de récurrence vésicale ultérieure. Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation du risque de RV lorsque la colerette était réalisée par voie coelioscopique robot-assistée.

Bien que le risque de récurrence vésicale soit connu après NUT⁶, peu d'étude évalue la SSRV spécifiquement selon l'approche de la colerette vésicale. En effet, la plupart des études prennent comme critère de jugement la voie d'abord chirurgicale globale plutôt que la voie d'abord spécifique à ce temps opératoire.

Une méta analyse récente³⁴ (80 études, 87 291 patients) ne retrouvait pas de différence significative entre la voie coelioscopique et la voie ouverte pour la récurrence vésicale (18% vs 12%; $p = 0,059$) sans pouvoir distinguer l'approche spécifique réaliser pour la colerette vésicale. Une seule étude randomisée comparant la voie ouverte à la voie coelioscopique³⁵ ne retrouvait pas de différence significative concernant la SSRV entre les 2 approches (log rank test, $p=0,86$). Mais il s'agissait de faible effectif avec un suivi court et n'incluant que la voie coelioscopique pure et non la voie robot-assistée qui semble permettre un meilleur contrôle distal et une meilleure gestion technique de ce temps opératoire.

Dans notre étude, nos 2 groupes différaient concernant la dissection de la colerette vésicale; en effet 100% des colerettes par voie robot-assistée étaient réalisées de façon extravésicale alors que 88% étaient réalisées de façon extravésicale et 22% de façon intravésicale dans le groupe colerette-O. Selon Xylinas et al³⁶, l'approche extra ou transvésicale de la colerette vésicale durant la NUT n'impacte pas le taux

de récurrence vésicale ($p = 0,40$), contrairement à l'approche endoscopique (absente dans notre étude).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le SSRV selon l'abord de la collerette vésicale. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature, bien qu'aucune étude n'ait auparavant évalué spécifiquement le geste chirurgical de la collerette sur la SSRV. Néanmoins, il est à souligner deux facteurs ayant pu potentiellement diminuer le nombre de récurrence dans le groupe collerette-R : la réalisation plus fréquente de la ligature de l'uretère avant dissection rénale (38% vs. 10%, $p < 0,001$) et le nombre probablement plus important d'IPOP, du fait de son instauration récente dans les recommandations^{37 38}. Bien qu'une légère tendance à la diminution de la SSRV dans le groupe collerette-R soit visible, de nombreuses explications peuvent être retenues comme : une durée de suivi plus courte dans le groupe collerette-R et le manque de puissance de l'étude.

Enfin, dans notre étude on retrouve comme facteurs de risque significatifs de récurrence vésicale ; l'antécédent de cancer de vessie ainsi que la localisation pelvienne de la tumeur. Ces facteurs sont retrouvés dans d'autres études³⁹. Une récente méta-analyse⁴⁰ retrouvait comme autres facteurs de risque de RV, le sexe masculin (RR : 1,37), l'insuffisance rénale chronique (RR : 1,87), la cytologie urinaire pré-opératoire positive (RR : 1,56), l'infiltration tumorale (RR : 1,38), la multifocalité (RR : 1,61), la nécrose tumorale (RR : 2,17) et les marges positives (RR : 1,90). Un nomogramme intégrant ces facteurs de risque a été développé pour prédire le risque de récurrence vésicale mais n'a pas bénéficié d'une validation externe à ce jour⁴¹. Ces facteurs prédictifs de la récurrence vésicale devraient être systématiquement évalués pour proposer notamment une approche chirurgicale adaptée et peut-être adapter l'indication d'une IPOP.

Bien que dans notre étude la RV n'impactait pas la SG, cette dernière engendre une altération de la qualité de vie, un coût et un risque supplémentaire pour le patient (multiples RTUV, risque de TVIM). La récurrence vésicale apparaît le plus souvent dans les 2 ans post NUT⁴², il est donc important de standardiser et valider nos techniques chirurgicales afin de la prévenir au maximum.

Notre étude présente néanmoins certaines limites, notamment de par son caractère rétrospectif. Le taux de suivi des patients opérés par voie robot assistée reste court et la possibilité de récurrence vésicale à distance ne peut être écartée. De plus la technique chirurgicale spécifique à la colerette vésicale par voie coelioscopique est encore débattue, et très opérateur dépendante. Dans notre étude multicentrique il n'a pas été possible de récupérer le taux d'IPOP qui a un impact sur le taux de récurrence vésicale.

5. Conclusion

L'abord chirurgical de la collerette vésicale ne semble pas impacter la survie sans récurrence vésicale à 5 ans. En revanche, la localisation pelvienne de la tumeur et l'antécédent de cancer de vessie sont corrélés à la RV. Ces résultats doivent néanmoins, être confirmés sur des études de plus grands effectifs.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM selon l'UICC :

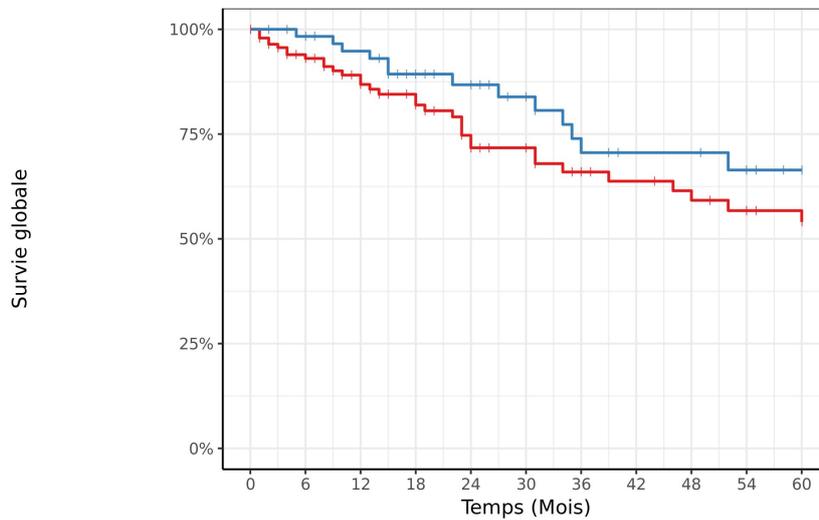
T Tumeur Primitive
Tx Tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 Pas de signe de tumeur primitive
Ta Carcinome papillaire non infiltrant
Tis Carcinome in situ
T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T2 Tumeur envahissant la musculature
T3 Bassinet et calices : tumeur s'étendant au-delà de la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal Uretere : tumeur s'étendant au-delà de la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale
T4 Tumeur envahissant les organes adjacents ou étendue à travers le rein à la graisse péri-rénale
N Ganglions lymphatiques régionaux
Nx Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
N2 Métastase dans un seul ganglion lymphatique > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension, ou dans des ganglions lymphatiques multiples, aucun > 5 cm dans leur plus grande dimension
N3 Métastase dans un ganglion lymphatique > 5 cm dans sa plus grande dimension
M Métastases à distance
M0 Absence de métastase à distance
M1 Métastase (s) à distance

Annexe 2 : Survie Globale à 5 ans stratifiée par la récurrence vésicale selon Kaplan-Meier :

Survies estimées Récurrence vésicale vs. Pas de récurrence vésicale

SG à 5 ans : 66,4% vs. 54%, Log Rank test : p = 0,12

-  Pas de récurrence vésicale = 0
-  Récurrence vésicale = 1



Récidive vésicale=0	147	105	80	66	50	40	32	29	27	23	21
Récidive vésicale=1	62	58	54	44	34	28	22	18	18	16	13
	Nombre de patients à risque										

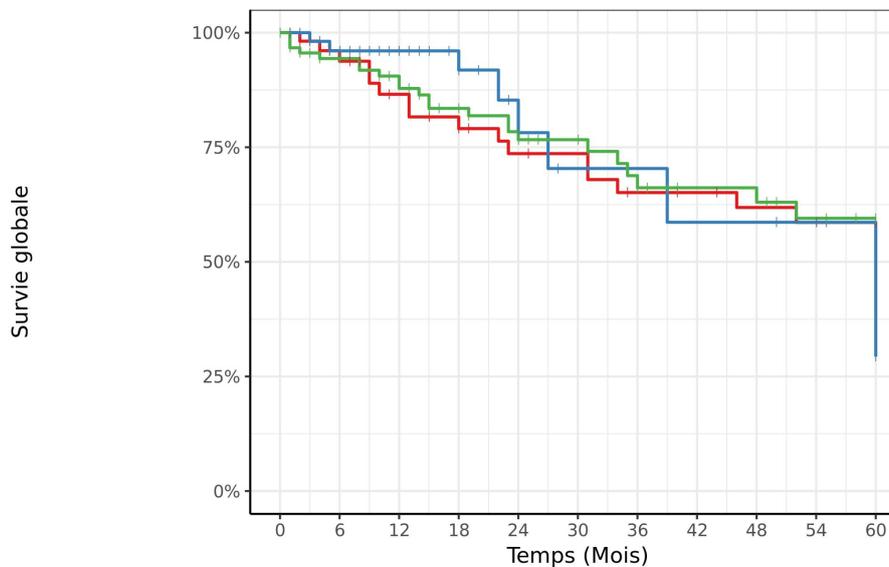
Annexe 3 : Survie Globale (A), Survie Sans Récidive (B) à 5 ans stratifiées par l'abord chirurgical global selon Kaplan-Meier :

Survies estimées Voie Ouverte vs. Voie coelioscopique Robot-assistée vs. Voie Combinée

A. SG à 5 ans : 58,6% vs. 29,3% vs. 59,5%, Log Rank test : p = 0,91

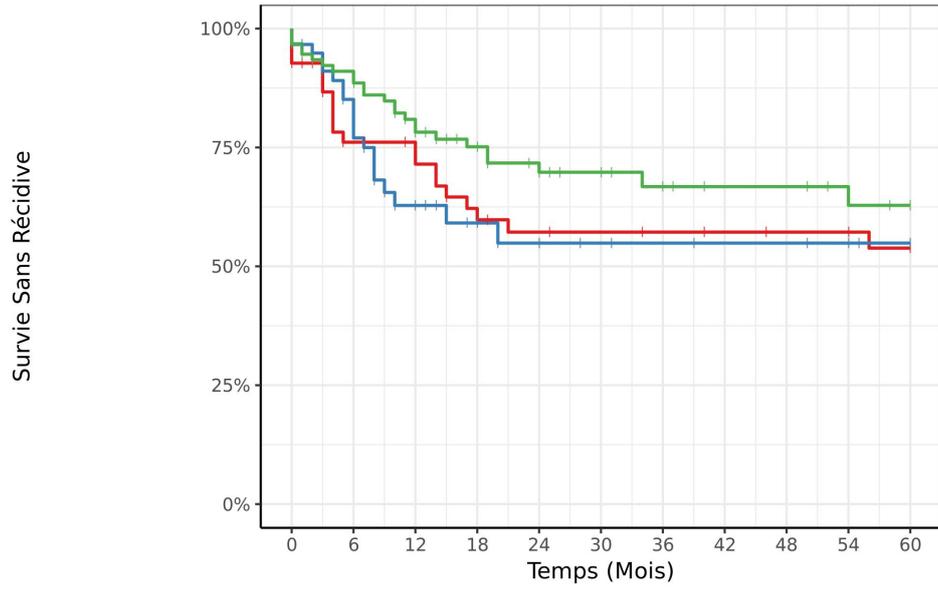
B. SSR à 5 ans : 53,8% vs. 54,9% vs. 62,8%, Log Rank test : p = 0,19

A.



Voie Ouverte	55	42	35	32	27	26	22	21	19	18	17
Voie Robot	60	45	32	23	12	8	6	5	5	4	2
Voie Combinée	94	76	67	55	45	34	26	21	21	17	15
	Nombre de patients à risque										

B.



— Voie Ouverte
— Voie Robot
— Voie Combinée

55	35	33	26	22	21	20	19	18	18	16
60	42	22	15	10	8	6	5	5	4	2
94	74	60	47	37	27	22	19	19	17	15

Nombre de patients à risque

Bibliographie

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; **70**: 7–30.
- 2 Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche H-M, Matsumoto K, Kassouf W *et al*. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011; **29**: 481–486.
- 3 Ouzzane A, Rouprêt M, Leon P, Yates DR, Colin P. [Epidemiology and risk factors of upper urinary tract tumors: literature review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014; **24**: 966–976.
- 4 Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013; **31**: 141–145.
- 5 Singla N, Fang D, Su X, Bao Z, Cao Z, Jafri SM *et al*. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol* 2017; **197**: 1208–1213.
- 6 Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF *et al*. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012; **61**: 1069–1070.
- 7 Li W-M, Shen J-T, Li C-C, Ke H-L, Wei Y-C, Wu W-J *et al*. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010; **57**: 963–969.
- 8 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**: 1436–1440.
- 9 McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC *et al*. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992; **52**: 254–257.
- 10 Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD *et al*. Impact of Smoking on Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013; **63**: 1082–1090.
- 11 Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 1995; **2**: 243–248.
- 12 Chen C-H, Dickman KG, Moriya M, Zavadil J, Sidorenko VS, Edwards KL *et al*. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci*

- 2012; **109**: 8241–8246.
- 13 Rouprêt 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**: 1226–1236.
 - 14 Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M *et al*. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011; **29**: 716–723.
 - 15 Nison L, Bozzini G, Rouprêt M, Traxer O, Colin P. [Clinical, ureteroscopic and photodynamic diagnosis of urothelial carcinomas of the upper tract: state-of-the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014; **24**: 977–986.
 - 16 Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damilakis J. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010; **73**: 334–338.
 - 17 Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau ACS *et al*. Small (<2-cm) Upper-Tract Urothelial Carcinoma: Evaluation with Gadolinium-enhanced Three-dimensional Spoiled Gradient-Recalled Echo MR Urography. *Radiology* 2008; **247**: 451–457.
 - 18 Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J *et al*. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019; **76**: 639–657.
 - 19 Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS *et al*. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011; **108**: 701–705.
 - 20 Tsivian A, Tsivian M, Stanevsky Y, Tavdy E, Sidi AA. Routine Diagnostic Ureteroscopy for Suspected Upper Tract Transitional-Cell Carcinoma. *J Endourol* 2014; **28**: 922–925.
 - 21 Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Cortes JAS, Bird V, Rodriguez S *et al*. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2013; **31**: 1696–1700.
 - 22 Sung HH, Jeon HG, Han DH, Jeong BC, Seo SI, Lee HM *et al*. Diagnostic Ureterorenoscopy Is Associated with Increased Intravesical Recurrence following Radical Nephroureterectomy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0139976.
 - 23 Seisen T, Colin P, Rouprêt M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol* 2015; **12**: 155–166.

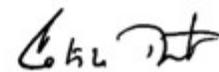
- 24 Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E *et al.* Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; **115**: 1224–1233.
- 25 O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R, British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011; **60**: 703–710.
- 26 Rodriguez JF, Packiam VT, Boysen WR, Johnson SC, Smith ZL, Smith ND *et al.* Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. *J Endourol* 2017; **31**: 661–665.
- 27 Clements MB, Krupski TL, Culp SH. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018; **25**: 2550–2562.
- 28 Hsueh TY, Huang Y-H, Chiu AW, Shen K-H, Lee Y-H. A comparison of the clinical outcome between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2004; **94**: 798–801.
- 29 Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A *et al.* Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005; **65**: 279–283.
- 30 Phé V, Cussenot O, Bitker M-O, Rouprêt M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011; **108**: 130–138.
- 31 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–213.
- 32 8th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumors published | UICC. <https://www.uicc.org/news/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published> (accessed 7 Mar2020).
- 33 Rouprêt M, Xylinas E, Colin P, Houédé N, Compérat E, Audenet F *et al.* RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la voie excrétrice supérieure. *Prog En Urol* 2018; **28**: S32–S45.
- 34 Veccia A, Antonelli A, Francavilla S, Simeone C, Guruli G, Zargar H *et al.* Robotic versus other nephroureterectomy techniques: a systematic review and meta-analysis of over 87,000 cases. *World J Urol* 2019. doi:10.1007/s00345-019-03020-1.
- 35 Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E *et al.* Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009; **56**: 520–526.

- 36 Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H *et al.* Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; **65**: 210–217.
- 37 Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T *et al.* Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; **31**: 1422–1427.
- 38 Chen M-K, Ye Y-L, Zhou F-J, Liu J-Y, Lu K-S, Han H *et al.* Clipping the extremity of ureter prior to nephroureterectomy is effective in preventing subsequent bladder recurrence after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2012; **125**: 3821–3826.
- 39 Elalouf V, Xylinas E, Klap J, Pignot G, Delongchamps NB, Saighi D *et al.* Bladder recurrence after radical nephroureterectomy: predictors and impact on oncological outcomes. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2013; **20**: 1078–1083.
- 40 Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2015; **67**: 1122–1133.
- 41 Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh Q-D, Rieken M, Lee RK *et al.* Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol* 2014; **65**: 650–658.
- 42 Azémar M-D, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011; **29**: 130–136.

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours, le 09/04/2020



PIZZIGHELLA Marina

40 pages – 4 tableaux – 1 figure – 3 annexes

Résumé :

Objectif :

L'une des étapes les plus débattues de la néphrourectomie totale (NUT) pour les carcinomes urothéliaux des voies supérieures (TVES) est la gestion de la collerette vésicale. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la récurrence vésicale selon la voie d'abord de la collerette vésicale réalisée durant la NUT.

Matériel et méthodes :

Entre 1990 et 2019, nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patients de 3 centres urologiques opérés d'une NUT pour TVES. L'approche chirurgicale de la collerette vésicale était divisée en 2 catégories: (collerette-O) collerette vésicale voie Ouverte et (collerette-R) collerette coelioscopique Robot-assistée. Une comparaison des deux voies d'abord a été effectuée. Une analyse des résultats oncologiques à long terme a été réalisée selon la méthode du log-rank. Une analyse multivariée recherchant les facteurs de risques de récurrence vésicale était réalisée par régression logistique.

Résultats :

Deux cent dix patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients selon la voie d'abord étaient similaires. L'âge médian était de 67 ans et le suivi moyen était de 33,3 mois. Parmi les 210 patients, il y avait 150 patients dans le groupe collerette-O et 60 dans le groupe collerette-R. Les groupes ne différaient pas concernant l'antécédent de cancer de vessie ($p = 0,05$). La survie sans récurrence vésicale (SSRV) à 5 ans était respectivement de 54,6% et 46% pour le groupe collerette-O et collerette-R ($p = 0,23$). En analyse multivariée, la localisation pelvienne de la tumeur ($OR=2,26$ IC95% [1,04 - 4,88]; $p=0,04$), et l'antécédent de cancer de vessie ($OR=3,06$ [1,47-6,42]; $p< 0,01$) étaient corrélés à la récurrence vésicale. La présence d'une récurrence vésicale n'influait pas significativement la survie globale à 5 ans ($p = 0,12$). La survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans n'étaient statistiquement pas différentes selon l'approche chirurgicale globale.

Conclusion :

L'approche de la collerette vésicale n'influence pas la SSRV. L'antécédent de cancer de vessie et la localisation pelvienne de la tumeur sont associés à un risque de récurrence vésicale. Les limites de cette étude incluent sa conception rétrospective et sa cohorte hétérogène.

Mots clés : Néphrourectomie totale – Tumeur des voies excrétrices supérieures – voie coelioscopique robot-assistée – récurrence vésicale

Jury :

Président du Jury : Professeur Franck BRUYERE
Directeur de thèse : Docteur Benjamin PRADERE
Membres du Jury : Professeur Olivier HAILLOT
Professeur Matthias BUCHLER
Docteur Lise COURTOT

Date de soutenance : 28 Avril 2020