



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١+ | +٠١٤١١٤+ ٨ +٠٥٠٧٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DES TUMEURS UROTHÉLIALES DE LA VESSIE: (à propos de 82 Cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur DOUIDA Amal

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

OPTION : ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Sous la direction de :

Professeur EL FATEMI HINDE

Session: Octobre 2020

INTRODUCTION

I-Introduction/ Définition

429 800 nouveaux cas par an à travers le monde. Avec ce chiffre, les cancers de vessie se placent au septième rang des cancers les plus fréquents.

Au Maroc, dans le registre des cancers de la région du grand Casablanca (2008–2012), durant les cinq années étudiées entre 2008 et 2012, l'incidence brute était de 3,7 pour cent mille habitants. La standardisation sur la population mondiale a permis d'obtenir un taux de 4,7 pour cent mille habitants.

L'incidence en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans.

Chez les deux sexes, c'est la classe d'âge de 75 ans et plus qui a enregistré le plus grand effectif de cancers de vessie, avec un âge moyen de 69 ans chez les hommes et 71 ans chez les femmes.

Ces tumeurs sont 3 à 4 fois plus fréquentes chez l'homme que chez la femme [1–2]. En terme de prévalence, les cancers de vessie se placent en deuxième position chez les hommes de plus de 65 ans, après les cancers de prostate [3].

Au moment du diagnostic, environ 70% des tumeurs sont à un stade non infiltrant le muscle vésical (TVNIM), contrairement aux 30% restantes qui sont invasives. Ces lésions non infiltrantes sont de bon pronostic mais ont tendance à récidiver et à progresser (taux de récurrence proche dans certains cas de 70%) [4]. Les cancers infiltrants ont un pronostic sombre malgré les traitements radicaux mis en oeuvre. Pour ces cas, la mortalité à court terme est beaucoup plus élevée, la survie à 5 ans est inférieure à 50% [5].

Diverses interactions gènes / environnement mènent au développement d'un carcinome de la vessie. Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme, l'exposition à des cancérogènes chimiques ou à des radiations, et l'inflammation liée à une infection chronique. Des facteurs environnementaux et génétiques peuvent

conjointement avoir un effet sur le développement du cancer de la vessie. Sa prévalence plus importante dans certaines populations illustre bien la complexité des interactions entre facteurs génétiques et non génétiques dans la compréhension de l'étiopathogénie des carcinomes urothéliaux [6].

Traduire la complexité génétique des cancers urologiques en une gestion personnalisée des patients est un enjeu majeur. Le développement de systèmes intégrés pour la génération et l'interprétation de signatures moléculaires et cellulaires est essentiel pour déterminer la stratégie diagnostique et thérapeutique optimale pour les patients. Ces signatures intègrent non seulement les paramètres des populations de cellules tumorales pour évaluer leur agressivité intrinsèque et leur résistance au traitement, mais aussi les paramètres des populations hôtes pour évaluer des processus aussi divers que la stimulation de la réponse immunitaire à la tumeur, ou la susceptibilité aux effets secondaires des traitements [7].

Les cancers urothéliaux de la vessie sont hétérogènes du point de vue moléculaire et, pour ce qui concerne les stades avancés caractérisés par un franchissement de la membrane basale (pT1 et plus) ont des résultats cliniques et des réponses à la chimiothérapie conventionnelle très variables et pour les traiter de façon optimale, il est indispensable de les classer correctement.

Diverses études ont examiné le profil d'expression des gènes de tumeurs de vessie et ont permis de différencier les lésions de haut et de bas grade. Plus récemment, plusieurs équipes ont tenté de faire émerger des sous-types moléculaires intrinsèques parmi les tumeurs de vessie, indépendamment de leur stade ou de leur grade. Ces classifications montrent en plusieurs points des analogies avec la classification moléculaire des tumeurs du sein qui a vu le jour en 2000 [7].

L'objectif de caractérisation de ces groupes est de trouver de potentielles cibles thérapeutiques optimales. La classification histologique reste le « gold standard » et aide à décider d'une prise en charge que ce soit une BCG-thérapie ou une chimiothérapie néoadjuvante. La classification moléculaire pourrait aider à adapter au mieux la chimiothérapie. Lorsqu'on définit des sous-groupes de cancers de vessie grâce aux données moléculaires, nous pourrions notamment éviter de traiter des patients chimiorésistants [5].

II-Objectif

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique d'une série de 82 cas de carcinomes urothéliaux de la vessie diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, au CHU Hassan II de Fès. Dans cette étude, nous avons établi une classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie avec des corrélations avec le grade de l'OMS, la classification TNM ainsi que l'évolution clinique. Nous avons également discuté leurs caractères cliniques et anatomopathologiques.

III-Rappel histologique

La paroi vésicale est constituée de trois plans distincts : la muqueuse comportant l'épithélium urothélial spécialisé ou urothélium et le chorion, le plan musculaire appelé détrusor et l'adventice recouverte de la séreuse péritonéale en haut et en arrière.

A. Muqueuse

1-Urothélium (image 1)

L'urothélium, également appelé épithélium transitionnel, qui borde l'ensemble des voies urinaires de l'urètre aux calices, est constitué de plusieurs assises de cellules (de 3 à 7 assises), reposant sur une membrane basale qui le sépare du chorion (lamina propria). Il est constitué de trois couches de cellules urothéliales : les cellules basales comportant des noyaux non alignés, les cellules intermédiaires ovoïdes, dites en raquette, qui sont en contact avec la membrane basale, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale, et les cellules superficielles, qui sont directement en contact avec la lumière vésicale. Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs neuroendocrines (chromogranine A et synaptophysine), capables de sécréter diverses hormones dont la sérotonine et la somatostatine.

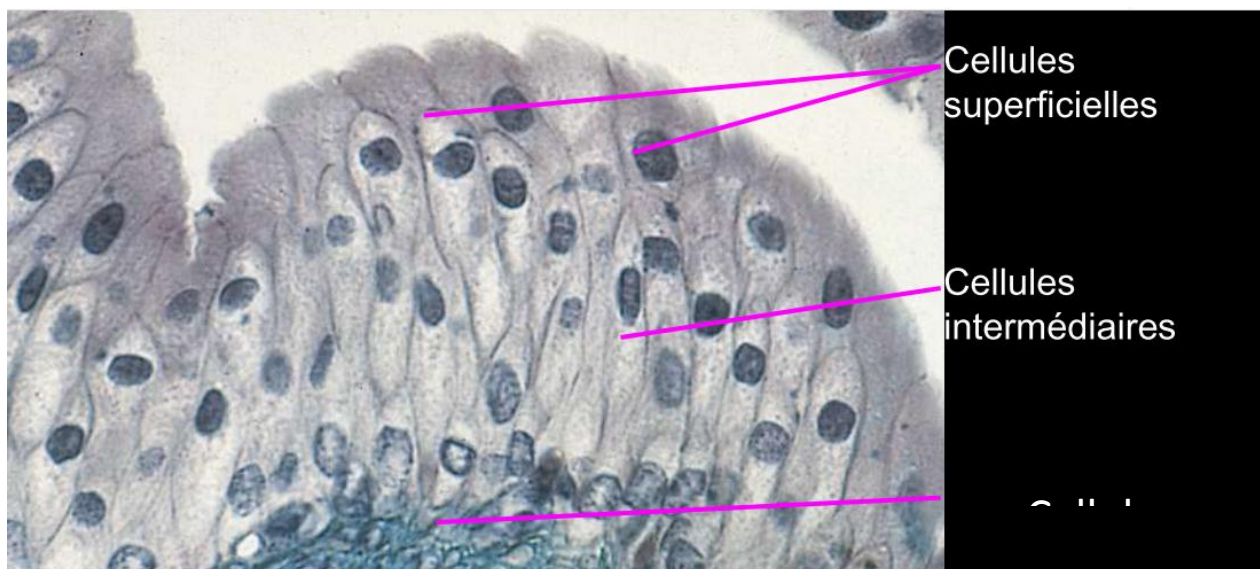


Image 1 : Urothélium normal (microscope optique)

2-Chorion (image 2)

Le chorion (ou lamina propria) est d'épaisseur variable. Il comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae situé à mi-chemin entre l'urothélium et la musculeuse. Les fibres musculaires de la muscularis mucosae sont fines, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. La muscularis mucosae est souvent épaisse au niveau des orifices urétéraux (en raison d'une intrication avec des faisceaux musculaires provenant des uretères.)

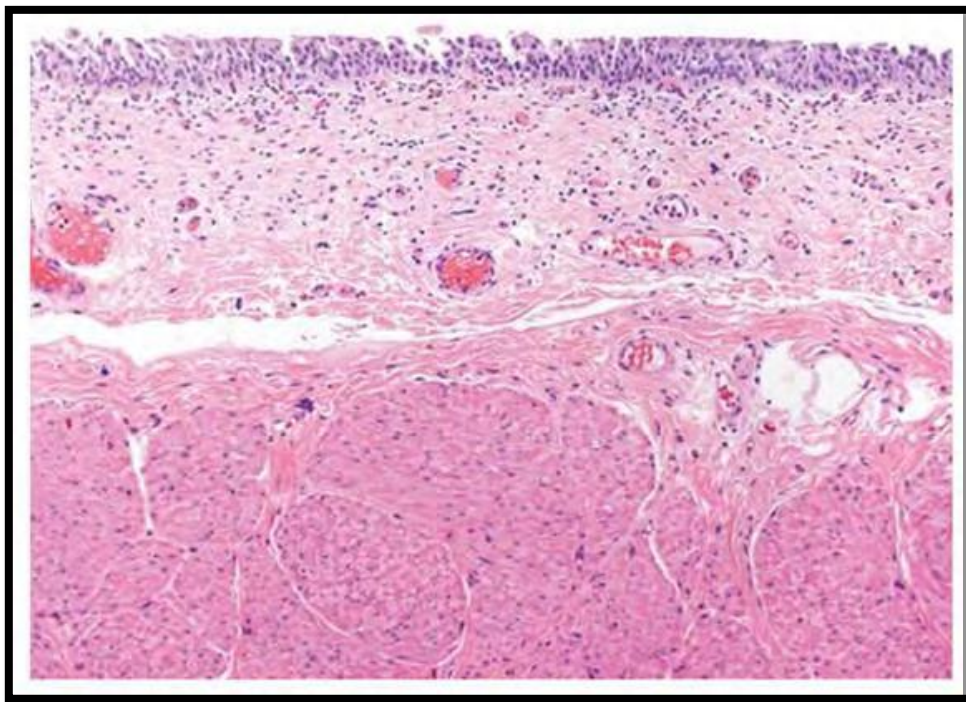


Image 2: *Lamina propria (ou chorion) normal (Coloration HES).*

B. Le detrusor

La musculeuse vésicale ou detrusor, est constituée de deux couches (longitudinale et circulaire) de faisceaux musculaires lisses entrecroisés (image 3).

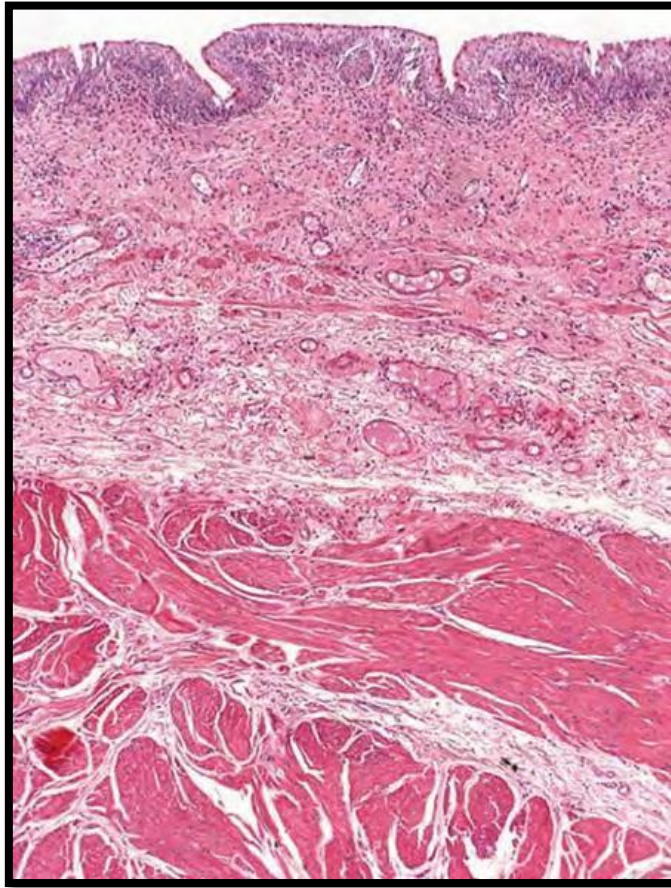
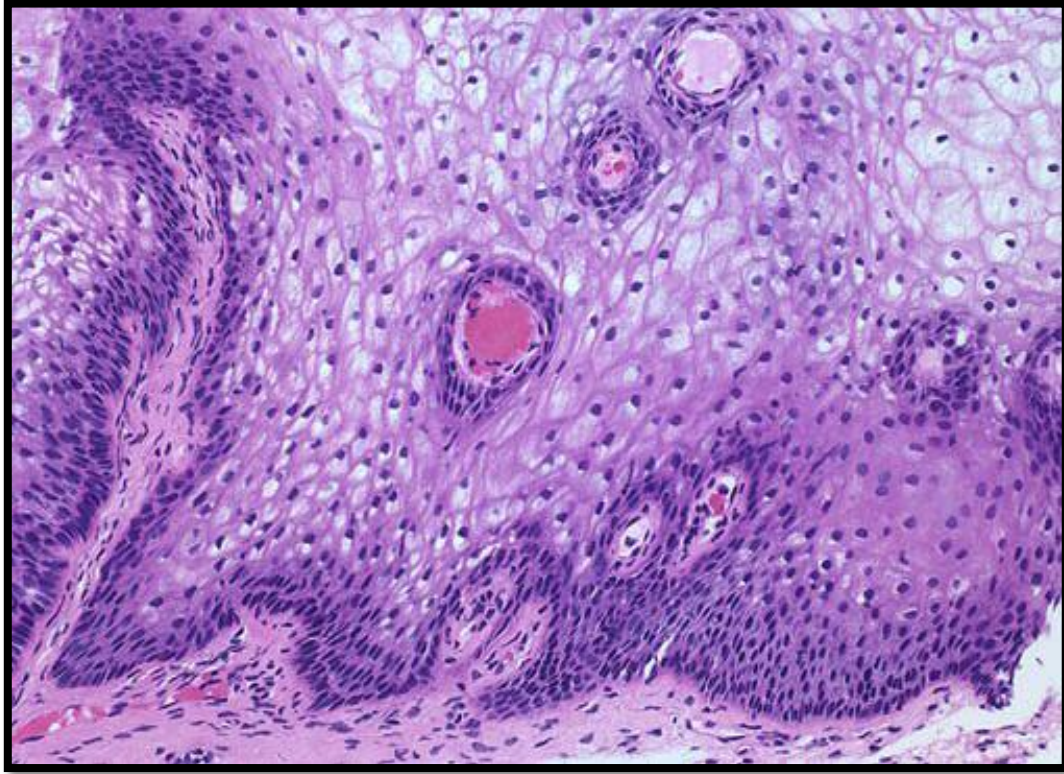


Image 3 : *Muscle détrusor ou musculature propre.*

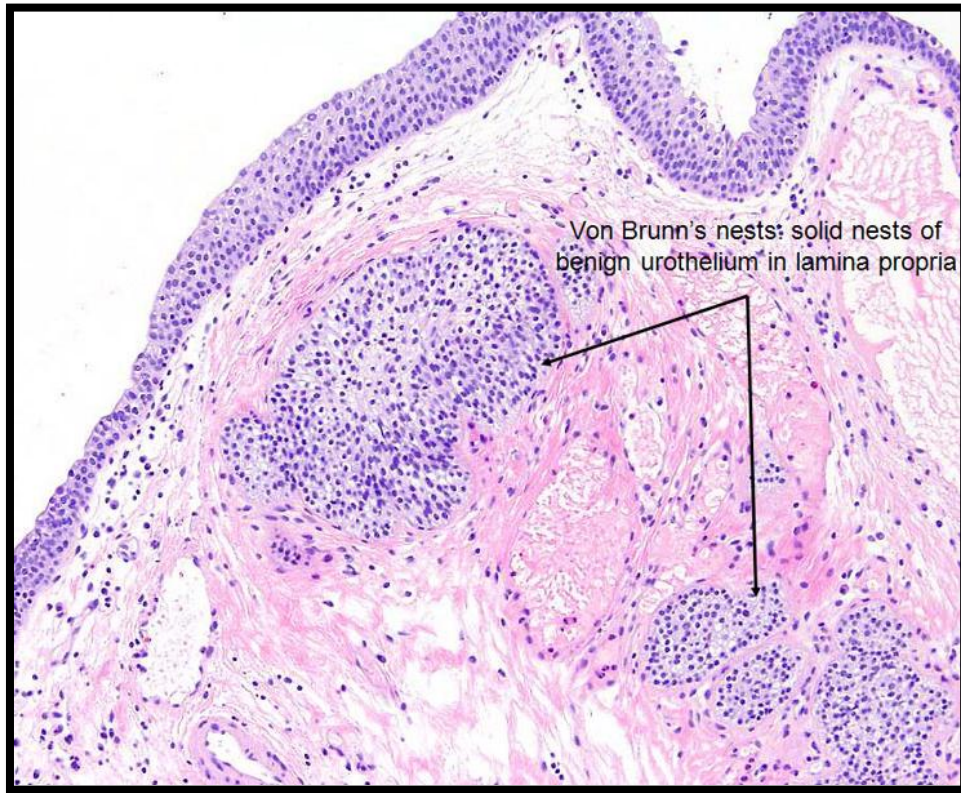
C. Particularités

Chez certaines femmes, le trigone est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé et souvent hyperplasique soumis aux influences hormonales cycliques oestrogéniques (image 4).



***Image 4:** Urothélium du trigone chez la femme : métaplasie malpighienne.*

On peut trouver également à ce niveau les nids de VON BRUNN, correspondent à des inclusions urothéliales dans la partie **superficielle** du chorion. Ces inclusions restent bien limitées par la membrane basale (image 5).



***Image 5 :** nids de VON BRUNN*

IV- Tumorigénèse vésicale

Les tumeurs papillaires superficielles non infiltrantes représentent 80 à 85% des néoplasies vésicales et correspondent à des lésions superficielles au diagnostic (Ta, T1). 70% de ces lésions récidiveront sur un mode superficiel et seules 2 à 5% des Ta et 20 à 30% des T1 progresseront vers des stades plus avancés.

10 à 15% des tumeurs vésicales sont infiltrantes et nécessitent une prise en charge thérapeutique agressive d'emblée, le risque étant celui de la propagation métastatique.

Les données moléculaires, couplées aux données histopathologiques ont permis d'identifier deux grandes voies pour expliquer la tumorigénèse des tumeurs vésicales, en fonction de leur grade (Figure 1).

Les tumeurs de bas grade sont dans la grande majorité des cas, papillaires et superficielles. Elles sont développées aux dépens d'une hyperplasie urothéliale combinée à des anomalies moléculaires impliquant des oncogènes tels que FGFR3 dans 75% des tumeurs (Ta), ou plus rarement, HRAS ou PIK3CA. Les caryotypes de ces lésions sont le plus souvent diploïdes, avec peu de réarrangements chromosomiques.

On leur oppose les lésions planes de carcinome in situ, de haut grade, considérés comme étant les précurseurs des lésions invasives. Sur le plan moléculaire, elles sont caractérisées par des mutations touchant des gènes suppresseurs de tumeur, notamment TP53, RB, PTEN. L'altération de ces gènes est source d'une instabilité génétique à l'origine de caryotypes aneuploïdes, associés à des réarrangements chromosomiques multiples, et à un profil tumoral anti-apoptotique.

Les mutations de FGFR3 ne sont individualisées que dans 10 à 20% des cas de TVIM et sont absentes dans les lésions de CIS [8].

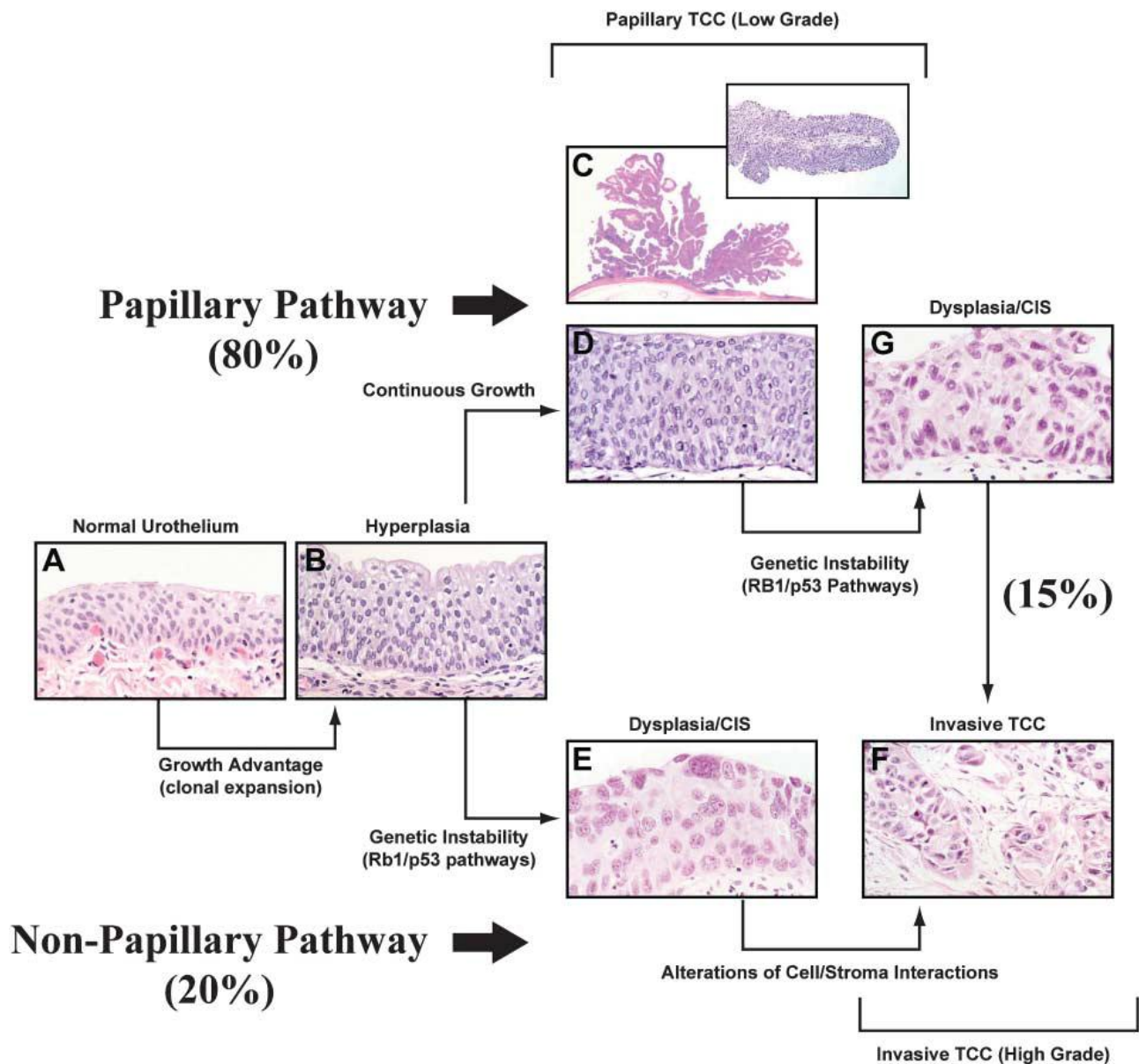


Figure 1 : Tumorigénèse vésicale : concept des deux voies d'initiation. L'expansion d'un clone préneoplasique montrant peu d'altération phénotypiques est un évènement initiateur de la carcinogénèse vésicale. La croissance continue d'un tel clone va entraîner le développement d'une tumeur papillaire de bas grade. Dans la voie de tumorigénèse non papillaire, une instabilité génétique se surajoute à un sous-clone avec le plus souvent perte d'un gène suppresseur de tumeur majeur (Rb,p53). (A) Urothélium normal. (B) Hyperplasie urothéliale. (C) et (D) Tumeurs papillaires de bas grade. (E) Carcinome in situ. (F) Carcinome urothélial infiltrant (Adapté de [9]).

V– Nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs de la vessie

WHO classification of tumours of the urothelial tract

Urothelial tumours		Neuroendocrine tumours	
<i>Infiltrating urothelial carcinoma</i>	8120/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nested, including large nested		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Microcystic		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Micropapillary	8131/3	Paraganglioma	8693/1
Lymphoepithelioma-like	8082/3		
Plasmacytoid / signet ring cell / diffuse		Melanocytic tumours	
Sarcomatoid	8122/3	Malignant melanoma	8720/3
Giant cell	8031/3	Naevus	8720/0
Poorly differentiated	8020/3	Melanosis	
Lipid-rich			
Clear cell		Mesenchymal tumours	
<i>Non-invasive urothelial neoplasms</i>		Rhabdomyosarcoma	8900/3
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	Leiomyosarcoma	8890/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade	8130/2	Angiosarcoma	9120/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	8130/2	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Perivascular epithelioid cell tumour	
Urothelial papilloma	8120/0	Benign	8714/0
Inverted urothelial papilloma	8121/0	Malignant	8714/3
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential		Solitary fibrous tumour	8815/1
Urothelial dysplasia		Leiomyoma	8890/0
Squamous cell neoplasms		Haemangioma	9120/0
Pure squamous cell carcinoma	8070/3	Granular cell tumour	9580/0
Verrucous carcinoma	8051/3	Neurofibroma	9540/0
Squamous cell papilloma	8052/0		
Glandular neoplasms		Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3		
Enteric	8144/3	Miscellaneous tumours	
Mucinous	8480/3	Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands	8140/3
Mixed	8140/3	Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Villous adenoma	8261/0	Epithelial tumours of the upper urinary tract	
Urachal carcinoma	8010/3	Tumours arising in a bladder diverticulum	
Tumours of Müllerian type		Urothelial tumours of the urethra	
Clear cell carcinoma	8310/3		
Endometrioid carcinoma	8380/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Figure 2 : Classification OMS 2016 des tumeurs de la vessie [10]

A- Tumeurs urothéliales

1-Lésions urothéliales non invasives

Les lésions urothéliales non invasives constituent les néoplasmes les plus fréquents de la vessie au moment du diagnostic. Elles peuvent être divisées en lésions papillaires et en lésions planes et peuvent être vu séparément ou simultanément.

→Lésions urothéliales non invasives d'architecture plane

a) Carcinome urothélial in situ (CIS) (11, 12, 13, 14)

C'est une lésion qui se présente à l'examen endoscopique par un aspect normal de la muqueuse, érythémateux, érosif ou ulcératif.

A l'étude microscopique, il s'agit d'une lésion urothéliale plane sans papilles caractérisée par une perte totale de la polarité de la cohésion cellulaire. Les cellules tumorales présentant des atypies sévères avec des noyaux hyperchromatiques, augmentés de taille et de contours très irréguliers. Les mitoses sont nombreuses. C'est une lésion par définition de haut grade.

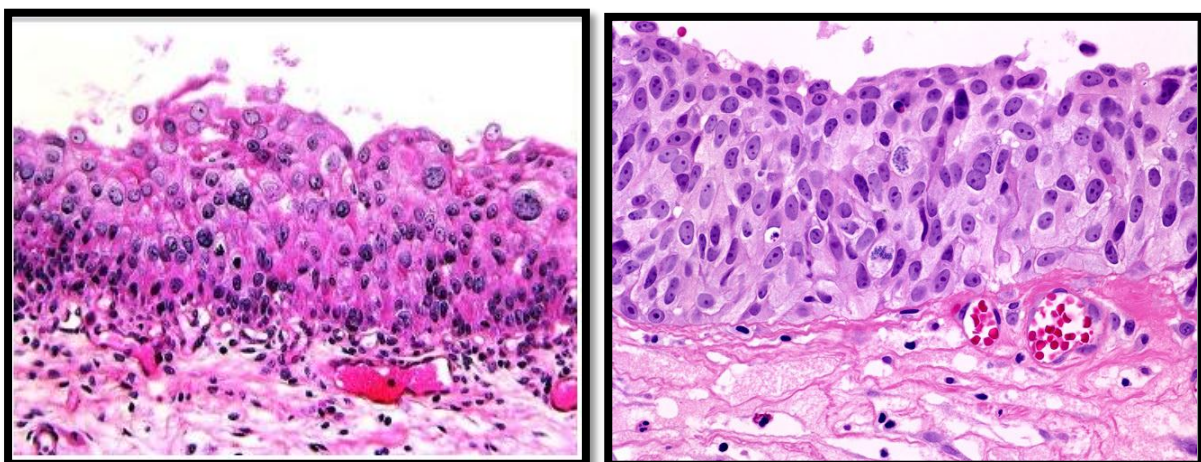


Image 6 : carcinome urothélial in situ

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

Parfois devant des fragments de résection écrasés et quand la morphologie est mal visible, sur un épithélium réactionnel ou normal on peut poser à tort le diagnostic d'un CIS. Dans ce cas, l'étude immunohistochimique permet de faire le diagnostic différentiel.

Tableau 1: L'immunomarquage dans l'urothélium normal, l'urothélium réactionnel et le carcinome in situ

	Carcinome in situ	Épithélium réactionnel	Epithélium normal
CD44	- Ou uniquement au niveau des cellules basales	+ diffus (tous l'épithélium)	+ cellules basales
CK20	+ diffus (tous l'épithélium)	-	+ Cellules superficielles
Ki67	↑	↑	Bas
P53	intense	focal	Focal

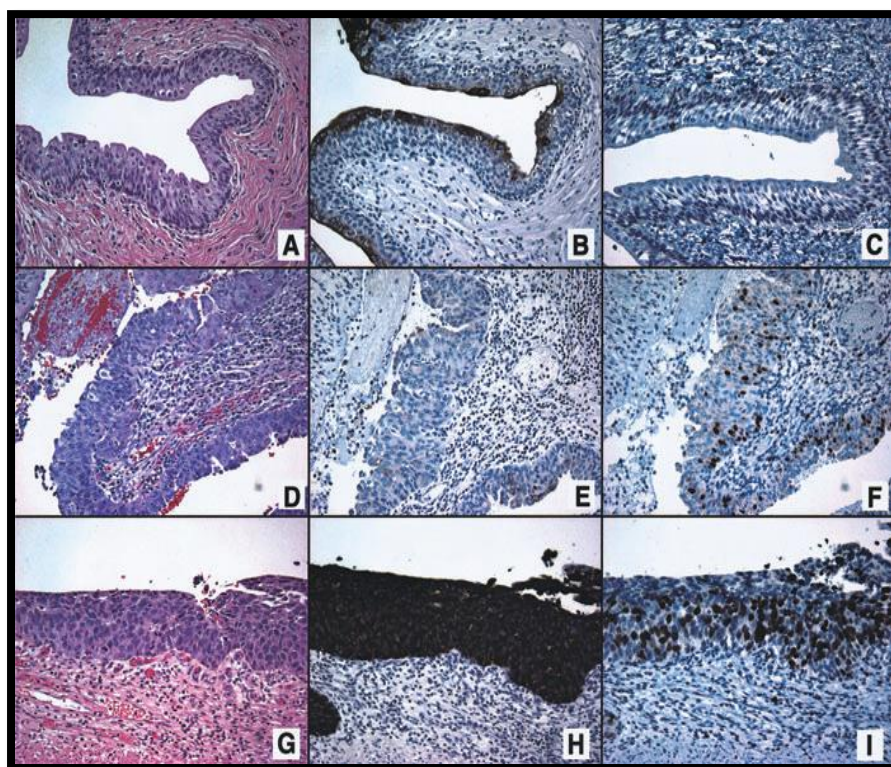


Image 7 : Expression de la Cytokératine 20 (CK20) et du Ki-67 dans l'urothélium normal, l'urothélium réactionnel et le carcinome in situ

b- Dysplasie urothéliale (11, 15, 16)

Correspond à une néoplasie urothéliale de bas grade.

A l'examen cystoscopique, elle peut être inapparente, érythémateuse, érosive ou ulcéral.

Microscopiquement, l'urothélium dysplasique présente des anomalies cytologiques et architecturales marquées mais pas assez prononcées pour être un carcinome in situ. Il est caractérisé par une perte minime de la polarité avec une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, des atypies cytonucléaires modérées et de rares mitoses.

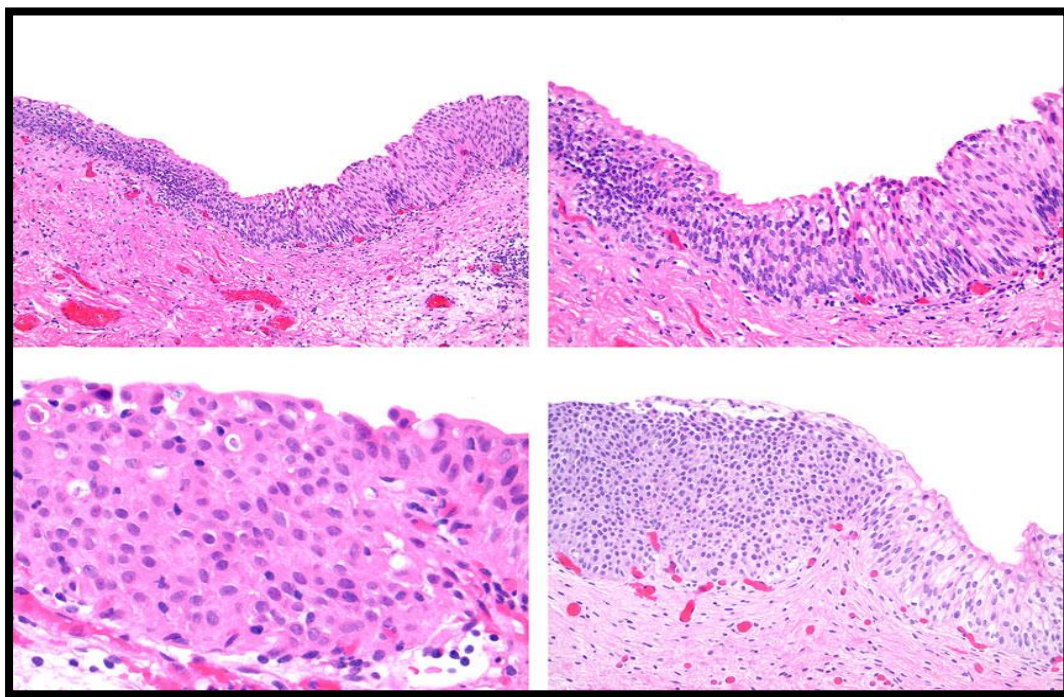


Image 8 : Dysplasie urothéliale de bas grade

c) Prolifération urothéliale de potentiel malin incertain (11)

C'est une hyperplasie urothéliale caractérisée par un épaissement de la muqueuse avec un nombre d'assises plus élevé sans ou avec de discrètes atypies cytonucléaires.

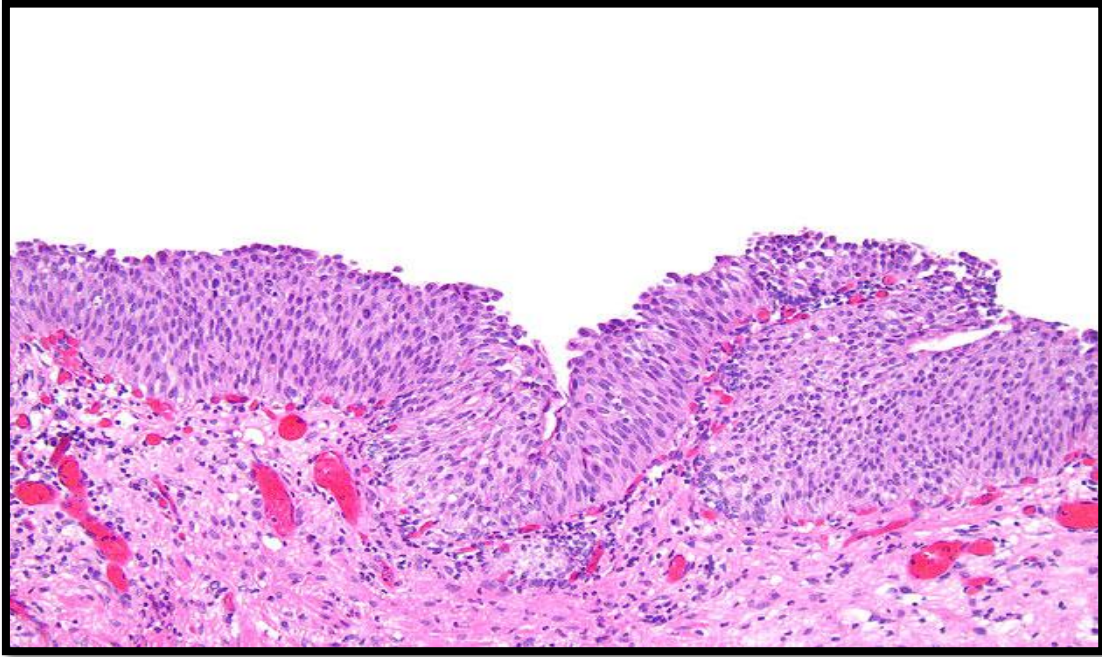


Image 9 : Prolifération urothéliale de potentiel malin incertain

→Lésions urothéliales non invasives d'architecture papillaire

d-Carcinomes papillaires non infiltrants de bas grade (pTaBG) (17, 18, 19, 20):

C'est une variante caractérisée par un taux de récurrence élevé allant jusqu'à 60% avec un faible taux de progression estimé à 15%.

Révélee essentiellement par une hématurie.

Sur le plan macroscopique, elle est caractérisée par un aspect exophytique, simple, multiple, de taille variable.

Microscopiquement, c'est une prolifération d'architecture papillaire avec revêtement épaissi. Les cellules sont de petite taille, présentant des atypies modérées. Elles sont dotées de membrane nucléaire légèrement épaissie avec des contours légèrement irréguliers. Les mitoses sont rares et observées parfois dans toutes des couches.

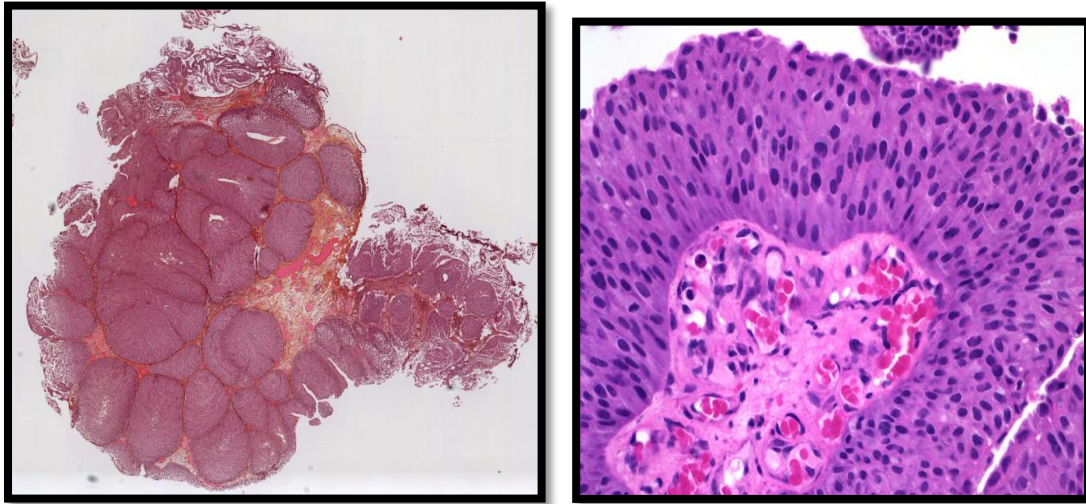


Image 10 : Carcinomes papillaires non infiltrants de bas grade (pTaBG)

e) Carcinomes papillaires non infiltrants de haut grade (pTaHG) (17, 18, 19, 20, 21)

Il s'agit d'une lésion qui peut se présenter à l'examen endoscopique avec un aspect exophytique, simple, multiple ou de taille variable. Souvent révélé par une hématurie. Elle est associée à un risque de récurrence estimé à 60 % avec un risque de progression vers l'infiltration estimé à 35%.

Sur le plan macroscopique, c'est une lésion d'architecture papillaire. Les papilles sont très cohésives et branchées avec atypies marquées, perte de polarité et des cellules superficielles, mitoses présentes sur toute la surface, nucléoles bien visibles, anisonucléose.

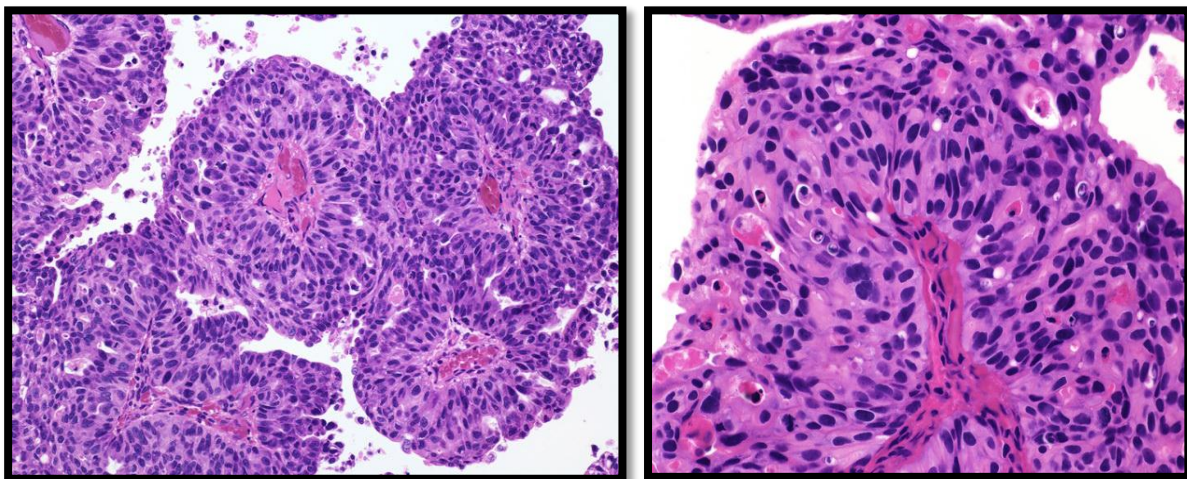


Image 11 : Carcinomes papillaires non infiltrants de haut grade (pTaHG)

f) Néoplasies urothéliales papillaires de bas potentiel de malignité (PUNLMP) (17, 18, 19, 20)

Il s'agit d'une tumeur ressemblant au papillome urothélial exophytique mais avec une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium de revêtement qui devient supérieur à l'épaisseur normal. Elle représente 25% des tumeurs urothéliales. Cystoscopie montrant une lésion végétante.

Microscopiquement, il s'agit d'une lésion papillaire avec des papilles fines. On note une légère augmentation de l'épaisseur épithéliale avec une conservation de la polarité cellulaire. Les cellules présentent des atypies cytonucléaires légères, avec des noyaux de petite taille entourés d'une membrane nucléaire fine régulière. Les mitoses sont rares localisées essentiellement au niveau basale.

L'évolution est marquée par des récides mais avec une fréquence moins élevée que les carcinomes urothéliales papillaires de bas et de haut grade.

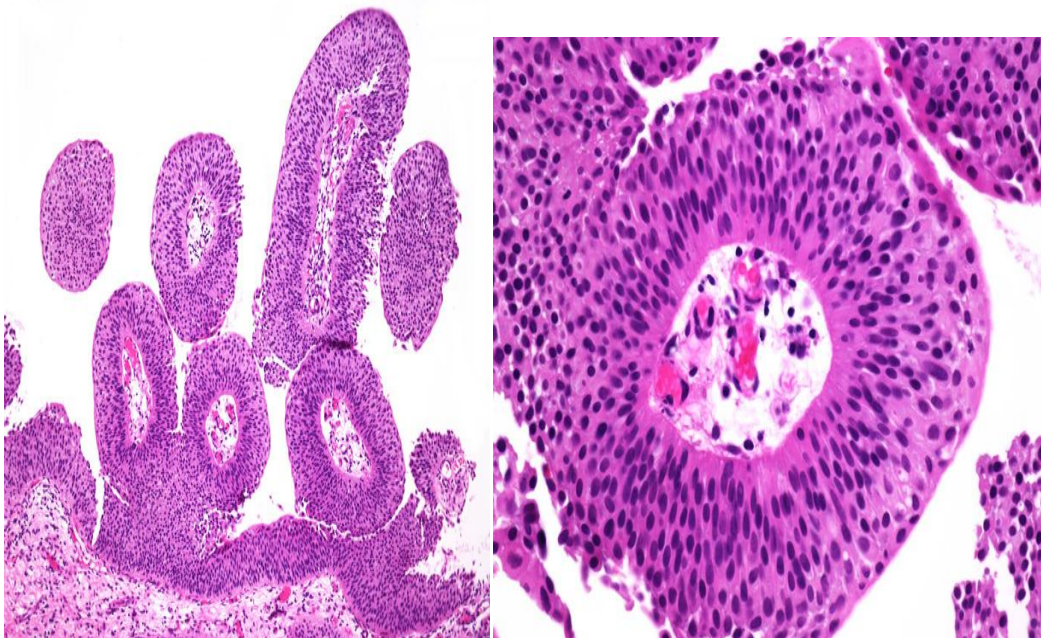


Image 12 : Néoplasies urothéliale papillaire de faible potentiel de malin (PUNLMP)

(g) Papillome urothélial (22, 23, 24)

C'est une lésion très rare, représente 1 à 4% des tumeurs vésicales. Elle survient chez les adultes de plus de 50 ans. Macroscopiquement, c'est une lésion de petite taille (<2 cm), unique ou sous forme de papillomatose diffuse, localisée essentiellement au niveau de la paroi postérieure et latérale

Il s'agit d'une prolifération exophytique revêtue par un épithélium urothélial régulier ressemblant à un épithélium normal, avec une base d'implantation sessile, munie d'un axe fibro-vasculaire. Absence d'anomalie cyto-architecturale, ou d'atypies cytonucléaires.

L'évolution est bénigne, sans récurrence ou progression.

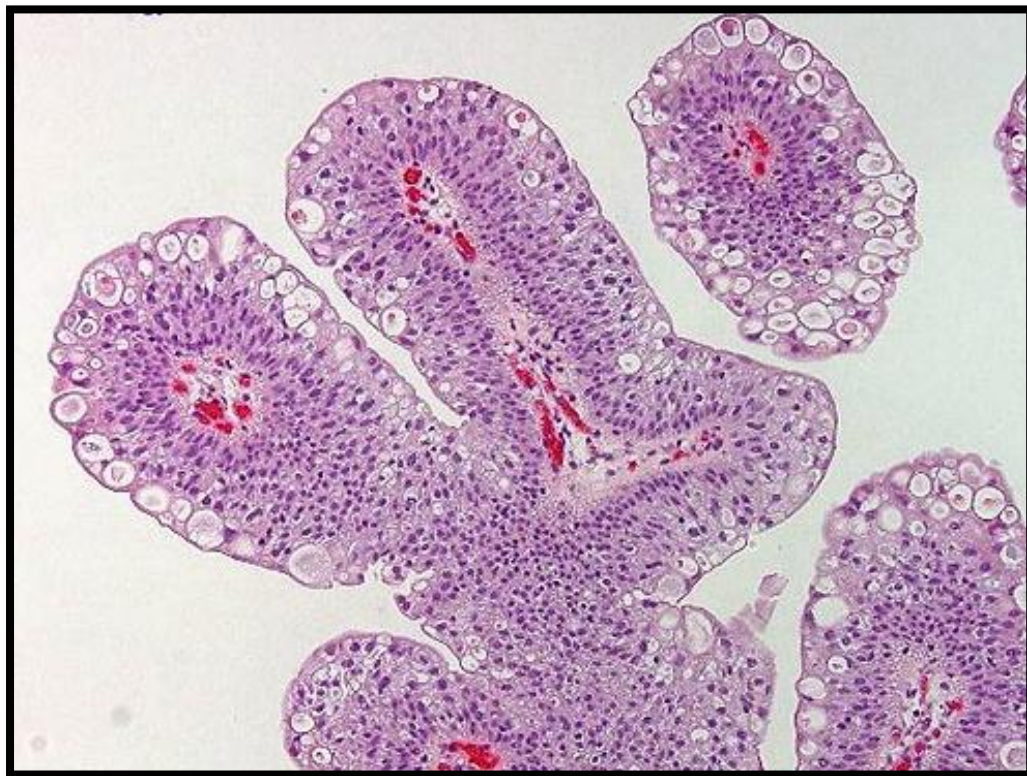


Image 13 : Papillome urothélial

(h) Papillome urothélial inversé (25, 26, 27)

C'est une tumeur urothéliale bénigne ayant un caractère inversé, représente moins de 1 % de l'ensemble des néoplasies urothéliales de la vessie. Elle survient chez les adultes de plus de 50ans et elle est localisée essentiellement au niveau cervico-trigonale.

Macroscopiquement, c'est une lésion polypoïde, sessile à surface lisse.

Microscopiquement, elle se présente sous forme de cordons endophytiques pseudoinfiltratifs revêtus par un urothélium normal s'invaginant dans le chorion, circonscrits par une membrane basale régulière et elle est strictement limitée au chorion.

L'évolution est bénigne.

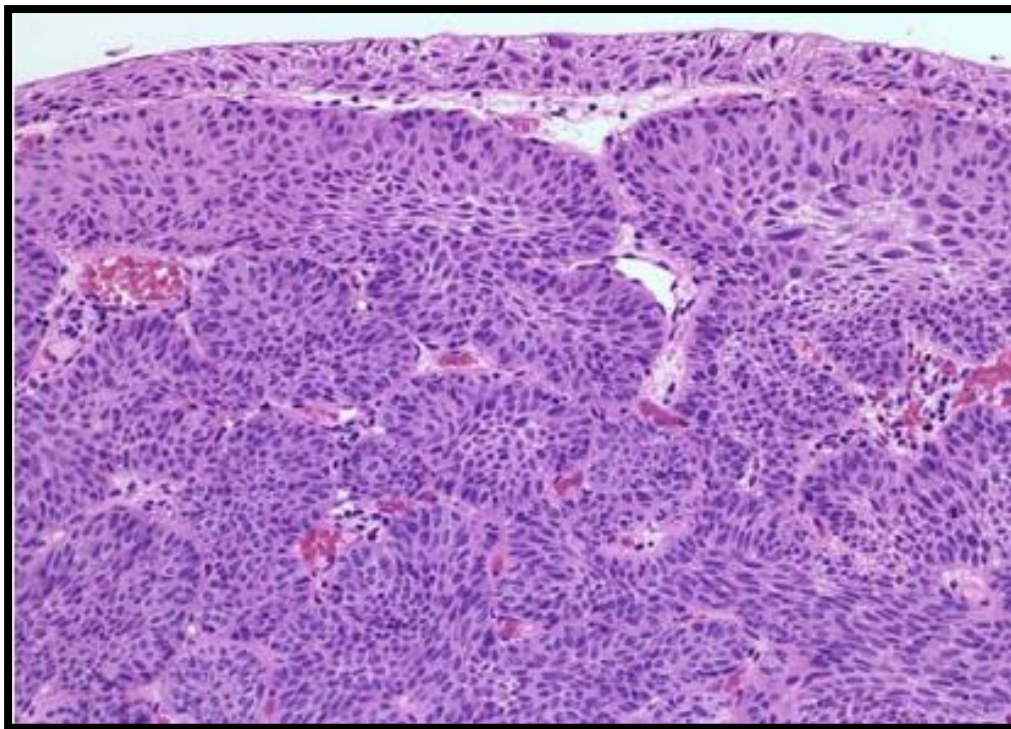


Image 14 : papillome inversé

2-Carcinome urothélial infiltrant (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39)

Le carcinome urothélial infiltrant se définit sur le plan histologique par une invasion de la membrane basale (image 15).

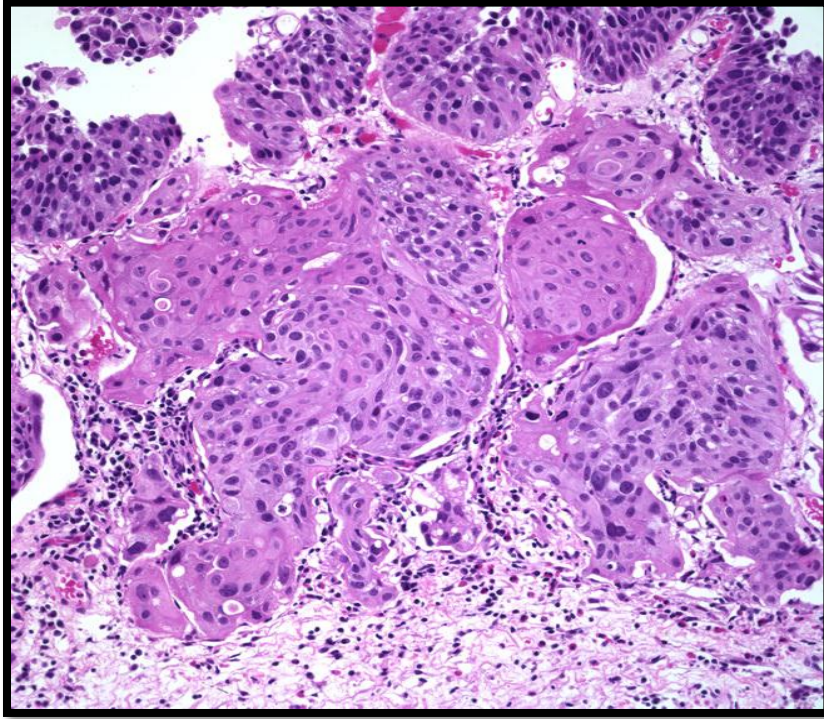


Image 15 : franchissement de la membrane basale par les cellules tumorales

C'est une lésion qui se manifeste cliniquement par une hématurie, des infections urinaires ou des obstructions des voies urinaires.

Macroscopiquement, il se présente sous forme d'une lésion exophytique, végétante, friable ou ulcérobourgeonnante avec présence de nécrose (image 16).

A l'étude histologique, c'est une prolifération caractérisée par sa diversité morphologique. L'architecture peut être papillaire, trabéculaire, lobulaire ou massive (image 17).

Les cellules tumorales sont dotées de noyaux augmentés de taille, hyperchromatiques, pléomorphes, de contours irréguliers, anguleux, entourés de cytoplasmes abondants amphophiles avec présence de nombreuses mitoses (image 18).

Le stroma tumoral peut être desmoplastique, fibreux ou inflammatoire avec présence le plus souvent des foyers d'hémorragie et de nécrose (**image 19**).

On peut noter parfois la présence de quelques types de différenciation associés au carcinome urothélial infiltrant, comme la différenciation malphienne (**image 20**) qui est associé à une mauvaise réponse à la chimiothérapie. La différenciation glandulaire (**image 21**) est définie par la présence de structures glandulaires au sein de la tumeur. L'architecture peut être de type entérique ressemblant aux adénocarcinomes colorectaux, ou mucineux avec ou sans cellules en bague à chaton. Sur le plan immunohistochimique l'architecture entérique exprime le CDx2, la CK20 mais elle exprime également les marqueurs urothéliaux comme la GATA3 et la P63. Dans de très rares cas, on peut noter la présence d'une différenciation trophoblastique (**image 22**), caractérisée par de grandes cellules géantes ressemblant à des cellules syncysiotrophoblastiques retrouvés dans un choriocarcinome.

La présence de carcinome in situ est très fréquente au niveau de la muqueuse adjacente.

Elle faut préciser le grade comme les lésions papillaires : Bas Grade/Haut Grade, ainsi que la profondeur d'invasion selon la classification TNM (8^{ème} édition 2017).

Il est nécessaire de signaler, sur matériel de résection, la présence ou non de la couche musculuse.

Ne pas confondre musculaire muqueuse et musculuse : la musculuse est faite d'épais trousseaux, musculaires lisses ; la musculaire muqueuse est constituée de fibres grêles, discontinues souvent en relation avec des vaisseaux volumineux et nombreux.

La présence de tissu adipeux sur résection ne signifie pas que l'on est dans l'adventice car il peut en exister dans la lamina propria.

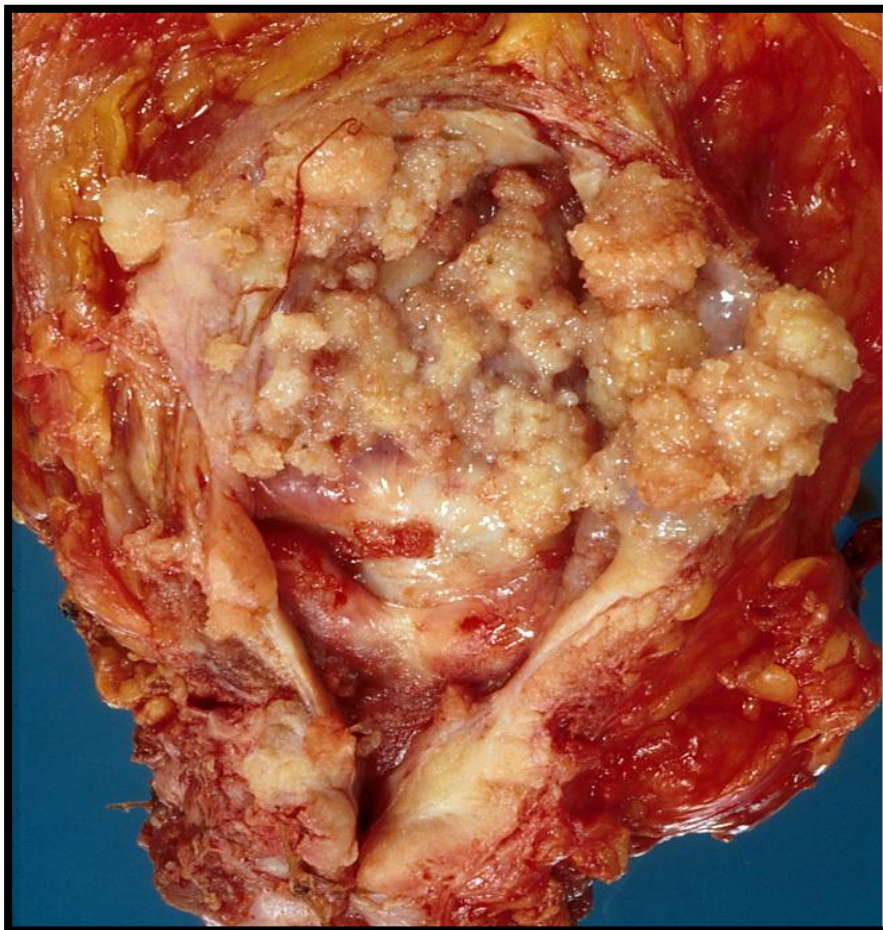


Image 16 : aspect macroscopique d'un carcinome urothélial infiltrant

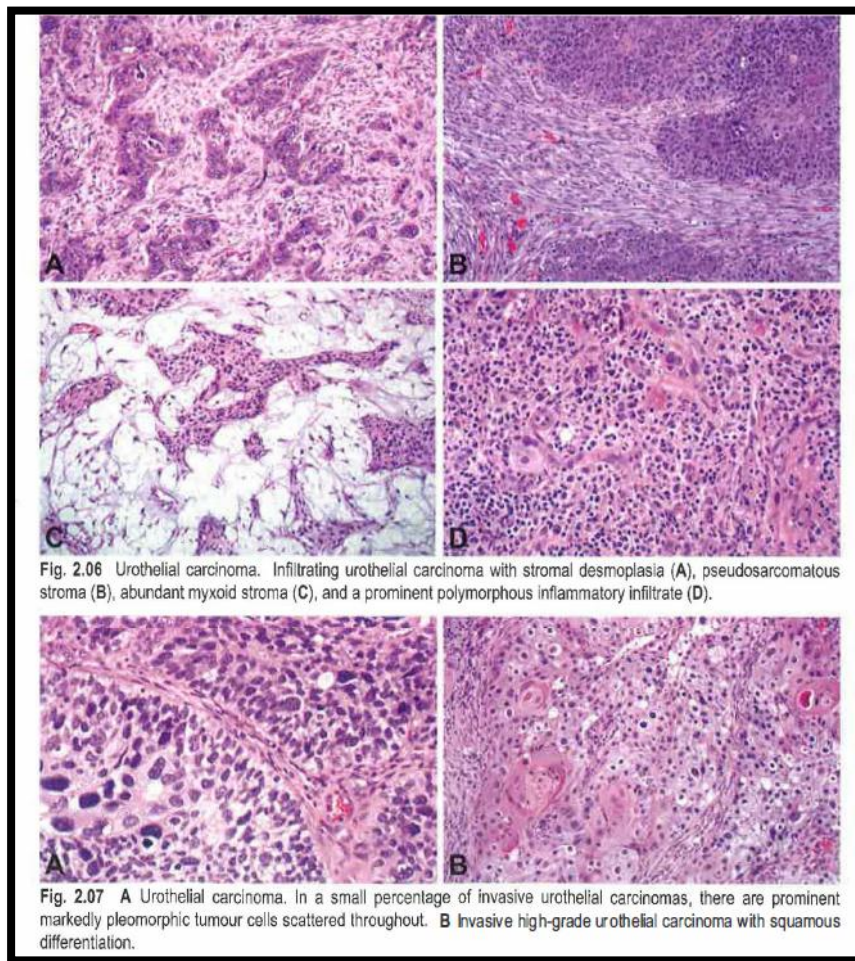


Image 17 : aspects morphologiques d'un carcinome urothélial infiltrant

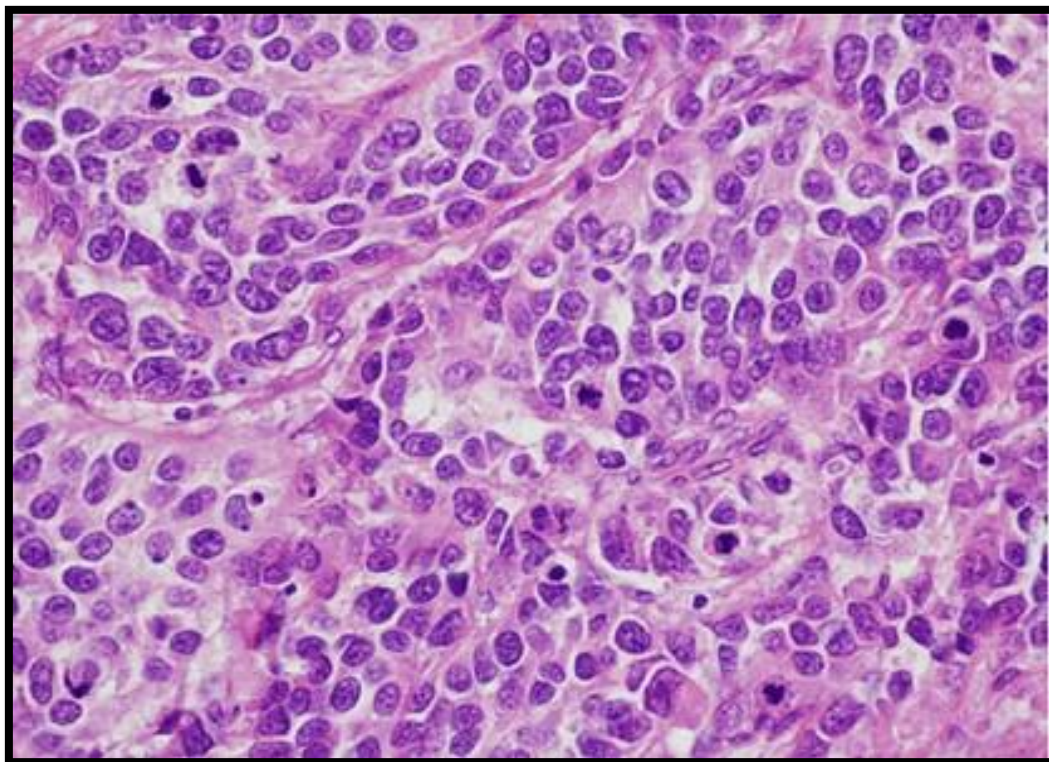


Image 18 : aspect cytologique des cellules tumorales

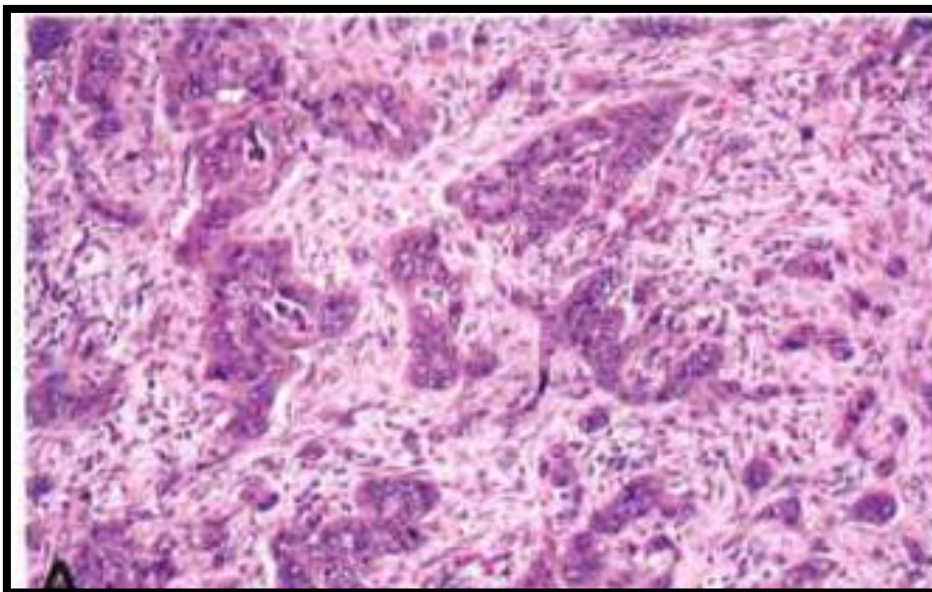


Image 19 : Carcinome urothélial infiltrant avec un stroma desmoplastique

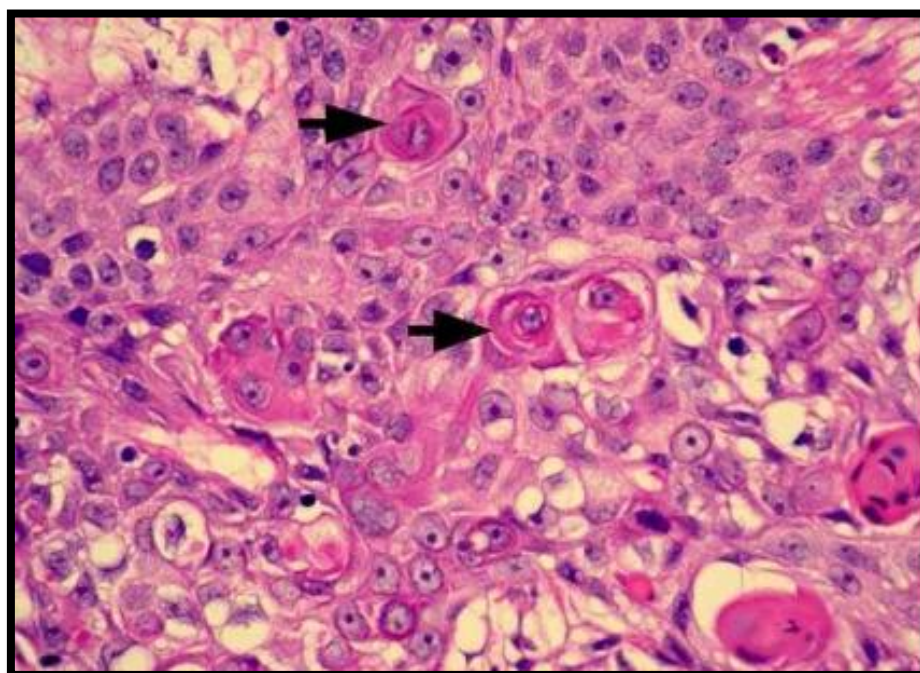


Image 20 : Carcinome urothélial infiltrant avec différenciation malpighienne

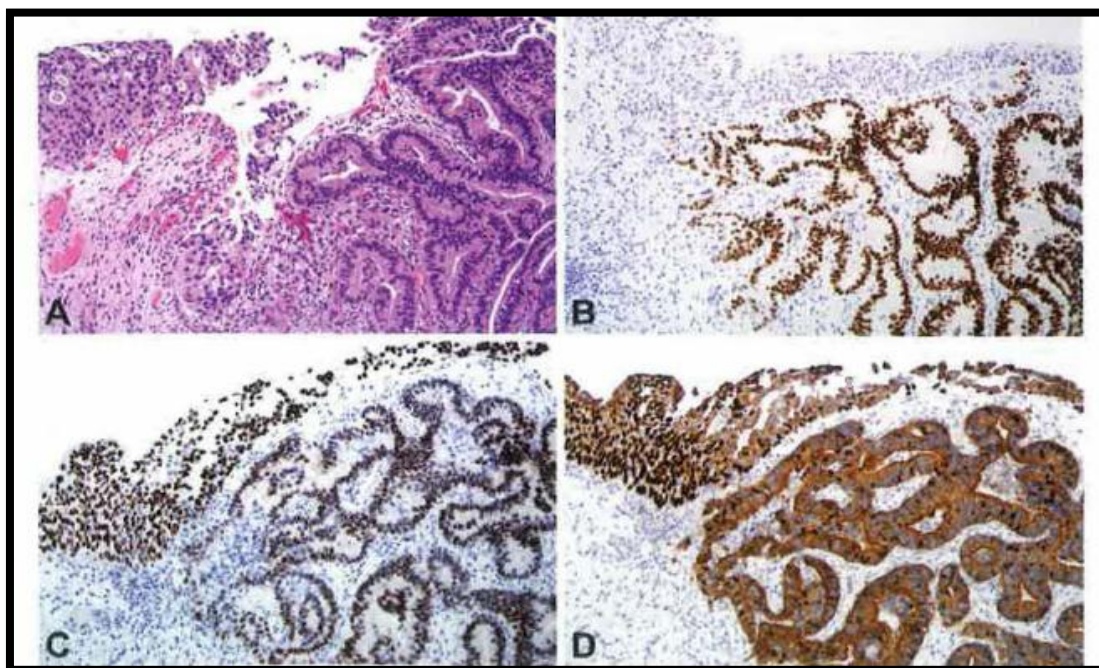


Image 21 : Carcinome urothélial infiltrant avec différenciation glandulaire

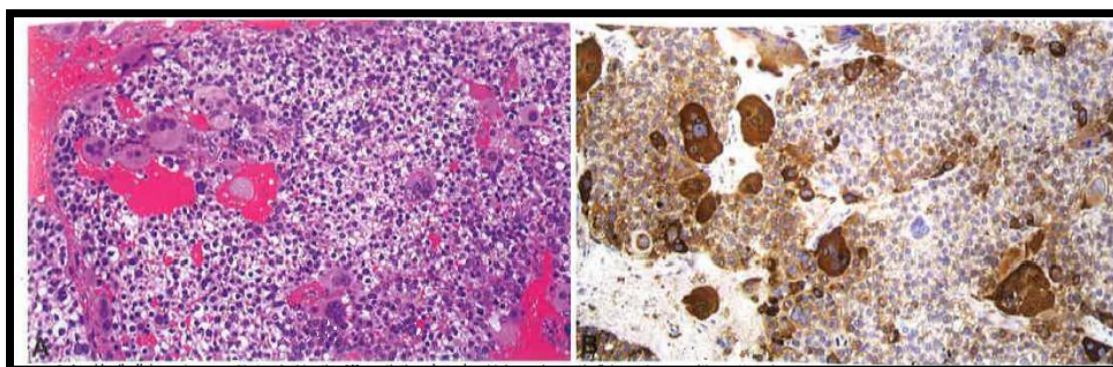


Image 22 : Carcinome urothélial infiltrant avec différenciation trophoblastique

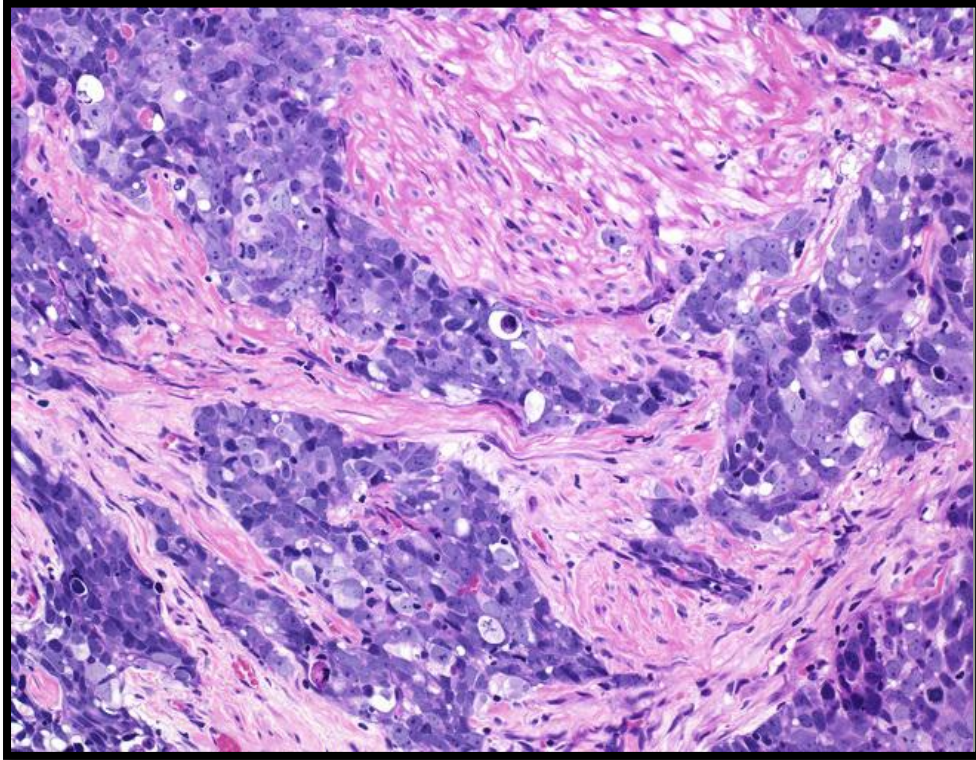


Image 23: Carcinome urothélial de haut grade avec invasion de la musculuse

➤ Variantes histologiques

Pour les variantes morphologiques du carcinome Urothélial infiltrant, on distingue plusieurs sous type en fonction de l'aspect architectural et cytologique.

Ces variantes morphologiques sont estimées à environ 10% à 25% des carcinomes urothéliaux invasifs et elles peuvent être isolées ou associées au carcinome urothélial conventionnel.

Ces variantes sont à connaitre et à distinguer d'un carcinome urothélial infiltrant classique pour 3 raisons :

- soit parce qu'elles sont caractérisées par une architecture bénigne trompeuse.
- soit parce qu'elles ressemblent à des tumeurs d'autres localisations.
- ou parce qu'elles ont des implications thérapeutiques et pronostiques importantes.

a-Carcinome urothélial microkystique (40)

Le carcinome urothélial microkystique fait parti des lésions malignes infiltrantes dont l'aspect morphologique est bénin.

L'architecture est caractérisée par la présence de microkystes, macrokystes ou des tubes. Ces structures sont bordées par une seule assise de cellules cylindrique. Ces cellules présentent des atypies minimales à modérées.

La stroma réaction tumorale peut être absente ce qui rend le diagnostic encore plus difficile. Mais faut toujours chercher une infiltration du muscle en profondeur.

La présence d'un carcinome urothélial classique de haut grade peut être observée dans 40% des cas.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la CK7, CK20, MUC5, MUC1, p63 et la GATA3.

Le Ki67, et la p53 sont exprimés de façon intense et diffuse.

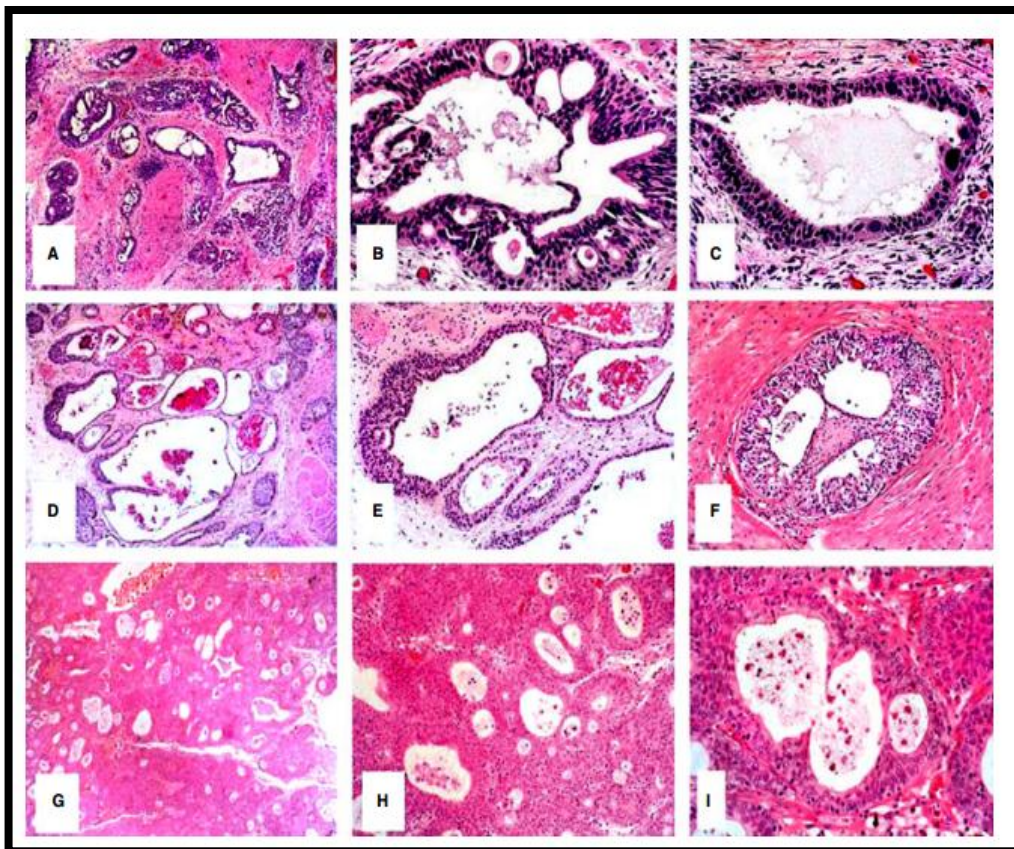


Image 24 : carcinome urothélial microkystique

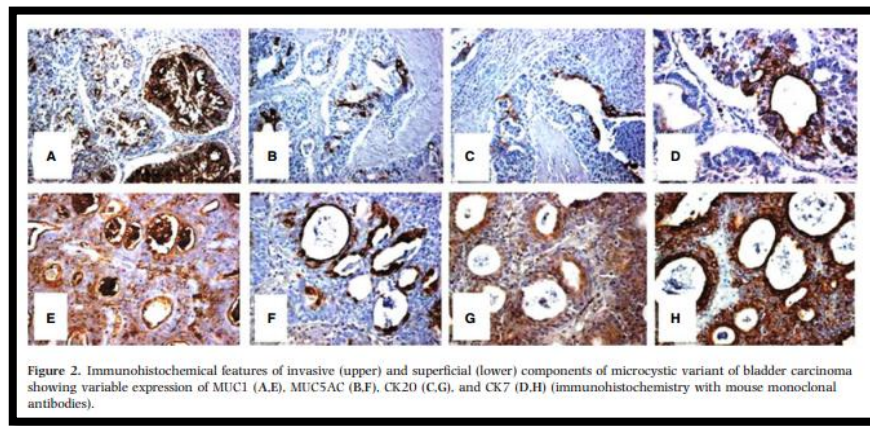


Image 25 : le profil immunohistochimique du carcinome urothélial microkystique

b-Carcinome urothélial infiltrant « en nids » (41)

- C'est une variante très rare et de très mauvais pronostic.
- Caractérisée sur le plan histologique par la présence de nids de cellules tumorales avec peu d'atypies, ressemblant à des îlots de Von Brunn, mais avec invasion des plans profonds.
- L'aspect est d'autant plus trompeur que l'urothélium en surface reste souvent plan, sans végétation papillaire et sans signe cytologique de malignité. Lorsqu'il existe une composante papillaire, elle est presque toujours de bas grade.
- Le seul critère de malignité dans cette variante est son caractère invasif avec envahissement du muscle.

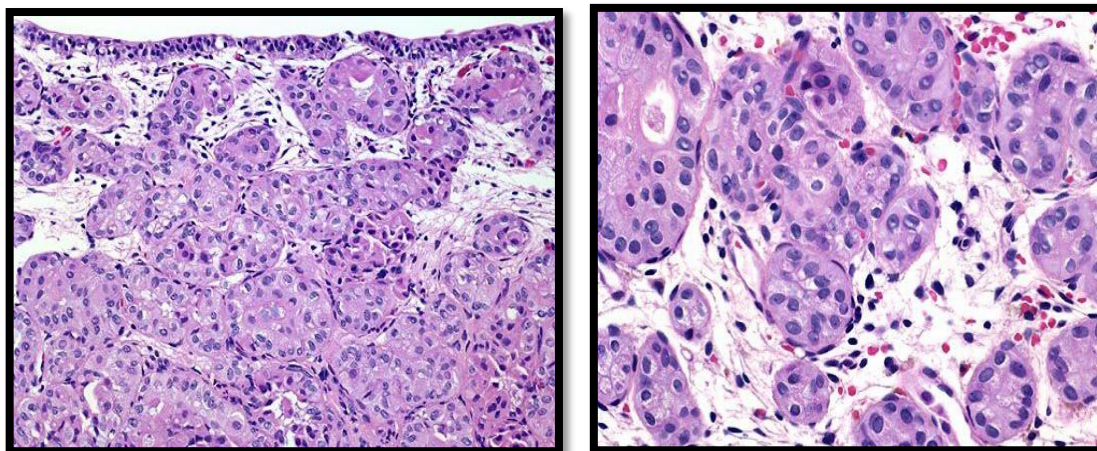


Image 26: carcinome urothélial en nids avec invasion du chorion

c-Carcinome urothélial micropapillaire (42)

- Il s'agit d'une variante rare, associée à un mauvais pronostic avec un caractère très infiltrant et agressif.
- Mauvais pronostic: Haut grade et de stade avancé+++
- Sur le plan histologique, elle ressemble au carcinome micropapillaire séreux de l'ovaire. Il s'agit d'une prolifération micropapillaire faite de petits îlots entourés par des espaces clairs. Les cellules sont monomorphes de petite taille à polarité inversée. Les mitoses sont variables.
- Les embolies vasculaires sont fréquentes.
- L'étude immunohistochimique permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres origines avec les anticorps anti-uroplakine, CK20, TTF-1, RE, WT-1, PAX8, mammaglobine et GATA3.

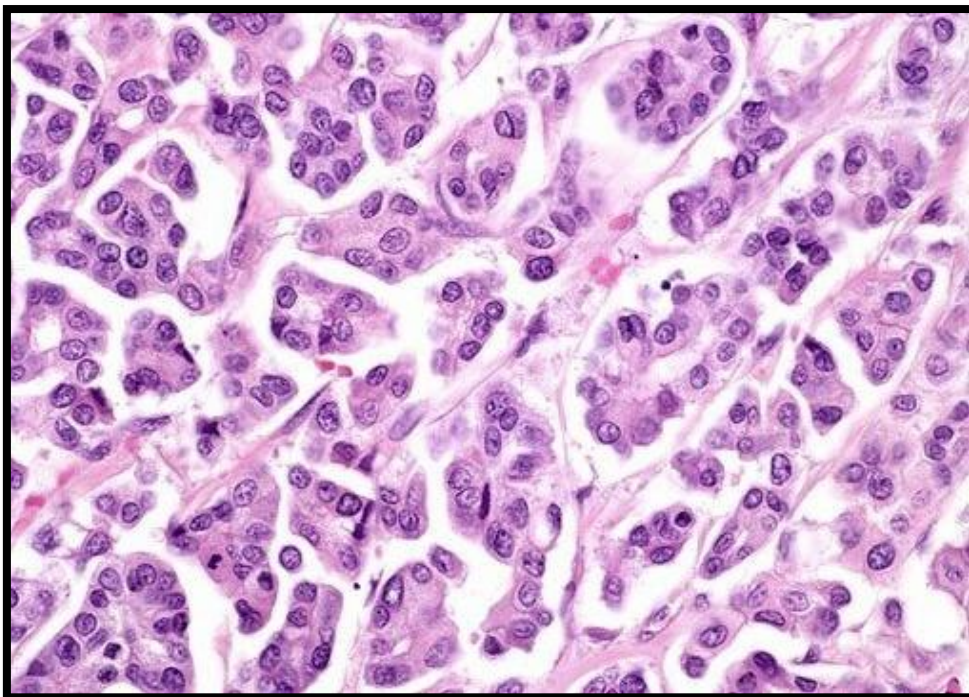


Image 27: Carcinome urothélial de haut grade de type micropapillaire

d-Carcinome urothélial sarcomatoïde (43)

- Ce terme est réservé à des carcinomes biphasiques montrant une composante épithéliale et une composante mésenchymateuse plus ou moins différenciée, provenant d'un clone commun, parfois après une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- C'est une tumeur de sujets âgés, avec hématurie et aspect polypoïde à la cystoscopie.
- La composante mésenchymateuse est formée de cellules fusiformes avec des composants hétérologues, le plus souvent ostéosarcome puis chondrosarcome, rhabdomyosarcome, leiomyosarcome...
- La composante épithéliale est CK+, la composante mésenchymateuse vimentine +
- C'est une tumeur très métastatique, de mauvais pronostic.

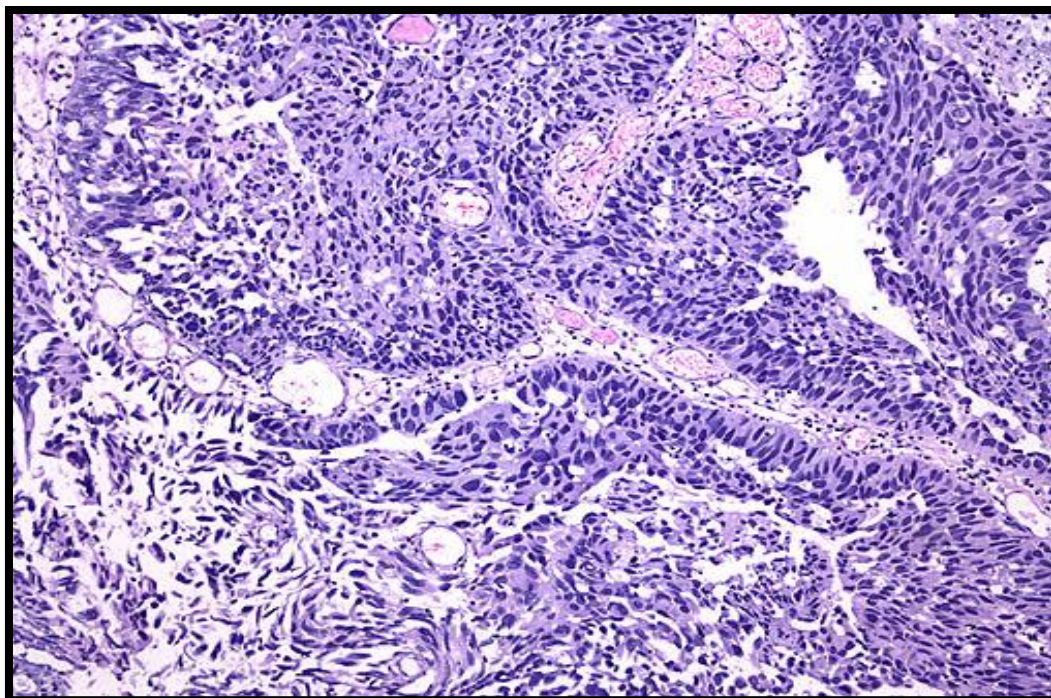


Image 28: Carcinome urothélial à forme sarcomatoïde

e-Carcinome urothélial à stroma lymphoïde (44)

- Il s'agit d'un carcinome «lympho-épithélial-like», ressemble à l'UCNT du nasopharynx.
- C'est une variante **rare**, représente moins de 1% des carcinomes de la vessie.
- Sur le plan morphologique, il est caractérisé par une architecture en massifs, les cellules sont augmentées de taille, au noyau rond à chromatine vésiculeuse et nucléolé avec des mitoses nombreuses. Le cytoplasme est abondant éosinophile.
- -Le fond est riche en cellules inflammatoires.
- -Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la CK.
- -Sa survie est meilleure par rapport au carcinome urothéliale pur.
- -Le diagnostic différentiel se fait avec un lymphome ou un carcinome épidermoïde peu différencié.

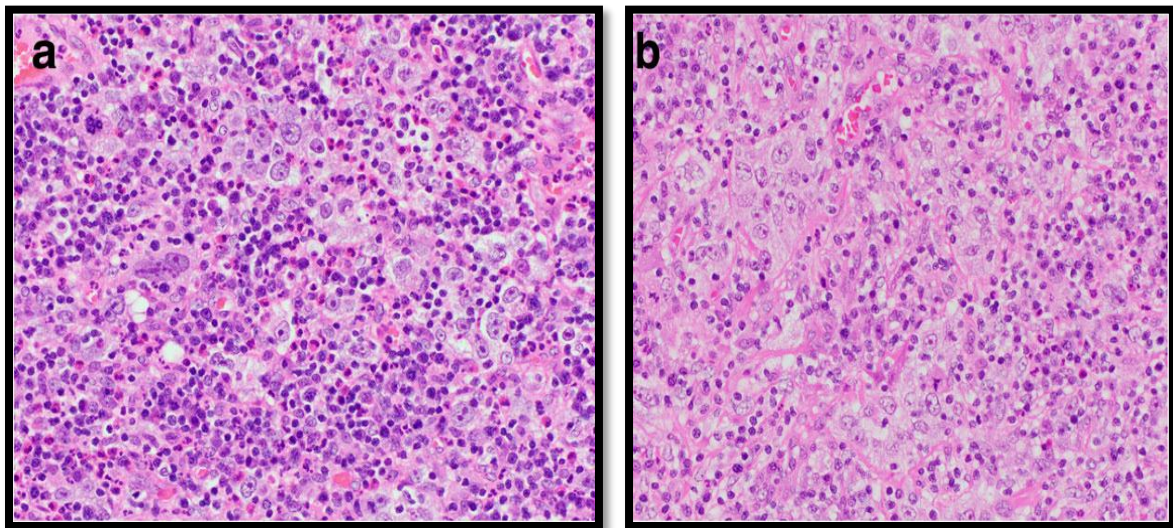


Image 29: carcinome urothélial à stroma lymphoïde

f-Carcinome urothélial plasmocytoïde/ à cellules en bague à chaton (45)

- C'est une variante qui représente 1% à 4.9% des carcinomes urothéliaux de la vessie caractérisée par la présence des cellules tumorales ressemblent à des plasmocytes dans un stroma myxoïde. On peut parfois voir des cellules en « bague à chaton ».
- Les cellules tumorales ne sont pas positives pour les marqueurs plasmocytaires ou lymphocytaires, mais sont CK+, CK7+, CK20+, P63+ et Uroplakine+.
- Le diagnostic différentiel se fait avec un plasmocytome ou une métastase d'un carcinome mammaire infiltrant.

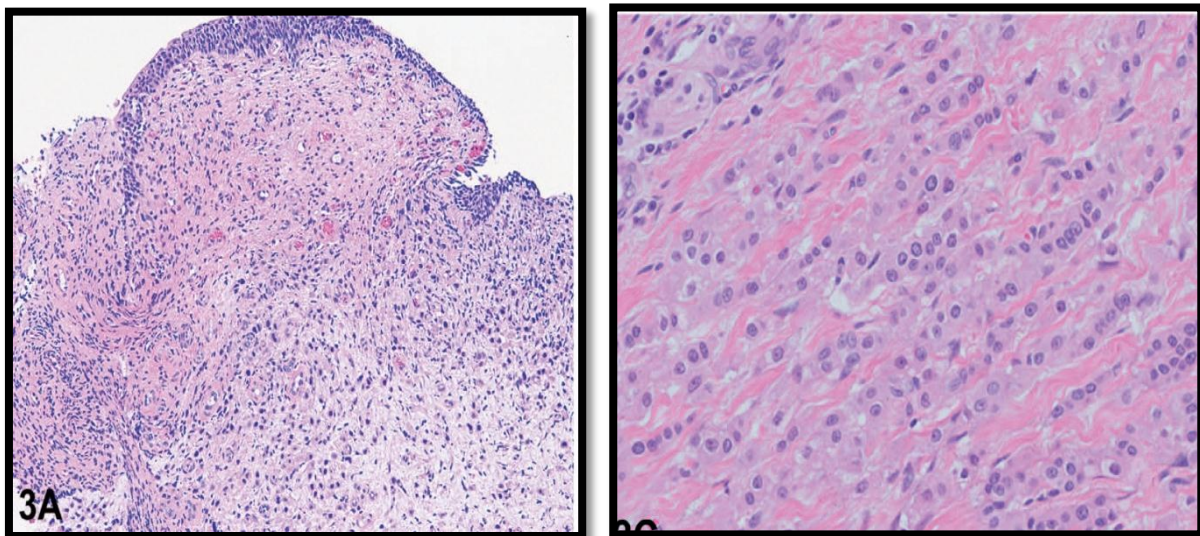


Image 30: Carcinome urothélial plasmocytoïde

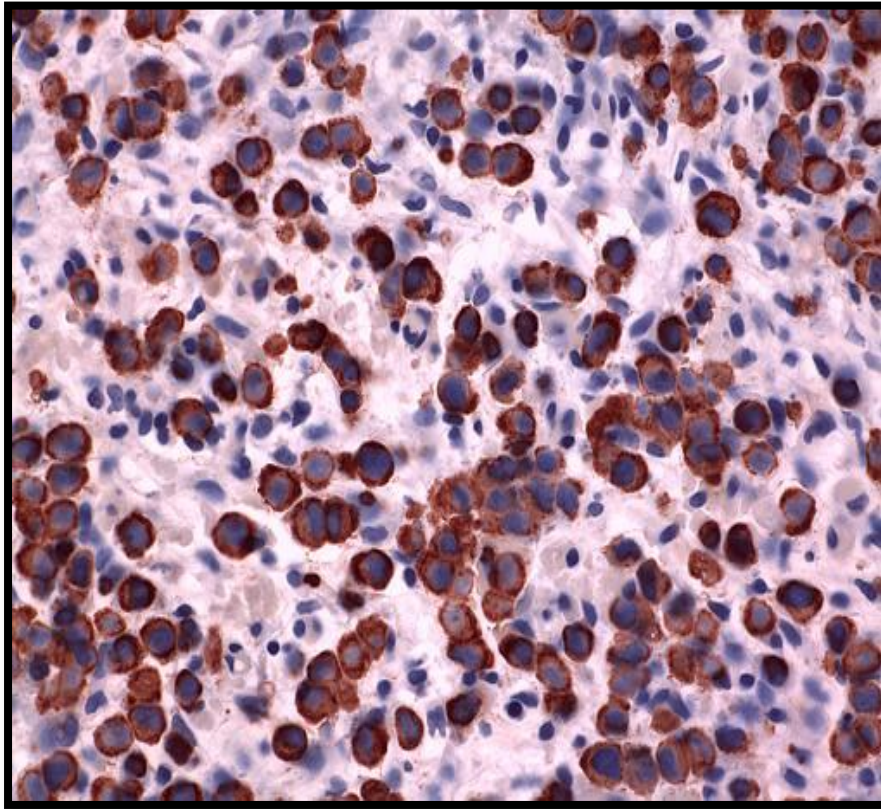


Image 31: Carcinome urothélial à forme plasmacytoïde exprimant la cytokératine (AE1 /AE3)

B-Tmeurs non urothéliales

1-Tumeurs malpighiennes

- Carcinome épidermoïde
- Carcinome verruqueux
- Papillome épidermoïde

2-Tumeurs glandulaires

- Adénocarcinome
- Adénome vilieux

3– Tumeurs neuroendocrines

- Carcinome neuroendocrine à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées
- Paragangliome

4–Autres tumeurs non urothéliales rares

- Tumeurs mélanocytaires et hématopoïétiques: souvent secondaires
- Tumeurs mésenchymateuses.

MATERIEL ET METHODES

I–Matériels

A–Selection des cas

Il a été inclus dans cette étude, 82 patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant (T1 et plus) de la vessie diagnostiqué au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU HASSAN II de FES. Au cours de la période d'étude, toutes les données cliniques, paracliniques et évolutives ont été recueillies à partir de la base d'exploitation de données HOSIX et du dossier médical des patients.

B–Critères d'inclusion

Toutes les tumeurs urothéliales infiltrantes (T1 et plus) de la vessie avec disponibilité d'un bloc de paraffine comportant assez de matériel pour une étude immunohistochimique.

Nous avons ainsi retenu 82 cas.

C–Critères d'exclusion

Cas de carcinomes urothéliaux de la vessie classés pTa.

II–Méthode

A–Lecture histologique

Les prélèvements ont été fixés au formol à 10 %.

A partir de blocs de paraffine, des coupes de 5 µm ont été faites, suivies d'une coloration à l'hématoxyline éosine safran (HES).

Une lecture histologique des cas a été réalisée au microscope optique en précisant :

- ✓ Le type histologique : carcinome urothélial.

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

- ✓ L'index mitotique.
- ✓ Le degré d'atypie.
- ✓ Nécrose (en précisant le pourcentage des zones nécrosées).
- ✓ Emboles vasculaires.
- ✓ Grade en fonction de la classification de l'OMS 1973 et 2004 (figure 4).

OMS 1973	OMS 2004
----------	----------

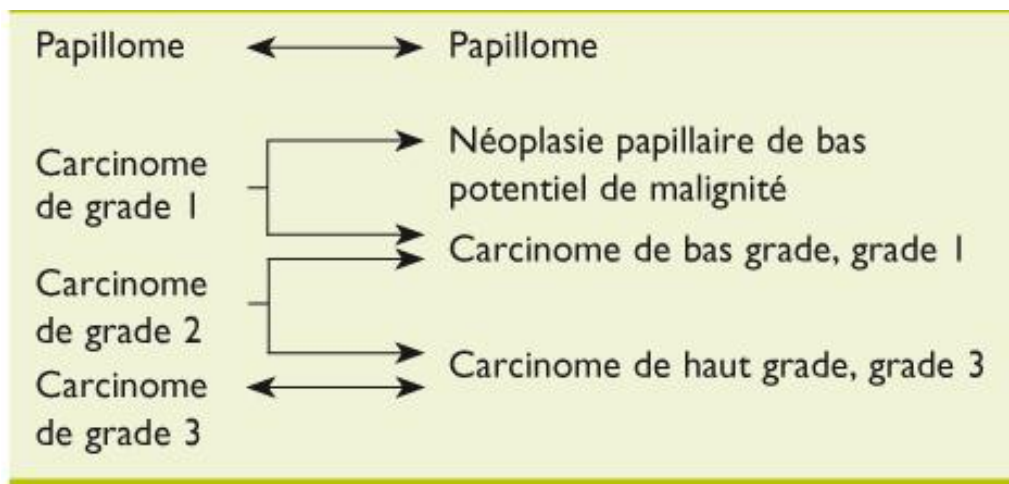


Figure 3 : *grade histologique en fonction de la classification OMS*

- ✓ Degré d'invasion selon la 8^{ème} édition 2017 de la classificationTNM (figure 5).

T	Tumeur primitive
T0	Absence de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire superficiel (respectant la membrane basale)
Cis	Carcinome in situ (plan, respectant la membrane basale)
T1	Carcinome envahissant le chorion sous-muqueux
T2	Carcinome envahissant le muscle
T2a	Carcinome envahissant la partie superficielle du détrusor (moitié interne)
T2b	Carcinome envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Carcinome envahissant la graisse périvésicale
T3a	Envahissement microscopique
T3b	Envahissement macroscopique
T4	Carcinome envahissant une structure périvésicale
T4a	Prostate, utérus ou vagin
T4b	Paroi abdominale ou pelvienne
N	Ganglions régionaux
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Ganglion unique < 2 cm
N2	Ganglion unique de 2 à 5 cm ou ganglions multiples, tous < 5 cm
N3	Ganglion(s) > 5 cm
M	Métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

Figure 4 : classification TNM 2017 (AJCC 8^{ème} édition)

B-Etude immunohistochimique

Une étude immunohistochimique a été faite selon une technique automatisée (Automate Ventana Benchmark ULTRA), dans 49 cas, en utilisant un panel d'anticorps : CK5/6, CD44, CK20, P53, Ki67.

Une étude immunohistochimique a été faite selon une technique manuelle dans 33 cas, en utilisant un panel d'anticorps : CK5/6, CD44, CK20, P53, Ki67 et HER2.

Tableau 2 : anticorps utilisés dans notre étude

anticorps	type	clone	marquage
CK5/6	monoclonal (souris)	D5 / 16B4 (G00157)	Cytoplasmique
CD44	monoclonal (souris)	DF1485	Cytoplasmique
CK20	monoclonal (souris)	Ks10.8	Cytoplasmique
P53	monoclonal (souris)	DO7	nucléaire
Ki67	monoclonal (souris)	Mib 1	nucléaire
Her2	monoclonal (souris)	C-erbB2	membranaire

→Analyse des immunomarqueurs phénotypiques

En se basant sur les résultats de l'étude immunohistochimique et sur la revue de la littérature et notamment l'étude de Chaoi et Col [46], nous avons définis 4 phénotypes moléculaires:

- Phénotype basal : positivité des immunomarquages avec les anticorps anti-CK5/6 et/ou anti-CD44, absence de marquage avec l'anticorp anti-CK20.
- Phénotype luminal : positivité des immunomarquages avec l'anticorps anti-CK20, absence de marquage avec les anticorps anti-CK5/6 et anti-CD44.
- Phénotype inclassé (triple négatif : absence de marquage avec chacun des anticorps suivants : anti-CK5/6, anti-CD44, anti-CK20) et (**triple positif** : toute autre combinaison de marquage associant la positivité d'au moins l'un des deux anticorps traduisant un phénotype basal (anti-CK5/6 et anti-CD44), associée à la positivité de l'anticorps traduisant un phénotype de type luminal (anti-CK20)).
- Phénotype P53 positif.

C-Recueil des données

Nous avons répertorié un certain nombre de données sur une fiche de saisie (fiche d'exploitation ci-dessous), à partir des dossiers des patients et de la base d'exploitation de donnée HOSIX.

Fiche d'exploitation

-Identité

- Référence du prélèvement anatomopathologique
- Age
- Sexe

-Données cliniques

- Motif de consultation
- OMS
- Première épisode ou récurrence ?

-Données radiologiques

- Localisation
- Aspect à la cystoscopie
- Taille
- Extension

-Données anatomopathologiques

- Type du prélèvement
- Type histologique
- L'index mitotique
- Degrés d'atypies
- Pourcentage de nécrose
- Emboles vasculaires
- Grade OMS
- Stade TNM
- Immunohistochimique : CK5/6
CK20
Ki67
- CD44
P53
Her2

D-Analyse statistique

- Les données statistiques ont été calculées en utilisant le logiciel SPSS version 20.
- Une analyse descriptive a été faite, les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage et les variables quantitatives sous forme de moyennes+/- écart type et de médianes.
- Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.
- Pour la comparaison de deux pourcentages ou plus, nous avons utilisés le test de khi-2.
- Pour la comparaison de deux moyennes, nous avons utilisés le test de student.

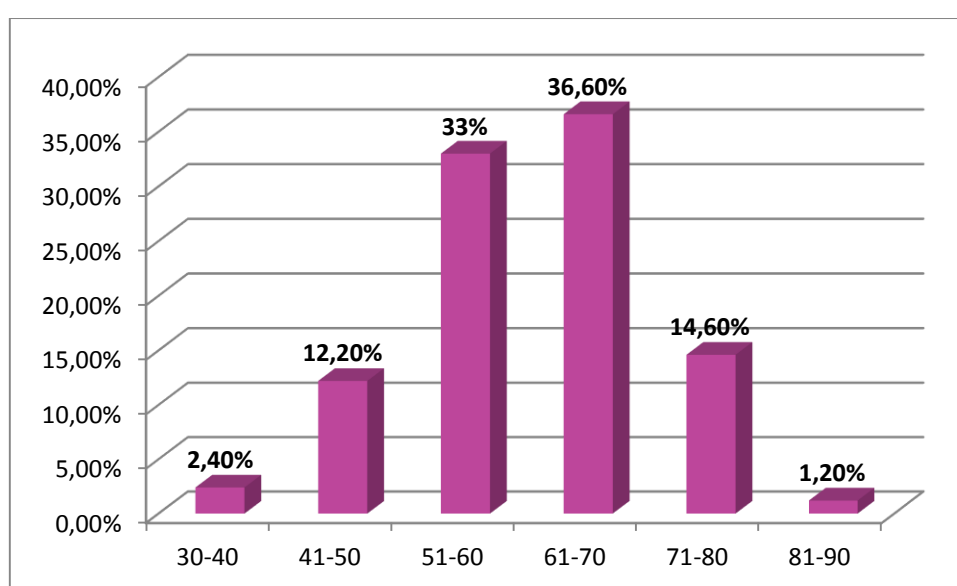
RESULTATS

I. Données épidémiologiques

A. Age :

Dans notre série, l'âge moyen était de 60,4 ans avec des extrêmes allant de 34 ans à 82 ans.

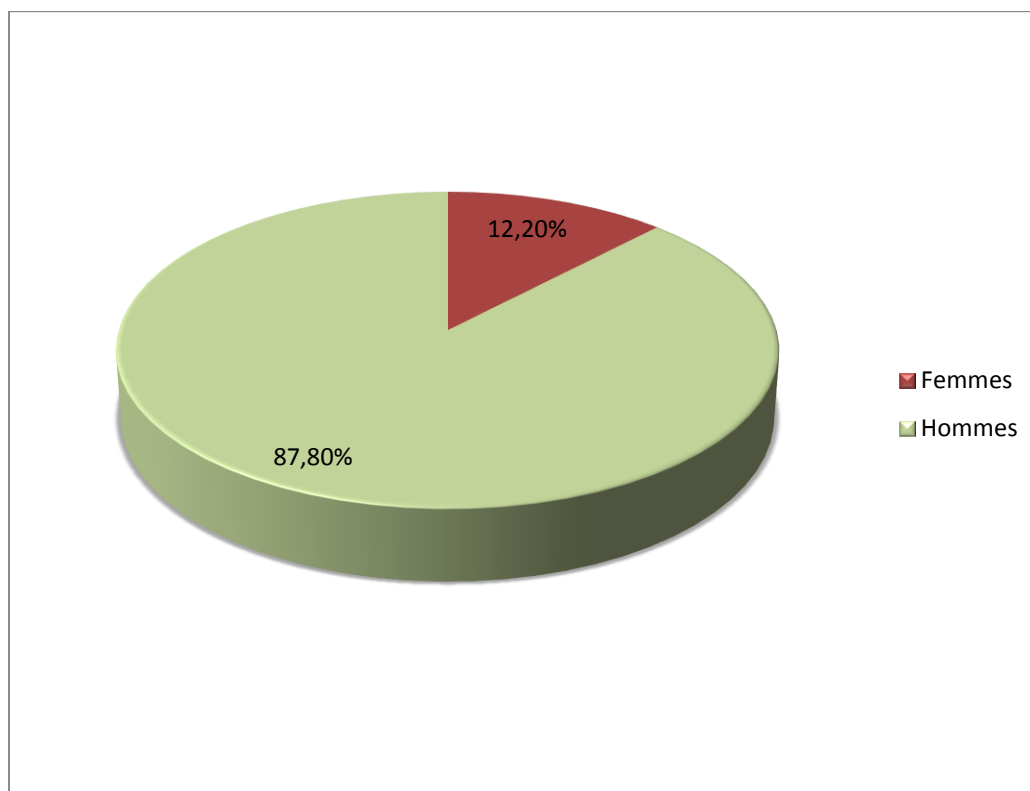
La tranche d'âge comprise entre 51 et 70 ans était la plus touchée et représentait 69,6 % des cas.



Graphique 1 : Répartition des malades selon les tranches d'âge

B. Sexe :

Dans notre étude, nous avons noté une nette prédominance masculine de 87,8 % hommes contre 12,2% femmes, avec un sexe ratio de H/F= 7,2.



Graphique 2: Répartition des cas selon le sexe

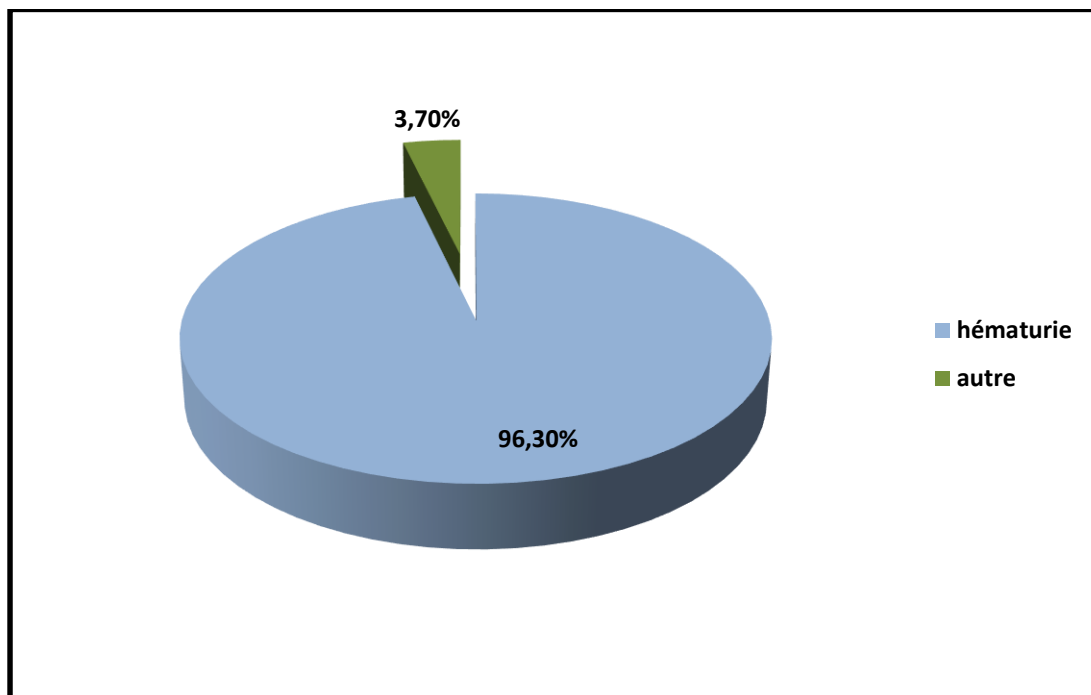
II. Données cliniques :

A-Signes fonctionnels :

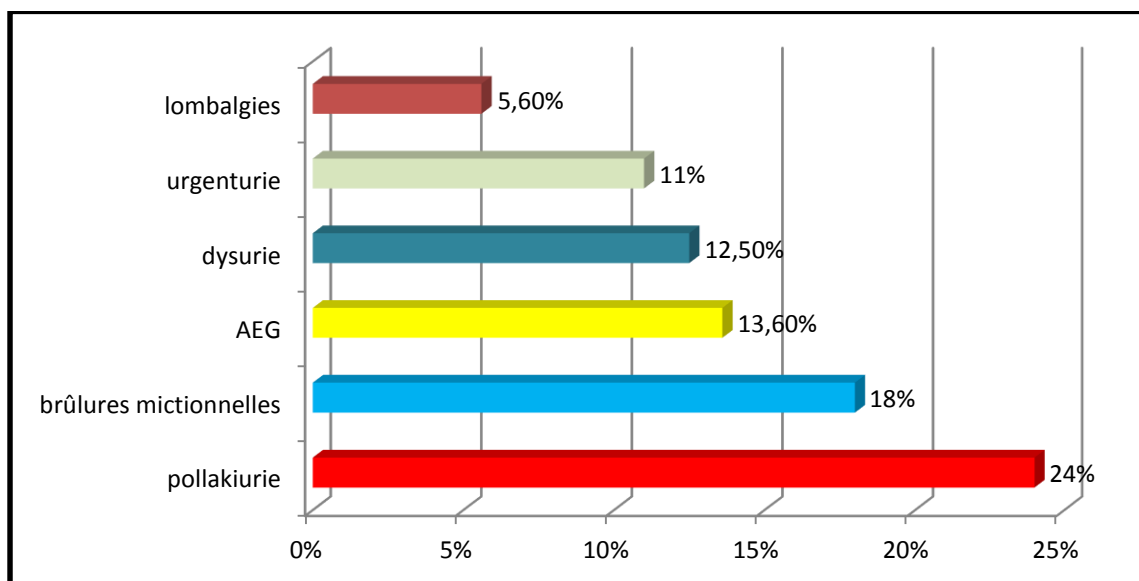
L'hématurie était le signe clinique le plus révélateur chez la quasi-totalité des patients; 79 patients soit 96,3% avait consulté pour une hématurie.

En plus de l'hématurie, d'autres signes cliniques ont été retrouvés, comme une pollakiurie chez 24% des cas, des brûlures mictionnelles chez 18% des cas, une altération de l'état général (AEG) chez 13,6% des cas, une dysurie dans 12,5% des cas, une urgenterie chez 11% des cas et des lombalgies dans 5,6% des cas.

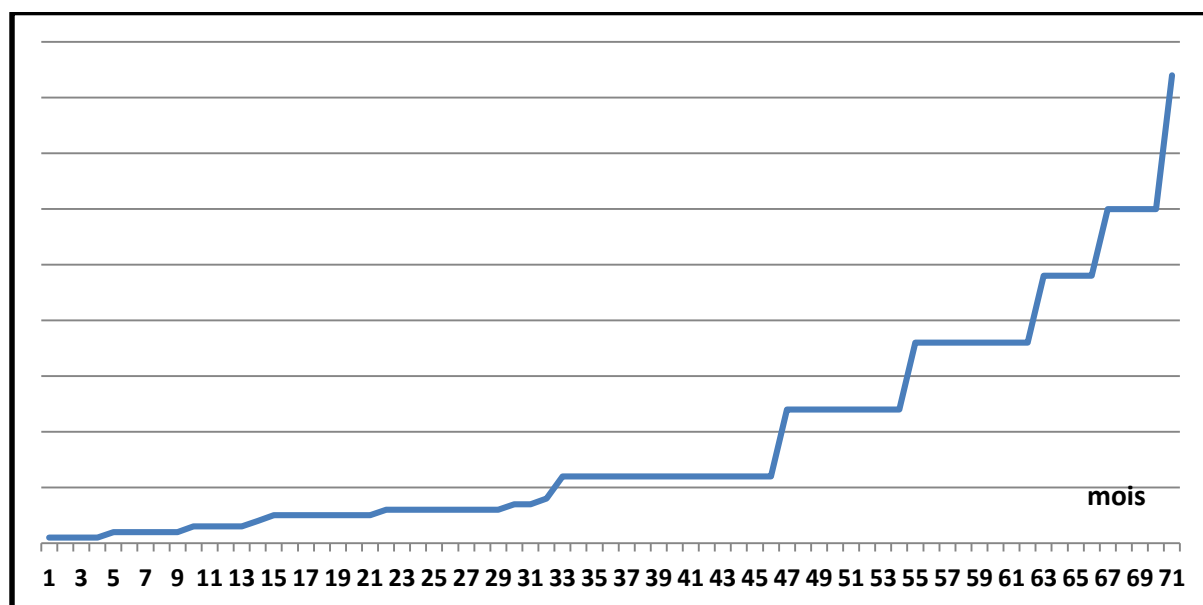
La durée d'évolution moyenne des symptômes est de 18 mois (1 mois-84 mois).



Graphique 3: Signes fonctionnels chez nos patients



Graphique 4: Autres signes fonctionnels observés chez nos patients



Graphique 5: Durée d'évolution des symptômes chez nos patients

III. Données paracliniques

A-Echographie :

L'échographie vésicale a été réalisée chez 73 malades, et avait objectivé un processus tumoral vésical chez tous les patients.

Pour les 9 autres patients, nous n'avons pas pu déterminer les résultats de leur échographie vu le manque de renseignements cliniques sur Hosix.

B-Cystoscopie avec résection trans-urétrale de la vessie (RTUV) :

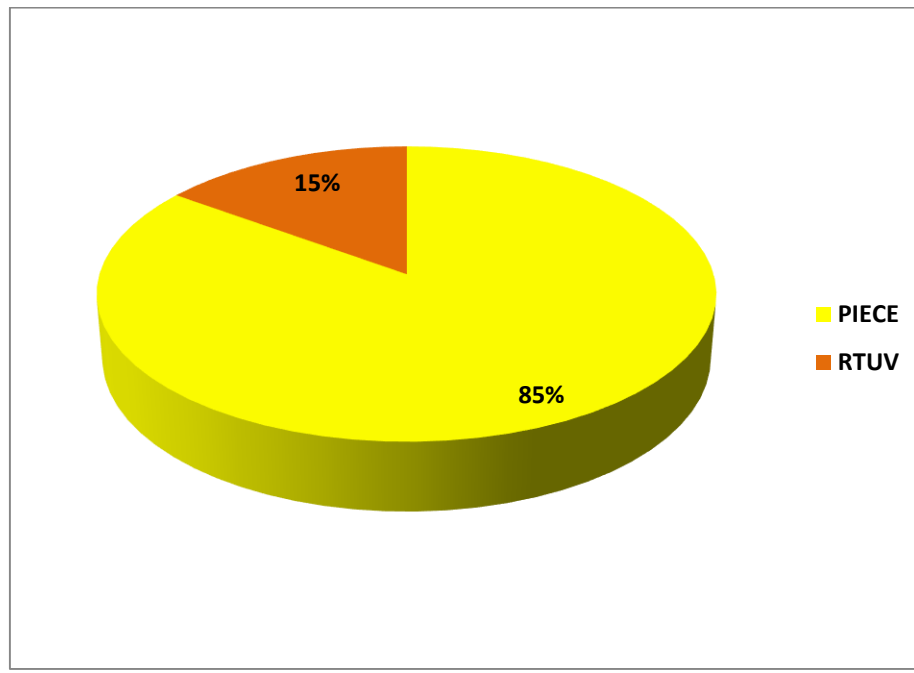
85% de nos patients avaient bénéficié d'une cystoscopie avec RTUV.

IV. Etude histologique :

- Tous nos patients étaient suivis pour un carcinome urothélial de la vessie.
- Les autres types histologiques ont été exclus de notre étude.

A-Type du prélèvement : résection/pièce opératoire :

- Une résection trans-urétrale (RTUV) de la vessie a été réalisée dans 85% des cas (soit 70 cas). Le diagnostic a été établi sur une pièce opératoire dans 15 % des cas (soit 12 cas).

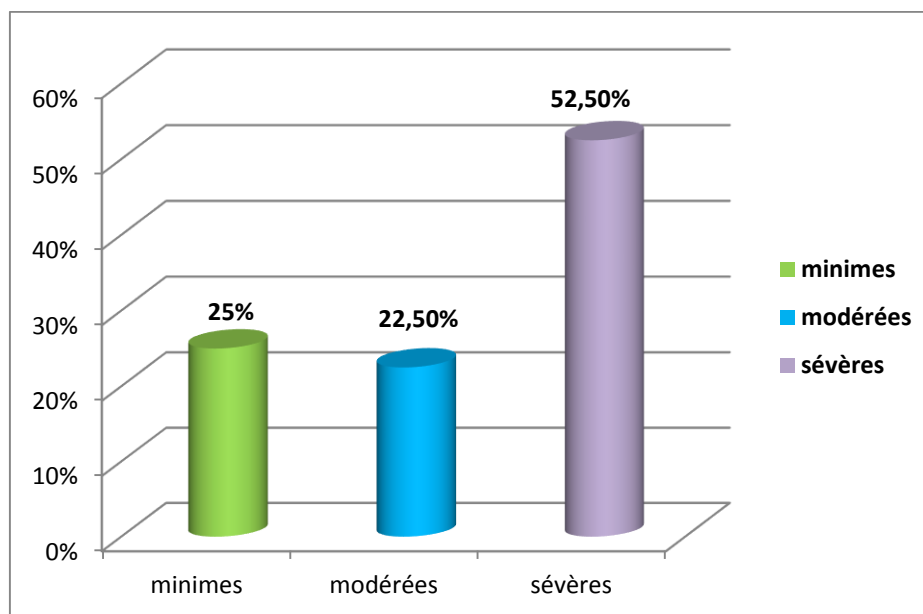


Graphique 6: Type du prélèvement examiné

- Il s'agit d'une première résection chez 62 % des cas et d'une récurrence chez 38% des cas.

B-Les atypies cytonucléaires

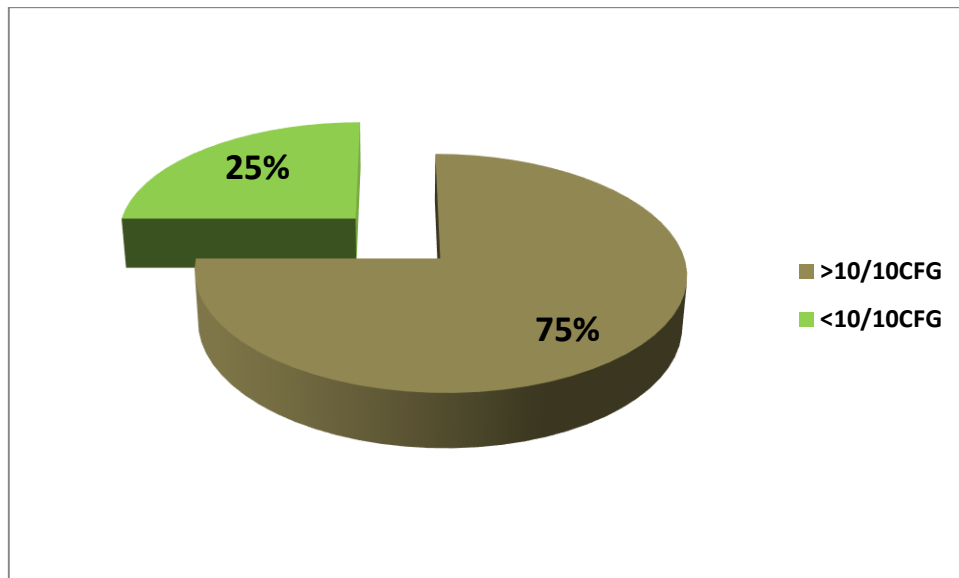
Sur le plan histologique, les atypies cytonucléaires étaient minimales dans 25% des cas, modérées dans 22,5% des cas et sévères dans 52,5% des cas.



Graphique 7: Les atypies cytonucléaires

C-Index mitotique :

Le nombre de mitoses était inférieur à 10/10CFG dans 25% des cas et supérieur à 10/10CFG dans 75% des cas.



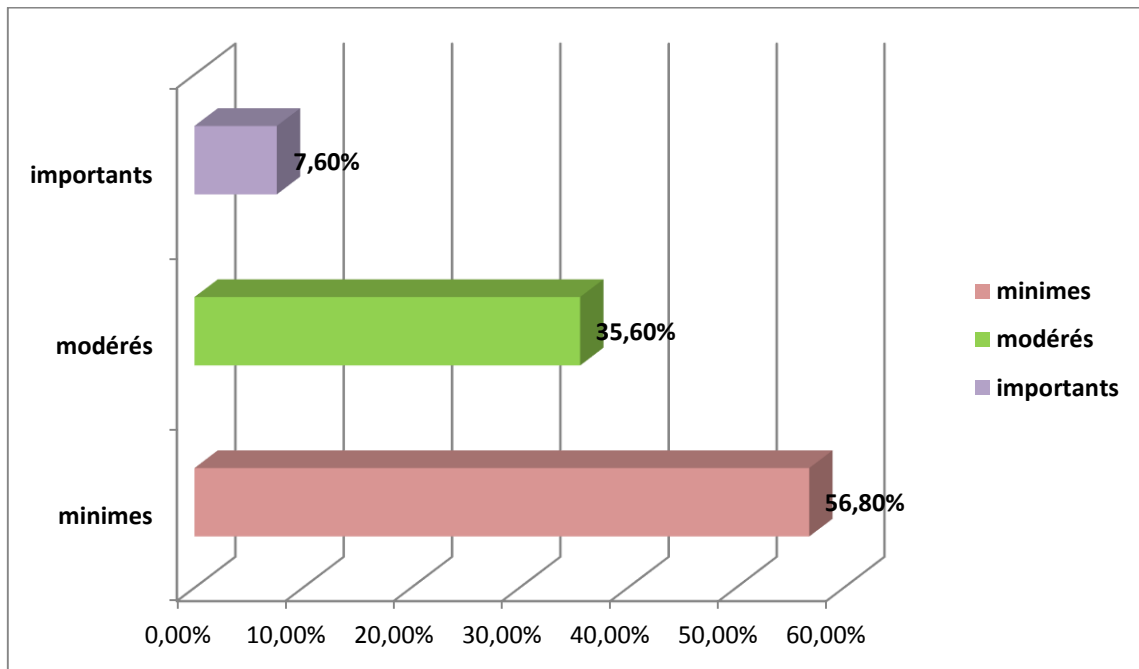
Graphique 8 : Index mitotique par 10 CFG

D-Nécrose :

L'analyse histologique a mis en évidence la présence de matériel nécrotique dans 37 % des cas.

E-Les lymphocytes infiltrants la tumeur (TILS)

Sur le plan histologique, les lymphocytes infiltrant la tumeur étaient absents dans des 8,8% cas, minimes dans 48% des cas, modérés dans 35,6% des cas et importants dans uniquement 7,6% des cas.



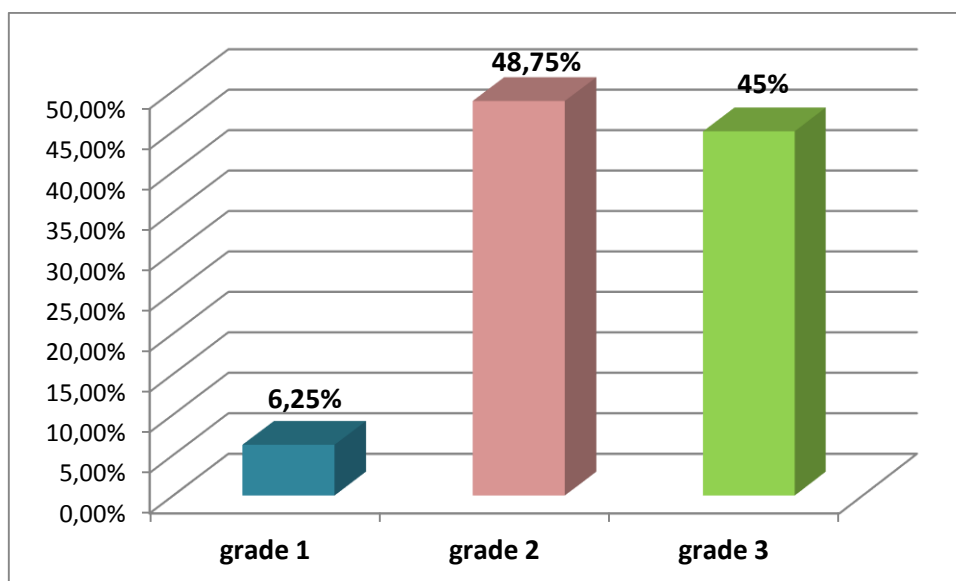
Graphique 9: Répartition des lymphocytes intra-tumoraux

F-Emboles vasculaires :

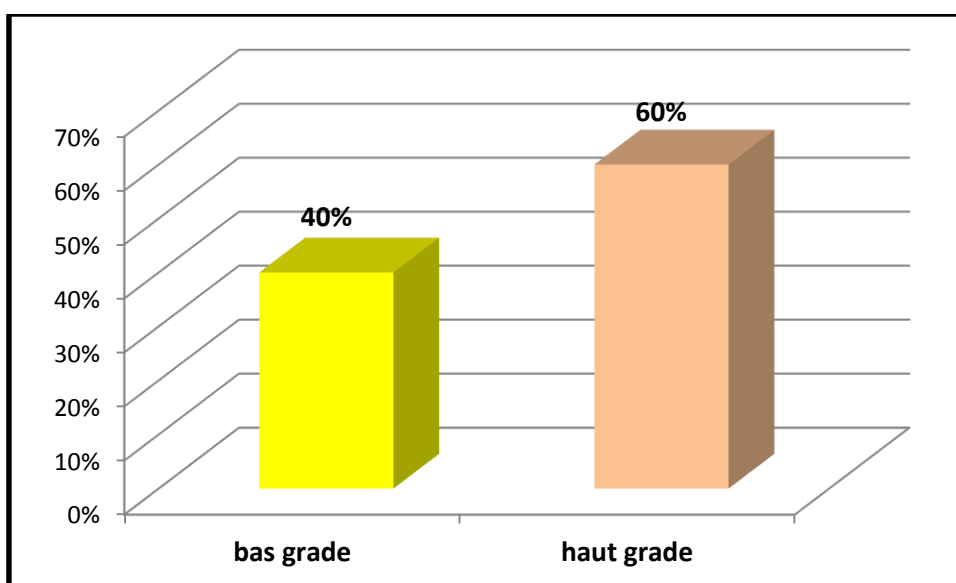
Des embolies vasculaires ont été observées uniquement chez 8 patients (soit 9,6%).

G- grade histologique selon la classification OMS 1973/2004 :

- Selon la classification de l'OMS 1973, 6,25% des cas ont été classés comme des carcinomes urothéliaux (CU) de grade 1, 48,75% des cas comme des CU de grade 2 et 45% des cas comme des CU de grade 3.
- Selon la classification de l'OMS 2004, 40% des cas ont été classés comme des carcinomes urothéliaux (CU) de bas grade, et 60% des cas comme des CU de haut grade.



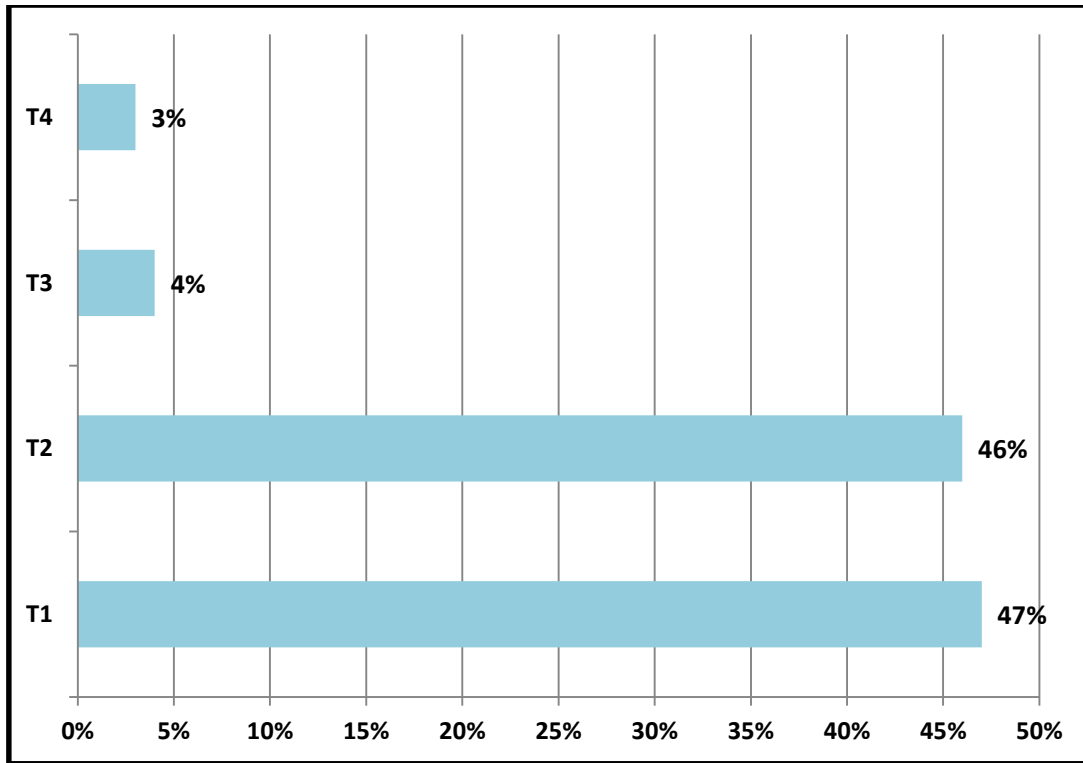
Graphique 10: Répartition des cas selon la classification de l'OMS 1973



Graphique 11: Répartition des cas selon la classification de l'OMS 2016

H-Classification TNM (8^{ème} édition, 2017) :

Sur la base de la classification TNM 2017 (8^{ème} édition), 47% des cas ont été classés en T1, 46% des cas en T2, 4% des cas en T3 et 3% des cas en T4.



Graphique 12: Répartition des cas selon le stade TNM

I-Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique était réalisée chez tous nos patients ce qui nous a permis de faire une classification moléculaire.

La cytokératine5/6 était positive dans 73,5% des cas.

Le CD44 était positif dans 47% des cas.

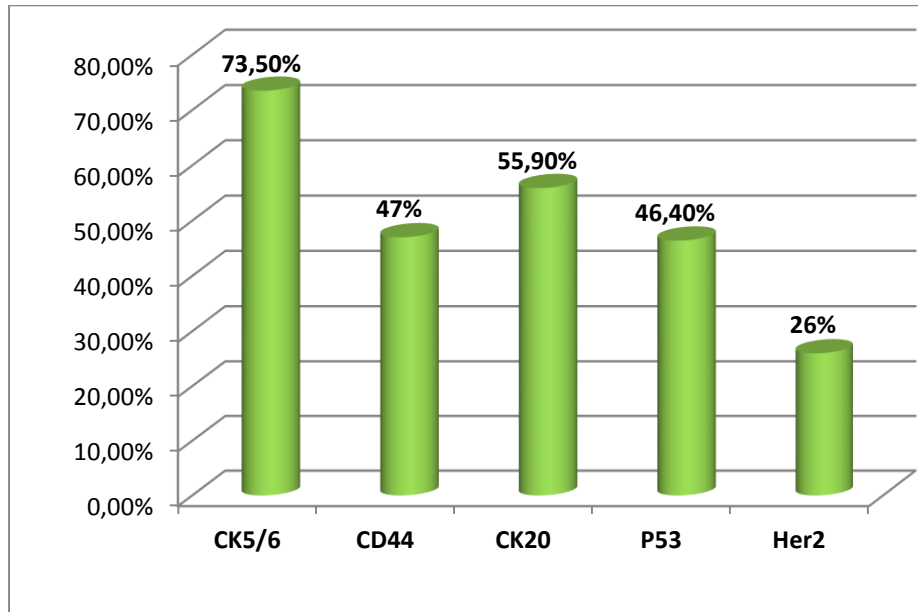
La CK20 était positive dans 55,9 % des cas.

La P53 était positive dans 46,4 % des cas.

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

L'Her2 était positif (score3) dans 26% des cas et de score 2 dans 3 cas (3,65%). Chez les patients Her2 score 2, une étude FISH a été réalisée et elle n'a pas trouvé d'amplification du gène HER2.

L'index de prolifération évalué par le Ki67 était estimé à moins de 10% dans 30,4% des cas (25 cas) et à plus de 10% dans 69,5% des cas (57 cas).



Graphique 13: Positivité des différents anticorps utilisés dans notre étude

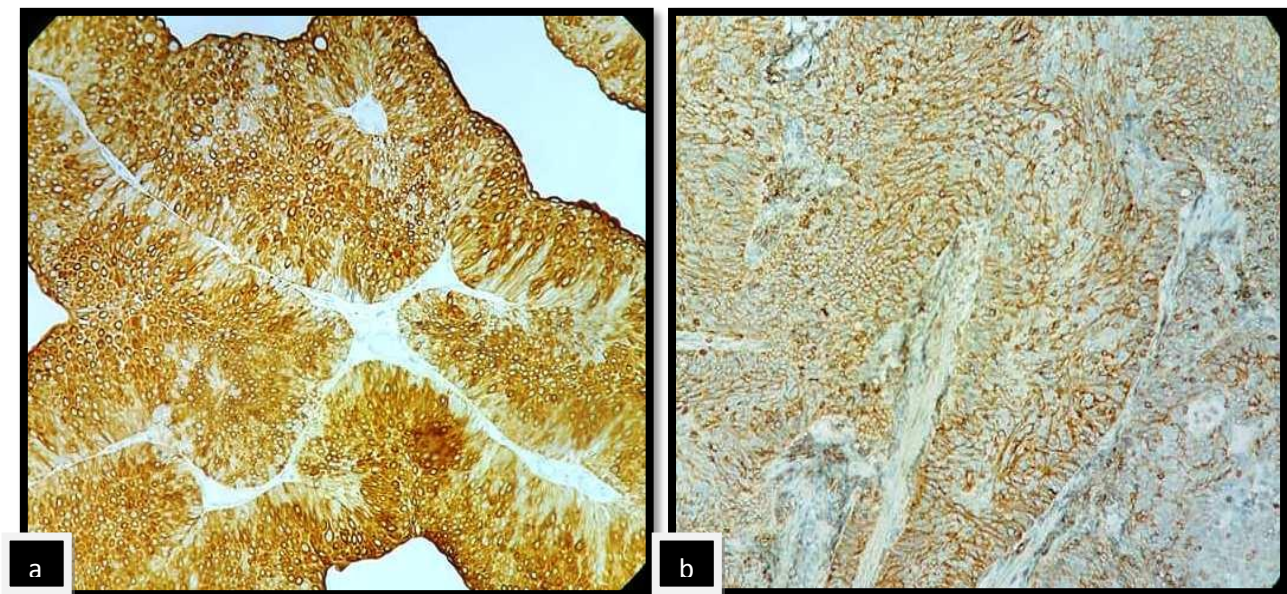


Image 32: Etude immunohistochimique : a) CK5/6+ et b) CD44+ = sous type Basal

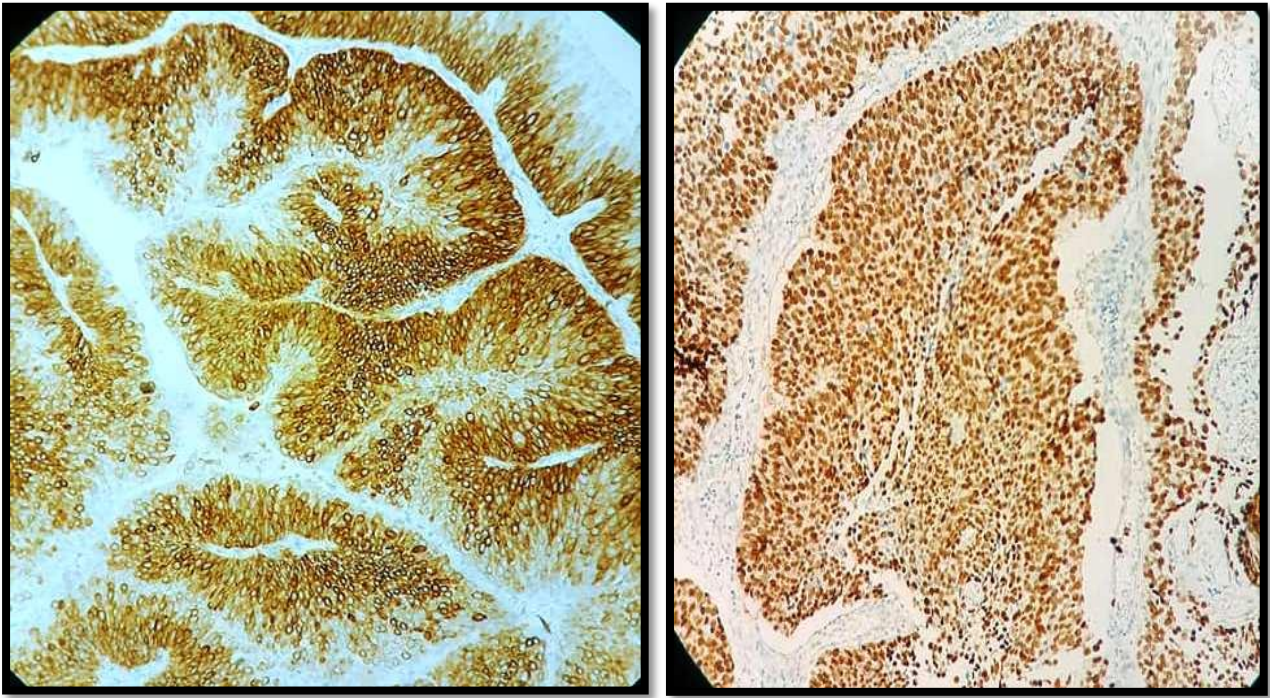


Image 33: Etude immunohistochimique : c) CK20+ = sous type Luminal et (d) P53+ = sous type P53+
(Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

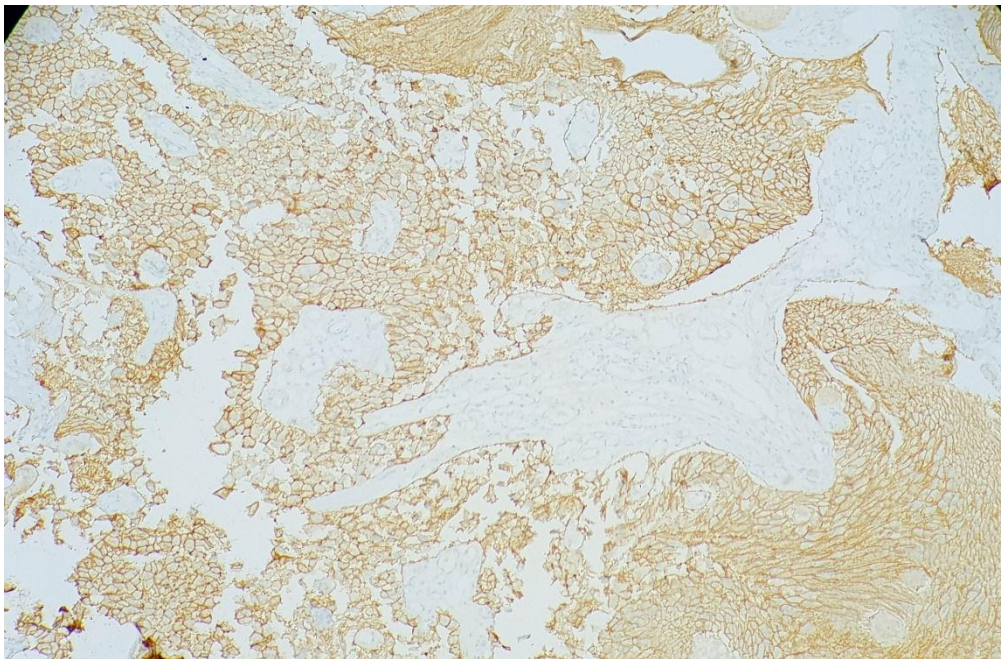
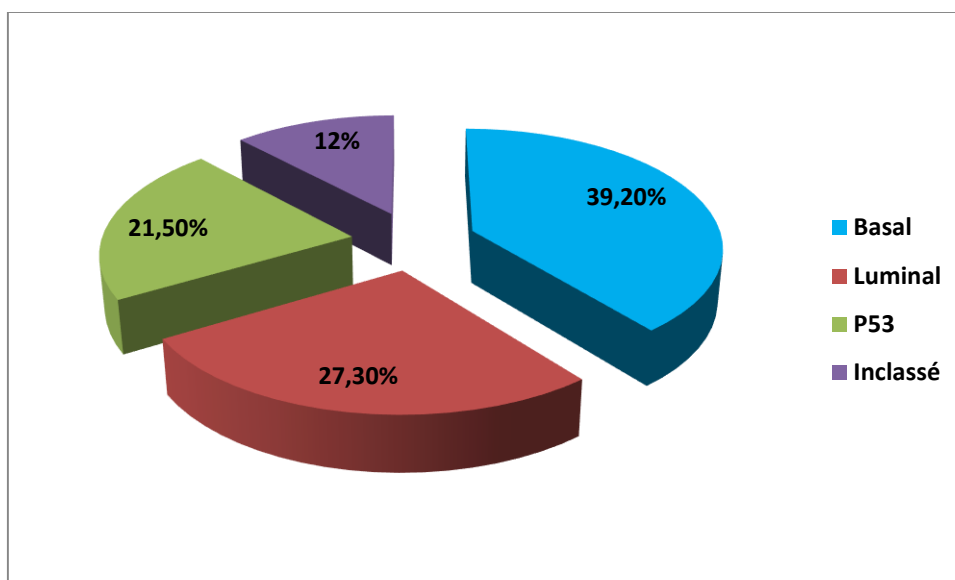


Image 34: Etude immunohistochimique : Her2 (score 3) (laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

J-Classification moléculaire :

En se basant sur les résultats de l'étude immunohistochimique et sur la revue de la littérature et notamment l'étude de Choi et Col [46], nous avons définis 4 phénotypes moléculaires.

Une classification moléculaire a été établie pour les 82 patients. 39,2% des cas ont été classés en sous type Basal, 27,3% des cas en sous type Luminal et 21,5% des cas en sous type P53 positif. 12% des cas n'ont pas été classés (7% étaient des triples négatifs et 5% des triples positifs).



Graphique 14: Classification moléculaire établie pour nos patients

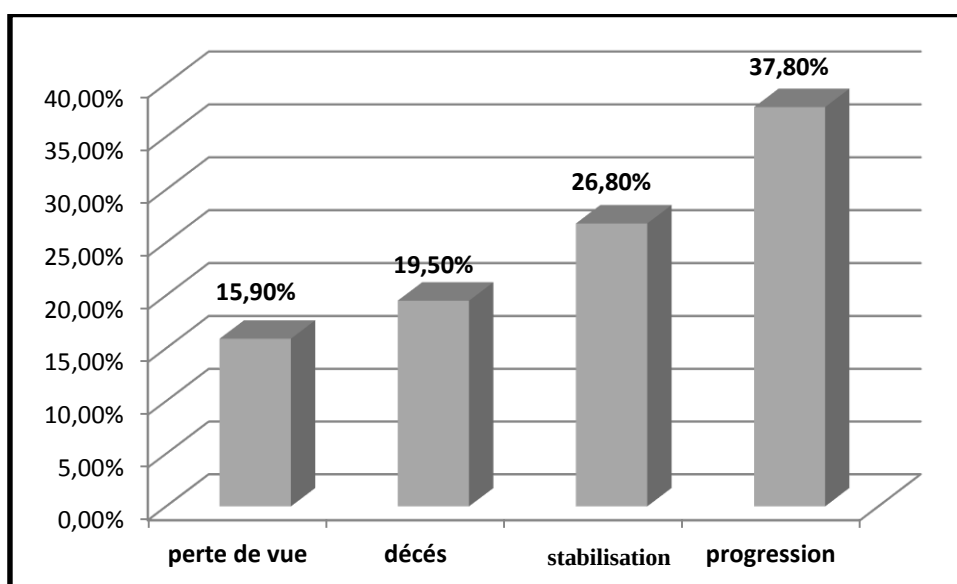
V. Données évolutives

Parmis les 82 patients, 13 (15,8%) étaient perdus de vue et 16 (19,5%) étaient décédés.

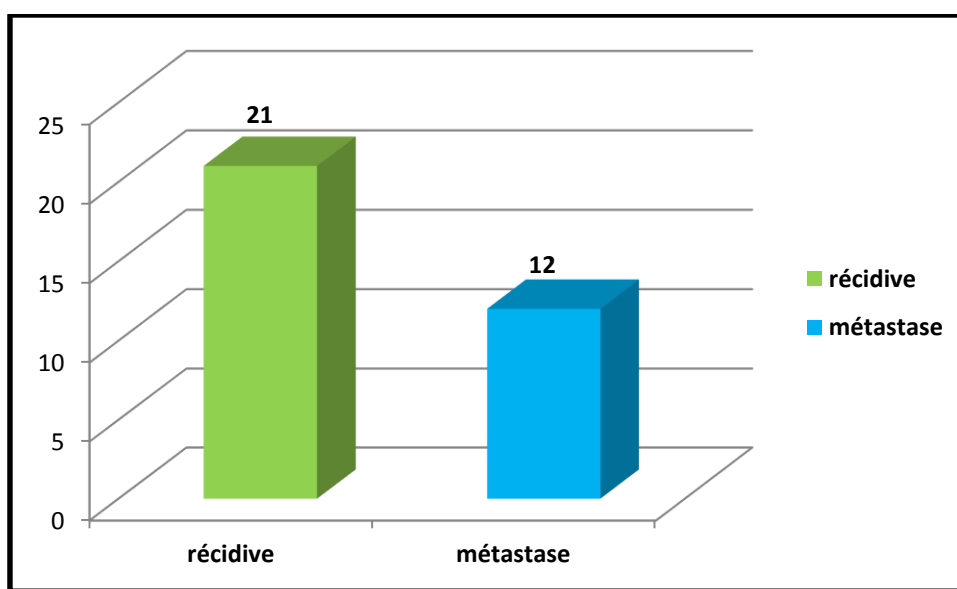
Pour les 53 cas réstant, après un suivi médian de 17 mois [3–60 mois], la médiane de survie globale était de 23 mois. Les taux de survie globale étaient de 50% à 23 mois.

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

Parmi ces 53 cas, 41,5 % des patients ($n = 22$) ont bien évolué, sans récurrence ni métastase et 31 cas soit 58,5% avaient présenté une progression de leur maladie sous forme de **récurrence locale** chez 21 malades et sous forme de **métastase à distance** chez 10 malades.



Graphique 15: Répartition des malades selon leur évolution



Graphique 16: Répartition des malades présentant une progression

VI–Etude statistique

Après un suivi médian de 17 mois [3–60 mois], la médiane de survie globale était de 23 mois. Les taux de survie globale étaient de 50% à 23 mois.

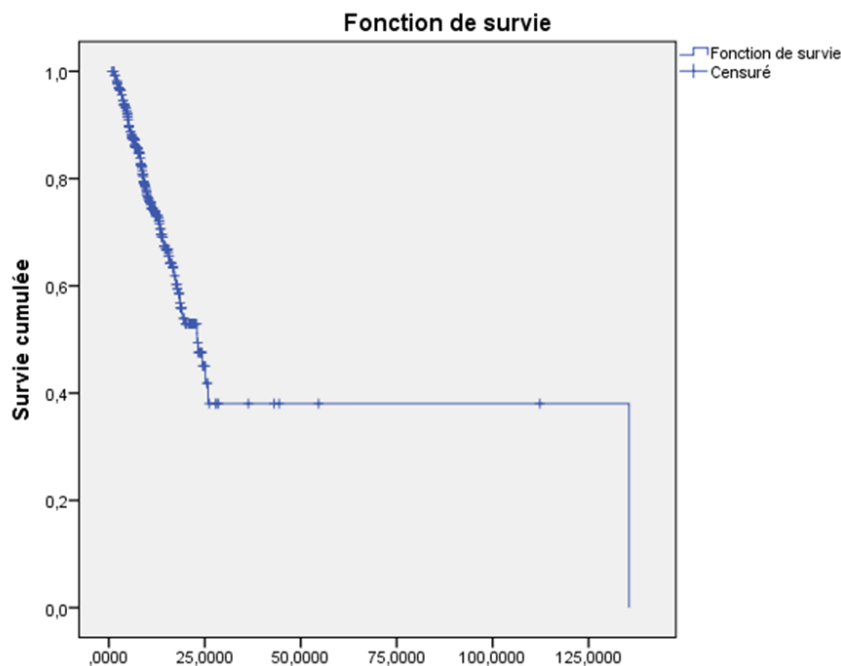


Figure 5: *survie globale*

A–Analyse uni–variée :

En analyse univariée, plusieurs facteurs ont été statistiquement associés à la survie globale. Ces facteurs sont l'âge, le sexe, le grade, le degré d'infiltration tumorale (stade TNM) et le sous type moléculaire.

On note que la survie globale est améliorée chez les patients âgés de moins de 60 ans, de sexe masculin, avec une prolifération tumorale de bas grade et au stade localisé avec un sous type moléculaire Luminal.

Les associations des différents paramètres recueillis avec la survie globale sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3: *Facteurs pronostiques et survie globale*

	Survie globale médiane (mois)	P
AGE		0,045
• <ou=60ans	38	
• > 60 ans	21	
SEXE		0.04
• Homme	71	
• Femme	59	
MITOSES		0.522
• >10/10CFG	19	
• <10/10CFG	23	
ATYPIES		0.946
• Minimales	29	
• Modérées	22	
• sévères	18	
NECROSE		0.252
• Présent	15	
• Absent	25	
IL		0.074
• Minime	30	
• Modéré	22	
• Important	27	
EV		0.75
• Absent	26	
• Présent	26	
GRADE		0.029
• Bas grade	49	
• Haut grade	26	
STADE TNM		0.0001
• T1	83	
• T2	56	
• T3	23	
• T4	14	
TYPE MOLECULAIRE		0.032
• Basal	20	
• Luminal	67	
• P53 positif	34	
• Inclassé	46	

IL : infiltrat lymphocytaire, EV : embolies vasculaires

VII–Corrélations

On a pu faire des corrélations entre le type moléculaire et le sexe, l'index mitotique, les atypies cytonucléaires, le degré de l'infiltrat lymphocytaire, la nécrose, les emboles vasculaires, la classification de l'OMS de 1973 et 2004, les stades TNM, l'expression de l'Her2 et l'évolution des patients.

A–Corrélation entre le type moléculaire et le sexe

Les types Luminal et inclassé étaient plus fréquents chez les hommes avec des taux de 82,7% et 67,7% respectivement.

Les types Basal et P53 étaient plus fréquents chez les femmes avec des taux de 62,63% et 75,3% respectivement.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause probablement des effectifs réduits de notre étude ($p=0,60$).

B–Corrélation entre le type moléculaire et l'index mitotique

Les types Basal et P53 étaient plus proliférants que les types Luminal et inclassé avec un index mitotique estimé à plus de 10% dans 63% des cas des carcinomes urothéliaux de type Basal et dans 79,7% des cas des CU de phénotype P53. L'index mitotique est estimé à plus de 10% dans 29% des cas des carcinomes urothéliaux de type Luminal et dans 34.8% des cas des carcinomes urothéliaux inclassés.

Nous avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,034$).

C-Corrélation entre le type moléculaire et les atypies cytonucléaires

Des atypies sévères ont été observées dans 44,8% des carcinomes urothéliaux de type basal, dans 56% des carcinomes urothéliaux de type luminal, dans 66% des cas des CU de phénotype P53 et dans 41.4% des CU inclassés.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause probablement des effectifs réduits de notre étude ($p=0,97$).

D-Corrélation entre le type moléculaire et les lymphocytes infiltrants la tumeur (TILS)

Les TILS étaient importants dans 35,3% des carcinomes urothéliaux de type luminal, dans 19,8% des cas des carcinomes urothéliaux de type basal, dans uniquement 13,4% des carcinomes urothéliaux de phénotype P53 et dans 25.9% des CU inclassés.

Nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,057$).

E-Corrélation entre le type moléculaire et la nécrose

Des foyers de nécrose ont été observés dans 34,5% cas du carcinome urothélial de type basal, dans 32% des cas du carcinome urothélial de type luminal, dans 46% des cas de CU de phénotype P53 et dans 48% des CU inclassés.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause probablement des effectifs réduits de notre étude ($p=0,082$).

F-Corrélation entre le type moléculaire et la présence d'embolies vasculaires

Des embolies vasculaires ont été observés dans 8 cas, associés dans 4 cas à des carcinomes urothéliaux de type Basal, dans 2 cas à des carcinomes urothéliaux de phénotype P53 positif et dans 2 cas à des carcinomes urothéliaux de type Luminal.

G-Corrélation entre le type moléculaire et le grade

Dans notre étude, 38,3% des cas de carcinome urothélial de type Basal ont été classés en bas grade et 61,7% des cas en haut grade, selon la classification de l'OMS 2004.

Pour le groupe du carcinome urothélial de type Luminal, 68% des cas ont été classés en bas grade et 32% des cas en haut grade, selon la classification de l'OMS 2004.

Dans le groupe de carcinomes urothéliaux de phénotype P53, 43,3 % des cas ont été classés en bas grade et 56,7% des cas en haut grade.

Et dans le groupe de carcinomes urothéliaux inclassés, 67.8% des cas ont été classés en bas grade et 32.2% des cas en haut grade

Nous avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,041$).

H-Corrélation entre le type moléculaire et le stade TNM

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Basal, 16,5% des cas étaient classés en T1, 34,5% des cas en T2, 33,4% des cas en T3 et 15,6% des cas en T4.

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Luminal, 36 % des cas étaient classés en T1, 39% des cas en T2, 21% des cas en T3 et uniquement 4 % des cas en T4.

Pour le 3^{ème} groupe de carcinomes urothéliaux de phénotype P53, 23% des cas étaient classés en T1, 45,3% des cas en T2 et 31,7% en T3.

Et pour le groupe de carcinomes urothéliaux inclassés, 47.3% des cas étaient classés en T1, 32.4 % en T2, 10.3% des cas en T3 et 10% en T4.

Nous avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,032$).

I-Corrélation entre le type moléculaire et l'expression de l'Her2 par les carcinomes urothéliaux

L'Her2 était négatif dans 90% des cas du carcinome urothélial de type Basal et exprimé dans uniquement 10 % des cas. Il était négatif dans 63,6% des cas du carcinome urothélial de type Luminal et exprimé dans 36,4 % des cas de ce groupe.

Her2 était également négatif dans 70,6% des CU avec un phénotype P53 et exprimé dans 29,4% de ces cas. Il était négatif dans 62.2% des CU inclassés et positif dans 37.8% de cas de ce groupe.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause probablement des effectifs réduits de notre étude ($p=0,33$).

J-Corrélation entre le type moléculaire et l'évolution des patients

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Basal, l'évolution des patients était favorable chez 22,8% des cas et défavorable chez 72,9% des cas (associée dans 10,3% des cas à la survenue des métastases et dans 89,7% des cas à la récurrence de la tumeur).

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Luminal, l'évolution des patients était favorable chez 62,4% des cas et défavorable chez 25,2% des cas (associée dans 4,56% des cas à la survenue des métastases et dans 95,44% des cas à la récurrence).

Pour le groupe des carcinomes urothéliaux de phénotype P53, l'évolution des patients était favorable dans 42,4% des cas et défavorable dans 57,6% des cas (associée dans 24,6% des cas à la survenue des métastases et dans 75,4% des cas à la récurrence de la tumeur).

Et pour le groupe des carcinomes urothéliaux inclassés, l'évolution des patients était favorable dans 63.8% des cas et défavorable dans 36.2% des cas (associée dans 22.6% des cas à la survenue des métastases et dans 77,4% des cas à la récurrence de la tumeur).

Nous avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,003$).

k-Corrélation entre l'index de prolifération évalué par le Ki67, le grade, le stade de la tumeur, l'évolution des patients et le sous type moléculaire

L'index de prolifération évalué par le Ki67 était estimé à moins de 10% dans 30,4% des cas (25 cas) et à plus de 10% dans 69,6% des cas (57 cas).

- Dans les 57 cas avec un Ki67 estimé à plus de 10%, 80% de ces cas ont été associés à des stades élevés (T3 et T4), 64,7% des cas ont été associés aux CU de haut grade et 45,8% de ces cas avaient présenté des métastases au cours de leur évolution.
- Dans 25 cas avec un Ki67 estimé à moins de 10%, 76,8% de ces cas ont été associés à des stades bas (T1 et T2), 59,8% des cas ont été associés aux CU de bas grade et 78,4% de ces cas ont bien évolué sans métastases à distance.

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

- Les types Basal et P53 étaient plus proliférants que les types Luminal et inclassé avec un index mitotique estimé à plus de 10% dans 63% des cas des carcinomes urothéliaux de type Basal et dans 79,7% des cas des CU de phénotype P53. L'index mitotique est estimé à plus de 10% dans 29% des cas des carcinomes urothéliaux de type Luminal et dans 34.8% des cas des carcinomes urothéliaux inclassés.
- Nous avons pu conclure à une association statistique entre l'index mitotique et le sous type moléculaire ($p=0,034$).

Tableau 4 : *Tableau récapitulatif des différentes corrélations réalisées dans notre étude*

Valeur de P		
Type moléculaire	Sexe	0.06
	Index mitotique (Ki67)	0.034
	Atypies cytonucléaires	0.97
	TILS	0.057
	Nécrose	0.082
	Grade	0.041
	TNM	0.032
	Expression de l'Her2	0.33
	évolution	0.003

VIII–Pièce de cystoprostatectomie totale

Dans notre étude, le diagnostic a été établi sur une pièce opératoire (pièce de cystoprostatectomie) dans 12 cas (soit 15% des cas).

Cette cystoprostatectomie (CPT) a été réalisée avant le traitement néoadjuvant (chimiothérapie) dans 4 cas et après un traitement néoadjuvant dans 8 cas.

Dans le groupe des patients qui ont bénéficiés d'une CPT après une chimiothérapie, 5 cas ont été classés dans le groupe des cas de phénotype P53 positif et 3 cas dans le groupe des cas de phénotype basal.

Nous n'avons pas de renseignements sur le profil moléculaire des carcinomes urothéliaux chez ces patients avant la cystoprostatectomie pour pouvoir évaluer la réponse au traitement en fonction de chaque type moléculaire.

Concernant l'évolution de ces patients :

- les 2 patients avec un phénotype basal avaient présenté une progression de leur maladie sous forme de métastase à distance et le troisième patient est décédé 1 mois après l'acte chirurgical.
- 2 patients avec un phénotype P53 positif ont présenté également des métastases à distance, 2 patients ont bien évolué sans métastase à distance ni récurrence locale et un patient est perdu de vue.

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

A. Fréquence :

Les tumeurs malignes de vessie viennent au 7ème rang dans l'incidence des cancers chez l'homme et représentent 4,5% pour 100.000 habitants de l'ensemble des cancers dans le monde (Figure 6 et 7) [47].

Au Maroc [48], cette incidence est estimée à 5,7% pour 100.000 habitants.

La répartition géographique du cancer de la vessie est très inégale dans le monde [49]. Globalement [49], l'incidence du cancer de la vessie varie de manière significative. L'Europe occidentale et le Nord Amérique avec l'Egypte, ayant les taux d'incidence les plus élevés, et les pays d'Asie les plus faibles taux (figure 8).

Au Canada la probabilité d'être atteint du cancer de la vessie est de 0,9% [50].

D'après RAYJEAN [51] deux tiers de ces cancers apparaissent chaque année dans les pays industrialisés (Tabagisme et risque professionnel) le 1/3 restant dans les pays en voie de développement liés plutôt à la bilharziose urinaire qui se trouve à l'état endémique dans certain pays (Egypte) [52].

EL MAWLA [53] trouve que le cancer de la vessie est le plus fréquent des cancers en Egypte et aussi dans la grande majorité des pays d'Afrique il représente 30,3% des cancers suivi par le Soudan, le Kenya, l'Ouganda et le Sénégal, en raison de l'endémicité de la bilharziose.

L'incidence standardisée du cancer sur la population marocaine entre 2006–2008 est de 110,8/100000 chez les hommes et 100,4/100000 chez les femmes. Le cancer du Poumon vient au premier rang chez l'homme (19,0 %) suivi du cancer de la prostate (15,5%) et la vessie (6,9%).

En 2012, 35000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, le nombre de cancer de vessie enregistré était de 1600 cas soit un taux de 4,6% [54].

Selon le Registre des cancers du grand Casablanca : (figure 9) Le cancer de la vessie occupe le 4ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [55] (Figure 10).

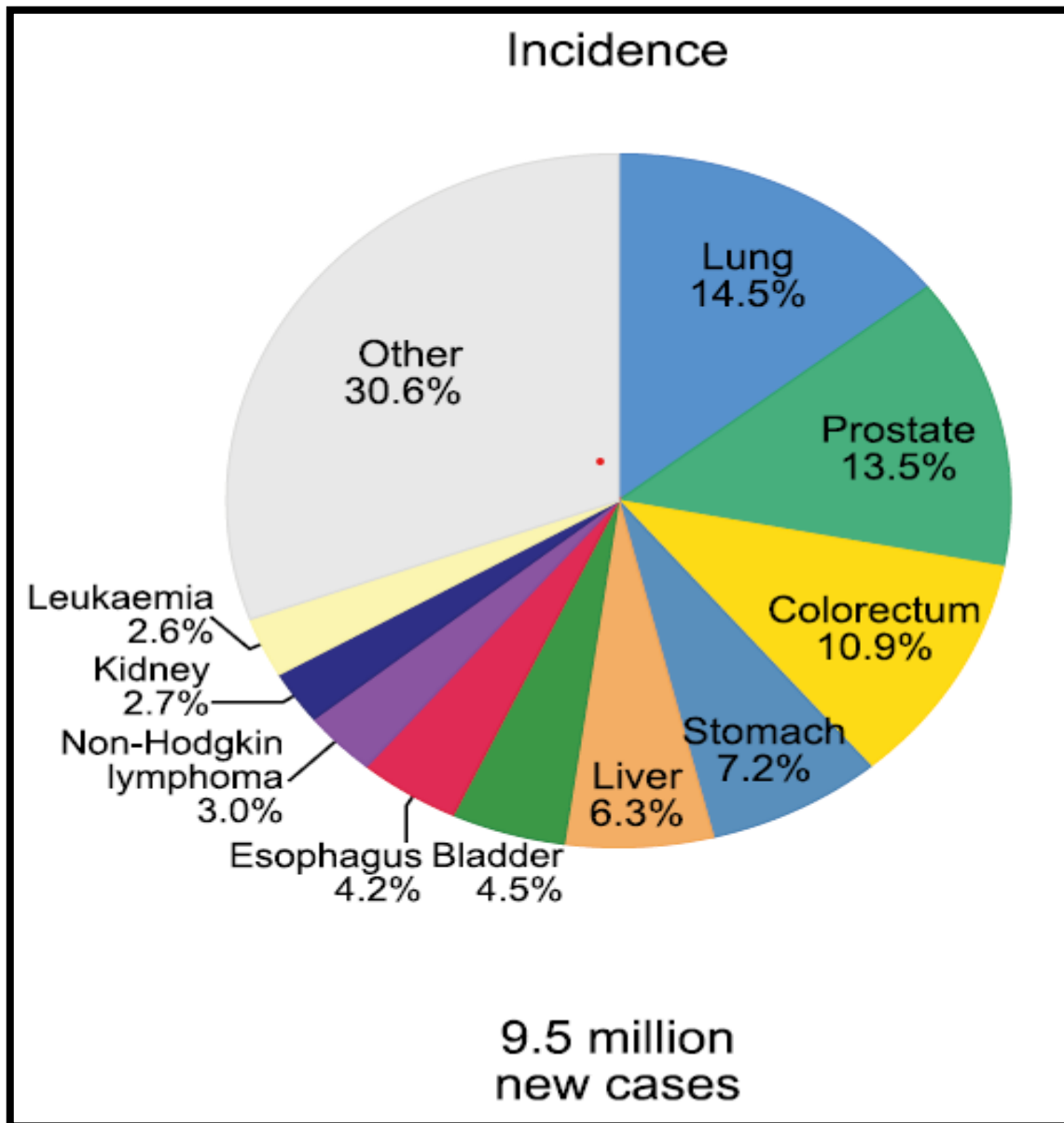


Figure 6: Incidence mondiale des cancers chez l'homme
(Tout âge confondu) (GLOBOCAN 2018).

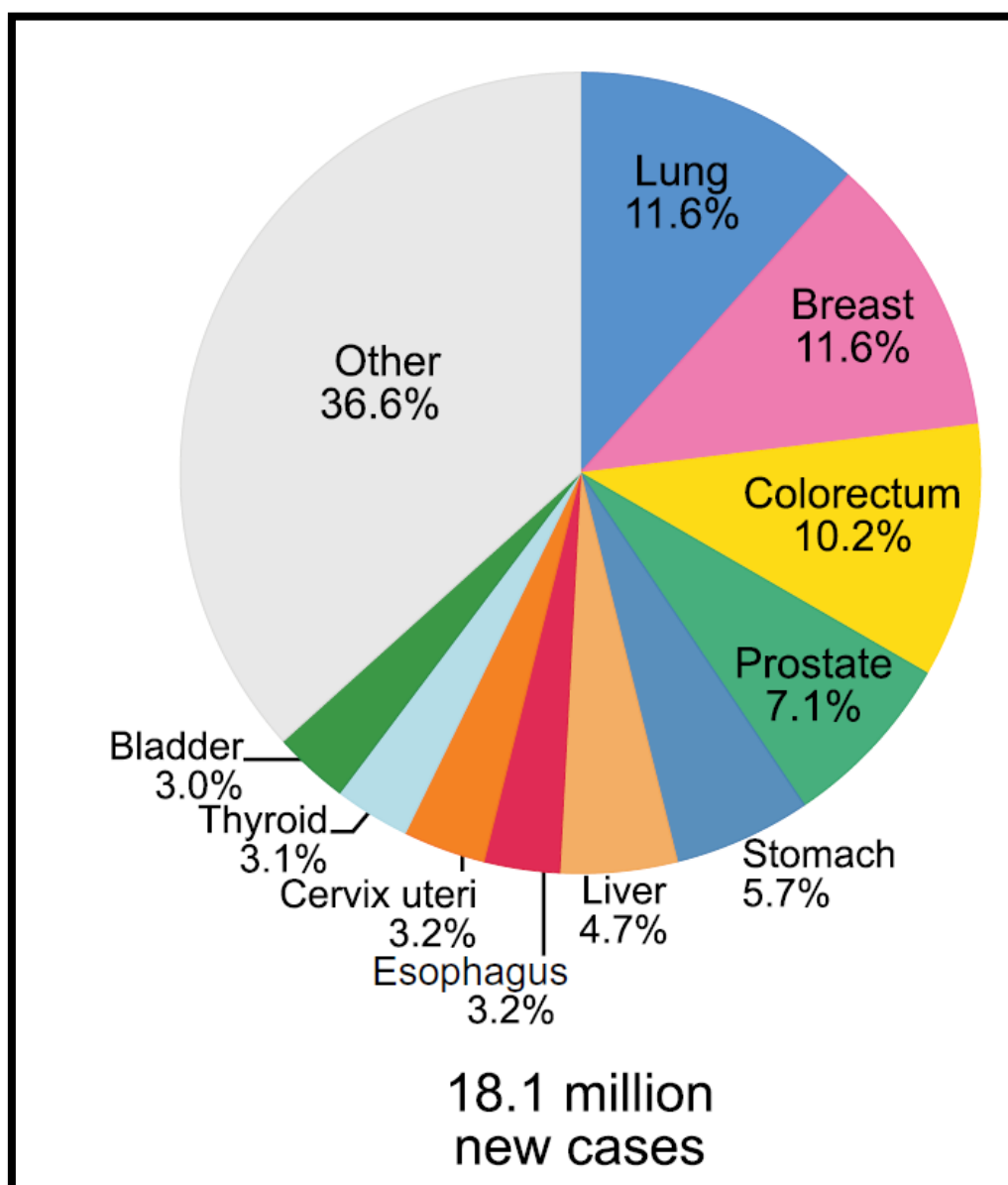


Figure 7 : Incidence de cancer de la vessie à l'échelle mondiale

(Tout âge et sexe confondu) (GLOBOCAN 2018)

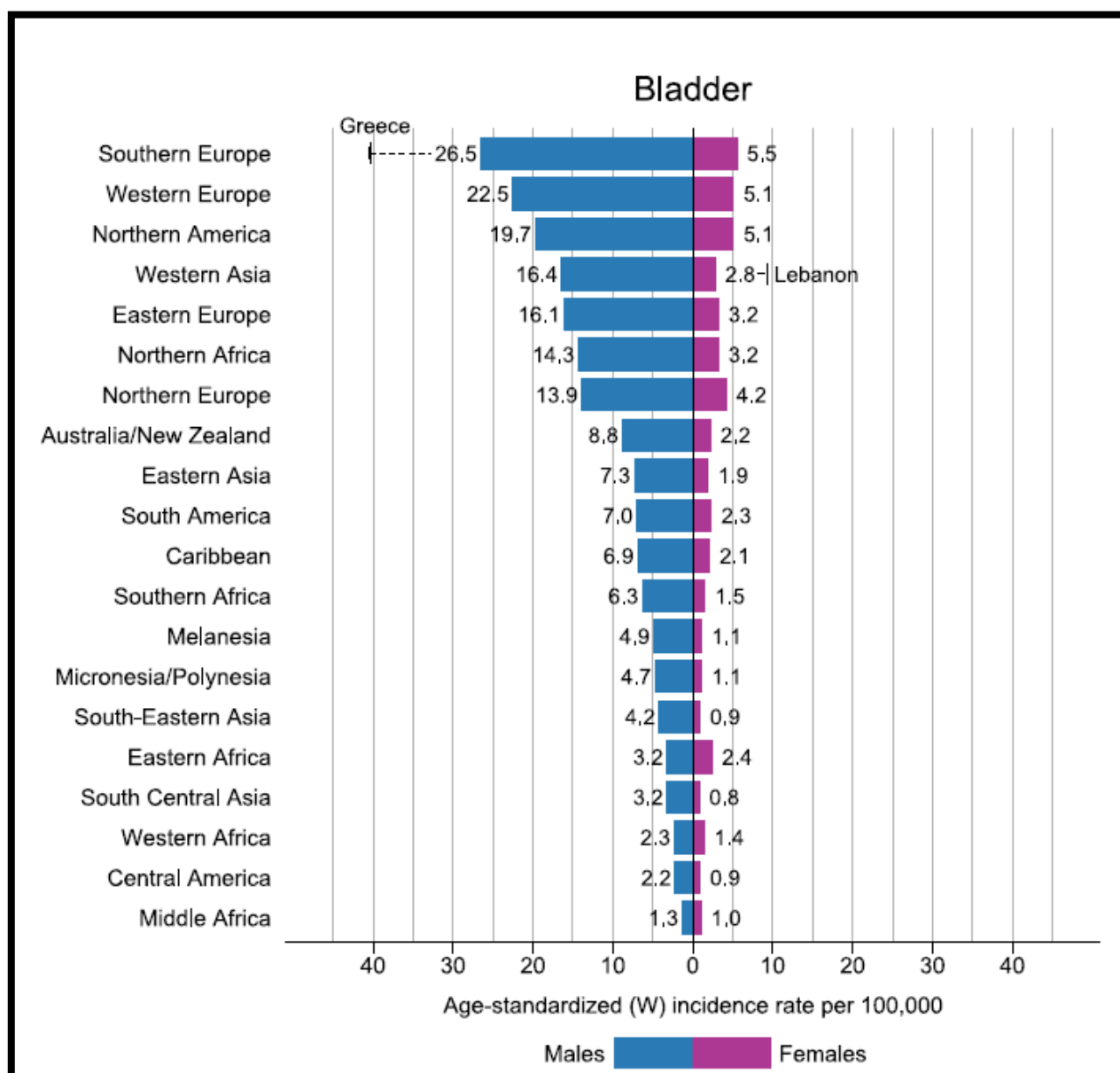


Figure 8: Incidence de cancer de vessie selon le sexe et la région
(Tout âge confondu) (GLOBOCAN 2018).

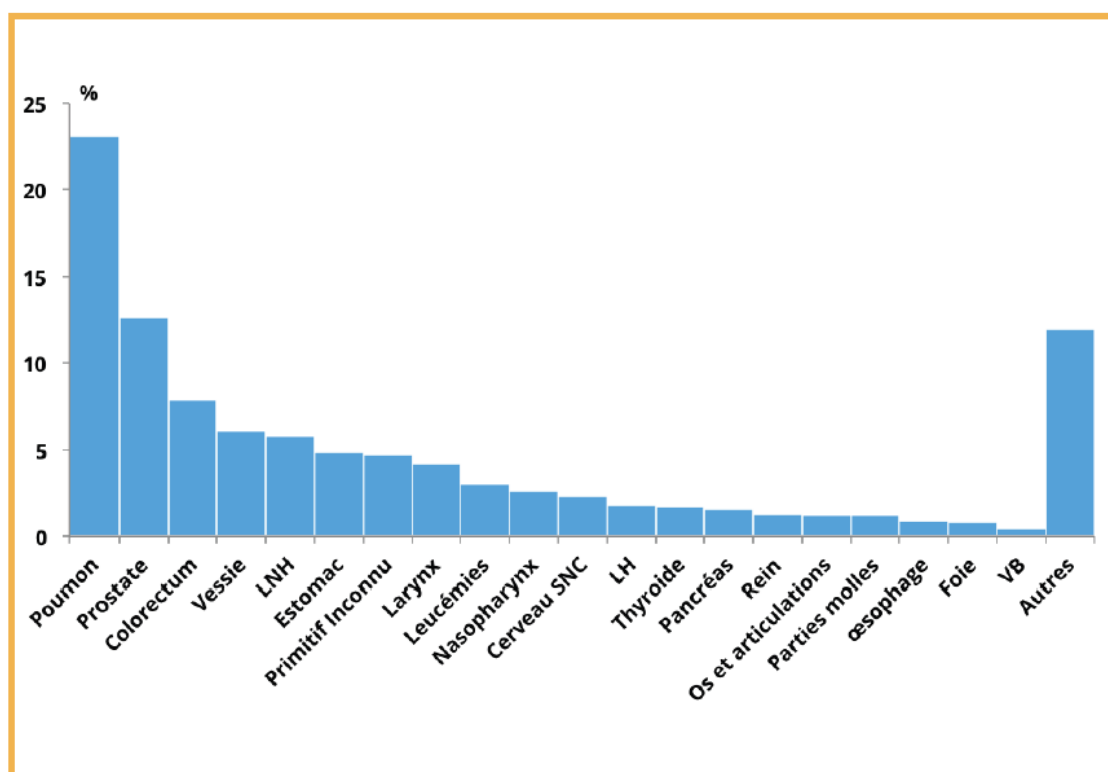


Figure 9: distribution du cancer selon la localisation chez l'homme
(Registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012)

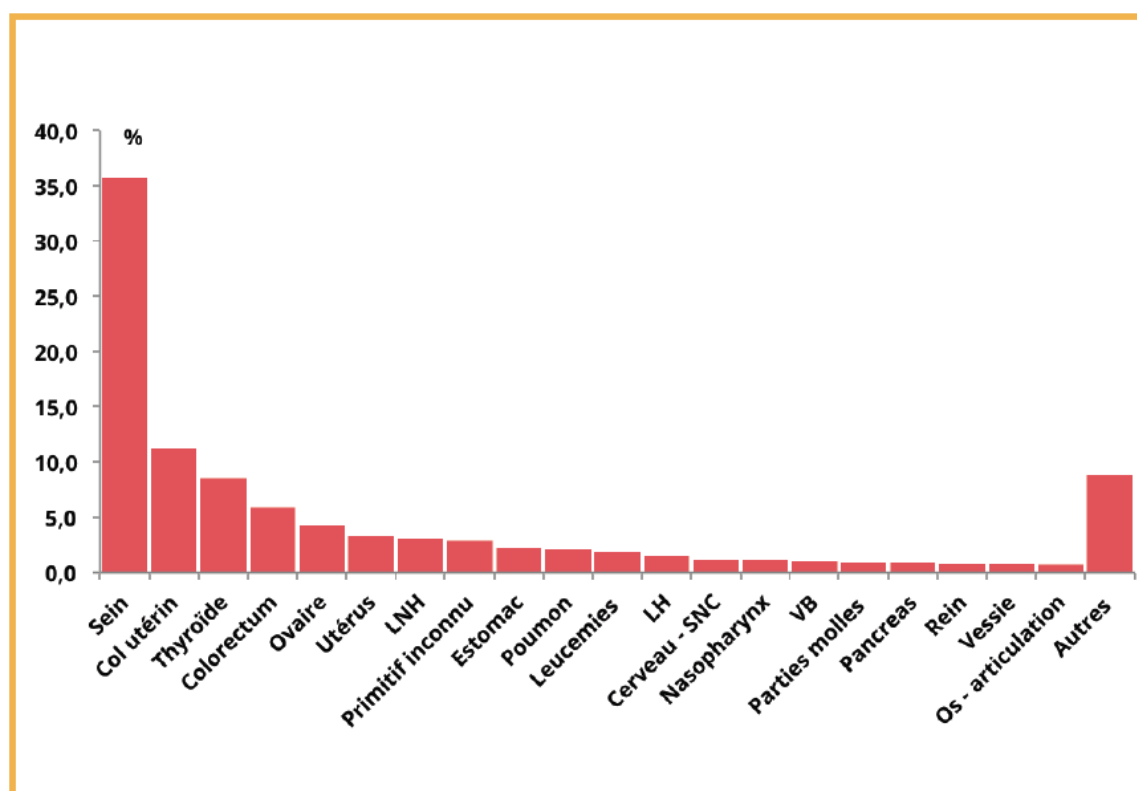


Figure 10 : distribution du cancer selon la localisation chez la femme
(Registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012)

B-Age :

En France, L'incidence en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans.

L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [56].

Chez les hommes 95% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 47 ans et 65% des cas après 65 ans.

Chez les femmes 95% sont diagnostiqués à 53 ans et 76% des cas après 65 ans [57].

Dans notre série la moyenne d'âge est de 60,4 ans avec des extrêmes de 34 à 82 ans.

Nous notons une fréquence maximale (69,6%) entre la 5e et la 7e décade, ce qui est très proche des résultats de Benchchekroun et al. [58], Horstmann et al. qui rapportent un âge moyen de découverte variant entre 59 et 62 ans, avec une fréquence maximale entre la 5e et la 7e décade.

Cet âge plus avancé de nos patients contraste avec l'âge plus jeune des séries Africaines ou Diao et al. [59] et Koffi et al. [60] rapportant un âge moyen respectivement de 45,5 et 49,9 ans, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition au Bilharziose à un âge plus jeune dans ces pays.

Tableau 5: La moyenne d'âge de cancer de la vessie dans la littérature.

Auteurs	Moyenne d'âge	Extremes (ans)
DIAO [59]	45,5	12–86
KOFFI [60]	49,9	22–95
BENCHEKROUN [58]	59	25–85
RANTOMALALA [61]	52	34–73
NIANG [62]	52	32–83
HORSTMANN [63]	62	20–93
RISCHMANN [64]	62	42–82
BEN SALMA [65]	59	29–83
ZHANG [66]	61,9	20–90
Notre série	60,4	34–82

C-Sexe :

Le cancer de la vessie est un cancer plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Chez la femme il est plus rare et de survenu plus tardive, l'augmentation de son incidence serait expliquée par la consommation du tabac. Cet accroissement est plus net depuis 1993 [67].

Dans notre étude, nous rapportons une nette prédominance masculine; ce qui concorde avec les données de la littérature. Le sex-ratio est de 7,2, ce qui est identique au résultat de Benchekroun et al. [58] mais différent de ceux de Diao et al. [59], Koffi et al. [60], et de Rantomalala et al. [61]. Cette différence s'explique par l'endémie de la Bilharziose qui reste le principal facteur cancérigène dans ces pays Africains.

Tableau 6: Sex-ratio des cancers de la vessie selon les auteurs.

Auteurs	Sexe ratio
DIAO [59]	1,25
KOFFI [60]	2
BENCHEKROUN [58]	7,3
RANTOMALALA [61]	1,81
NIANG [62]	3
HORSTMAN [63]	2,2
ZHANG [66]	5
AUDUREAU [68]	5
Notre série	7,2

II. Données cliniques :

A-Signes fonctionnels :

Dans notre série, le maître symptôme est l'hématurie retrouvée chez 96.3% de nos patients c'est une hématurie macroscopique volontiers intermittente, terminale et caillotante L'importance de l'hématurie est indépendante du stade et du grade tumoral. Dans tous les cas, l'hématurie doit faire évoquer une tumeur de vessie et d'autre part l'hématurie d'origine vésicale est souvent associée a des troubles mictionnels observés également dans notre série. Il s'agit de signes d'irritation vésicale, type Pollakiurie; dysurie et brûlures mictionnelles. Nos resultats sont compatibles avec la plupart des resultats trouvés dans la littérature montrés dans le tableau 7.

Tableau 7: Signes fonctionnels des tumeurs de la vessie selon les auteurs

Auteurs	Hématurie
A. ELMAHFOUDI [69]	96.4%
BELASLA_Nacer [70]	97.4%
ZHANG [66]	96%
AUDUREAU [68]	94,8%
HORSTMAN [63]	96,7%
Notre série	96,3%

III. Données histologiques

A-Type du prélèvement : résection/pièce opératoire :

La résection endoscopique est le traitement de référence des TVNIM mais pas toujours suffisant. Elle permet à la fois de préciser le diagnostic, et les caractéristiques de la tumeur grâce à une biopsie. Nieber [71] a réalisé une base de données de toutes les complications per et post opératoires dans un même centre universitaire ; il s'agit d'une étude prospective évaluant toutes les résections sur une période de 1 an (nov 2003 à octobre 2004). Ils ont constaté que sur 173 RTUV, y'avait 10 complications (5%), 4 (2%) cas d'hémorragie nécessitant une transfusion et 6 cas (2.5%) de perforations vésicales.

Des résultats similaires sont rapportés par Collado [72] : sur 2821 résections endoscopiques, 145 (5%) complications, dont 36 perforations vésicales. Parmi ces 36 perforations 30 sont extra péritonéales et 6 intra péritonéales conduisant à 4 laparotomies.

Dans notre étude une résection trans-urétrale (RTUV) de la vessie a été réalisée dans 85% des cas sans incidents; Ceci est expliqué probablement par la petite taille de notre échantillon. Le diagnostic a été établi sur une pièce opératoire dans 15 % des cas.

B-Type histologique :

Les tumeurs urothéliales représentent 90% de l'ensemble des tumeurs vésicales.

Tous nos patients étaient suivis pour un carcinome urothélial de la vessie.

Les autres types histologiques ont été exclus de notre étude.

IV. Données moléculaires :

A– Multiples voies de carcinogénèse

Les données actuelles montrent que les tumeurs urothéliales se développent à travers au moins deux voies de cancérologie différentes (Figure 11). Ces voies passent soit par les tumeurs papillaires superficielles de type TVNIM soit par le CIS avant d'évoluer vers les TVIM [73]. Selon ce modèle, les tumeurs de vessie peuvent donc être classées en papillaires et non papillaires uniquement sur la base d'altérations génétiques différentes. Parmi les mutations les plus fréquentes on retrouve les mutations activatrices de FGFR3 dans les tumeurs papillaires et les mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeur tels que TP53 et RB1 dans les tumeurs non papillaires, invasives [74].

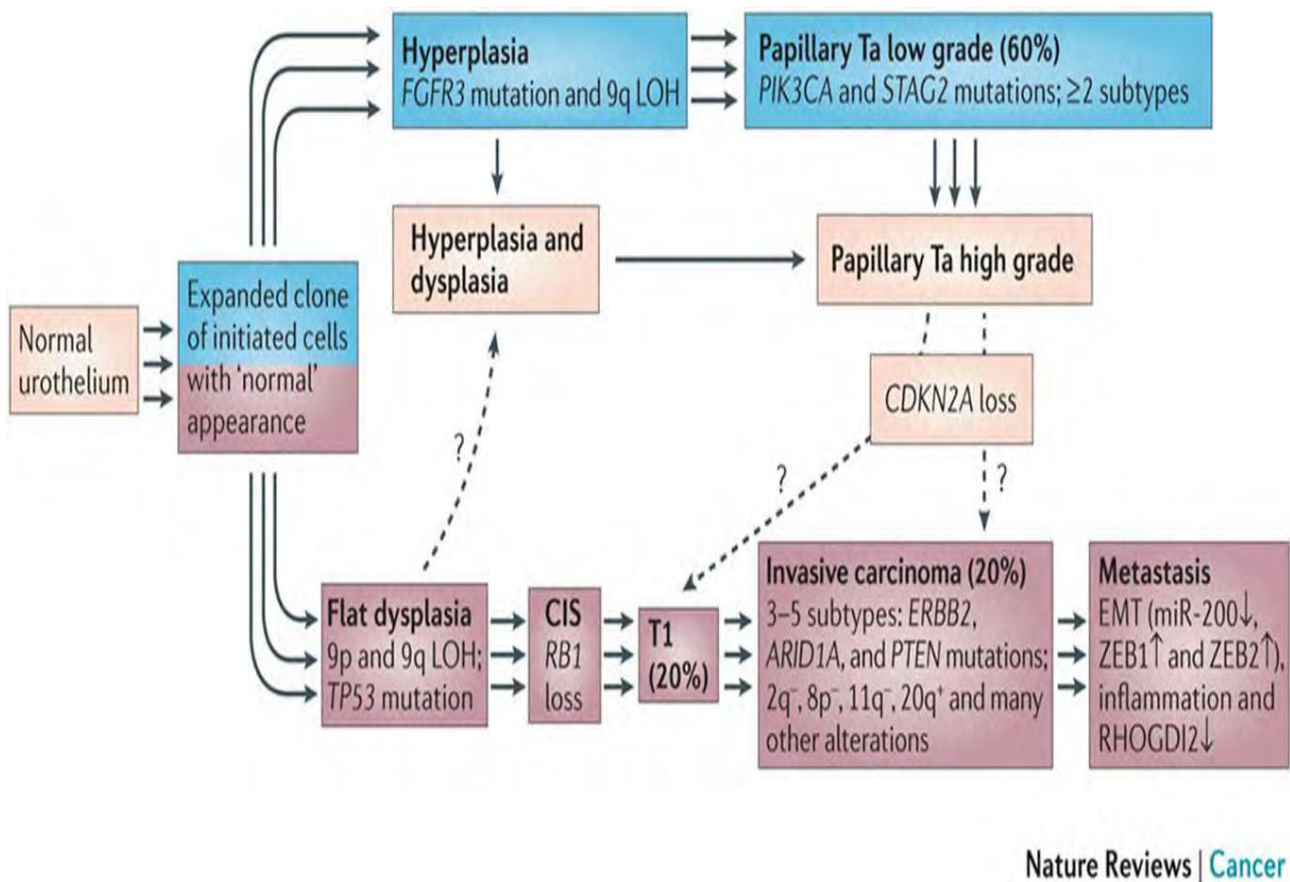


Figure 11: Modèle des deux voies potentielles de carcinogénèse urothéliale.

(Knowles MA, Nature Reviews cancer 2015)

B) Sous types moléculaires/ classification moléculaire

1-Parallèle avec la classification moléculaire des cancers du sein

Concernant les tumeurs solides, les premiers travaux ayant utilisé des techniques de cDNA microarray ou « *genome mRNA expression profiling* » ont été effectués en 2000 par l'équipe de *Perou* dans les cancers mammaires [75]. Ils ont établi que les tumeurs mammaires pouvaient être divisées en sous-groupes moléculaires distincts (Claudin-low, basal, HER2+, luminal A, et luminal B) sur la base de leur profil d'expression génique. Les biomarqueurs associés à ces groupes intrinsèques sont communs avec les cellules épithéliales mammaires normales à différents stades de différenciation. Les tumeurs de type basal expriment des biomarqueurs que l'on retrouve normalement exprimés par la couche basale de l'épithélium glandulaire normal alors que les tumeurs HER2+ et luminales expriment des biomarqueurs de différenciation [76].

Cette publication des portraits moléculaires des cancers du sein a révolutionné l'approche de la pathologie mammaire [75]. En classant les tumeurs en fonction de profils d'expression des gènes, les auteurs ont ouvert la voie à une approche complètement nouvelle de la diversité des cancers du sein. En 10 ans, cette classification moléculaire a été affinée et des tests génomiques ont été développés pour prédire l'évolution métastatique des patientes ou la réponse tumorale au traitement [77]. Ces connaissances ont ensuite pu être transposées au matériel et aux outils utilisés quotidiennement par les pathologistes, c'est-à-dire aux tissus FFPE et à l'analyse morphologique et immunohistochimique des tumeurs.

De même, plus de dix ans après la pathologie mammaire, la pathologie vésicale bénéficie de l'apport de ces différentes techniques moléculaires.

2-Profiling moléculaire des cancers de vessie : Données transcriptomiques

La classification transcriptomique repose sur l'analyse simultanée du niveau d'expression des ARN messagers de milliers de gènes dans une même tumeur (Figure 12). Le regroupement des différentes tumeurs se fait ensuite en fonction de leur profil d'expression génique [78]. Plusieurs équipes ont utilisé le « whole genome expression profiling » pour classer les tumeurs urothéliales en sous-types moléculaires distincts (Figure 13 et Tableau 8) [74], [79]. Elles ont toutes montré des similitudes importantes avec les groupes décrits dans les cancers mammaires [9].

Les caractéristiques de 4 de ces études sont regroupées dans la figure 13.

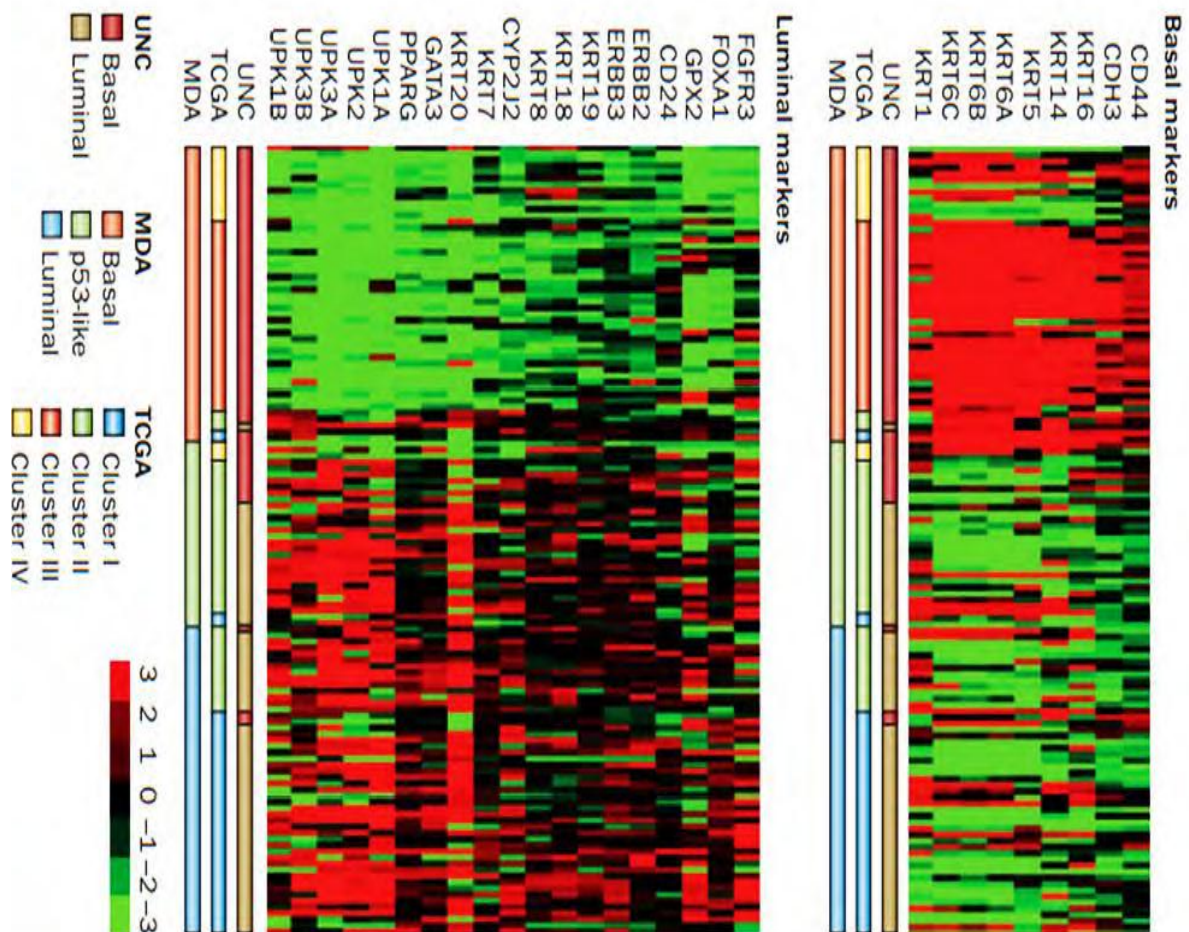


Figure 12: Principaux biomarqueurs associés aux sous types moléculaires luminal et basal. Données issues du RNASeq de l'étude du TCGA. (MDA, MD Anderson Cancer Center; TCGA, The Cancer Genome Atlas; UNC, University of North Carolina).

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie:

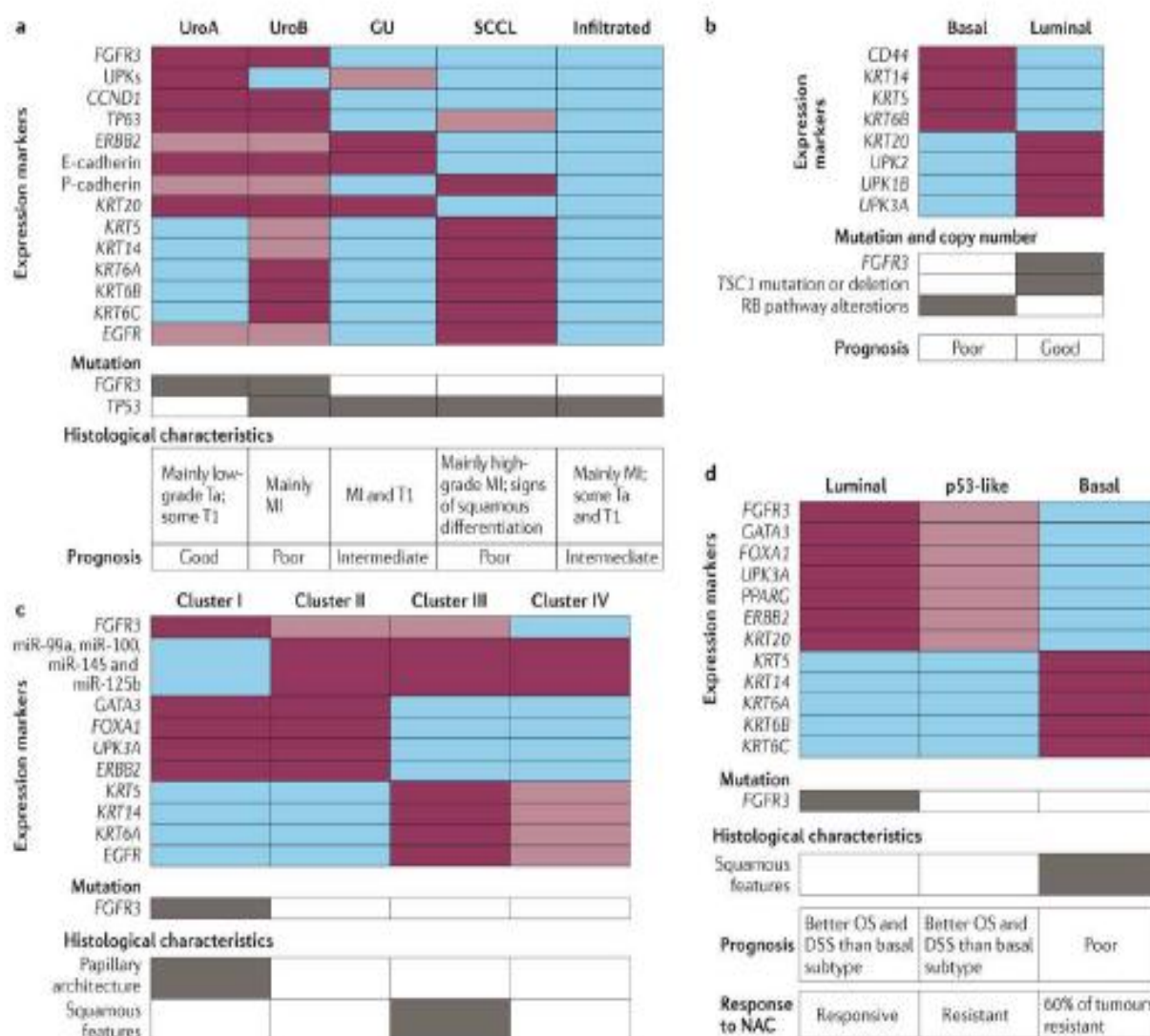


Figure 13: les caractéristiques des sous-types moléculaires des cancers de la vessie selon les études de (a) Sjödahl et col. [80], (b) Demrauer et col. [81], (c) the Cancer Genome Atlas [82], (d) Choi et col (46) (adaptée de Knowles et col.[83])

Tableau 8: *Résumé des différentes classifications moléculaires décrites dans les carcinomes urothéliaux.*

Publications/Equipes/ Année	Nombre de groupes identifiés	Noms des Groupes décrits
A. Damrauer & al / UNC/ 2014	2	- Basal (+ claudin low) - Luminal
B. Choi W& al/ MDA /2014	3	- Basal - Luminal - P53-Like
C. TCGA/ 2014	4	- Cluster I - Cluster II - Cluster III - Cluster IV
D. Sjö Dahl & al / Lund (Suède) / 2012	5	- Urobasal A - SCCL (squamous cell cancer like) - Genomically unstable - Urobasal B - Infiltrated

L'équipe de *Volkmer et al* a ensuite décrit de nouveaux sous types moléculaires de carcinomes urothéliaux en utilisant, elle aussi, les données d'expression génique des tumeurs primitives. Ces sous-types étaient basés sur les déterminants moléculaires de la différenciation tumorale : basale, intermédiaire, ou différencié [84]. Dans leur étude, les CU de différenciation basale (définis par une positivité de la CK14 et de la CK5, et une négativité de la CK20) avaient une survie globale significativement diminuée en comparaison avec les sous-types de différenciation intermédiaire ou différenciés [84].

Dans un article plus récent, utilisant du « whole genome mRNA expression profiling », l'équipe de Choi et al, du MD Anderson [46] a décrit trois sous-types moléculaires de CU. Les auteurs ont désigné ces sous-types : basal, luminal et p53-like. Même si le sous-type basal avait une signature moléculaire différente de celle décrite par Volkmer, les deux équipes ont montré que ce sous-type présentait une expression augmentée des cytokératines de haut poids moléculaire (CK14 et CK5). De plus, le sous-type basal décrit par Choi partageait des biomarqueurs communs avec le sous-type basal des cancers du sein et était caractérisé par une présentation plus agressive de la maladie.

En 2012, l'équipe suédoise de Sjödahl et al [80], a quant à elle étudié les profils d'expression génique de 308 tumeurs urothéliales. Ce travail leur a permis de définir cinq groupes différents : les groupes « urobasal A et B », « génétiquement instable », « épidermoïde-like », et « infiltré ». Le sous-type « urobasal A » était caractérisé par une expression de la CK5 proche de celle de la couche basale normale de l'urothélium.

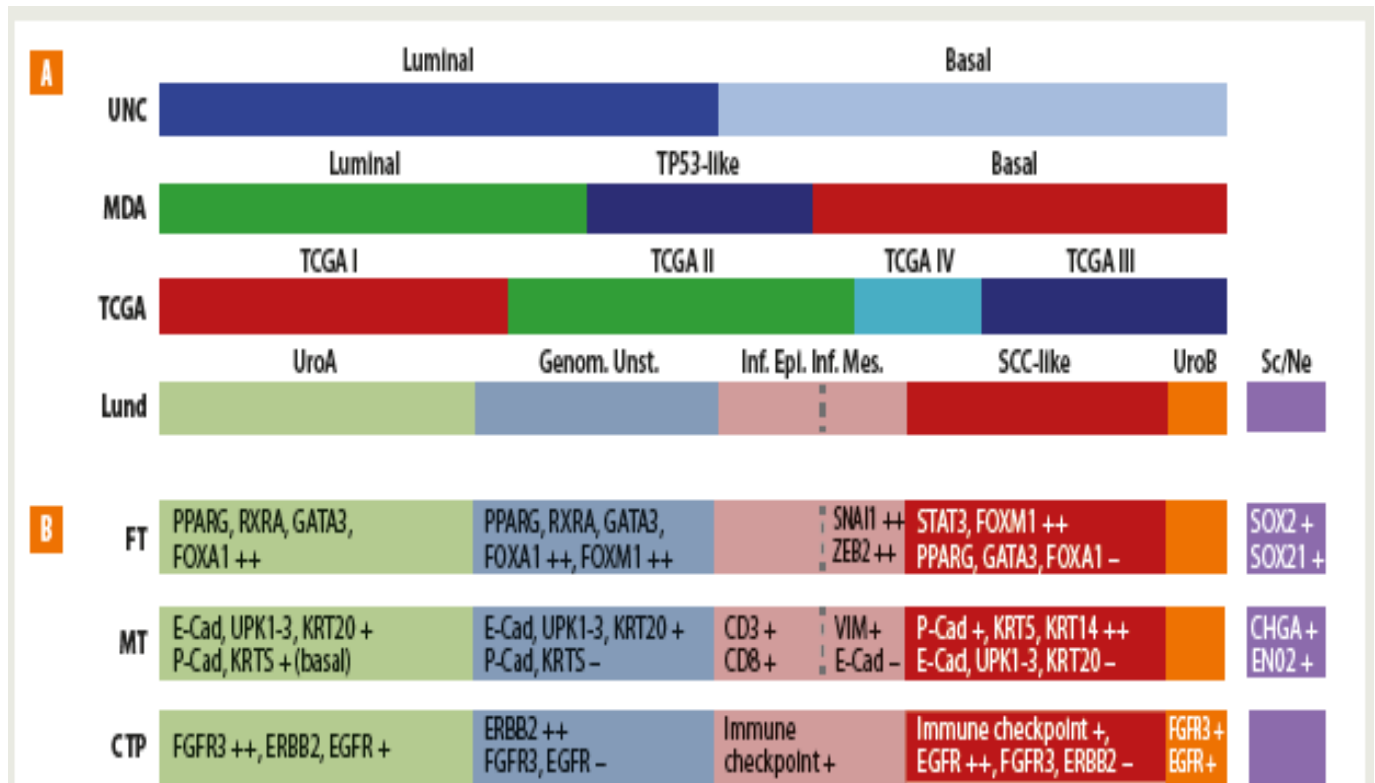
Ces caractéristiques étaient proches de celles du groupe luminal décrit par l'équipe de Choi. En revanche, les tumeurs « urobasal B » et « épidermoïde-like » montraient une expression de CK5/6, CK14 et CK16 indiquant un phénotype malpighien ou squameux. Le profil d'expression des cytokératines par les tumeurs « épidermoïde-like » était comparable à celui du sous-type basal de Choi.

Cette étude a aussi pu retrouver ces profils d'expression différents au niveau protéique en immunohistochimie [80].

Enfin, en 2014, les efforts du groupe « The cancer genome Atlas network » (TCGA) [74] ont conduits à l'identification de quatre groupes moléculaires dans les TVIM de haut grade (cluster Les tumeurs du cluster I avaient une morphologie papillaire et une augmentation de l'expression de FGFR3, ou des mutations de FGFR3. Elles montraient également des aspects similaires à ceux des tumeurs mammaires de

type luminal A, avec notamment une expression élevée de GATA3 et FOXA1. La surexpression d'ERBB2 ou du récepteur bêta aux oestrogènes par ces tumeurs suggère également qu'elles pourraient être ciblées par des thérapies hormonales. La signature d'expression du cluster III (basal squamous like) était similaire à celle des tumeurs mammaires de type basal étant caractérisée par une expression de la CK14, CK5, CK6 et de l'EGFR [74].

Toutes ces nomenclatures différentes, et les différentes méthodes de classification utilisées, ajoutent de la confusion à un sujet déjà complexe. Les groupes moléculaires des TVIM sont hétérogènes. Toutefois, il existe de nombreuses similitudes entre toutes ces classifications (Figure 14). En mars 2015, une réunion de consensus a été organisée par le Spanish national cancer Research Center (CNIO) afin de confronter les différentes classifications et d'atteindre un consensus [85]. À l'issue de ce travail, un consensus a été obtenu au sujet de l'existence d'un groupe basal ou « épidermoïde-like » de CU. Ce groupe est caractérisé par une expression élevée des cytokératines 5/6 et CK14. Un second groupe de CU présentant des caractéristiques de différenciation urothéliale (luminal) a également été reconnu, toutefois sa définition moléculaire reste à préciser. Concernant les autres sous-groupes décrits, il a été conclu que d'autres études sont nécessaires afin de préciser leur définition [85].



Genom. Unst. = genomically unstable; Inf. Epi. = infiltrated epithelial; Inf. Mes. = infiltrated mesenchymal; MDA = MD Anderson Cancer Center; SCC = squamous cell carcinoma; Sc/Ne = small cell/neuroendocrine; TCGA = The Cancer Genome Atlas; TFs = transcription factors; UNC = University of North Carolina; UroA = urobasal A; UroB = urobasal B.

Figure 14: *Représentation schématique et parallèle entre les différentes classifications moléculaires de CU publiées. Pour chaque classification, la distribution des sous-types est proportionnelle aux résultats de la classification. Le parallèle entre les classifications a été fait approximativement en fonction des résultats de chaque étude. B : Gènes dont l'expression est modifiée dans chaque sous-types, rangé par catégorie (Facteurs de transcription ; marqueurs tumoraux, cible thérapeutique).D'après Aine et al.*

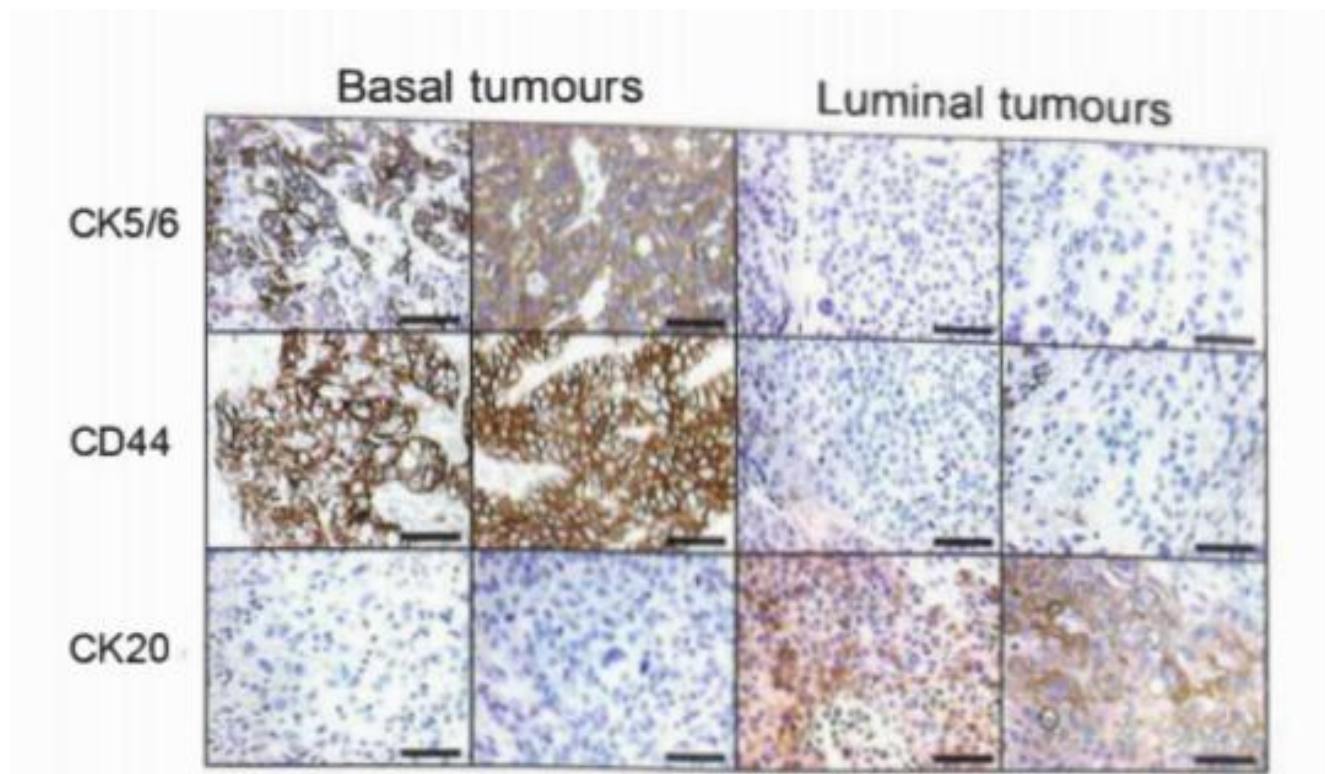


Figure 15 : sous types moléculaires du carcinome urothélial de la vessie. Analyse immunohistochimique (CK5/6, CD44 et CK20), selon les études de Choi et col [46]

Dans notre étude, en se basant sur les résultats de l'étude immunohistochimique et sur la revue de la littérature, une classification moléculaire a été établie pour les 82 patients.

En se basant sur les résultats de l'étude immunohistochimique et sur la revue de la littérature et notamment l'étude de Chaoi et Col [46], nous avons définis 4 phénotypes moléculaires:

- Phénotype basal : positivité des immunomarquages avec les anticorps anti-CK5/6 et/ou anti-CD44, absence de marquage avec l'anticorps anti-CK20.
- Phénotype luminal : positivité des immunomarquages avec l'anticorps anti-CK20, absence de marquage avec les anticorps anti-CK5/6 et anti-CD44.

- Phénotype inclassé (triple négatif : absence de marquage avec chacun des anticorps suivants : anti-CK5/6, anti-CD44, anti-CK20) et (**triple positif** : toute autre combinaison de marquage associant la positivité d'au moins l'un des deux anticorps traduisant un phénotype basal (anti-CK5/6 et anti-CD44), associée à la positivité de l'anticorps traduisant un phénotype de type luminal (anti-CK20)).
- Phénotype P53 positif.

Ainsi, dans notre étude, 39,2% des cas ont été classés comme Basal, 27,3% des cas comme Luminal et 21,5% des cas comme un phénotype P53 positif. 12% des cas n'ont pas été classés (7% étaient des triples négatifs et 5% des triples positifs).

Dans l'étude de Gwendoline DANIEL et son équipe [86], parmi 50 cas, ils ont classés 11 cas (soit 22% des cas) comme type basal (CK5/6 + / GATA3 -) et les 78 % de cas restants étaient de type luminal.

Dans notre étude, nous avons, par la suite, fait des corrélations entre le type moléculaire et le sexe, l'index mitotique, les atypies cytonucléaires, le degré de l'infiltrat lymphocytaire, la nécrose, les embolies vasculaires, la classification de l'OMS de 1973 et 2004, les stades TNM, l'expression de l'Her2 et l'évolution des patients.

➤ Corrélation entre le type moléculaire et le sexe

Dans l'étude de Jeffrey S. Damrauera et al [87], ils ont trouvé que l'incidence des tumeurs de type basal était significativement plus élevée chez les femmes (33 cas de CU de type basal contre 13 cas de CU de type Luminal).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. Nous avons noté que le type Basal était plus fréquent chez les femmes avec un taux de 62,63% et le type Luminal était plus fréquent chez les hommes avec un taux de 82,7%.

Toutefois, dans notre étude et contrairement à l'étude de Damrauera, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause probablement des effectifs réduits de notre étude ($p=0,505$).

➤ [Corrélation entre le type moléculaire et l'index mitotique](#)

Dans le travail de Lucía Trilla–Fuertes et ses collaborateurs [88], ils ont montré que selon les prévisions de la Flux Balance Analysis (FBA), les tumeurs basales étaient plus prolifératives que les tumeurs luminales avec la présence d'une association significative entre le type moléculaire et l'index de prolifération ($p < 0,0001$).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. Ainsi dans notre étude, le type Basal était plus proliférant que le type luminal avec un index mitotique estimé à plus de 10% dans 63% des cas des carcinomes urothéliaux de type Basaux. L'index mitotique est estimé à plus de 10% dans uniquement 29% des cas des carcinomes urothéliaux de type luminaux.

Nous avons pu également conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,031$).

Selon la FBA, les tumeurs basales du sein sont plus prolifératives que les tumeurs luminales [89], donc il est établi que les tumeurs basales du cancer du sein ont une bonne réponse à la chimiothérapie car elles sont plus prolifératives [90, 91]. Donc, sur la base des résultats de la FBA et les connaissances antérieures sur les tumeurs basales du sein, les tumeurs de la vessie de type basal peuvent être de bons répondeurs à la chimiothérapie comme cela a été suggéré précédemment par Seiler et Al. [92].

➤ [Corrélation entre le type moléculaire et l'infiltrat lymphocytaire](#)

Dans le travail de Lucía Trilla–Fuertes et ses collaborateurs [88], les carcinomes urothéliaux de type luminal étaient caractérisés par un infiltrat lymphocytaire plus important que les carcinomes urothéliaux de type basal. Ce groupe des patients peut constituer un bon candidat à une immunothérapie.

Les résultats de notre étude sont comparables aux résultats de l'étude de Lucia.

Dans notre étude, l'infiltrat inflammatoire était important dans 35,3% des carcinomes urothéliaux de types luminal et dans 19,8% des cas des carcinomes urothéliaux de type basal. Nous avons pu conclure également à une association statistique entre le type moléculaire et l'infiltrat lymphocytaire ($p=0,048$).

➤ Corrélation entre le type moléculaire et l'expression de l'Her2 par les carcinomes urothéliaux

Dans l'étude de Jeffrey S. Damrauer et al [87], ils ont montré que l'Her2 était fortement exprimé dans les carcinomes urothéliaux de type Luminal. Comme dans notre étude, ils n'ont pas trouvé d'association significative entre le type moléculaire des carcinomes urothéliaux de la vessie et l'expression de l'Her2.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'Her2 était exprimé dans 36,4 % du carcinome urothélial de type Luminal et uniquement dans 10 % des cas de carcinome urothéliaux de type Basal.

Comme dans l'étude de Jeffrey S. Damrauer et al, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,244$).

➤ Corrélation entre le type moléculaire et l'évolution des patients

Dans l'étude de Lucía Trilla-Fuertes et ses collaborateurs [88], ont montré que les tumeurs lumineuses avaient une meilleure survie que les tumeurs basales, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,1210$).

Dans le travail de Jeffrey S. Damrauer et al [87], ils ont montré que les tumeurs basales avaient une survie significativement diminuée par rapport au type luminal ($P = 0.0194$).

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients suivis pour un carcinome urothélial de type luminal ont une meilleure survie que le type basal ($P = 0.042$).

Nous avons pu conclure également dans notre étude à une association statistique entre le type moléculaire et l'évolution des patients ($p=0,002$).

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Basal, l'évolution des patients était favorable chez 22,8% des cas et défavorable chez 72,9% des cas (associée dans 10,3% des cas à la survenue des métastases et dans 89,7% des cas à la récurrence).

Pour le groupe des cas de carcinome urothélial de type Luminal, l'évolution des patients était favorable chez 62,4% des cas et défavorable chez 25,2% des cas (associée dans 4,56% des cas à la survenue des métastases et dans 95,44% des cas à la récurrence).

➤ [Corrélation entre le type moléculaire et la classification de l'OMS 2004](#)

Dans l'étude de M Luca LUNELLI [93], ils ont constaté que 70% des cas de carcinomes urothéliaux de type basal ont été classés en haut grade et que seulement 46,8% des carcinomes urothéliaux de type luminal qui ont été classés en haut grade selon la classification de l'OMS 2016.

Les résultats de notre étude sont comparables aux résultats de la littérature. Ainsi, dans notre étude 61,7% des cas de carcinomes urothéliaux de type Basal ont été classés en haut grade et 32% des cas de carcinome urothéliaux de type luminal ont été classés en haut grade, selon la classification de l'OMS 2016. Nous avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables ($p=0,037$).

➤ [Corrélation entre l'index de prolifération évalué par le Ki67, le grade, le stade de la tumeur et l'évolution des patients](#)

Wang et al [94] ont montré que l'expression de Ki67 était corrélée au grade et au stade avancé des tumeurs de vessie. Cette équipe a également suggéré que l'expression du Ki67 pourrait être utilisée pour prédire le risque de récurrence postopératoire dans les carcinomes urothéliaux de la vessie [95]. De même, Enache et al ont montré qu'il y avait une forte corrélation entre l'indice de prolifération Ki67, le stade de la tumeur et son grade [96]. Ki67 a été fortement associé à la récurrence et au grade histologique [97].

Tableau 9: *comparaison de nos corrélations avec celles de la littérature*

		Valeur de P dans notre étude	Valeur de P dans la littérature
Type moléculaire	Sexe	0.06	0.0203 [87]
	Index mitotique (Ki67)	0.034	0.0001 [88]
	Atypies cytonucléaires	0.97	–
	TILS	0.057	0.061 [88]
	Nécrose	0.082	–
	Grade	0.041	0.003 [93]
	TNM	0.032	–
	Expression de l'Her2	0.33	0.446 [87]
	Evolution	0.003	0.0194 [87] 0.1210 [88]

V. Pièce de cystoprostatectomie et évaluation de la réponse à la chimiothérapie en fonction de sous type moléculaire

Dans l'étude *Choi et al* [46], en l'absence de traitement, les tumeurs infiltrant de type basal étaient plus agressives et montraient une survie plus courte que les tumeurs de type luminal. Par contre, ces cancers de type basal montraient une plus grande sensibilité aux chimiothérapies à base de platine, avec un bénéfice plus important de la chimiothérapie de première ligne en comparaison avec les tumeurs de sous-type luminal. Dans cette même étude [46], le sous-type luminal correspondant au cluster II du TCGA, appelé p53-like par Choi, apparaissait résistant aux chimiothérapies néo adjuvantes à base de cisplatine.

Une identification de ces groupes avec un set minimal de biomarqueurs immunohistochimiques serait donc particulièrement utile pour mieux sélectionner, en routine, les patients susceptibles de répondre à la chimiothérapie.

Alors que le nombre de cancers de vessie traités par chimiothérapie néoadjuvante augmente, l'une des problématiques est désormais de mieux définir les éléments de la réponse au traitement, ainsi que d'identifier des facteurs pronostiques sur les pièces chirurgicales de cystectomie après chimiothérapie.

L'examen anatomopathologique de la pièce de cystectomie radicale est aujourd'hui considéré comme le gold standard pour évaluer la réponse à la chimiothérapie. Dans toutes les études publiées, la définition de la réponse à la CNA était basée sur le stade ypTNM. On retrouve une régression du stade anatomopathologique (« Downstaging ») dans 50 à 60 % des cas [98].

La réponse ainsi définie a été associée à un gain de survie. Par exemple, en 2015, dans l'étude de Gandhi et al , la survie spécifique à cinq ans des patients répondeurs à la CNA était de 90,6 % versus 27,1 % pour les patients non répondeurs [98].

Il est donc établi que la survie des patients est fortement corrélée à la réponse histologique. Toutefois, d'autres définitions de la réponse histopathologique peuvent être proposées.

Alors même que des grades histologiques de régression tumorale (Tumor Regression Grade – TRG), quantifiant la réponse histopathologique des tumeurs après chimiothérapie, ont montré un meilleur impact pronostic que le stade ypTNM dans les cancers rectaux [99], les tumeurs de l'oesophage [100] ou encore mammaires, seules deux études ont été réalisées dans la vessie [101], [102]. Pourtant la définition d'un TRG pourrait permettre de mieux définir les critères de réponse à la chimiothérapie, de préciser le pronostic et d'aider à l'identification des facteurs prédictifs de réponse.

Tableau 10 : *score de régression tumorale selon Fleishman*

TRG1	Réponse complète	Absence de cellule tumorale résiduelle identifiable et fibrose extensive du lit tumoral. (Figure 29, Figure 30)
TRG2	Réponse forte	Lit tumoral avec prédominance de fibrose et cellules tumorales résiduelles occupant moins de 50% de la surface tumorale. (Figure 31)
TRG3	Absence de réponse ou réponse faible	Présence de cellules tumorales résiduelles sur plus de 50% de la surface tumorale ou absence de régression. (Figure 32)

La validation des groupes moléculaires en tant que marqueurs pronostiques et/ou prédictifs de la réponse à la chimiothérapie, à travers de larges essais cliniques prospectifs nécessite avant tout l'obtention d'un vrai consensus sur leur définition.

Dans un travail de synthèse, publié fin 2016, et reprenant les principales cohortes précédemment étudiées par Choi [46], Sjodahl [80] ou le TCGA [82], comprenant au total 937 échantillons de tumeurs vésicales (tissu frais cryo-préservé mais également sur des échantillons FFPE), Dadhania et al [103] ont permis de simplifier les choses en ne retenant que deux groupes : luminal et basal.

Dans leur étude, la signature p53 était retrouvée à la fois au sein du groupe des tumeurs basales et des tumeurs luminales. Par ailleurs, ils ne trouvaient pas, pour ce groupe, l'impact pronostique péjoratif décrit par Choi [46].

L'identification de la signature « p53-like » présente néanmoins un intérêt. En effet, ce groupe, correspondant au cluster II du TCGA ou au sous-type « infiltré » de Sjodahl [80], a été décrit comme étant chimio-résistant. De surcroît, les données d'un récent essai clinique de phase 2 montrent que, dans ce groupe, on obtient un meilleur bénéfice clinique avec l'anticorps anti-PDL1 atezolizumab. Il serait alors utile de pouvoir distinguer ces patients au moment de les sélectionner pour une chimiothérapie néoadjuvante ou une autre thérapie adjuvante comme l'immunothérapie.

Le sous-type p53-like était, lui, constamment résistant à la chimiothérapie néoadjuvante à base de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine (MVAC). Ce groupe p53-like se distinguait du groupe luminal par une expression de gènes associés à la protéine p53 sauvage activée, sans expression de la protéine p53 sauvage. Par ailleurs toutes les tumeurs chimio-résistantes adoptaient un phénotype p53-like après traitement [46].

Dans notre étude, dans le groupe des patients (8 cas) qui ont bénéficiés d'une cystoprostatectomie après une chimiothérapie, 5 cas ont été classés dans le groupe des cas de phénotype P53 positif et 3 cas dans le groupe des cas de phénotype basal. Donc, ces 5 cas de phénotype P53 positif ont probablement adoptaient un phénotype P53 après le traitement par chimiothérapie.

Le gène suppresseur de tumeur p53 présente des altérations dans près de 50 % des cancers de vessie [104]. Ceci a été corrélé aux grades élevés et aux stades avancés [104]. La protéine p53 mutée est souvent surexprimée du fait d'une stabilité augmentée. In vitro, la plupart des mutations p53 confèrent une sensibilité des lignées cellulaires de carcinome urothélial au cisplatine et la doxorubicine [105]. Toutefois les

données de la littérature sur le lien p53 et chimio-sensibilité sont contradictoires. Dans un essai de phase II, Plimack et al ont recherché les anomalies moléculaires présentes dans les tumeurs primitives et aucune corrélation entre les mutations de p53 et la réponse à la chimiothérapie n'a pu être démontrée [106]. D'autres études, chez des patients recevant une chimiothérapie par MVAC, ont montré une corrélation entre la surexpression de p53 en immunohistochimie et un mauvais pronostic [107]. À l'inverse, Watanabe et al ont démontré par séquençage que p53 sauvage était associé à une mauvaise réponse à la chimiothérapie dans leur série [108].

Une faible fraction (4 à 16 %) de tumeurs dites « double-négatives » caractérisées par un faible niveau d'expression des marqueurs luminaux et basaux a également été identifiée. Ces cas apparaissent similaires au groupe des tumeurs « Claudin-Low » dans le sein [109].

L'ensemble de ces données critiques concernant les signatures moléculaires et les méthodes d'analyse statistique ayant conduit à leur description, ainsi que le recul dont nous disposons dans le domaine du cancer du sein montre bien la difficulté de prédire l'évolution du cancer ou la réponse au traitement. La pathologie cancéreuse, et particulièrement les cancers urothéliaux, représentent une maladie très hétérogène. Les conclusions de ces essais basés sur les technologies micro-array, à la recherche de signatures moléculaires pronostiques ou prédictives de réponse au traitement sont probablement trop optimistes et le concept d'une signature unique pose question. L'objectif devrait plutôt être d'intégrer l'ensemble des données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires sans chercher à les opposer ou à privilégier un unique facteur.

Malheureusement, dans notre étude, nous n'avons pas une idée sur la classification moléculaire des carcinomes urothéliaux chez les patients avant la cystoprostatectomie pour pouvoir évaluer la réponse au traitement en fonction de chaque type moléculaire.

CONCLUSION

La caractérisation des sous-types moléculaires du carcinome urothélial de la vessie a pour but de découvrir des futures cibles thérapeutiques.

Dans notre expérience le type basal ainsi que le type de phénotype P53 positif étaient plus fréquents chez les femmes et ils étaient associés à un mauvais pronostic, ce qui rejoint les données de la littérature.

Cette analyse de tumeur de la vessie est certes préliminaire, mais elle est unique dans son concept. Outre l'anatomopathologie, l'existence de marqueurs d'agressivité ou de progression chez un patient peut aider le clinicien à décider plus facilement d'un traitement adjuvant après la résection de la tumeur ou à élaborer une stratégie thérapeutique personnalisée. Par la suite, une analyse moléculaire permettra d'identifier la meilleure combinaison des marqueurs génétiques et cytogénétiques associées au stade et au grade tumoral, et au profil métastatique.

L'établissement de profils génétiques distincts chez ces malades atteints de cancers urothéliaux à cellules transitionnelles pourrait permettre d'obtenir des outils supplémentaires pour améliorer la prise en charge tant en terme de diagnostic de la maladie elle-même ou pour la prévision du pronostic de celle-ci. On peut également imaginer, à l'avenir, que la recherche de ces marqueurs génétiques sur des fragments tumoraux urothéliaux prélevés sous endoscopie puisse conduire vers une attitude chirurgicale conservatrice et moins agressive.

En catégorisant les tumeurs en fonction de leur profil génétique et en le corrélant aux phénotypes des patients, on pourrait accéder à une nouvelle ère dans la prise en charge de ces tumeurs.

RESUME

Classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie: à propos de 82 Cas

INTRODUCTION

429 800 nouveaux cas par an à travers le monde. Avec ce chiffre, les cancers de vessie se placent au septième rang des cancers les plus fréquents. L'âge moyen au diagnostic est de 65 –70 ans et ils sont 3 à 4 fois plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Diverses interactions gènes / environnement mènent au développement d'un carcinome de la vessie.

Traduire la complexité génétique des cancers urologiques en une gestion personnalisée des patients est un enjeu majeur. Le développement de systèmes intégrés pour la génération et l'interprétation de signatures moléculaires et cellulaires est essentiel pour déterminer la stratégie diagnostique et thérapeutique optimale pour les patients.

Les cancers urothéliaux de la vessie sont hétérogènes du point de vue moléculaire et, pour ce qui concerne les stades avancés (pT1 et plus) ont des résultats cliniques et des réponses à la chimiothérapie conventionnelle très variables et pour les traiter de façon optimale, il est indispensable de les classer correctement.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique d'une série de 82 cas de carcinomes urothéliaux de la vessie diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, au CHU Hassan II de Fès. Dans cette étude, nous avons établi une classification moléculaire des tumeurs urothéliales de la vessie avec des corrélations avec le grade de l'OMS, la classification TNM ainsi que l'évolution clinique. Nous avons également discuté leurs propriétés cliniques et anatomopathologiques.

RESULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 60.4 ans (34–82 ans). Nous avons noté une nette prédominance masculine (sexe ratio H/F= 7,2).

Une résection trans-urétrale de la vessie a été réalisée dans 85% des cas. Le diagnostic a été établi sur une pièce opératoire dans 15 % des cas.

La durée d'évolution moyenne est de 18 mois (1 mois–84 mois).

Il s'agit d'une première résection chez 62 % des cas et d'une récurrence chez 38% des cas.

Sur le plan histologique, les atypies cytonucléaires étaient minimales dans 25% des cas, modérées dans 22,5% des cas et sévères dans 52,5% des cas. Des foyers de nécrose ont été observés dans 37% des cas. Des embolies vasculaires ont été observées dans uniquement 9.6 % des cas.

40% des cas ont été classés comme des carcinomes urothéliaux (CU) de bas grade, et 60% des cas comme des CU de haut grade.

Selon la classification TNM, 47% des cas ont été classés en T1, 46% des cas en T2, 4% des cas en T3 et 3% des cas en T4.

Une classification moléculaire a été établie pour les 82 patients. 39.2% des cas ont été classés en sous type Basal et 27.3% des cas en sous type Luminal et 21.5 % des cas en sous type P53 positif. 12% des cas n'ont pas été classés (7% étaient des triples négatifs et 5% des triples positifs).

Le type Basal était plus fréquent chez les femmes, et il était cliniquement plus agressif, caractérisé par un stade TNM avancé (52,6% des cas étaient classés T2 au moment du diagnostic) avec présence de métastases à distance au moment du diagnostic dans 58,5% des cas. Histologiquement, ce type moléculaire était corrélé dans 86% des cas à la présence des foyers de nécrose, dans 100% des cas à la présence d'embolies vasculaires et dans 45% des cas à la présence d'une inflexion malpighienne. Ce type moléculaire était associé également à un stroma riche en lymphocytes dans 67,4% des cas.

Après un suivi médian de 17 mois [3–60 mois], la médiane de survie globale était de 23 mois. Les taux de survie globale étaient de 50% à 23 mois.

En analyse univariée, plusieurs facteurs ont été statistiquement associés à la survie globale. Ces facteurs sont l'âge, le sexe, le grade, la nécrose, le degré d'infiltration tumorale (stade TNM) et le sous type moléculaire.

En analyse multivariée, on a noté que seul le stade de la tumeur et le sous type luminal sont statistiquement associés à une meilleure survie.

CONCLUSION

La caractérisation des sous-types moléculaires du carcinome urothéalial de la vessie a pour but de découvrir des futures cibles thérapeutiques.

Dans notre expérience le type basal ainsi que le type de phénotype P53 positif étaient plus fréquents chez les femmes et ils étaient associés à un mauvais pronostic, ce qui rejoint les données de la littérature.

REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87-108.
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* déc 2005;66(6):4-34.
3. Vercelli M, Quaglia A, Parodi S, Crosignani P. Cancer prevalence in the elderly. ITAPREVAL Working Group. *Tumori.* oct 1999;85(5):391-9.
4. Irani J. [Treatment of non-muscle infiltrating tumours of the bladder]. *Progres en urologie journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie.* 2009;19(4):248-53.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* févr 2013;63(2):234-41.
6. Wu X, Lin X, Dinney CP, Gu J, Grossman HB. Genetic polymorphism in bladder cancer. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library.* 2007;12:192-213. Epub 2006/11/28.
- 7- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.
- 8- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* janv 2015;15(1):25-41.
- 9-Dinney CPN, McConkey DJ, Millikan RE, Wu X, Bar-Eli M, Adam L, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer Cell.* août 2004;6(2):111-6.
- 10- WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2016.
- 11- Jesse K McKenney. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2019, 74, 68-76. DOI: 10.1111/his.13762

- 12– Sharkey F., Sarosdy S. : The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 68–71.
- 13– Mostofi F.K., Davis S.C., Sesterhenn I. : Histological typing of urinary bladder tumors. Vol. Second ed Genève: Springer–Verlag ; 1999.
- 14– Lakshmi P Kunju 1, Cheryl T Lee, James Montie, Rajal B Shah. Utility of Cytokeratin 20 and Ki-67 as Markers of Urothelial Dysplasia. *Pathology International* 2005; 55: 248–254
- 15– Cheng L, Cheville JC, Neumann RM. Bostwick DG (2000). Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder Cancer. 88:625–31 PMID:10649257
- 16– Amin MB, Young RH (1997). Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 14:84–97. PMID:9179970
- 17– Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al.; International Consultation on Urologic Disease–European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012 (2013). ICUD–EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol.* 63:16–35. PMID:23083604
- 18– Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA (2015). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* (in press) PMID:26492179
- 19– Herr HW (2001). Does cystoscopy correlate with the histology of recurrent papillary tumours of the bladder? *BJU Int.* 88:683–5. PMID:11890237
- 20– Eva Compérat et al. A practical guide to bladder cancer pathology . Springer Nature Reviews. 2018
- 21– Hansel DE, Amin MB, Comperal E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, et al. (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol.* 63:321–32 PMID:23088996

- 22– Magi–Galluzzi C, Epstein JI (2004). Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de nova cases. *Am J Surg Pathol.* 28:1615–
23. PMID:15577681 23– McKenney JK, Amin MB, Young RH (2003). Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol.* 16:623–9. PMID:12861056
- 24– van Rhijn BW, Montironi R, Zwarthoff EC, Jibbs AC, van der Kwast TH (2002). Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. *J Pathol* 198:245–51. PMID:12237885
- 25– Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, et al. (2015). Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease–European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol.* 28:612–30. PMID:25412849
- 26– Kunze E, Schauer A, Schmitt M (1983) Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas *Cancer.* 51:348–58 PMID:6821821
- 27– Picozzi S, Casellato S, Bozzini G, Ratti D, Macchi A, Rubino B, et al. (2013). Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. *Urol Oncol* 31:1584–90. PMID: 22520573
- 28– Lopez–Beltran A, Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma; differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol.* 37:1371–88. PMID:
- 29– Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma *J Urol.* 188:405–9. PMID:22704101
- 30– Hansel DE, Amin MB, Comperal E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, et al. (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol.* 63:321–32 PMID:23088996

- 31– Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, Bornemann J, Ellze E, Siegert S, et al. (2011) Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. *Virchows Arch.* 458:301–12,
- 32– Christina M. et al. Invasive high-grade urothelial carcinoma of the bladder, renal pelvis, ureter, and prostatic urethra arising in a background of urothelial carcinoma with an inverted growth pattern: a contemporary clinicopathological analysis of 91 cases. *Human Pathology* (2019) 92, 18–24
- 33– Kolliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, Oyasu R (1995). Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. A differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract *Arch Pathol Lab Med* 119:79–81. PMID:7802559
- 34– Larsen MP, Steinberg GD, Brandler CB, Epstein JI (1990), Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 3:83–8 PMID:2408038
- 35– Shah JB, Mcconkey DJ, Dinney CP (2011). New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine *Clin Cancer Res* 17:2608–12. PMID:21415213
- 36– Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP (2013). Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol.* 31 :1650–5. PMID:22608543
- 37– Tavora F, Epstein JI (2009), Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma. *Hum Pathol.* 40:1391–8. PMID:19535127
- 38– Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al. (2013). Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 49:1889–97 PMID:23466126

- 39– WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2016.
- 40– Antonio Lopez Beltran, Rodolfo Montironi, Liang Cheng, Histopathology 2014, 64, 872–879. DOI: 10.1111/his.12345
- 41–Tadashi Terada M.D., Ph.D.. Nested variant of urothelial carcinoma of urinary bladder strongly expressing NSE, KIT and PDGFRA. Human Pathology: Case Reports (2016) 4, 1–3
- 42–Ulrike Zinnall and al. Micropapillary urothelial carcinoma: evaluation of HER2 status and immunohistochemical characterization of the molecular subtype. Human Pathology (2018) 80, 55–64
- 43–Lopez–Beltran A, Henriques V, Montironi R, Cimadamore A, Raspollini M R & Cheng L (2019) Histopathology 74, 77–96. <https://doi.org/10.1111/his.13752>
- 44– Andy W. Yang. Lymphoepithelioma–like, a variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and systematic review for optimal treatment modality for disease–free survival. Yang et al. BMC Urology (2017) 17:34
- 45– Sadhika Sood, MS; Gladell P. Paner, MD. Plasmacytoid Urothelial Carcinoma An Unusual Variant That Warrants Aggressive Management and Critical Distinction on Transurethral Resections. Arch Pathol Lab Med. 2019;143:1562–1567.
- 46– Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman–Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle–invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. Cancer Cell. 10 févr 2014;25(2):152–65.
- 47– Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence and mortality worldwide:IARC Cancer Base. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018; 10: 11–4.
- 48– J. Irani. Epidémiologie du cancer de vessie Progrès en Urologie (2003), 13, 1207–1208.

- 49– M. Colombel, M. Soloway, H. Akaza, A. Bohle, J. Palou, R. Buckley, et al. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer european urology supplements 7 (2018) 618–626
- 50– Institut National du Cancer du Canada, Statistiques canadiennes sur le cancer. Probabilité d'être atteint du cancer et de mourir du cancer. 2012, Toronto 200.
- 51– R. J. Hung, Z.F. Zhang, J. Y. Rao, A. Pantuck, V. E. Reuter, D. Heber et al. Protective Effects of Plasma Carotenoids on the Risk of Bladder Cancer THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 176, 1192–1197, September 2006
- 52– Mohamed S. Zaghloul Bladder cancer and schistosomiasis Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2012) 24, 151–159
- 53– EL MAWLA N.G., EL BOLKAINY M.N., KHALED H.M. Bladder cancer in Africa: update. Semin. Oncol., 2001 Apr., 28 (2) : 174–8.
- 54– Association Lalla Salma de lutte contre le cancer ; « Registre des cancers de la région du Grand Casablanca : 2008– 2012, p.23.
- 55–Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
- 56–J. Irani. Epidémiologie du cancer de vessie Progrès en Urologie (2003), 13, 1207–1208.
- 57– ABOUTAIEB R., DAKIR M., SARRF I., MOUSSAOUI A., BENNANI S., MRINI M., et al. Les tumeurs de vessie chez le sujet jeune. Prog. Urol., 1998 Feb., 8 (1) : 43–6
- 58– A. Benchekroun, H.A. El Alj , H. Essayegh, A. Iken, Y. Nouini, A. Lachkar, et al. Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas Annales d'urologie. 2003 ; 37 :279–283
- 59– B. Diao, T. Amath, B. Fall, P.A. Fall, M.J. Diémé, N.N. Steevy, et al. Les cancers de vessie au Sénégal: particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques. Progrès en urologie (2008) ; 18: 445–448

- 60– A. Koffi; T. Kodjo; D. Tchou; M. A. Abdel-Kadre; N.K. Gado Tumeurs de la vessie au Togo : aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé Annales de pathologie (2010).
- 61– H.Y.H. Rantomalala, A.F. Rakototiana, H.N. Rakoto-Ratsimba, H. Rambel, N. Razafimanjato, J.F. Kapisy Les cancers de la vessie vus au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona Revue Tropicale de Chirurgie 1 (2007) 74–76
- 62– L. Niang, R. Kane, I. Labou, M. Jalloh, M. Ndoye, K.A. Konté, et al. Cystectomies totales pour cancers localement avancés de vessie au service d'urologie de l'hôpital général de Grand-Yoff Progrès en urologie (2011) 21, 121–125
- 63– M. Horstmann, R. Witthuhn, M. Falk, and A. Stenzl Gender-Specific Differences in Bladder Cancer: A Retrospective Analysis GENDER MEDICINE/VOL. 5, No.4, 2008
- 64– P. Rischmann, X. Gamé, C. Mazerolles, H. Bittard, O. Bouchot, J. L. Descottes, et al. Etude prospective des résultats à 2 ans d'un ou deux cycles d'instillations endovesicales de BCG dans les tumeurs urothéliales de vessie pt1g3 après résection transurétrale complétée Progrès en Urologie (2005), 15, Supp. N°1, 1266–1270
- 65– Ben Slama M. R., R. El Atat, M. Sfaxi, A. Derouiche, N. Kourda, M. Chebil Clinical Presentation and Outcome of Bladder Schistosoma-Unrelated Squamous Cell Carcinoma: Report on 33 Consecutive Cases Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 5, No. 6, 409–412, 2007
- 66– H.Z. Zhang, C.f. Wang, J.j. Sun, B.-h. Yu A Combined Clinicopathologic Analysis of 658 Urothelial Carcinoma Cases of Urinary Bladder Chin Med Sci J 2012; 27(1):24–28
- 67– Brennan The contribution of cigarette smoking to Bladder cancer in women (Pooled European in data) Cancer causes and control. 2001; 12: 411–417

- 68– E. AUDUREAU, M. KARMALY, C. DAIGURANDE, C. PARIS, E. EVREUX, P. THIELLY, et al. Cancer de vessie et origine professionnelle : une analyse descriptive en Haute Normandie en 2003 *Progrès en Urologie* (2007), 17, 213–218
- 69– A. ELMAHFOUDI, I. SARF* *Service d'urologie. Hôpital IbnTofail. CHU Mohammed VI Marrakech Le profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech
- 70– BELASLA Nacer chu tizi-ouzou: cystectomies dans les tumeurs de vessie localement avancées 2014.
- 71– Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J.Urol.* 2005 Dec; 174(6): 2307–9
- 72– Collado A., Chechile G.E. Salvador J., and Vincente Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J.Urol*, 164:1529, 2000.
- 73– M. A. Knowles and C. D. Hurst, "Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 15, no. 1, pp. 25–41, Jan. 2015.
- 74– Cancer Genome Atlas Research Network, "Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma," *Nature*, vol. 507, no. 7492, pp. 315–322, Mar. 2014.
- 75– C. M. Perou *et al.*, "Molecular portraits of human breast tumours," *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, Aug. 2000.
- 76– J. E. Visvader, "Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis," *Genes Dev.*, vol. 23, no. 22, pp. 2563–2577, Nov. 2009.
- 77– C. Fan *et al.*, "Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 6, pp. 560–569, Aug. 2006.

- 78– A. A. Alizadeh, D. T. Ross, C. M. Perou, and M. van de Rijn, “Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns,” *J. Pathol.*, vol. 195, no. 1, pp. 41–52, Sep. 2001.
- 79– D. J. McConkey, W. Choi, and C. P. N. Dinney, “Genetic subtypes of invasive bladder cancer,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 25, no. 5, pp. 449–458, Sep. 2015.
- 80– Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juin 2012;18(12):3377-86.
- 81– Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 févr 2014;111(8):3110-5.
- 82– Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 20 mars 2014;507(7492):315-22.
- 83– Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* janv 2015;15(1):25-41.
- 84– J.-P. Volkmer *et al.*, “Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, no. 6, pp. 2078–2083, Feb. 2012.
- 85– S. P. Lerner *et al.*, “Bladder Cancer Molecular Taxonomy: Summary from a Consensus Meeting,” *Bladder Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 37–47.
- 86– Gwendoline DANIEL, Marie-Laure quintyn-ranty. Etude des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires de carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle traités par chimiothérapie néoadjuvante. Université toulouse III- paul sabatier, facultés de médecine
- 87– Jeffrey S. Damrauera,b, Katherine A. Hoadleya,b, David D. Chisma,c, Cheng Fana,b, Christopher J. Tiganellid, Sara E. Wobkere, Jen Jen Yeha,d,f, Matthew I. Milowskya,c, Gopa Iyerg, Joel S. Parkera,b, and William Y. Kim. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1318376111

- 88– Lucía Trilla–Fuertes, Angelo Gámez–Pozo and al, Novel Molecular Classification of Muscle–Invasive Bladder Cancer Opens New, Treatment Opportunities. bioRxiv preprint first posted online May. 21, 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/327114>.
- 89– Gámez–Pozo A, Trilla–Fuertes L, Berges–Soria J, Selevsek N, López–Vacas R, Díaz–Almirón M, et al. Functional proteomics outlines the complexity of breast cancer molecular subtypes. Scientific Reports. 2017;7:10100.
- 90– De Giorgi U, Rosti G, Frassinetti L, Kopf B, Giovannini N, Zumaglini F, et al. High–dose chemotherapy for triple negative breast cancer. Ann Oncol. England 2007. p. 202–3.
- 91– Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long–term survival in patients with triple–negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1275–81.
- 92– Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle–invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2017;72:544–54.
- 93– M Luca LUNELLI. «Profils moléculaires prédictifs du potentiel métastatique du carcinome urothélial de la vessie de stade pT1 ou supérieur». Università degli Studi di Milano. Ecole doctorale 394 Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique Groupe de Recherche Clinique.
- 94–Wang L, Feng C, Ding G, et al. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non–muscleinvasive bladder cancer. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2014;35(4):2989–95. Epub 2013/11/19.
- 95– Wang L, Feng C, Ding G, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Relationship of TP53 and Ki67 expression in bladder cancer under WHO 2004 classification. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology. 2013;18(2):420–4. Epub 2013/07/03.

- 96– Enache M, Simionescu C, Lascu LC. Ki67 and Bcl-2 immunoexpression in primitive urothelial bladder carcinoma. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2012;53(3):521–5. Epub 2012/09/20.
- 97– Ogata DC, Marcondes CA, Tuon FF, Busato WF, Jr., Cavalli G, Czecko LE. Superficial papillary urothelial neoplasms of the bladder (PTA E PT1): correlation of expression of P53, KI-67 and CK20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes. 2012;39(5):394–400. Epub 2012/11/24.
- 98– E. A. Eisenhauer *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1),” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 45, no. 2, pp. 228–247, Jan. 2009.
- 99– F. M. Vecchio *et al.*, “The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 62, no. 3, pp. 752–760, Jul. 2005.
- 100– R. Langer, K. Ott, M. Feith, F. Lordick, J.-R. Siewert, and K. Becker, “Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas,” *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 22, no. 12, pp. 1555–1563, Dec. 2009.
- 101– A. Fleischmann, G. N. Thalmann, A. Perren, and R. Seiler, “Tumor regression grade of urothelial bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy: a novel and successful strategy to predict survival,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 38, no. 3, pp. 325–332, Mar. 2014.
- 102– F. Brimo, “Pathologic prognostic factors in radical cystectomy post Neoadjuvant Chemotherapy.”

- 103– V. Dadhania *et al.*, “Meta–Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use,” *EBioMedicine*, Aug. 2016.
- 104– D. Esrig *et al.*, “Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, no. 19, pp. 1259–1264, Nov. 1994.
- 105– F. L. Chang and M. D. Lai, “Various forms of mutant p53 confer sensitivity to cisplatin and doxorubicin in bladder cancer cells,” *J. Urol.*, vol. 166, no. 1, pp. 304–310, Jul. 2001.
- 106– E. R. Plimack *et al.*, “Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle–invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 18, pp. 1895–1901, Jun. 2014.
- 107– A. S. Sarkis *et al.*, “Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 6, pp. 1384–1390, Jun. 1995.
- 108– J. Watanabe *et al.*, “Clinical evaluation of p53 mutations in urothelial carcinoma by IHC and FASAY,” *Urology*, vol. 63, no. 5, pp. 989–993, May 2004.
- 109– J. Kardos *et al.*, “Claudin–low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed,” *JCI Insight*, vol. 1, no. 3, p. e85902, Mar. 2016.