



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2015

« TUMEURS VESICALES »

4 NOVEMBRE 2015

Coordination : Yves ALLORY

Avec la participation de :

Véronique Lindner, Eric Piaton et Mathilde Sibony

Sommaire

Introduction	3
Cas N°01 : Tumeurs n’envahissant pas le muscle et facteurs pronostiques	5
Mathilde Sibony	
Cas N°02 : Tumeurs n’envahissant pas le muscle et sous-types histologiques	9
Mathilde Sibony	
Cas N°03 et N°04 : Classification / système de Paris en cytologie urinaire	13
Cas N°03	15
Cas N°04	19
Eric Piaton	
Cas N°05 : Carcinome urothélial invasif de type basal	23
Yves Allory	
Cas N°06 : Carcinome urothélial invasif à croissance inversée	27
Yves Allory	
Cas N°07 : Adénocarcinome primitif de la vessie	31
Véronique Lindner	
Cas N°08 : Métastase de carcinome urothélial, place de l’immunohistochimie	41
Véronique Lindner	

Déclaration d’intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d’intérêts en relation avec ces articles.

Introduction

Le diagnostic des tumeurs de vessie, face aux nouveaux traitements et aux nouvelles classifications moléculaires

Pr Y Allory, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Le cancer de la vessie est une maladie hétérogène, classé cliniquement en tumeurs n'envahissant pas le muscle (TVNIM) (stades Ta, carcinome *in situ* Tis, ou T1) et en tumeurs envahissant le muscle (TVIM) (stades T2, T3, T4). Les évolutions récentes concernent à la fois les recommandations diagnostiques en histologie et en cytologie, mais aussi les nouvelles classifications moléculaires. Les observations sélectionnées pour l'histoséminaire cherchent à témoigner de ces développements qui surviennent dans un contexte prometteur de nouvelles méthodes endoscopiques en urologie et de nouvelles thérapies pour les stades évolués.

La prise en charge des TVNIMs dépend encore essentiellement de l'évaluation du risque de progression en fonction du stade (Ta/T1), du grade (carcinome de bas grade versus haut grade selon OMS 2004) et d'un éventuel CIS associé, mais parmi les patients à haut risque il reste difficile d'identifier ceux qui vont résister à la BCG-thérapie, et à qui il serait plus adapté de proposer une cystectomie précoce. La sous-stadification en cas d'invasion du chorion, les emboles carcinomateux et/ou la détection de sous-types histologiques concourent à l'évaluation du pronostic des TVNIMs et seront discutés dans les cas N°01 et N°02. La surveillance des TVNIMs s'appuie aussi sur la cytologie urinaire. Faisant suite à un important travail d'évaluation et de consensus au niveau international en 2013, la nouvelle classification / système de Paris propose désormais une nomenclature précise qui devrait améliorer la reproductibilité et faciliter les échanges avec les cliniciens. Les cas N°03 et N°04 permettront d'illustrer cette classification en lien avec les lésions observées chez les patients.

Dans les formes invasives (stades $\geq T1$), le cancer de la vessie est responsable en France d'environ 4500 décès/an, les chimiothérapies de 1^{re} ligne à la base de cisplatine, M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) ou GC (gemcitabine, cisplatine) ne permettent qu'une survie médiane de 12-14 mois chez les patients métastatiques, il n'y a actuellement pas d'indication en routine de thérapie ciblée, et les sous-types histologiques reconnus de carcinome urothélial invasif (classification OMS 2004) n'ont que peu d'impact réel sur les traitements proposés. Dans ce contexte, l'émergence de nouvelles classifications moléculaires en lien avec la réponse avec la chimiothérapie ou des voies de signalisation qui

pourraient être ciblées par les traitements ouvre de réelles perspectives. Les cas N°05 et N°06 illustreront deux de ces classes moléculaires. Même si la grande majorité des tumeurs de vessie sont de type urothélial, les autres types histologiques sont importants à connaître, avec des difficultés diagnostiques et des enjeux thérapeutiques spécifiques (cas N°07). Enfin, les biopsies des métastases sont de plus en plus fréquentes et il paraît justifié de faire un point sur les marqueurs immunohistochimiques qui permettent de rattacher un carcinome à une origine urothéliale.

Cas N°01 Mathilde Sibony

Hôpital Cochin, Paris

Renseignements cliniques

Tumeur du col vésical et de la face latérale droite chez un homme de 42 ans. Résection de 15g incluse en totalité (9 blocs).

Diagnostic

Carcinome urothélial vésical infiltrant le chorion profond, TNM 2009 : T1, T1b (ou e) (extensif), muscle peu vu, mais sain.

2nd look conseillé.

Description histologique

Le diagnostic de carcinome urothélial infiltrant le chorion ne fait aucun doute ici. Sur la majorité des copeaux, la prolifération est faite de massifs à contours irréguliers, ou plus rarement de travées et de cellules isolées infiltrant largement, de façon extensive, le chorion superficiel et profond. La musculature est vue sur quelques copeaux et est indemne d'infiltration tumorale.

Commentaires

Les tumeurs T1 font partie des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle au même titre que les tumeurs Ta. Leur pronostic et leur traitement n'étant pas les mêmes, en cas de doute diagnostique ou de difficulté à classer une tumeur vésicale en stade T1, il est conseillé de demander un avis auprès d'un expert en uropathologie [1]. Ces tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle sont divisées en groupes de risques afin d'adapter et d'optimiser la prise en charge des patients, les tumeurs T1 (et le CIS (carcinome in situ)) sont de haut risque. Ces groupes de risques sont basés sur des critères cliniques, cystoscopiques, et anatomopathologiques, définis dans le tableau 1 ci-dessous [2]. Ils sont basés sur des études déjà anciennes pour lesquelles seul le grade 1973 était utilisé, et ont été adaptés à la classification OMS 2004, même si la correspondance entre les deux systèmes 1973 et OMS 2004 n'est pas univoque.

	Définition
Tumeur de Faible Risque	- Première tumeur, unique, Ta G1, (OMS 2004, Faible Potentiel de Malignité ou de bas grade), de moins de 3 cm, sans CIS
Risque Intermédiaire	- Toutes tumeurs non définies dans les deux autres catégories
Haut Risque	- Tumeur T1 - Tumeur G3 (OMS 2004, haut grade) - CIS - Tumeur Ta G1G2 multiple et récidivante et > 3 cm

Dans les récentes recommandations européennes publiées de 2013 [2] et dans la mise à jour en ligne de 2015 (<http://www.uroweb.org/guidelines>), on retrouve le système européen de score datant de 2006 basé sur la pondération des 6 critères cliniques, cystoscopiques, et anatomopathologiques les plus significatifs : nombre de tumeurs, taille de la tumeur la plus volumineuse (seuil : 3 cm), nombre de récurrences, stade de la tumeur, présence de CIS, grade (G1, G2, G3). Une toute récente étude européenne de mise à jour des statistiques et des nomogrammes de la cohorte européenne vient d'être publiée [3] et confirme qu'en analyse multivariée, les facteurs pronostiques en terme de récurrence sont le nombre de récurrence et le nombre de tumeurs ; en terme de progression les facteurs pronostiques sont le stade et le grade, avec une mention particulière pour les tumeurs classées T1G3 (de haut grade) dont le risque de progression à 1 an et à 5 ans est de 12% et 20% respectivement.

Depuis quelques années, un accent est tout particulièrement mis sur la recherche de facteurs pronostiques des tumeurs de vessie T1G3 ou T1 de haut grade, qui représentent le sous-groupe de patients à haut risque de progression (vers le stade T2), afin de leur proposer éventuellement une cystectomie précoce, après échec de la BCG-thérapie. Dans la classification TNM de 2009, l'infiltration du chorion s'intitule T1, elle ne comporte pas de distinction entre le chorion superficiel et le chorion profond, parce que la musculaire muqueuse est inconstante et source d'une variabilité d'interprétation inter-observateurs. Certains auteurs ont cependant proposé de subdiviser le stade T1 correspondant à l'infiltration du chorion par rapport à la musculaire muqueuse, soit T1a/T1b (système utilisé par la plupart des pathologistes français depuis de nombreuses années), soit T1a/T1b/T1c (système anglosaxon) [4], d'autres de mesurer l'épaisseur de l'infiltration en mm depuis la membrane

basale avec un seuil à 1,5 mm, ce qui a été résumé dans la synthèse américaine de 2009 [5]. Quelle que soit la méthode, il apparaît que les carcinomes infiltrant au-delà de la musculaire muqueuse sont de pronostic plus péjoratif que les autres.

En 2011 des équipes hollandaises et canadiennes ont proposé un nouveau système de sous-division de l'infiltration du chorion [6] distinguant la micro-invasion (m) du chorion et l'infiltration du chorion étendue (« extensive » ou e) dans une étude ayant porté sur 134 patients ayant une tumeur vésicale T1. La définition du critère T1m est très stricte : un seul foyer d'infiltration du chorion ayant un diamètre inférieur ou égal à 0.5 mm (vu dans un seul champ au x40). Des foyers plus grands ou multiples sont ainsi classés T1e. D'après les auteurs, ce système plus simple et plus reproductible permet de classer tous les patients; dans leur cohorte, contrairement au système en 3 sous classes (T1a, b, c) le système T1m/e est significativement plus pertinent en terme de progression et de survie, avec un meilleur pronostic pour les tumeurs classées T1m.

Depuis cette étude, de nombreuses études ont été publiées sur la valeur pronostique péjorative de l'infiltration du chorion profond. Une méta-analyse récente sur 15215 patients ayant une tumeur de vessie classée T1 de haut grade, retrouve que le facteur principal de progression et de survie spécifique est l'infiltration du chorion profond (T1b/c) [7]. Les autres facteurs péjoratifs sont : l'invasion lymphovasculaire, le carcinome in situ, l'absence de traitement par BCG, la taille de la tumeur supérieure à 3 cm et l'âge élevé des patients (> 70 ans). Une autre étude récente, prospective, sur 200 patients retrouve 3 facteurs pronostiques de progression en analyse multivariée : la sous-division du stade T1, l'existence de carcinome in situ associé et la taille de la tumeur [8]. Les auteurs suggèrent ainsi de proposer une cystectomie aux patients T1bHG et d'inclure la sous-stadification T1a/T1b dans la prochaine classification TNM.

Points importants à retenir

- Les tumeurs vésicales T1G3 (de haut grade) sont des tumeurs à haut risque de progression.
- Bien qu'elles soient classées dans le groupe des tumeurs n'infiltrant pas le muscle, leur diagnostic impose une prise en charge efficace pouvant aller jusqu'à la cystectomie.
- La sous-division du stade T1 en T1a/b (ou T1m/e) est recommandée et devrait être incluse dans la prochaine classification TNM de l'UICC.

REFERENCES

- [1] van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MNM, Alkhateeb S, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2010;106:206-11.
- [2] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
- [3] Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* [Internet]. [cité 14 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815005564>
- [4] Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-8;discussion 238.
- [5] Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2009;22 Suppl 2:S70-95.
- [6] van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-84.
- [7] Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:643-50.
- [8] Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, et al. Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer* 2015;112:468-74.

Cas N°02 Mathilde Sibony

Hôpital Cochin, Paris

Renseignements cliniques

Récidive d'une tumeur vésicale chez un homme de 75 ans. Résection de 4g (2 blocs)

Diagnostic

Carcinome urothélial, variant micropapillaire, de stade T1 avec CIS associé.

Description histologique

Les copeaux de cette résection vésicale sont infiltrés par une prolifération formée de petits nids et de petites papilles de cellules tumorales entourés d'un espace de rétraction, donnant un aspect pseudo-gloméruloïde simulant une lymphangite carcinomateuse ou un aspect de carcinome ovarien séreux micropapillaire. Les micropapilles sont toujours rattachées à la paroi par un fin pédicelle, elles ne possèdent pas d'axe conjonctif et comportent un pôle apical orienté vers la périphérie. Les atypies cytologiques sont de degré variable, mais sont le plus souvent de haut grade. En surface on peut retrouver des aspects de carcinome papillaire non infiltrant ou de carcinome in situ avec une différenciation micropapillaire formé de « petites touffes » de cellules tumorales qui se détachent volontiers de la surface. Une cystectomie est programmée quelques mois plus tard, mais la découverte per opératoire d'un nodule de carcinose péritonéale fait stopper la cystectomie.

Commentaires

Le carcinome micro-papillaire est un variant rare de carcinome urothélial décrit initialement dans les années 1990 [1], représentant environ 1% des types histologiques ; il est le plus souvent associé à une forme classique de carcinome urothélial. Le diagnostic repose sur l'examen morphologique seul, cependant il a été montré une positivité constante avec inversion de polarité de l'anticorps anti-MUC-1 [2], qui peut constituer une aide à la reconnaissance de ce sous-type histologique.

Il est parfois associé à des aspects carcinome micropapillaire non infiltrant qui ne seraient pas de mauvais pronostic contrairement à la forme infiltrante [3]. Dans sa forme infiltrante, il est considéré comme un variant agressif dès la première résection [4], il infiltre toujours le chorion, souvent la musculuse et au delà, et s'accompagne fréquemment d'embolies (mieux vus sur les immunomarquages avec les anticorps anti-CD31 ou D2-40). Compte tenu de son agressivité, sa présence doit être mentionnée dans le compte-rendu.

En cas de tumeur de stade T1 sur les copeaux vésicaux, il est considéré comme une tumeur de haut risque dans les recommandations européennes [5]. L'attitude des urologues peut varier

selon les équipes, mais il est fortement recommandé de pratiquer une deuxième résection avant de traiter, à la recherche d'un envahissement de la musculature passé inaperçu. Bien que le sujet soit débattu [6]), certaines équipes proposent une cystectomie d'emblée afin d'améliorer la survie des patients [7]. Le diagnostic différentiel peut se poser avec des métastases d'autres origines de carcinome micropapillaire : pulmonaire, ou chez la femme (ovaire ou du sein) et une étude immunohistochimique peut s'avérer alors utile, avec un panel d'anticorps comportant : uroplakine, CK20, TTF-1, récepteur aux oestrogènes (ER), WT-1, ou PAX8, et mammaglobine [2]. En cas de nécessité, les meilleurs marqueurs en faveur d'une origine urothéliale sont l'uroplakine et la CK20.

L'intérêt des cliniciens pour les variants histologiques des carcinomes urothéliaux est attesté par les études récentes sur la valeur pronostique du type histologique des tumeurs vésicales, avec des résultats souvent contradictoires [8, 9]. Les autres variants histologiques agressifs de carcinome vésical sont essentiellement le carcinome plasmacytoïde (à cellules indépendantes) [10], le carcinome sarcomatoïde, et le carcinome neuro-endocrine à petites cellules qui sont souvent de stade T2 voire T3 au moment du diagnostic [11]. Il a été démontré plus récemment que le carcinome urothélial avec inflexion malpighienne et kératinisation était de mauvais pronostic et ne répondait pas aux traitements locaux [12]. Il est donc recommandé en cas de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de mentionner le cas échéant la présence d'un variant histologique.

Points importants à retenir

- Le carcinome micro-papillaire infiltrant est une forme histologique agressive de carcinome urothélial, de haut grade, s'accompagnant souvent d'embolies.
- Sa présence, même minoritaire, doit être mentionnée dans le compte-rendu et implique un « deuxième look » par l'urologue en cas d'absence d'infiltration de la musculature, et a fortiori de non visualisation de la musculature sur les copeaux.
- Une cystectomie d'emblée est parfois proposée par certaines équipes.
- Les autres formes histologiques de tumeur vésicales agressives sont le carcinome à cellules plasmacytoïdes (à cellules indépendantes), le carcinome sarcomatoïde.

REFERENCES

- [1] Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1224-32.
- [2] Lotan TL, Ye H, Melamed J, Wu X-R, Shih I-M, Epstein JI. Immunohistochemical panel to identify the primary site of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1037-41.
- [3] Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol* 2012;43:2124-8.
- [4] Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *J Urol* 2000;163:748-51.
- [5] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
- [6] Spaliviero M, Dalbagni G, Bochner BH, Poon BY, Huang H, Al-Ahmadie HA, et al. Clinical outcome of patients with T1 micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2014;192:702-7.
- [7] Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, et al. Clinical Outcomes of cT1 Micropapillary Bladder Cancer. *J Urol* 2015;193:1129-34.
- [8] Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 2013;49:1889-97.
- [9] Porten SP, Willis D, Kamat AM. Variant histology: role in management and prognosis of nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24:517-23.
- [10] Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder--rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer J Int Cancer* 2011;129:346-54.
- [11] Pasquier D, Barney B, Sundar S, Poortmans P, Villa S, Nasrallah H, et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:904-10.

[12] Willis D, Kamat AM. Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:237-52, viii.

Cas N° 03 et N° 04 Eric Piaton

GH Est, Lyon

Introduction aux deux cas de cytologie

Environ 75000 nouveaux cas de carcinome urothélial (principalement vésical) et 15000 victimes de cette maladie devraient être observés dans le Monde en 2015-16 (données de l'American Cancer Society). En France, environ 12000 cas invasifs (stade \geq T1) sont observés chaque année. Le taux de récurrence des lésions non invasives du muscle étant d'environ 70% dans les 5 ans, la surveillance prolongée des patients traités de façon conservatrice rend le cancer de vessie le plus onéreux par patient en raison de la nature invasive des méthodes d'exploration utilisées (principalement la cystoscopie).

La cytologie urinaire, utilisée en complément de l'examen cystoscopique, a pour principal but de détecter les lésions de haut grade chez les patients à risque, surveillés régulièrement, et chez les nouveaux patients symptomatiques. Actuellement la cytologie urinaire reste le meilleur compromis non invasif en termes de sensibilité et de spécificité, par rapport aux méthodes moléculaires et même par rapport à la FISH. La reproductibilité du diagnostic cytologique urinaire est toutefois le problème principal que rencontrent les pathologistes, rendant les comparaisons entre équipes difficiles.

Au cours du dernier Congrès International de Cytologie qui s'est tenu à Paris en mai 2013, deux équipes ont plus particulièrement comparé leurs travaux et ont initié une discussion au niveau international soutenue par la Société Américaine de Cytopathologie (ASC) et l'Académie Internationale de Cytologie (IAC). Les participants ont décidé de développer les outils d'analyse et de consensus d'une nouvelle classification (inexistante jusqu'à présent) appelée « Paris System for Reporting Urinary Cytopathology Specimens » ou classification/système de Paris. Le groupe de travail a donc défini les catégories diagnostiques ainsi que leurs fondements cyto-morphologiques sur la base de l'analyse bibliographique et du questionnaire en ligne (à l'adresse <https://paris.soc.wisc.edu/categories.htm>).

Les catégories actuellement retenues sont les suivantes :

- Cytologie « négative pour le carcinome urothélial de haut grade » (négative)
- Présence de « cellules urothéliales atypiques »
- Présence de « cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade » (cytologie « suspecte »)
- Carcinome urothélial de haut grade

- Néoplasie urothéliale de bas grade
- Autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions)

La nouveauté est principalement représentée par l'introduction des cadres « cellules urothéliales atypiques » et cytologie « suspecte de carcinome urothélial de haut grade », correspondant à ce que certaines équipes (voir infra) dénomment AUCUS et AUC-H par analogie avec le système de Bethesda des lésions cervico-utérines. Les deux cas de cytologie urinaire présentés à l'histoséminaire portent sur ces nouvelles catégories diagnostiques.

Cas N°03 Eric Piaton

GH Est, Lyon

Renseignements cliniques

Patient de 76 ans aux antécédents de BPCO tabagique (tabagisme sévère), d'insuffisance cardiaque et de tumeur de vessie Ta haut grade en février 2015 traitée par résection puis BCG-thérapie. Cytologie urinaire en juin 2015.

Diagnostic

Cellules urothéliales atypiques de type AUC-H (cellules urothéliales atypiques ne pouvant exclure un haut grade, correspondant à la catégorie « cellules suspectes de haut grade » de la classification de Paris). Code ADICAP : LCUR0G00 (cellules atypiques ou anormales de signification indéterminée : pas idéal mais pratique...).

Description cytologique

Le cas étudié présente quelques groupements cellulaires (dont l'architecture toutefois ne permet pas d'utiliser l'adjectif « papillaire ») et quelques cellules isolées profondes (non superficielles) montrant trois aspects cyto-nucléaires majeurs qui sont l'augmentation du rapport N/C (égal ou supérieur à 0,7), l'hyperchromatisme nucléaire modéré et une irrégularité marquée du contour nucléaire, ces trois critères combinés étant particulièrement nets pour une cellule isolée au rapport N/C d'environ 0,9 située à côté de deux cellules malpighiennes intermédiaires permettant une comparaison chromatique. Les groupements observés à fort grossissement montrent des atypies nucléaires nettes, avec un hyperchromatisme modéré ou marqué selon le cas. Les anomalies des contours nucléaires avec bourgeonnements et incisures de la membrane sont très nettes. Des nucléoles nets, orangeophiles (critère mineur non obligatoire : voir infra) sont présents. Dans les suites on a observé une nouvelle cytologie positive de haut grade avec cystoscopie négative (juillet 2015), sans contrôle histologique.

Commentaires

Le cadre des cellules urothéliales « suspectes de haut grade » (SHGUC) reflète la présence de cellules ayant des atypies nucléaires sévères, insuffisantes toutefois pour porter formellement le diagnostic de carcinome urothélial de haut grade (HGUC). Dans la classification de Paris, le diagnostic d'atypies « suspectes de haut grade » est porté lorsqu'on est en présence de cellules non superficielles et non dégénératives montrant deux critères cyto-nucléaires majeurs qui sont l'augmentation du rapport N/C (égal ou supérieur à 0,7 pour au moins une

cellule anormale, sans nécessité que toutes les cellules soient affectées) et l'hyperchromatisme nucléaire modéré ou marqué (par comparaison avec les cellules urothéliales superficielles et/ou malpighiennes intermédiaires normales).

De plus, au moins un des critères suivants doit être rempli : 1) une chromatine irrégulière en mottes, et 2) une irrégularité marquée du contour nucléaire. Des critères accessoires peuvent être rencontrés, tels que l'excentration du noyau, le fond nécrotique, le pléomorphisme cellulaire et nucléaire, les mitoses, les corps apoptotiques, mais ils ne sont pas considérés comme nécessaires dans la classification de Paris.

La décision de classer un cas en « suspect de haut grade » dépendra alors du nombre de cellules affectées par les anomalies. Disposant de trop peu d'études sur ce point précis, une valeur-seuil ne peut être attribuée. Toutefois on s'accorde à considérer que 5 à 10 cellules très atypiques suffisent à classer un cas dans la catégorie SHGUC. En pratique lorsque deux au moins des critères « rapport N/C élevé + hyperchromatisme + irrégularité des contours nucléaires » sont présents sur 5 à 10 cellules suspectes, la classe SHGUC est adoptée. Lorsque plus de 10 cellules avec 2 à 3 des critères sont présentes dans un échantillon (en général elles sont nombreuses), le diagnostic formel de carcinome urothélial de haut grade est porté.

Comme dans le système de Bethesda des lésions malpighiennes cervico-utérines, on conseille de limiter le pourcentage de la catégorie SHGUC à moins de 5% des diagnostics, de façon à rester utile cliniquement. Les taux rapportés dans la littérature varient de 2 à 6% (moyenne de 3,2%) [1-3,5].

Le point le plus important, malgré le peu d'études publiées à ce sujet, est le pourcentage de lésions de haut grade associées à la catégorie SHGUC (comparaisons cyto-histologiques obtenues dans les 6 mois suivant la cytologie), ainsi que le risque d'évoluer vers un haut grade (au-delà de 6 mois, jusqu'à deux ans voire plus après la cytologie). Dans les 6 mois, le risque de trouver une lésion de haut grade après SHGUC varie de 37.8% à 79%, tandis que le diagnostic cytologique de haut grade a une valeur prédictive positive de 79% dans les 6 mois et de 80% au-delà [2,4,5].

L'attitude thérapeutique à envisager n'est pas aussi bien codifiée que pour les lésions du col ou celles de la glande thyroïde, aucune classification consensuelle et validée par la pratique n'étant encore disponible. Le système dit « de Paris » n'est pas encore publié au moment de la rédaction. Toutefois il est recommandé que les patients dans la catégorie « suspecte de haut grade (SHGUC) » soient suivis de façon étroite par cystoscopie et cytologie répétées avec biopsie de toute zone suspecte et exploration de la voie haute au moins par imagerie et par

cathétérisme sélectif en fonction des résultats des cystoscopies + cytologies de contrôle. Une néphro-urétérectomie effectuée sur la foi de cytologies suspectes sans contrôle histologique n'est bien entendu pas recommandable.

En ce qui concerne les anomalies moléculaires associées aux atypies urothéliales, on ne dispose pas d'études récentes détaillées. La FISH (kit UroVysion[®]) permet sur des cellules préalablement identifiées comme atypiques au Papanicolaou de révéler des aberrations chromosomiques pouvant faire basculer le diagnostic d'atypique (SGHUC) à haut grade (HGUC) par exemple, en cas d'aneusomie des chromosomes 3, 7 et 17, ou bien d'atypique à bas grade en cas de délétion du 9p21. De même un diagnostic d'atypies urothéliales peut être transformé en cytologie « négative pour le carcinome urothélial de haut grade » en cas de FISH négative [6].

Points importants à retenir

- Le cadre des cellules urothéliales « suspectes de haut grade » (SHGUC) reflète la présence de cellules peu nombreuses (5 à 10) ayant des atypies nucléaires sévères, insuffisantes toutefois pour porter le diagnostic de carcinome urothélial de haut grade,
- Dans les 6 mois, le risque de trouver une lésion de haut grade après une cytologie « suspecte de haut grade » varie de 37.8% à 79%.

REFERENCES

- [1] Brimo F, Vollmer RT, Case B, Aprikian A, Kassouf W, Auger M. Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *Am J Clin Pathol* 2009;132:785-93.
- [2] Piaton E, Decaussin-Petrucci M, Mege-Lechevallier F, Advenier AS, Devonec M, Ruffion A. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories 'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot exclude high grade' (AUC-H). *Cytopathology* 2014;25:27-38.
- [3] Rosenthal DL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Sathiyamoorthy S, Guan H, Owens C. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I—creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013;121:5-20.
- [4] VandenBussche CJ, Sathiyamoorthy S, Owens CL, Burroughs FH, Rosenthal DL, Guan H. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol* 2013;121:21-8.
- [5] Ton Nu TN, Kassouf W, Ahmadi-Kaliji B, Charbonneau M, Auger M, Brimo F. The value of the "suspicious for urothelial carcinoma" cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol* 2014;122:796-803.
- [6] Bubendorf L. Multiprobe fluorescence in situ hybridization (UroVysion) for the detection of urothelial carcinoma - FISHing for the right catch. *Acta Cytol* 2011;55:113-9.

Cas N° 04 Eric Piaton

GH Est, Lyon

Renseignements cliniques

Patient de 60 ans aux antécédents de tumeur vésicale de bas grade, pTaG2 en mai 2014. Inflammation persistante avec sténose de l'orifice urétéral droit (OUD) et sonde JJ en place. Cytologie urinaire positive de haut grade en avril 2015, mais urétéroscopie et biopsie urétérale négatives. REUV négative montrant simplement des remaniements oedémateux. Contrôle cytologique en juillet 2015.

Diagnostic

Cellules urothéliales atypiques de type AUCUS (cellules urothéliales atypiques de signification indéterminée, correspondant à la catégorie « cellules urothéliales atypiques (AUC) » de la classification de Paris). Code ADICAP : LCUR0G00 (cellules atypiques ou anormales de signification indéterminée).

Description cytologique

Le cas étudié présente quelques groupements de cellules urothéliales profondes (non superficielles) montrant une augmentation du rapport N/C entre 0,5 et 0,7, avec soit un hyperchromatisme nucléaire soit des contours nucléaires irréguliers, mais pas les deux critères « mineurs » décrits ci-dessous. Les cellules ne sont ni altérées ni dégénératives (elles présentent des contours nucléaires et cellulaires nets, une membrane nucléaire bien visible, et ne contiennent pas de gouttelettes éosinophiles intracytoplasmiques de type « corps de Melamed-Wolinska » ni de vacuoles dystrophiques. A fort grossissement, les anomalies des contours nucléaires associées à un rapport N/C élevé pourraient en imposer pour des cellules suspectes de haut grade, mais il manque le critère essentiel de l'hyperchromatisme, hormis peut-être pour une cellule isolée. D'autre part le contexte clinique (sonde JJ en place) est favorable à la survenue d'« altérations dystrophiques de cause connue » (voir ci-dessous) qui sont des anomalies « négatives pour le carcinome urothélial de haut grade ». Pour l'ensemble de ces raisons, le cas a été classé dans la catégorie des atypies de nature indéterminée (AUC, que nous préférons appeler AUCUS par analogie avec la classification de Bethesda des lésions malpighiennes cervico-utérines). Dans l'évolution du cas étudié on note une nouvelle cytologie positive de haut grade en septembre 2015 dans un contexte clinique de brûlures mictionnelles avec plages érythémateuses et sténose persistante de l'OUD en cystoscopie. Pas de contrôle histologique des deux dernières cytologies urinaires.

Commentaires

La catégorie « cellules urothéliales atypiques » (AUC ou AUCUS pour certains auteurs) est réservée aux cas qui ne peuvent ni être étiquetés « carcinome urothélial de haut grade (HGUC) » ni « suspects de carcinome urothélial de haut grade (SHGUC) » mais qui renferment des atypies nucléaires légères à modérées sans anomalies architecturales. De plus, la catégorie AUC nécessite d'exclure toutes les altérations dystrophiques de cause connue telles que les infections à polyomavirus, les altérations réactionnelles touchant les cellules superficielles (en cas de lithiase, de sondage, après traitement intravésical ou de radiothérapie sur le petit bassin) et les cellules issues des vésicules séminales [1,2]. Tous ces cas doivent être classés dans la catégorie « négatif pour le carcinome urothélial de haut grade ». De même les aspects cellulaires dégénératifs (vacuolisation, corps de Melamed-Wolinska, noyaux délavés à chromatine réticulaire ou en caryorrhexis...) ne doivent pas être classés AUC.

Afin de standardiser les critères d'analyse de la catégorie AUC, une stricte définition des critères morphologiques est nécessaire : on parle de cellules urothéliales atypiques lorsqu'un critère majeur et seulement un critère mineur sont associés.

Critère majeur (nécessaire) : cellules urothéliales non superficielles, non dégénératives avec rapport N/C augmenté (supérieur à 0,5 en pratique, les cellules urothéliales tumorales de haut grade ayant un rapport N/C supérieur à 0,7).

Critères mineurs (un seul est nécessaire) :

- Hyperchromatisme nucléaire : par comparaison avec les cellules urothéliales superficielles et/ou malpighiennes intermédiaires normales,
- Irrégularité du contour nucléaire,
- Chromatine en mottes grossières, granuleuse.

Lorsqu'au moins deux critères mineurs sont associés, incluant l'hyperchromatisme nucléaire, on passe dans la catégorie « suspect de haut grade (SHGUC) ». Il est important de ne pas considérer comme suspectes les cellules intermédiaires (en raquette) ou basales qui sont fréquemment observées après instrumentation (cystoscopie, cathétérisme) bien qu'elles aient un rapport N/C élevé et soient volontiers hyperchromatiques. Aussi bien la qualité que la quantité des cellules urothéliales atypiques concourent au diagnostic : dans une étude récente il a été montré que les cas avec suivi négatif avaient en moyenne moins de 9 cellules atypiques, tandis que ceux qui évoluaient ultérieurement vers le haut grade en avaient plus de 16 [3]. Il n'y a pas de recommandations officielles sur une valeur-seuil de cellules atypiques, mais il est clair que selon leur nombre, on classera les cas en suspicion de haut grade

(SHGUC) ou en haut grade (HGUC) plutôt qu'en AUC. Le pourcentage de lésions de haut grade associées à la catégorie AUC (ou AUCUS) ainsi que le risque d'évoluer vers un haut grade (au-delà de 6 mois) varient de 8,3% à 37,5% dans les quelques séries publiées [4-8].

Concernant les anomalies moléculaires associées aux cas suspects de haut grade, on ne s'étonnera pas qu'elles soient identiques à celles qu'on observe dans les carcinomes avérés, notamment la surexpression de p16^{INK4a} qui est notée dans 80% des carcinomes urothéliaux de haut grade et dans 100% des cas de carcinome in situ [9]. Toutefois on ne dispose au moment de la rédaction d'aucune étude sur le démembrement des cellules urothéliales atypiques (AUC et SGHUC) par le marquage p16.

Points importants à retenir

- La catégorie « cellules urothéliales atypiques (AUC) » est réservée aux cas qui ne peuvent ni être étiquetés « carcinome urothélial de haut grade » ni « suspects de carcinome urothélial de haut grade » mais qui renferment des atypies nucléaires légères à modérées sans anomalies architecturales,
- L'utilisation de la catégorie AUC nécessite d'exclure toutes les altérations dystrophiques de cause connue qui passent dans la catégorie « cytologie négative pour le carcinome urothélial de haut grade ».

REFERENCES

- [1] Pambuccian SE. What is atypia? Use, misuse and overuse of the term atypia in diagnostic cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2015;4:44-52.
- [2] Wojcik EM. What should not be reported as atypia in urine cytology. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2015;4:30-6.
- [3] McCroskey Z, Bahar B, Hu Z, Wojcik EM, Barkan GA. Subclassifying atypia in urine cytology: What are the helpful features? *Journal of the American Society of Cytopathology* 2015;4:183-9.
- [4] Barasch S, Choi M, Stewart J, III, Das K. Significance of atypical category in voided urine specimens prepared by liquid-based technology: Experience of a single institution. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2014;3:118-25.
- [5] Piaton E, Decaussin-Petrucci M, Mege-Lechevallier F, Advenier AS, Devonec M, Ruffion A. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories

'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot exclude high grade' (AUC-H). *Cytopathology* 2014;25:27-8.

[6] Muus Ubago J, Mehta V, Wojcik EM, Barkan GA. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol* 2013;121:387-91.

[7] Brimo F, Vollmer RT, Case B, Aprikian A, Kassouf W, Auger M. Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *Am J Clin Pathol* 2009; 32:785-93.

[8] Ton Nu TN, Kassouf W, Ahmadi-Kaliji B, Charbonneau M, Auger M, Brimo F. The value of the "suspicious for urothelial carcinoma" cytology category: A correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol* 2014;122:796-803.

[9] Nakazawa K1, Murata S, Yuminamochi T, Ishii Y, Ohno S, Nakazawa T, Kondo T, Katoh R. p16(INK4a) expression analysis as an ancillary tool for cytologic diagnosis of urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2009;132:776-84.

Cas N°05 Yves Allory

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Hématurie macroscopique chez un homme de 73 ans révélant une tumeur de vessie envahissant le muscle. Cystoprostatectomie et curages ganglionnaires.

Diagnostic

Carcinome urothélial avec inflexion épidermoïde (malpighienne).

Description histologique

La paroi vésicale est massivement envahie par une prolifération carcinomateuse faite de larges massifs anastomosés, détruisant le muscle et associés à un stroma fibreux et inflammatoire. A côté de secteurs d'aspect urothélial, on observe d'importants secteurs avec une différenciation malpighienne, sous forme de ponts intercellulaires et de foyers de kératinisation.

Commentaires

Les carcinomes urothéliaux invasifs avec contingent épidermoïde sont reconnus dans la classification OMS2004. Classiquement, ils sont distingués des carcinomes épidermoïdes purs par la présence de secteurs de différenciation urothéliale. Leur regain d'intérêt pour les cliniciens est lié à la découverte récente d'une classe moléculaire de tumeurs de vessie qui les englobent, les tumeurs de type basal [1, 2, 6, 7].

Les analyses transcriptomiques récentes ont en effet démontré la présence de multiples sous-groupes du cancer de la vessie, qu'il s'agisse des TVNIMs ou des TVIMs [2-4]. Il s'agit de résultats majeurs qui pourraient rendre compte de l'hétérogénéité observée dans l'évolution de la maladie chez les patients, et compléter les classifications conventionnelles utilisées aujourd'hui et basées principalement sur le grade et le stade. Deux sous-types majeurs « basal » et « luminal » ont été décrits, avec des similitudes avec les sous-types du même nom dans les cancers du sein [1-7]. Le sous-type basal est actuellement le mieux caractérisé. En 2012, une première étude intéressant une cohorte de cancers de la vessie de tous grades et stades (TVNIM et TVIM) a permis d'identifier 5 sous-types (classification de Lund), dont un sous-type nommé SCCL (squamous cell carcinoma like) [3, 4]. Ce sous-type a ensuite été retrouvé en 2014 dans les TVIMs dans quatre études indépendantes, qui ont montré qu'il partageait la signature des cancers du sein de type basal : il s'agit du cluster III parmi les 4 clusters identifiés par le consortium américain TCGA, du groupe basal de Chapel Hill, du

groupe basal du MD Anderson, et du groupe basal-like identifié par le programme français CIT [2, 5-7]. Les tumeurs de type basal, représentent environ 20% des TVIMs, expriment les marqueurs des cellules souches/ou basales (KRT5, KRT6, KRT14, CD44) et comportent une activation de la voie EGFR avec une co-expression de l'EGFR et de ses ligands observée spécifiquement pour le groupe basal [7]. L'activation centrale de la voie EGFR dans les tumeurs de type basal pourrait constituer une piste thérapeutique intéressante.

Ces tumeurs sont caractérisées par la fréquence des inflexions malpighiennes (50% des tumeurs de type basal) et des secteurs sarcomatoïdes associés. L'association avec l'inflexion malpighienne n'est toutefois pas absolue, 50% des tumeurs de type basal n'ayant pas de différenciation malpighienne décelée et paraissant comme des carcinomes urothéliaux classiques à l'examen microscopique, et quelques cas rares de carcinomes urothéliaux avec inflexion épidermoïde n'étant pas classé dans les tumeurs de type basal. En pratique, les carcinomes urothéliaux de type basal pourraient être identifiés en routine clinique par un profil immunohistochimique avec une positivité diffuse et intense de KRT5/6 et une négativité des marqueurs luminaux GATA3 et FOXA1 [7].

La connaissance de ce sous-groupe est aussi importante pour envisager le diagnostic différentiel avec les carcinomes d'autres origines, en particulier avec une différenciation épidermoïde. La pertinence clinique de ce type tumoral tient à son pronostic et sa sensibilité à la chimiothérapie. Les analyses de survie multivariées, ajustés pour le stade TNM en particulier, ont montré que le sous-type basal est un facteur indépendant de mauvais pronostic [6, 7]. De récents travaux suggèrent également que les tumeurs de type basal seraient les plus sensibles à la chimiothérapie par Cisplatine, en particulier en situation néoadjuvante, même si ces résultats devront être confirmés [6].

Un consortium international s'est constitué pour comparer les différentes classifications et proposer dans un avenir proche une classification consensuelle utilisable en pratique par les pathologistes et les cliniciens. On peut noter que la taxonomie tumeur basale / tumeur luminale s'appuie sur des marqueurs exprimés spécifiquement dans les compartiments de l'urothélium normal (couches basale, intermédiaires et superficielle), et se rapproche ainsi des principes de classification moléculaire basée sur les étapes de la différenciation tel qu'on l'observe pour d'autres cancers et notamment pour les hémopathies [8-10].

Points importants à retenir

- Les nouvelles classifications moléculaires ont identifié dans les carcinomes urothéliaux envahissant le muscle des tumeurs de type basal, avec des caractéristiques proches des carcinomes mammaires du même type.
- Les carcinomes de type basal englobent la majorité des carcinomes urothéliaux avec inflexion épidermoïde, mais également des carcinomes urothéliaux classiques ou certains carcinomes sarcomatoïdes.
- Le phénotype immunohistochimique est de façon caractéristique CK5/6 diffus, modéré à intense, et l'expression de GATA3 est faible ou nulle.
- Le pronostic est péjoratif, mais la sensibilité au Cisplatine paraît meilleure que pour les autres tumeurs.

REFERENCES

- [1] Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15:25-41.
- [2] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.
- [3] Sjobahl G, Lauss M, Lovgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3377-86.
- [4] Sjobahl G, Lovgren K, Lauss M, et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183:681-91.
- [5] Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:3110-5.
- [6] Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152-65.
- [7] Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reynies A et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Sci Transl Med* 2014;6:244ra291.
- [8] Volkmer JP, Sahoo D, Chin RK, et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2078-83.

- [9] Shin K, Lim A, Odegaard JI, et al. Cellular origin of bladder neoplasia and tissue dynamics of its progression to invasive carcinoma. *Nat Cell Biol* 2014;16:469-78.
- [10] Van Batavia J, Yamany T, Molotkov A, et al. Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations. *Nat Cell Biol* 2014;16:982-991.

Cas N°06 Yves Allory

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Patient de 63 ans, hydronéphrose bilatérale sur obstacle vésical : néphrostomie bilatérale. Cystoscopie : 2 polypes de 6 et 3 cm du plancher vésical (col, trigone, orifices urétéraux et urètre prostatique), tumeurs sessiles, solides et bourgeonnantes d'allure infiltrante. Résection de 60g incluse en totalité (24 blocs).

Diagnostic

Carcinome urothélial papillaire invasif étendu au muscle (stade T2).

Description histologique

Sur certains copeaux, on observe en surface un carcinome urothélial papillaire, avec des aspects de bas grade. Sur les autres copeaux, la tumeur comporte un aspect de croissance inversée, endophytique, mais posant la question de l'invasion. On observe de multiples nodules ou amas tumoraux bien limités, aux contours plutôt réguliers, dans le chorion mais également dissociant les faisceaux du muscle vésical très bien représenté sur la matériel de la résection. Ces aspects tumoraux au contact des fibres musculaires lisses sont aussi visibles sur de multiples copeaux, et permettent d'affirmer le caractère invasif de la tumeur (stade T2). Malgré ce caractère invasif, le carcinome reste de bas grade, avec des cellules aux noyaux peu atypiques. Focalement, quelques aspects de haut grade peuvent être néanmoins discutés.

Commentaires

Les carcinomes urothéliaux invasifs avec une croissance de type inversé posent deux questions difficiles : 1) leur reconnaissance qui débouche lorsque cela est possible sur une cystectomie, 2) leur identification comme un sous-type histologique à part entière sur des bases morphologiques et éventuellement moléculaires.

L'observation rapportée ici illustre tout à fait les problèmes de stadification face aux aspects de larges nodules arrondis ou de papilles inversées constituées de cellules peu atypiques. L'invasion du muscle décrite ici est tout à fait en accord avec l'hydronéphrose bilatérale présente chez ce patient, toujours suggestive pour le clinicien d'une maladie de stade avancé. La cystectomie réalisée chez le patient confirmera d'ailleurs l'invasion du muscle avec une invasion massive du muscle et une invasion microscopique de la graisse pérvésicale (stade pT3a). Le curage ganglionnaire montre un envahissement de plusieurs ganglions pelviens avec un même aspect dans ces métastases de nodules arrondies ou papilles épaisses anastomosées, témoignant s'il en est besoin du potentiel agressif de ce carcinome (pN2). Les

aspects de bas grade avec des noyaux peu atypiques et des cellules tumorales regroupées souvent en couches stratifiées dans des nodules réguliers compliquent l'évaluation du stade, mais l'étendue des aspects observés au contact des faisceaux musculaires et sur de multiples copeaux permet d'aboutir au diagnostic correct indispensable pour une prise en charge adaptée du patient. Le diagnostic différentiel est principalement celui des carcinomes urothéliaux non invasifs (Ta) : dans ces cas, certaines incidences de coupes peuvent rapprocher les papilles inversées des faisceaux musculaires mais ces aspects restent toujours limités à de rares copeaux.

Les aspects de croissance inversée sont une variante architecturale connus dans la littérature [1, 2]. L'attention a été attirée sur leur caractère piégeant surtout lorsque la composante invasive est constituée d'éléments peu atypiques, organisés en massifs réguliers, et sans les signes habituels d'invasion (cellules ou petits massifs irréguliers, différenciation paradoxale avec cytoplasme bien visible, réaction stromale inflammatoire). Ils sont à rapprocher des aspects dits en grands nids décrits plus récemment par Epstein qui a proposé de les individualiser comme une véritable entité [3]. Comme dans la variante en nid classique, les cellules sont peu atypiques et regroupés en larges nodules aux contours souvent réguliers, envahissant le chorion et le muscle. Des aspects rappelant les carcinomes verruqueux en larges fronts peuvent être observés. Une étude plus récente a proposé de regrouper dans un seul groupe les tumeurs décrites sous ces appellations différentes, croissance inversée, endophytique, et en grands nids, en soulignant que la définition devait être principalement architecturale (larges nodules ou papilles inversées +/- anastomosés, à contours réguliers ou non) ; pour cette équipe, les atypies cytonucléaires peuvent être observés [4]. Cette même équipe ne recommande pas l'usage de l'appellation « grands nids », ces tumeurs ne présentant que peu de points communs avec la variante en nids classique. En particulier, il semble que les formes à croissance inversée, souvent associées à une invasion nodulaire, aient un pronostic relativement plus favorable que les carcinomes urothéliaux classiques [5], contrairement aux carcinomes en nids classiques qui sont réputés très agressifs.

L'existence propre de cette entité croissance inversée/endophytique pourrait être supportée par les récentes classifications moléculaires. En 2012, le groupe de Hgland a rapporté la première classification moléculaire des tumeurs de vessie basée sur le transcriptome [6], et précisé ensuite les caractéristiques immunohistochimiques associées [7]. En dehors des tumeurs basales (qu'ils ont nommées « squamous-like ») (cf. cas N°05), ils ont isolé un groupe de tumeurs associées avec la voie de signalisation du récepteur FGFR3. Ces tumeurs,

sont plus souvent de stade Ta ou T1, mais peuvent aussi envahir le muscle ($\geq T2$), et sont volontiers bien différenciées (dites de type urothélial), avec des atypies cytonucléaires le plus souvent modérées et une architecture organisée rappelant la différenciation urothéliale normale. Les massifs tumoraux sont souvent de contours réguliers, l'expression des cytokératine 5/6 est limitée à leur couche périphérique à l'interface avec le stroma, tandis que l'expression de FGFR3 est diffuse, d'intensité modérée à intense. Les mutations activatrices de *FGFR3*, en général situées dans les exons 7, 10, et 15, et provoquant l'activation constitutive du récepteur indépendamment de son ligand sont significativement associées à ce groupe. L'existence de ce groupe parmi les tumeurs envahissant le muscle a été confirmée par l'analyse du TCGA (cluster I du TCGA) [8]. Ces tumeurs sont de façon caractéristique associées à une composante papillaire en surface ; en plus des mutations activatrices de *FGFR3*, elles peuvent comporter des gains de *FGFR3* et/ou des fusions *FGFR3-TACC3* et *FGFR3-BAIAP2L* générant des oncoprotéines très actives, et une délétion hémé ou homozygote de *CDKN2A* est souvent présente. Elles sont souvent associées aux marqueurs de différenciation urothéliale CK20, UPK2, et GATA3.

Globalement, ce groupe de carcinomes urothéliaux bien défini sur le plan moléculaire présente des caractéristiques morphologiques rappelant le groupe des carcinomes urothéliaux à croissance inversé / endophytique illustré par le cas N°06. Dans ce cas, l'étude immunohistochimique a montré une expression des cytokératines 5/6 limitée à la périphérie des massifs tumoraux à l'interface avec le stroma, et une expression diffuse du facteur de transcription GATA3. L'étude moléculaire a mis en évidence sur le matériel de résection, la cystectomie, et un ganglion métastatique, la mutation activatrice de FGFR3 S375C. Ces résultats confirment ainsi que ce cas appartient bien au groupe des tumeurs FGFR3. De façon générale, les carcinomes à croissance / endophytique semblent devoir être rattachés à ce groupe moléculaire récemment identifié, et caractérisé par l'activation de la voie FGFR3. Au-delà de l'enjeu nosologique, ces notions pourraient avoir des implications thérapeutiques alors que les essais cliniques avec les inhibiteurs de FGFR3 commencent à donner des résultats encourageant pour les tumeurs FGFR3 mutés ou transloqués.

Points importants à retenir

- Les carcinomes urothéliaux invasifs avec croissance inversée / endophytique peuvent être difficiles à identifier lorsque la composante invasive est constituée de larges massifs arrondis réguliers avec peu d'atypies cytologiques.

- La reconnaissance de l'invasion du muscle est importante pour une prise en charge adaptée.
- Ce groupe de tumeur pourrait constituer une variante de carcinome urothélial, décrite aussi sous l'appellation en grand nids.
- Elle correspond au moins en partie à un des groupes moléculaires récemment identifiés, et caractérisé par l'activation de la voie FGFR3.

REFERENCES

- [1] Amin MB, Gomez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1057-68.
- [2] Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1861-7.
- [3] Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1337-42.
- [4] Brimo F, Dauphin-Pierre S, Aprikian A, et al. Inverted urothelial carcinoma: a series of 12 cases with a wide morphologic spectrum overlapping with the large nested variant. *Hum Pathol* 2015;46:1506–13.
- [5] Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol* 2000;24:980-7.
- [6] Sjobahl G, Lauss M, Lovgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012.18:3377-86.
- [7] Sjobahl G, Lovgren K, Lauss M, et al. () Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013.183:681-91.
- [8] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.

Cas N°07 Véronique Lindner

Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Renseignements cliniques

Homme âgé de 41 ans, sans antécédent notable, présentant hématurie macroscopique inaugurale. A la cystoscopie, muqueuse d'allure matelassée et épaissie en regard du trigone, de la face latérale droite et du col antérieur. Résection endoscopique trans-urétrale de vessie.

Diagnostic

Adénocarcinome primitif vésical de type intestinal.

Description histologique

Les prélèvements intéressent la muqueuse urothéliale qui est le siège de lésions variées mêlant une cystite glandulaire, des foyers de métaplasie intestinale, d'adénocarcinome *in situ* mais également d'adénocarcinome infiltrant le chorion. Dans les territoires infiltrants, l'architecture de l'adénocarcinome apparaît tubulaire ou cribriforme, de type entérique ou intestinal, avec des atypies cyto-nucléaires discrètes à modérées et une mucosécrétion inconstante. Le caractère intriqué et complexe de ces différentes lésions, parfois en transition, oriente vers l'origine primitive vésicale de cet adénocarcinome. Le phénotype immunohistochimique, associant une expression des cytokératines 7 et 20 ainsi qu'une positivité de GATA3, renforcent cette hypothèse.

Commentaires

Les adénocarcinomes primitifs vésicaux sont rares et ne représentent que 2% au maximum des néoplasmes de la vessie. Ils sont définis par une prolifération maligne épithéliale purement glandulaire, incluant les adénocarcinomes d'origine vésicale et ouraquienne et touchant préférentiellement les hommes (x2,6) [1]. Les adénocarcinomes de localisation vésicale prédominent vers la 6^{ème} décennie alors que ceux de localisation ouraquienne surviendraient chez des sujets de 10 ans plus jeunes. La symptomatologie de découverte n'est pas spécifique par rapport aux carcinomes urothéliaux se révélant le plus souvent par une hématurie ou une dysurie, plus rarement par une mucosurie. Il est plutôt unifocal que multifocal, sous la forme d'une masse sessile, vaguement papillaire, parfois ulcéré, ou sous la forme d'un épaississement matelassé de la paroi de consistance gélatineuse [2]. La différenciation entre adénocarcinome d'origine ouraquienne et non ouraquienne repose essentiellement sur des critères cliniques et morphologiques, le phénotype immunohistochimique étant le plus souvent peu informatif et superposable [3]. Certains

critères permettent de différencier un adénocarcinome d'origine primitive vésical d'un adénocarcinome d'origine ouraquienne. L'adénocarcinome vésical est couramment décrit comme survenant sur extrophie vésicale ou schistosomiase mais il peut survenir en dehors de ces situations. Il s'associe souvent à des lésions de métaplasie glandulaire et intestinale du revêtement urothélial ainsi qu'à une dysplasie glandulaire incluant des lésions d'adénocarcinome *in situ*. Les structures néoplasiques présentent une architecture complexe, variable, avec des atypies et une activité mitotique marquées. On peut observer, lorsque l'adénocarcinome est bien différencié, des images de transition avec les lésions de cystite glandulaire [4, 5].

Les adénocarcinomes d'origine ouraquienne sont moins fréquents, localisés au niveau du dôme ou de la paroi postérieure. Ils se développent sur des restes ouraquiens, siège de lésions adénomateuses ou de lésions tumorales mucineuses kystiques [6]. Le diagnostic de l'origine ouraquienne de l'adénocarcinome repose sur la localisation caractéristique du néoplasme, avec plus rare association à des lésions de cystite kystique ou glandulaire également observées au niveau du dôme et de la paroi antérieure, le caractère plutôt exophytique solido-kystique et mucoïde de la masse tumorale, avec invasion de la paroi et conservant une nette délimitation avec la muqueuse vésicale qui peut être ulcérée (critères de Sheldon, révisés par Gopalan et al, [3]).

Les types histologiques

Les adénocarcinomes ouraquiens et non ouraquiens présentent des aspects histologiques superposables. Selon la classification OMS 2004, différents types histologiques sont décrits : entérique ou intestinal, mucineux ou colloïde, à cellules mucosécrétantes isolées, sans autre spécification (NOS) ou le plus souvent mixte. Une variante très rare à cellules claires est également décrite dans les adénocarcinomes vésicaux, sous la forme de papilles bordées de cellules claires à éosinophiles, au noyau proéminent en « clou de tapissier » montrant des atypies de haut grade, riches en mitose. Ces papilles parfois hyalinisées s'accompagnent de massifs solides de cellules claires [5].

L'abord immunohistochimique

Le phénotype immunohistochimique des adénocarcinomes vésicaux est variable et peu spécifique, montrant des similitudes avec celui des adénocarcinomes extra-vésicaux, nécessitant d'être intégré dans le contexte clinique et morphologique.

- Le phénotype CK7 + / CK 20 + est observé dans 50% des adénocarcinomes de l'ouraque et de la vessie, en soulignant toutefois que près 30% de ces adénocarcinomes ne présentent pas

de marquage par CK7, ce qui peut représenter une difficulté dans le diagnostic différentiel avec des néoplasies digestifs [3, 5, 7].

- La kératine de haut poids moléculaire (clone 34 β E12) est habituellement exprimée dans les carcinomes urothéliaux mais on peut également l'observer dans près de 2/3 des adénocarcinomes de l'ouraue [3].

- La p63 est moins fiable car souvent perdu ou très focal dans les adénocarcinomes vésicaux.

- Les uroplakines II et III sont exprimées par les carcinomes urothéliaux dans 60 à 100 % des cas selon leur différenciation et type histologique. La spécificité de l'uroplakine II est élevée mais sa sensibilité modérée. L'uroplakine III est moins spécifique car exprimée par d'autres carcinomes extra-vésicaux. Toutes deux sont encore très peu étudiées dans les adénocarcinomes primitifs vésicaux [8].

- Le facteur de transcription nucléaire GATA3 est un marqueur de différenciation urothéliale exprimé dans 70 à 90 % des carcinomes urothéliaux, mais souvent perdu dans les adénocarcinomes primitifs vésicaux en dehors des variants à cellules mucosécrétantes isolées (40%). Il est également exprimé par un certain nombre d'adénocarcinomes extra-vésicaux, dont les carcinomes mammaires [7,9].

- L'expression nucléaire de CDX2 traduit la différenciation intestinale et est souvent présente dans les adénocarcinomes de la vessie mais sans spécificité d'organes. Elle tend à diminuer dans les variants à cellules isolées. Elle est également exprimée dans une minorité de carcinomes urothéliaux [10].

- La β -caténine est exprimée au niveau membranaire dans les adénocarcinomes de la vessie et de ouraue, sans la dérégulation avec accumulation intra-nucléaire comme cela peut être observée dans les adénocarcinomes digestifs [3,10].

- La perte d'expression membranaire de l'E-cadherine avec localisation nucléaire aberrante est souvent associée à un comportement agressif, infiltrant et métastatique, de certains carcinomes dont le carcinome urothélial. Elle est également plus fréquente dans les adénocarcinomes primitifs vésicaux à cellules isolées par rapport à ceux de type intestinal [10].

- La Villin 1, habituellement négative dans les carcinomes urothéliaux, même avec différenciation glandulaire, s'avère positive dans les adénocarcinomes de type intestinal et à cellules isolées mais sans spécificité d'organes [1].

- La thrombomoduline montre une excellente sensibilité dans les carcinomes urothéliaux mais son utilisation est limitée par une spécificité modérée. Son expression est maintenue dans 60% des adénocarcinomes de vessie [1,10].

Le diagnostic différentiel

Devant une prolifération néoplasique maligne inhabituelle de siège vésical, il convient d'exclure une extension régionale ou une métastase d'une prolifération néoplasique d'origine extra-vésicale, qui représente environ 2,3% des pièces chirurgicales. Le plus fréquemment, il s'agit d'une extension d'un carcinome colo-rectal (33%), prostatique (19%), ou cervical utérin (11%). Les métastases hématogènes proviennent le plus souvent de carcinome gastrique (4,3%), mélanome malin (3,9%), carcinome pulmonaire (2,8%), mammaire (2,5%), rénal, ou endométrial [11]. Dans près de 50% des cas, il s'agit d'une prolifération adénocarcinomateuse, ce qui va accentuer la difficulté diagnostique. Il conviendra également d'exclure un carcinome urothélial de type histologique plus rare, voire des lésions bénignes ou dysplasiques du revêtement épithélial vésical.

1. Extension à la vessie ou métastase vésicale d'un adénocarcinome extra-vésical :

La paroi est infiltrée de manière extrinsèque, laissant subsister un urothélium de surface normal ou ulcéré, sans dysplasie. La prolifération néoplasique montre un pléomorphisme moindre par rapport à un adénocarcinome vésical ou de l'ouraie primitif. Le phénotype immunohistochimique peut aider mais apparaît parfois d'interprétation difficile. L'imagerie et les renseignements cliniques sont indispensables pour permettre d'orienter le diagnostic.

Un diagnostic de certitude peut s'avérer cependant difficile à affirmer sur un matériel biopsique ou de résection trans-urétrale peu abondant.

*** adénocarcinome digestif (localisation colo-rectale ou gastrique) :**

L'aspect morphologique sous la forme de glandes néoplasiques bordées par des cellules columnaires pseudo-stratifiées et renfermant une nécrose sale doit orienter le diagnostic. Cependant, il y a souvent une assez grande similitude entre ces deux adénocarcinomes, qui a d'ailleurs fait proposer l'hypothèse d'une origine embryologique commune à partir de cellules cloacales pluripotentes. De ce fait l'immunohistochimie est souvent décevante. Les cytokératines 7 et 20 sont peu informatives dans cette indication. Le marqueur CDX2 n'apporte pas d'élément distinctif car exprimé dans les tumeurs glandulaires à différenciation intestinale quelle que soit leur origine. Le marquage nucléaire aberrant de l'Ecadherine est d'interprétation assez difficile car fréquent dans les adénocarcinomes vésicaux mais également observé dans les adénocarcinomes d'origine digestive. Une aide pourrait provenir

de la β caténine, de localisation nucléaire et membranaire dans les adénocarcinomes digestifs alors que seulement membranaire en cas d'adénocarcinome vésical, ainsi que par la thrombomoduline. Ce récepteur de la thrombine endothéliale est exprimé par la plupart des carcinomes urothéliaux et dans environ 60% des adénocarcinomes d'origine vésicale. Bien que positive dans d'assez nombreuses autres carcinomes, elle semble négative dans les adénocarcinomes digestifs [7,10].

*** adénocarcinome prostatique :**

C'est un problème qui se pose fréquemment en pathologie urologique. Il s'agit de carcinome prostatique de haut grade, dont la morphologie sous forme de massifs pleins ou cribriformes par fusion de glandes avec nucléole proéminent permet d'orienter le diagnostic. L'utilisation d'anticorps classiques tels que P501S ou encore PSA et PSAP aidera au diagnostic, en privilégiant pour ces deux derniers des anticorps monoclonaux (les anticorps anti PSA et PSAP polyclonal étant exprimés respectivement dans 13 et 33% des adénocarcinomes vésicaux, [12]).

*** adénocarcinome mammaire :**

La difficulté diagnostique repose sur le diagnostic différentiel entre un carcinome de type lobulaire et un adénocarcinome vésical à cellules isolées, voire un carcinome urothélial de type plasmocytoïde. La coexpression des récepteurs hormonaux peut orienter vers une origine métastatique mammaire mais il convient de souligner la possible positivité de ces marqueurs dans les carcinomes urothéliaux infiltrants, ainsi que GATA3. La mammaglobine pourrait aider au diagnostic d'organe, en soulignant le caractère inconstant de son expression dans les carcinomes mammaires et sa connaissance réduite en pathologie urologique [7]. Les marqueurs comme P63 et kératine de HPM sont peu utiles dans le diagnostic différentiel car souvent perdus en cas d'adénocarcinome d'origine vésicale. L'uroplakine II pourrait se révéler prometteuse, non exprimée dans les carcinomes mammaires y compris les triples négatifs et exprimée par les carcinomes urothéliaux (65 à 100% des cas selon la différenciation). Reste à en évaluer la valeur dans les adénocarcinomes vésicaux [8].

*** adénocarcinome pulmonaire :**

La morphologie de la prolifération glandulaire ainsi qu'une éventuelle expression de TTF1 et absence de marquage par GATA3, alliées aux renseignements cliniques et à l'imagerie permettra dans la plupart des cas de porter le diagnostic.

2. Autres types de carcinomes urothéliaux :

Dans ce cadre, la recherche d'une composante urothéliale conventionnelle, papillaire ou infiltrante, ou encore une composante de CIS facilitera le diagnostic.

* carcinome urothélial avec différenciation glandulaire :

La différenciation glandulaire, plus rare que l'épidermoïde, montre une hétérogénéité moindre par rapport à un adénocarcinome primitif vésical, le plus souvent sous la forme de structures glandulaires de type intestinal ou de tubes mucosécrétants [5].

* carcinome plasmocytoïde :

Il s'agit d'une prolifération néoplasique infiltrante monotone, de mauvais pronostic, pouvant mimer un éventuel lymphome (cytokératine / leucocytaire commun), une métastase d'un carcinome mammaire lobulaire (voir ci-dessus), ou encore un adénocarcinome à cellules isolées mucosécrétantes primitif vésical ou gastrique. Dans ces derniers cas, le diagnostic reposera sur des critères plutôt morphologiques (noyau rond, absence d'aspect de « limite plastique ») car l'immunohistochimie est peu informative (parfois marquage par CD138) [4].

3. Lésions bénignes à différenciation glandulaire :

* cystite glandulaire :

Il s'agit d'une cystite kystique dont les structures sont bordées par des cellules glandulaires, simples ou de type intestinal, mêlées à des cellules urothéliales, sans atypies ou complexité architecturale, localisée dans le chorion muqueux, sans stroma-réaction[(1,5].

* métaplasie intestinale :

Longtemps assimilée à la cystite glandulaire de type intestinal, elle correspond à une prolifération de glandes dans le chorion dont le revêtement à différenciation morphologique et immunohistochimique intestinale franche avec présence de cellules caliciformes mucosécrétantes, expression de CDX2 et CK20, sans marquage par CK7, à la différence avec une cystite glandulaire classique. Elle peut parfois s'accompagner de quelques flaques de mucus extra-cellulaire. Le caractère pré-néoplasique de cette lésion n'est pas définitivement établi, même si quelques anomalies chromosomiques ont pu être mises en évidence [1, 13]. La présence d'atypie associée fera recommandée une surveillance étroite du patient [14].

* adénome ou métaplasie néphrogénique :

Il correspond à une prolifération tubulaire, micro-tubulaire ou papillaire, bordée par un revêtement unistratifié de cellules sans atypie notable, cubiques, endothéliiformes ou en clou de tapissier, avec parfois quelques sécrétions endoluminales, sans stroma-réaction [5]. On l'observe plus particulièrement après traumatisme, calcul, inflammation ou chirurgie [1].

*** lésions müllériennes :**

Ce sont de petits foyers de glandes de type endométrial, endocervical, ou tubaire, avec ou sans chorion cytogène et sans atypie, le plus souvent localisés dans la musculuse [5].

4. Lésions potentiellement précurseurs :

*** adénome vilieux :**

Il est rare dans la vessie, survenant sans prédilection de sexe, dans la 6^{ème} décade, plus particulièrement localisé dans le dôme, l'ouraque et le trigone. Il présente un aspect histologique identique à celui observé dans le tube digestifs, réalisant des formations polypoïdes pouvant donner lieu à des saignements ou dysurie. Il est observé associé à des adénocarcinomes en particulier de l'ouraque mais peut survenir isolément, sa résection complète étant alors associé à un excellent pronostic [1].

*** adénocarcinome in situ :**

Il s'agit d'une lésion en général focale, mal visible, plane ou papillaire, plus souvent associé à des territoires de carcinome invasif (adénocarcinome ou carcinome urothélial) que le carcinome urothélial in situ classique. Des lésions de carcinome urothélial papillaire superficiel ou in situ peuvent également être présentes. Il présente donc une lésion à haut risque nécessitant une surveillance étroite du patient.

Eléments pronostiques

Les adénocarcinomes de la vessie sont le plus souvent rapportés comme de moins bon pronostic que les carcinomes urothéliaux conventionnels. Cependant, cette évolution péjorative pourrait être liée à un stade de découverte plus avancé au moment du diagnostic pour les adénocarcinomes vésicaux, après étude comparative à stade et grade ajustés. Les adénocarcinomes de l'ouraque sont considérés comme de meilleur pronostic que ceux primitifs de la vessie. Parmi les adénocarcinomes primitifs vésicaux, les variants à cellules isolées et à cellules claires sont également plus péjoratifs. Il conviendra, de façon classique, de préciser dans le compte-rendu anatomo-pathologique, comme pour les carcinomes urothéliaux, le type histologique, le grade (reposant sur le degré de différenciation glandulaire et le pléomorphisme) ainsi que le degré d'infiltration pariétale [2].

Prise en charge thérapeutique

Les recommandations nationales et internationales actuelles (AFU et EAU) ne précisent pas de prise en charge particulière pour les adénocarcinomes vésicaux. Au moment du diagnostic, une majorité de patients se présente avec une tumeur infiltrant le muscle, nécessitant une cysto-prostatectomie ou pelvectomie antérieure avec curage ganglionnaire lymphatique. La

chimiothérapie néo-adjuvante standard à base de cisplatine utilisée dans les carcinomes urothéliaux classiques a peu d'impact sur les adénocarcinomes vésicaux et un schéma thérapeutique plus proche de celui des adénocarcinomes d'origine digestif pourrait être proposé.

En cas de tumeur n'envahissant pas le muscle, la prise en charge est plus controversée. Les patients sont traités classiquement par résection trans-urétrale de vessie et répondent pour certains aux instillations endo-vesicales de BCG. Mais la plupart tend à récidiver ou progresser, faisant proposer pour certaines équipes une cystectomie précoce. En tout état de cause, une surveillance étroite est de mise, afin de ne pas sous estimer le stade tumoral. Dans le cas des adénocarcinomes de l'ouraqué, le traitement standard consiste en une résection en bloc du dôme vésical, de l'ouraqué et de l'ombilic [2].

Points importants à retenir

- L'adénocarcinome primitif vésical est un type tumoral malin rare dans la vessie, de mauvais pronostic.
- Sa difficulté diagnostique repose sur l'identification du siège primitif urothélial et l'exclusion d'une extension ou d'une métastase d'un adénocarcinome d'origine extra-vésicale, entre autres, un adénocarcinome digestif, prostatique, mammaire.
- La prise en charge adaptée du patient dépendra de cette caractérisation précise.
- Tout aspect histologique inhabituel doit être confronté aux renseignements cliniques et à l'imagerie, complétés par un immunophénotypage, qui bien que non spécifique, aidera au diagnostic.

Remerciements

Remerciements aux Docteurs P. Mouracade et R. Benhaim, urologues, pour leur collaboration.

REFERENCES

- [1] Williamson SR, Lopez-Beltram A, Montironi R, Cheng L. Glandular lesions of the urinary bladder: clinical significance and differential diagnosis. *Histopathology* 2010;58:811-34.
- [2] Dahdania V, Czerniak B, Guo CC. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Exp Urol* 2015;3:51-63.

- [3] Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, Olgac S. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 2009;33: 659–68.
- [4] Roy S, Parwani AV. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1601-5.
- [5] Jimenez R, Paner G. A morphology guide to unwind common overlapping patterns in genitourinary tumors. In Short Course Syllabus SC #63; United States and Canadian academy of Pathology (USCAP), 104th Annual Meeting; 21 - 27 March 2015; USA, Boston: 18-20.
- [6] Amin MB, Smith SC, Eble JN, Rao P, Choi WW, Tamboli P, et al. Glandular neoplasms of the urachus: a report of 55 cases emphasizing mucinous cystic tumors with proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1033-45.
- [7] Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltram A, Grignon D et al. Best practices recommendations in application of immunohistochemistry in the bladder lesions. Report from the international society of urologic pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38:e20-e34.
- [8] Tian W, Guner G, Miyamoto H, Cimino-Mathews A, Gonzalez-Roibon N, Argani P et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2015;46,58-64.
- [9] Ellis CL, Chang AG, Cimino-Mathews A, Argani P, Youssef RF, Kapur P et al. GATA3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1756-60.
- [10] Roy S, Smith MA, Cieply KM, Acquafondata MB, Parwani AV. Primary bladder adenocarcinoma versus metastatic colorectal adenocarcinoma: a persisting diagnostic challenge. *Diag Pathol* 2012,7:151-9.
- [11] Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathol* 2000;36:32-40.
- [12] Epstein JI, Egevad L, Humphrey A, Montironi R et al. Best practices recommendations in application of immunohistochemistry in the prostate lesions. Report from the international society of urologic pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38:e7-e19.
- [13] Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltram A, Mac Lennan GT, Eble JN, Montironi R, Sung MT, Tan PH, Zheng S, Zhou H, Cheng. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2007;13:6232-6.

[14] Gordetsky J, Epstein JI. Intestinal metaplasia of the bladder with dysplasia: a risk factor for carcinoma ? Histopathology 2015;67:325-30.

Cas N°08 Véronique Lindner

Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Renseignements cliniques

Femme âgée de 65 ans, aux antécédents de carcinome mammaire droit traité par mastectomie totale en 1997. Altération de l'état général avec découverte à l'imagerie d'un nodule hépatique et d'une lésion tumorale du pôle supérieur du rein. Réalisation d'une biopsie sous IRM du nodule hépatique.

Diagnostic

Métastase hépatique d'un carcinome urothélial.

Description histologique

Le prélèvement biopsique intéresse le tissu hépatique qui est partiellement remplacé par une prolifération carcinomateuse agencée en massifs pleins plus ou moins anastomosés de cellules de grande taille, d'agencement vaguement palissadique. Le cytoplasme est éosinophile, les atypies cytonucléaires sont modérées. Au contact des massifs carcinomateux, se développe une stroma réaction à prédominance fibreuse. Aucune kératinisation ou mucosécrétion n'est identifiée. Cette prolifération exprime la cytokératine 7, p63, la kératine de haut poids moléculaire (HPM) 34BE12, la cytokératine 5/6 et GATA3, sans marquage pour la cytokératine 20 ni pour les récepteurs oestrogéniques. La morphologie et l'immunophénotype orientent vers une métastase d'un carcinome urothélial. L'analyse histologique et immunohistochimique comparative de la biopsie de la lésion rénale a permis de confirmer l'existence d'un carcinome urothélial, développé à partir du haut appareil urinaire.

Commentaires

Dans la pratique quotidienne, les pathologistes sont régulièrement amenés à examiner un prélèvement provenant d'un nodule métastatique, en particulier chez un patient suivi au long cours pour un cancer de vessie ou chez qui est découverte une métastase inaugurale. La précision de l'origine primitive du néoplasme permettra une prise en charge optimale des patients. Cette approche nécessitera l'intégration des données cliniques, d'imagerie, de la morphologie du néoplasme ainsi que du phénotype immunohistochimique obtenu.

Les sites métastatiques préférentiels

Les métastases ganglionnaires lymphatiques touchent les ganglions pelviens obturateurs, iliaques externes et pré-sacrés. Les sites préférentiels des métastases par voie hématogène sont le poumon, le foie, l'os et la glande surrénale.

Identification des métastases des cancers de vessie

*** Une morphologie parfois trompeuse :**

Lorsque le cancer de vessie est connu, le diagnostic se révèle souvent facile lorsqu'il s'agit d'un aspect de carcinome urothélial de forme histologique classique. Cependant, les aspects morphologiques des cancers de vessie sont très variés, de part leur type histologique (carcinome urothélial et ses nombreux variants, avec différenciation épidermoïde ou glandulaire, carcinome épidermoïde, adénocarcinome, ... selon la classification OMS 2004), leur caractère souvent mixte, ainsi que leur grade de différenciation. De ce fait, la morphologie peut être très trompeuse et le diagnostic d'organe est alors rendu plus délicat devant une métastase, nécessitant l'exclusion de diagnostics différentiels variés (ex : variant plasmocytoïde d'un carcinome urothélial / lymphome ou plasmocytome, adénocarcinome à cellules isolées primitif vésical / carcinome mammaire lobulaire, etc.). Il apparaît donc intéressant de pouvoir accéder à l'histologie du cancer de vessie primitif si celui-ci est connu. La difficulté est accrue en cas de métastase inaugurale.

*** Place de l'immunohistochimie :**

Les cytokératines :

Les carcinomes urothéliaux expriment, dans une majorité de cas, la **Kératine de HPM comme le clone 34BE12** (65 à 97%) et **p63** (81 à 92%) et ce, même s'ils sont peu différenciés. En cas de variants de type sarcomatoïde, à cellules géantes de lymphoépithélioma-like ou d'un carcinome à petites cellules, l'expression de ces deux anticorps est réduite à 50%, et pour p63 également en cas de composante micro-papillaire ou plasmocytoïde. Ces deux marqueurs permettront d'écarter un adénocarcinome prostatique peu différencié ou encore de porter le diagnostic de carcinome sarcomatoïde devant une prolifération maligne à cellules fusiformes [1, 2].

Le carcinome urothélial fait partie des carcinomes classiquement présentés comme coexprimant **les cytokératines 7 et 20**. Cependant, cette coexpression est inconstante (2/3 environ) et près de 15% de carcinome urothélial de haut grade peut ne présenter aucune expression pour l'une ou l'autre de ces anticorps. La cytokératine 7 est majoritairement exprimée dans 87 à 100% des carcinomes urothéliaux mais la cytokératine 20 montre une expression moindre voire une négativité en cas de carcinome infiltrant ou métastatique [3, 4]. La **cytokératine 5/6** est également positive dans près de 35 à 60% des carcinomes urothéliaux [1].

Les marqueurs de différenciation urothéliale :

GATA3 est un facteur de transcription nucléaire qui intervient dans le développement des lymphocytes T et comme régulateur des récepteurs oestrogéniques dans le carcinome mammaire. Il est identifié comme un marqueur de différenciation urothéliale, exprimé par 67 à 90% des carcinomes urothéliaux. Cependant, cet anticorps est exprimé par des néoplasmes malins très variés dont les carcinomes mammaires (en particulier lobulaires), mais également cutanés (basocellulaires, épidermoïdes et annexiels), des glandes salivaires, pancréatiques, les mésothéliomes malins, les tumeurs germinales, les carcinomes rénaux de type chromophile, les paragangliomes, etc. [5]. Dans les carcinomes urothéliaux classiques, l'expression de GATA3 est maintenue dans les métastases tant viscérales que ganglionnaires lymphatiques [6, 7]. Parmi les variants des carcinomes urothéliaux de type micro-papillaire, plasmocytoïde, en nids et micro-kystique, l'expression de GATA3 est bien conservée. Lorsqu'il s'agit de formes plus péjoratives de type lympho-épithélioma like, sarcomatoïde ou à cellules géantes ou à petites cellules, l'expression diminue nettement. Lorsqu'il s'agit de carcinomes urothéliaux montrant une différenciation divergente, épidermoïde ou glandulaire, la positivité de GATA3 est d'environ 50% [2, 6].

L'uroplakine III est une protéine trans-membranaire exprimée par les cellules urothéliales de surface. Elle présente plusieurs inconvénients : même si elle s'avère hautement spécifique, sa sensibilité est faible à modérée, car seulement exprimée par la moitié des carcinomes urothéliaux, avec un marquage souvent focal qui tend à diminuer ou à disparaître avec le grade croissant de la tumeur et la présence de variants ou de différenciation divergente dans certaines études [2, 3, 8].

La thrombomoduline montre une excellente sensibilité dans les carcinomes urothéliaux mais son utilisation est limitée par sa spécificité modérée. Elle est en effet exprimée par de nombreux néoplasmes (carcinome épidermoïde, mésothéliome malin, adénocarcinome broncho-pulmonaire, ovarien, mammaire, pancréatiques...). Son expression décroît dans les carcinomes infiltrants de haut grade [3].

Les marqueurs de différenciation urothéliale émergents :

L'uroplakine II présente une spécificité élevée dans le carcinome urothélial et une sensibilité modérée mais meilleure que celle de l'uroplakine III. Les quelques études menées n'ont en effet pas permis de mettre en évidence de marquage dans les adénocarcinomes colo-rectaux, pulmonaires, prostatiques, mammaires et les carcinomes rénaux testés. Ce marqueur est par

ailleurs mieux conservé dans les variants des carcinomes urothéliaux, en particulier micro-papillaire et plasmocytoïde, et à un moindre degré sarcomatoïde [9, 10].

Dans la grande famille des protéines S100 intervenant dans la régulation du calcium, a été mis en évidence, dans le placenta humain, un nouveau dimère appelé P (**PS100-P**, à ne pas confondre avec la PS100 communément utilisée dans notre routine et qui est constituée d'un mélange de dimères différents du dimère P). Ce marqueur est exprimé dans près de 80% des carcinomes urothéliaux, de sensibilité supérieure à GATA3. Sa spécificité est cependant limitée car de nombreux carcinomes sont positifs, dont les adénocarcinomes pancréatico-biliaires, digestifs, pulmonaires. Malgré cette expression assez large, il convient de souligner une expression conservée de PS100-P dans les variants des carcinomes urothéliaux et ceux à différenciation divergente, quand comparée à GATA3. Son expression chute en cas de carcinome indifférencié [2].

Quelques situations pratiques

*** Distinction entre un carcinome urothélial et un adénocarcinome prostatique de haut grade :**

Cette situation est plutôt rencontrée sur des prélèvements de résection trans-urétrale que dans le cadre d'un bilan de métastase mais la morphologie peut être parfois insuffisante pour trancher définitivement quant à l'origine primitive du carcinome, surtout en cas d'adénocarcinome prostatique peu différencié. L'immunohistochimie permettra le diagnostic différentiel car le phénotype entre les deux néoplasmes est assez tranché. L'adénocarcinome prostatique montrera un phénotype p63, Kératine de HPM et cytokératine 7 négatif, avec le plus souvent expression de PSA, PSAP et P501S. Les marqueurs GATA3, uroplakine III et thrombomoduline sont négatifs dans l'adénocarcinome prostatique, à l'opposé du carcinome urothélial (80%, 60% et 5% de positivité respectivement). A noter, la possible expression de PSA et PSAP dans les carcinomes d'origine urothéliale [1].

*** Distinction entre un carcinome urothélial avec différenciation glandulaire ou un adénocarcinome primitif vésical et un adénocarcinome colo-rectal :**

Il s'agit d'une situation théoriquement piègeante car si les renseignements cliniques énoncent l'existence d'un cancer de vessie dans les antécédents du patient, la différenciation divergente d'un carcinome urothélial est plus rarement précisée par le clinicien. Elle est heureusement rare en pratique mais souligne l'intérêt de rechercher l'histologie exacte du néoplasme de vessie connu. En cas d'adénocarcinome primitif vésical ou de composante glandulaire d'un

carcinome urothélial, on ne pourra s'aider de GATA3, p63 ou de la Kératine de HPM qui sont en général négatifs sauf en cas de représentation d'un territoire à différenciation urothélial au sein de la métastase. Le marqueur CDX2 n'aide pas car il est exprimé par les cellules à différenciation intestinale quelque soit leur origine. Seule la βcaténine pourra orienter le diagnostic vers une origine primitive colo-rectale en cas de positivité nucléaire ou vers une origine vésicale si le marquage n'est qu'exclusivement membranaire.

*** Distinction entre un carcinome urothélial et un carcinome mammaire :**

Le caractère peu différencié d'un carcinome mammaire ou urothélial peut rendre difficile ce diagnostic différentiel sur un prélèvement de nodule métastatique. Ces deux types tumoraux exprimant GATA3, il faudra faire appel à d'autres anticorps comme p63 et Kératine de HPM ou des marqueurs de différenciation urothéliale comme les uroplakines II et III, qui, s'ils sont positifs, feront privilégier une origine plutôt urothéliale. Attention aux récepteurs hormonaux oestrogéniques et progestéroniques qui peuvent être exprimés dans certains carcinomes urothéliaux infiltrants. La place de la mamaglobine dans le panel immunohistochimique est à préciser, car encore peu étudiée dans les carcinomes urothéliaux [1].

*** Distinction entre un carcinome urothélial et un carcinome rénal :**

La morphologie aide le plus souvent à résoudre cette situation mais en cas de difficulté, l'utilisation des cytokératines 7, 20, de p63 et Kératine de HPM exprimés dans les carcinomes urothéliaux permettra un diagnostic de certitude [1]. Le panel peut être renforcé par PAX 8 ou 2 exprimés dans les carcinomes rénaux mais négatifs dans les carcinomes urothéliaux d'origine vésical ou faiblement exprimés par quelques carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire. Pour rappel, la possible positivité de GATA3 en cas de carcinome à cellules rénales de type chromophile.

*** Distinction entre un carcinome urothélial et carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire :**

Le diagnostic différentiel entre une métastase d'un carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde et celle d'un carcinome épidermoïde peut se poser devant une morphologie équivoque et une positivité conjointe de la Kératine de HPM 34βE12 et P63. Les CK7 et CK20 sont peu concluantes mais la positivité de GATA3 et uroplakine III voire PS100-P orientera plutôt vers une différenciation urothéliale du carcinome. L'utilisation de la CK14 et desmoglein 3 est d'intérêt plus limitée puisqu'elles ne reflètent qu'une différenciation épidermoïde sans pouvoir préciser l'origine primitive du carcinome [11, 12].

*** Distinction entre un adénocarcinome primitif vésical et un adénocarcinome extra-vésical :**

Ce point est abordé dans la discussion du cas précédent n°7.

Points importants à retenir

- Reconnaître l'origine urothéliale d'une métastase peut s'avérer difficile. Cette difficulté diagnostique est liée à un spectre morphologique et immunohistochimique des cancers de vessie extrêmement varié.
- Cette approche diagnostique nécessitera l'intégration des données cliniques, d'imagerie, de la morphologie du néoplasme ainsi que du phénotype immunohistochimique obtenu.
- Il n'y a cependant pas de marqueur immunohistochimique idéal ou de panel immunohistochimique établi. Parmi les anticorps qui peuvent orienter le diagnostic, la positivité de GATA3, Cytokératine 20, p63 et Kératine de haut poids moléculaire ainsi que les anticorps émergents comme l'uoplakine II et la PS00-P peuvent nous aider à affirmer l'origine urothéliale d'une métastase d'un carcinome.

Remerciements

Remerciements aux Docteurs A. Onéa et C. Tingaud pour leur collaboration.

REFERENCES

- [1] Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltram A, Grignon D et al. Best practices recommendations in application of immunohistochemistry in the bladder lesions. Report from the international society of urologic pathology consensus conference. Am J Surg Pathol 2014;38:e20-e34.
- [2] Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 2014;45:1473-82.
- [3] Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. Am J Surg Pathol 2003;27:1-10.

- [4] McKeeney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22:69-87.
- [5] Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:13-22.
- [6] Liang Y, Heitzman J, Kamat AM, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC. Differential expression of GATA-3 in urothelial carcinoma variants. *Hum Pathol* 2014;45:1466-72.
- [7] Zhao L, Antic T, Witten D, Paner GP, Taxy JB, Husain A, et al. Is GATA3 expression maintained in regional metastases?: a study of paired primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1876-81.
- [8] Klopfer K, Delahunt B, Adamson M, Samaratunga H. Value of uroplakin III in distinguishing variants of primary bladder urothelial carcinoma from malignancy metastatic to the urinary bladder. *Anticancer Res* 2014;34:6779-84.
- [9] Li W, Liang Y, Deavers MT, Kamat AM, Matin SF, Dinney CP, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. *Am J Clin Pathol* 2014;142:864-71.
- [10] Hoang LL, Tacha D, Bremer RE, Haas TS, Cheng L. Uroplakin II (UPII), GATA3, and p40 are Highly Sensitive Markers for the Differential Diagnosis of Invasive Urothelial Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015; publication en cours.
- [11] Gruver AM, Amin MB, Luthringer DJ, Westfall D, Arora K, Farver CF, et al. Selective immunohistochemical markers to distinguish between metastatic high-grade urothelial carcinoma and primary poorly differentiated invasive squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1339-46.
- [12] Gulmann C, Paner GP, Parakh RS, Hansel DE, Shen SS, Ro JY, Annaiah C, et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum Pathol*. 2013;44:164-72.