

MISE AU POINT

Facteurs pronostiques biologiques des cancers de la vessie.

Interactions avec la radiothérapie

— **D. Fernandez, C. Durdux**

Hôpital européen Georges-Pompidou, 20 rue Le-Blanc, F-75015 Paris, France

E-mail : catherine.durdux@egp.aphp.fr

Résumé : La radiochimiothérapie exclusive peut constituer une alternative à la cystectomie chez des patients sélectionnés. Les cliniciens utilisent des facteurs pronostiques cliniques (stade TNM, grade histologique, etc.) pour aider à la décision thérapeutique, tandis que les facteurs propres à la biologie tumorale sont mal connus et peu utilisés. L'activation des oncogènes semble caractériser l'initiation des tumeurs papillaires superficielles de bas grade et les mutations prédominantes dans les gènes suppresseurs de tumeurs (*PTEN*, *TP53* et *RB*), les lésions in situ et infiltrantes. Les expressions de p53, de Rb, de Bcl-2 ont un rôle pronostique indéniable, mais les études publiées sur les facteurs moléculaires prédictifs de radiosensibilité sont hétérogènes.

Mots clés : cancer de la vessie, oncogène, gène suppresseur de tumeur, radiothérapie, biologie

Biological prognostic factors in bladder cancer. Interactions with radiotherapy

Abstract: Concomitant chemoradiotherapy can constitute an alternative to surgical approach in selected patients with bladder carcinoma. TNM staging, histological grading, renal and performance status represent the main prognostic factors useful to define the therapeutic strategy. Biological and genetic factors are still controversial in medical practice. The activation of oncogenes seems to characterize the initiation of superficial low-grade tumors and the mutations in the tumor suppressor genes (*PTEN*, *TP53* and *RB*) appear as the most important biological features in the in situ and invasive tumors. The expression of p53, Rb, Bcl-2 has an obvious prognostic role but the published studies on molecular factors predictive of radiosensitivity are heterogeneous.

Keywords: bladder cancer, oncogene, tumor suppressor gene, radiotherapy, biological pathways

INTRODUCTION

En France, le cancer de la vessie occupe le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire. En 2006, 9 871 nouveaux cas de

cancer ont été diagnostiqués [13]. Quatre-vingt-dix pour cent des cancers de la vessie sont des carcinomes transitionnels, 5-7 % des carcinomes épidermoïdes et, rarement, d'autres types histologiques (adénocarcinomes, cancers indifférenciés, etc.).

La grande majorité des tumeurs vésicales naît de l'épithélium vésical, favorisée par l'exposition à certains carcinogènes chimiques comme les produits de combustion du tabac, les dérivés de l'aniline, le cyclophosphamide utilisé au long cours. Les formes non urothéliales, essentiellement épidermoïdes, sont rares en France mais prépondérantes dans les zones d'endémie bilharzienne. La caractéristique essentielle est l'infiltration du muscle vésical. Cette infiltration peut survenir d'emblée ou bien faire suite dans 15 % des cas à une longue histoire de tumeurs papillaires superficielles récidivantes. Chez deux patients sur trois, la tumeur est plurifocale ou associée à des foyers de dysplasie et/ou de carcinome in situ. Le traitement curatif des tumeurs infiltrantes de la vessie consiste en une cystectomie totale et en un curage ganglionnaire iliaque bilatéral, avec dérivation urinaire externe par urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker ou si possible par entérocystoplastie [29]. Les résultats en termes de survie dépendent principalement du stade et de l'état ganglionnaire. Pour les séries les plus récentes, tous stades confondus incluant parfois des formes superficielles, elle s'échelonne à cinq ans de 50 à 70 %, allant globalement de 70 % pour les pT2, de 50 % pour les pT3 à moins de 30 % pour les pT4a [45]. Le risque métastatique devient prédominant pour les patients pT3b-pT4a ou, s'il existe un envahissement ganglionnaire, même minime. Cette chirurgie est lourde et mutilante, altérant la qualité de vie des patients lorsqu'une entérocystoplastie n'est pas possible. Enfin, elle n'est pas envisageable dans 20 % des cas du fait de l'extension locorégionale de la tumeur, de la présence de métastases d'emblée ou d'une comorbidité fréquente, s'agissant volontiers de patients âgés et tabagiques. Pour tenter de pallier ces écueils, de nouvelles stratégies thérapeutiques pluridisciplinaires se sont développées, incluant radiothérapie et chimiothérapie. Si les facteurs pronostiques cliniques sont bien connus (stade TNM, grade histologique, présence ou non d'une hydronéphrose, réponse objective à un traitement néoadjuvant radio- et/ou chimiothérapique), les facteurs propres à la biologie

tumorale sont mal connus et peu utilisés par les cliniciens. Le but de cet article est de faire le point sur les facteurs pronostiques biologiques tumoraux qui permettraient de guider les choix thérapeutiques, notamment de mieux préciser la place de la radiothérapie.

ALTÉRATIONS CHROMOSOMIQUES DES TUMEURS DE LA VESSIE ET GENÈSE DE L'INFILTRATION DU MUSCLE VÉSICAL

L'homéostasie cellulaire persiste grâce à la coordination entre le cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose. La combinaison d'altérations génétiques (somatiques ou héréditaires) et épigénétiques constitue la base de la transformation néoplasique. Les gènes liés à la transformation cellulaire et à la progression tumorale sont séparés en deux groupes : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. L'activation de proto-oncogènes par mutation ponctuelle, amplification ou translocation produit des oncogènes qui ont comme principale caractéristique un gain de la fonction. L'inactivation des gènes suppresseurs des tumeurs se produit principalement par délétion allélique suivie de mutation ponctuelle de l'allèle restant. Les gènes suppresseurs de tumeurs comme TP53, le gène du rétinoblastome (RB) et PTEN (phosphatase and tensin homolog) sont parmi les altérations plus fréquentes dans les tumeurs humaines, notamment dans les cancers de la vessie.

Au stade précoce, les tumeurs de la vessie ont été classées en deux groupes correspondant à des profils génétiques et moléculaires différents : les tumeurs de bas grade (en règle papillaires et superficielles) et les tumeurs de haut grade (papillaires ou non, fréquemment infiltrantes). Dans la pathogénie du cancer de la vessie, il y a une accumulation par étape de changements génétiques qui semble être non aléatoire. Les formes papillaires présentent peu d'altérations en dehors de la perte du 9q déjà démontrée dans les années 1993 par Dalbagni et al. et considérée comme un événement promoteur [10]. L'aneuploïdie est plus fréquemment observée dans des tumeurs T1 mais sans atteindre le nombre et la sévérité des anomalies retrouvées dans les tumeurs infiltrantes. En effet, lorsqu'il existe une infiltration du muscle (au moins T2), les pertes de 2q, de 8p et de 9p21 et les gains sur 1q, 3q, 5p, 8q et 20q sont volontiers retrouvés dans un nombre important de cellules tumorales [39]. De plus, les gains de 2p, de 5p, de 7q, de 10q, de 17q et de 20q et les pertes de 4p et de 5q au sein de la tumeur primitive sont associés à une plus grande fréquence d'évolution métastatique. Dans les stades avancés, l'étude de Hovey et al. a montré une similitude dans les pertes et les gains génétiques des cancers de la vessie primitifs avec ceux de leurs métastases [20].

ONCOGÈNES ET GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS IMPLIQUÉS DANS L'INITIATION ET LA PROGRESSION DES TUMEURS DE LA VESSIE

Comme mentionné dans la figure 1, les tumeurs papillaires de bas grade sont fréquemment associées à des mutations de Ras, et de la voie Raf/MEK/ERK ainsi que de la voie phosphatidylinositol-3-kinase, PIK3CA. Trois composants de ces voies, Ras, Raf et FGFR3 (gène du récepteur du facteur de croissance 3 des fibroblastes), sont des proto-oncogènes. Contrairement à la nature des événements oncogènes positifs qui semblent caractériser l'initiation de tumeurs papillaires superficielles de bas grade, les lésions in situ et infiltrantes affichent des mutations prédominantes dans les gènes suppresseurs de tumeurs PTEN, TP53 et RB [6] (Fig. 1).

1 Voie Ras

On rappelle que les gènes Ras (H-ras, K-ras et N-ras) codent pour des GTPases activatrices de la voie Raf/MEK/ERK. Sommairement, Raf est une MAP-kinase (MAP3K) activant les kinases MEK1 et 2, activant à leur tour les kinases EKK, directement impliquées dans la division cellulaire, l'apoptose, la différenciation et la migration cellulaire [46]. Une large variété d'hormones, des facteurs de croissance tel l'EGF ou le TGF-β et des facteurs de différenciation, interfèrent avec la voie de Ras [25]. Dans les tumeurs de la vessie, contrairement aux tumeurs du côlon, seules les mutations de H-Ras semblent jouer un rôle important. C'est d'ailleurs dans la lignée cellulaire de tumeur vésicale T24 qu'ont été mises en évidence les premières mutations activatrices de Ras. Selon les études, elles sont observées dans 10 à 45 % des cas, avec pour certaines d'entre elles une surexpression plus importante dans les carcinomes in situ et les tumeurs de haut grade.

Les inhibiteurs de la farnésyltransférase, tel le lonafarnib, bloquant la formation des protéines Ras actives, donc la voie Ras/Raf/MAPK, sont actuellement à l'étude [47] ; de même, des inhibiteurs des MAPK.

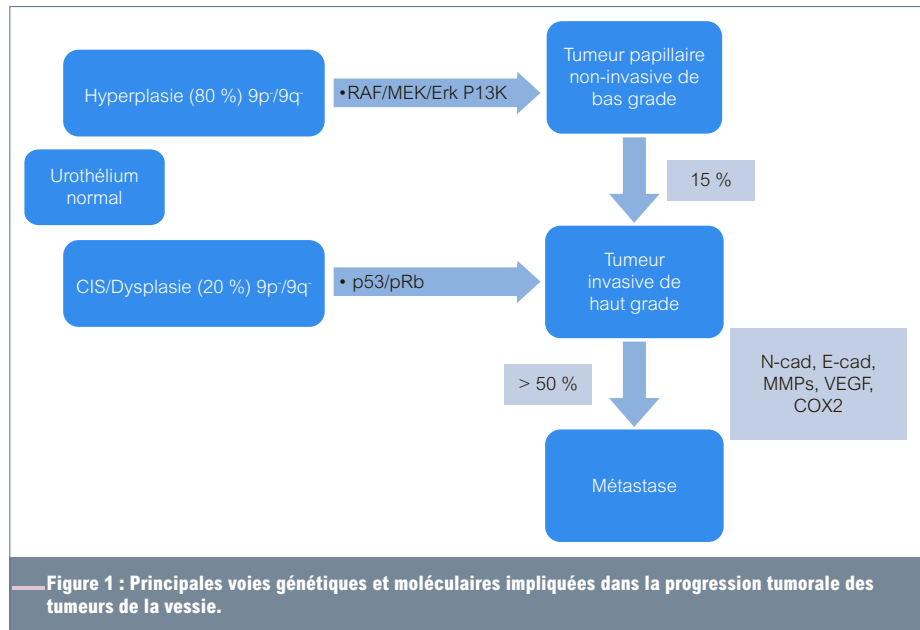


Figure 1 : Principales voies génétiques et moléculaires impliquées dans la progression tumorale des tumeurs de la vessie.

Les mutations du FGFR3 se produisent dans 50-60 % des tumeurs de la vessie et se voient essentiellement dans les tumeurs papillaires superficielles de bas grade. Ces mutations sont associées à une plus grande fréquence de récurrence superficielle mais à un moindre risque de progression vers une forme infiltrante [18].

2 Voie PI-3K/AKT/mTor, antagonisme de PTEN

De nombreux facteurs de croissance comme l'EGF activent la voie AKT/mTor, stimulant ainsi la migration cellulaire, l'invasion et inhibant l'apoptose. Les mutations PI-3K ont été signalées dans 20 % des tumeurs, en association avec les tumeurs précoces et de bas grade [27]. Cette voie est probablement impliquée dans la tumorigenèse et dans la progression tumorale vers l'infiltration. En outre, son activation favoriserait la résistance à certains cytostatiques, comme la doxorubicine.

Le gène suppresseur de tumeur *PTEN*, localisé en 10q23, antagonise cette voie. *PTEN* est muté ou délété dans 15 à 20 % des cancers infiltrant le muscle avec 40 % de perte d'hétérozygotie (LOH) 10q [48]. Des études précliniques montrent que la restauration de la fonction de *PTEN* dans des lignées tumorales vésicales *PTEN* déficientes permet un arrêt de la croissance tumorale [51]. Puzio-Kuter et al. ont récemment montré la valeur pronostique péjorative en analyse multivariée de *PTEN* chez des patients traités pour une tumeur de la vessie. La survie médiane pour les cas *PTEN*-positifs était de trois ans et de 9,5 mois pour les patients avec tumeurs *PTEN*-négatives ($p = 0,005$) [36].

3 Altérations de la voie p53

Les altérations moléculaires du cycle cellulaire sont les plus fréquentes des tumeurs vésicales. Les altérations du gène *TP53* placé sur le bras court du chromosome 17 conduisent à l'accumulation d'une protéine p53 inactive. La protéine normale joue un rôle majeur dans l'apoptose, par l'induction de la protéine Bax. Elle régule aussi l'enchaînement du cycle cellulaire en contrôlant le point G1S et en activant l'expression de p21 puis la phosphorylation de RB (cf. infra). Lorsqu'il existe une altération de l'ADN, la voie p53 joue un rôle majeur dans la réparation de ces dommages. La perte de fonction de p53 dans les tumeurs vésicales se produit en deux étapes, avec d'abord la perte de l'un des deux allèles en 17p puis la mutation de l'allèle restant. La mutation conduit à l'acquisition d'un phénotype agressif : infiltration de la lame basale et acquisition d'un potentiel métastatique. Un faible pourcentage de tumeurs superficielles (~ 3 %) présentent aussi une mutation de *TP53* et sont associées à un risque accru de récurrence et/ou de progression vers une forme invasive. Dans les tumeurs infiltrantes, les mutations du gène *TP53* et sa surexpression sont retrouvées dans 14 à 52 % des cas selon les études [24].

L'étude de Hinata et al., portant sur cinq lignées cellulaires de cancer vésical humain p53 mutées ou non, a montré que l'irradiation en fraction unique de 2 à 8 Gy induit une apoptose dans les lignées p53 sauvages (lignées KK47 et RT4) avec augmentation de Bax et p21 et non dans les lignées p53 mutées (lignées T24, 5637 et UM-UC-3) [19]. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Ribeiro et al. qui retrouve une plus grande radiosensibilité des lignées p53 mutées (UCRUBL-17 et UCRU-BL-28) que

de la lignée sauvage (UCRU-BL-13), du fait d'une possible diminution de la réparation de l'ADN [38]. De même, des études anciennes ont montré que les tumeurs qui exprimaient fortement p53 étaient plus sensibles au cisplatine [9].

En clinique, de nombreuses études montrent la valeur pronostique négative d'une p53 mutée. Les principales sont résumées dans le tableau 1. Dans l'étude de Qureshi et al., il n'y avait pas de corrélation entre l'expression de p53 et de p21 en immunohistochimie, mais le sous-groupe de patients p53+p21+ avait une survie à trois ans significativement meilleure que les autres sous-groupes, le plus péjoratif étant les p21-p53+ [37]. Récemment, Shariat et al. confirmaient la valeur pronostique de p53 dans une cohorte de patients T2N0 traités par cystectomie. Le contrôle local à dix ans était de 82 ± 3 % et de 48 ± 7 % ($p < 0,001$) pour les p53 non mutées et les p53 mutées respectivement ; la survie spécifique était alors de 85 ± 4 % et de 54 ± 6 % ($p < 0,001$), p53 étant un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée. Des résultats similaires étaient aussi obtenus dans les T1N0 [43]. La conjonction d'une altération de *PTEN* et de p53 semble très péjorative. Dans l'étude de Puzio-Kuter et al. déjà citée, tous stades confondus, les patients avec altération de p53 et de *PTEN* avaient une survie médiane de six mois seulement contre six ans lorsque seule p53 est altérée ($p < 0,001$) [36] (Tableau 1).

4 Altérations de la voie Rb

La protéine du RB (pRB) a un mécanisme suppresseur en bloquant le cycle cellulaire en phase G1 via la séquestration du facteur de transcription E2F [16]. p16 bloque la phosphorylation de pRB. Le gène codant *pRB* est le gène *RB1* situé sur le chromosome 13 (13q14), altéré dans près de 30 % des tumeurs vésicales [22].

La perte de fonction de RB semble avoir un effet péjoratif sur la survie dans la plupart des études publiées sur le sujet dès les années 1990 [7]. Dans l'étude de Cote et al. incluant 185 patients porteurs d'un cancer de la vessie traités par cystectomie, il est rapporté une augmentation du taux de rechute à cinq ans (60 vs 29 %, $p < 0,0001$) et une diminution de la survie (33 vs 66 %, $p = 0,0002$) chez ceux présentant une p53 et une pRB altérée par rapport aux patients ayant des niveaux normaux d'expression de ces deux protéines [8]. Pollack et al. avaient étudié l'expression de pRB chez 98 patients traités par radiothérapie préopératoire suivie de cystectomie. Avec un suivi médian de 85 mois, le taux de rémission anatomopathologique complète était supérieur chez les patients ayant une protéine RB normale (58 vs 17 %, $p = 0,035$), sans différence toutefois en termes de survie, sauf pour les patients atteints d'une tumeur T3b (survie globale à cinq ans : 75 vs 25 %, $p = 0,018$) [33]. Pour Agerbaeck et al., pRB est un facteur prédictif indépendant de réponse à la radiothérapie et de survie dans une cohorte de 108 patients traités par radiothérapie préopératoire suivie de cystectomie [1].

5 Altérations de Bcl-2

Bcl-2 est une protéine inhibant l'apoptose codée par le gène *Bcl-2*, mis en évidence en 1985 dans les lymphomes folliculaires où il est dysrégulé par la translocation 14-18. Bcl-2 est antagoniste à Bax. Il a été montré que Bcl-2 est directement impliquée

dans la tumorigenèse vésicale. Harney et al. ont observé une augmentation significative du taux de Bcl-2 dans les cultures de l'urothélium normal de 55 patients après une exposition aux rayons γ du cobalt 60 [17]. La transfection de Bcl-2 dans des lignées de cancer vésical les rend résistantes au cisplatine. Sa surexpression a aussi été reliée à une radiorésistance dans différents types de tumeurs. De plus, le traitement de lignées cellulaires vésicales par un oligonucléotide antisens diminue fortement l'expression de Bcl-2 et restaure les chimio/radio-sensibilités [26].

Pour Hussain et al., la surexpression de Bcl-2, chez 24 patients présentant un cancer de la vessie localement avancé traités par radio-chimiothérapie exclusive, est corrélée à une réduction de la survie (médiane de 12,8 mois pour les patients Bcl-2+ et médiane non atteinte pour les patients Bcl-2- pour un suivi de 34 mois, $p = 0,03$) [21]. Dans l'analyse de Cooke et al. portant sur 51 T2-T4a NXM0, traités par radiothérapie avec ou sans CDDP néoadjuvant, l'expression de Bcl-2 est retrouvée dans 61 % des cas. Dans le sous-groupe de patients traités par cisplatine néoadjuvant, les patients Bcl-2- ont un meilleur pronostic, avec une survie médiane de 72 mois et une survie globale à cinq ans de 55 % contre 17 mois et 14 % pour les patients Bcl-2+, respectivement ($p = 0,03$), probablement à cause d'une résistance au CDDP dans le groupe Bcl-2+ [5]. L'étude plus large de Pollack et al. (109 patients traités par radiothérapie préopératoire puis par cystectomie) montrait déjà, en 1997, que la surexpression Bcl-2 (47 %) était associée à une plus grande radiorésistance et à un moins bon contrôle local à 96 mois (25 contre 16 %, $p = 0,03$), cependant sans effet sur la survie globale et sans métastases [4]. De même, si le taux de réponse est corrélé à l'expression de Bax/Bcl-2, l'impact sur la survie ou sur le taux de rechute n'apparaît pas plus dans l'étude de Matsumoto et al. portant sur 62 pT1G3-pT4M0 traités par radiochimiothérapie et cystectomie [28].

RÉCEPTEURS DE LA FAMILLE DE L'EGF ET LEURS LIGANDS

La famille de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*, récepteur du facteur de croissance épidermique) est composée de quatre membres Erb1 (EGFR), Erb2 (HER2), Erb3 et Erb4. L'EGFR et HER2 sont les récepteurs aux facteurs de croissance les plus étudiés et les mieux caractérisés dans les tumeurs de la vessie. Ce sont des protéines transmembranaires ayant une activité tyrosine-kinase. La liaison du facteur de croissance (EGF, TGF- α , etc.) entraîne une homo- ou hétérodimérisation du récepteur responsable de l'auto-phosphorylation des résidus tyrosines-kinases intracellulaires puis l'activation ultérieure de la voie MAPK et PI3-K (voir supra).

1 EGFR

L'expression de l'EGFR est associée à une majoration des processus de prolifération, de mobilisation et d'invasion, favorisant la dissémination métastatique [42]. L'EGFR est exprimé par 30 à 50 % des cancers de la vessie, aussi bien au niveau de la tumeur primitive qu'au niveau des métastases. Sa surexpression est corrélée au grade, au stade et est associée à un risque accru de récurrence ainsi qu'à une diminution de la survie [2, 31]. Elle semble aussi corrélée à une plus grande radiorésistance [11]. Colquhoun et al. ont rapporté, en effet, que l'absence d'expression de l'EGFR est corrélée à un meilleur taux de réponse complète dans une cohorte de 110 patients traités par radiothérapie exclusive pour une tumeur infiltrante mais sans impact sur la survie [4]. À l'inverse, pour Chakravarti et al., l'expression d'EGFR, retrouvée dans 19 % des cas seulement, est associée à une meilleure survie sans maladie à cinq ans (76 vs 25 %, $p = 0,044$) après radiochimiothérapie exclusive [3]. De plus, l'importance de l'expression de l'EGFR dans les tumeurs vésicales ouvre des perspectives thérapeutiques avec l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-EGFR comme le cetuximab et celle des inhibiteurs des tyrosines-kinases (gefitinib, erlotinib, lapatinib, etc.), avec des résultats *in vitro* et *in vivo* prometteurs [34].

Tableau 1 : PRINCIPALES ÉTUDES RAPPORTANT LA VALEUR PRONOSTIQUE DE p53 DANS LES TUMEURS VÉSICALES INFILTRANT LE MUSCLE.

Série	n	RT	CT	Chirurgie	Recul	Pourcentage p53 mutée	Survie/CL p53+ vs p53-	p
Moonen et al. [30]	83	46-72 Gy	Non	Non	7,5 ans	61	CL trois ans : 34 vs 70 %	0,028
Garcia del Muro et al. [15]	82	Pelvis 46 Gy Vessie 66 Gy	Néoadjuvant CDDP/MTX	Cystectomie en cas de non réponse à CT néoadjuvante	55 mois	47	SG 55 mois : 40 vs 60 %	0,02
Gureshi et al. [37]	68	Vessie 50 Gy en 20 Fx	Non	Non	60 mois	68 p21(+) 47 %	Survie sans maladie à 3 ans : 82 % p53 + p21+ vs 12 % p21- p53+	0,003
Wu et al. [50]	109	Préopératoire 50 Gy	Non	Cystectomie radicale post-RT	91 mois	56	T3b Survie sans métastases : 55 vs 100 % Survie sans maladie : 51 vs 91 % SG : 32 vs 91 %	0,01 0,04 0,006

2 HER2

L'oncoprotéine HER2 intervient dans la différenciation, la mobilité et l'adhésion cellulaire. Elle est codée par le proto-oncogène HER2/neu identifié au niveau du chromosome 17q21. HER2 est un récepteur orphelin, car aucun ligand physiologique ne lui a été découvert pour l'instant. La surexpression de HER2 dans les tumeurs vésicales est très variable selon les séries (2-74 %) mais semble néanmoins bien moindre que celle de l'EGFR. Sa valeur pronostique apparaît par ailleurs contradictoire, et son impact sur la radiosensibilité n'a pas été étudié. L'amplification génique, qui permettrait un traitement par le trastuzumab, n'est retrouvée que dans 7 à 17 % des cas. Quelques essais de phase II, en association ou non avec divers cytostatiques, ont montré son possible intérêt en phase métastatique [32].

ANGIOGÈNESE

Lors du développement de la tumeur, se produit une rupture entre facteurs proangiogéniques, tels le VEGF ou le bFGF, et antiangiogéniques, telle la thrombospondine, permettant aux cellules tumorales de mettre en place un réseau vasculaire nécessaire à leur croissance. L'angiogenèse des tumeurs vésicales a été largement étudiée [40]. Dès les années 1990, a été mis en évidence le rôle pronostique de la densité des microvaisseaux tumoraux. En effet, les tumeurs T1G3 ayant une densité élevée récidivent davantage et progressent plus volontiers vers une forme infiltrante que celles ayant une faible densité. De même, la densité en microvaisseaux est plus importante dans les tumeurs infiltrantes avec envahissement ganglionnaire que dans les formes N- [23]. L'activation de la voie de la transduction EGFR stimule la production de VEGF. À l'inverse, la p53 sauvage inhibe l'angiogenèse en augmentant la thrombospondine 1 ; la fréquence des mutations p53 dans les tumeurs infiltrantes (cf. supra) favorise donc le développement de l'angiogenèse tumorale.

Dans l'étude récente de Shariat et al. portant sur 204 patients traités par cystectomie radicale pour tumeur infiltrante, une surexpression du VEGF, du bFGF et une faible expression de la thrombospondine sont retrouvées dans 86, 79 et 63 %, respectivement. Dans cette étude, l'expression du bFGF et de la thrombospondine sont des facteurs de risque de récurrence indépendants en analyse multivariée [44]. Par contre, il n'existe pas à ce jour d'étude de corrélation clinique entre les divers paramètres de la néoangiogenèse tumorale et la radiosensibilité des tumeurs vésicales. Enfin, l'importance de l'angiogenèse pose question sur l'intérêt potentiel des antiangiogéniques dans ce type de tumeurs. Si les études in vitro et les premiers essais de phase II semblaient encourageants avec le bevacizumab et le sunitinib, des données plus récentes montrent 394 des résultats décevants, notamment pour ce dernier [14].

AUTRES BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES

La survivine est une protéine antiapoptique bloquant les caspases-3 et 7, effectrices de l'apoptose. La survivine est détectable dans l'urine et a été proposée comme biomarqueur pour la détection de cancer de la vessie. Récemment, Weiss et al. ont montré que la surexpression de survivine était un marqueur d'agressivité. Il a analysé l'expression de survivine chez 48 patients avec cancer de la vessie

T1 de mauvais pronostic traités par résection transurétrale suivie de radiochimiothérapie. Les patients présentant une surexpression de la survivine avaient un risque significativement plus élevé de rechute locale [49].

L'analyse de l'expression génétique par puces à ADN va probablement faciliter l'identification de marqueurs moléculaires pronostiques. L'étude de Dyrskjot et al. analysant l'expression génique des tumeurs vésicales par puces à ADN a montré des profils d'expression différents entre tumeurs superficielles et infiltrantes desquels se rapprochent les cis [12]. La corrélation entre expression génique et conclusion anatomopathologique entre tumeurs superficielles et infiltrantes a été de 82,2 % dans l'étude de Sanchez-Carbayo et al. [41]. Le rôle définitif des puces à ADN dans le diagnostic, le pronostic et le traitement de cancer de la vessie reste néanmoins à déterminer avec des essais cliniques supplémentaires.

CONCLUSION

Le pronostic des patients avec un cancer de la vessie infiltrant le muscle est incertain, avec taux de survie à cinq ans après traitement radical d'environ 50 %. Le traitement repose sur la cystectomie radicale. La radiochimiothérapie exclusive peut constituer une alternative thérapeutique chez des patients sélectionnés. La détermination de la radiosensibilité tumorale apparaît donc primordiale pour optimiser le choix du traitement, une radiochimiothérapie de première intention pouvant alors être proposée lorsque la tumeur s'avère radiosensible.

L'information accumulée dans les dernières années sur la biologie moléculaire du cancer de la vessie a permis une classification moléculaire plus précise de ces tumeurs. Certaines voies, comme l'expression de p53, Rb, Bcl-2, ont sans conteste un rôle pronostique indéniable. L'expression du récepteur à l'EGF et HER2 ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Malgré cela, les études publiées sur les facteurs moléculaires prédictifs de radiosensibilité sont hétérogènes. Des études additionnelles sont nécessaires pour mieux comprendre et identifier les facteurs de radiosensibilité. ●

Cet article est reproduit avec l'aimable autorisation de l'éditeur. Il a été publié dans la revue *Oncologie* 2010, Vol 12, n° 7, pp. 389-95, dans le dossier « Biologie des cancers » coordonné par le Pr Yazid Belkacémi. Pour citer cet article, merci d'utiliser la référence **D. Fernandez, C. Durdax (2010) Facteurs pronostiques biologiques des cancers de la vessie. Interactions avec la radiothérapie** *Oncologie* 12(7): 389-95

Déclaration de conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

/+ Références.

- ① Agerbaek M, Alsner J, Marcussen N, et al. (2003) Retinoblastoma protein expression is an independent predictor of both radiation response and survival in muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 89: 298-304
- ② Black PC, Dinney CP (2008) Growth factors and receptors as prognostic markers in urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 9: 55-61

- ③ **Chakravarti A, Winter K, Wu CL, et al. (2005)** Expression of the epidermal growth factor receptor and HER2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 309-17
- ④ **Colquhoun AJ, Sundar S, Rajjayabun PH, et al. (2006)** Epidermal growth factor receptor status predicts local response to radical radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18: 702-9
- ⑤ **Cooke PW, James ND, Ganesan R, et al. (2000)** Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 85: 829-35
- ⑥ **Cordon-Cardo C (2008)** Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (218): 154-65
- ⑦ **Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al. (1992)** Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 1251-6
- ⑧ **Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. (1998)** Elevated and absent pRB expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 58: 1090-4
- ⑨ **Cote RJ, Esrig D, Groshen S, et al. (1997)** p53 and treatment of bladder cancer. *Nature* 385: 123-5
- ⑩ **Dalbagni G, Presti J, Reuter V, et al. (1993)** Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 342: 469-71
- ⑪ **Dent P, Reardon DB, Park JS, et al. (1999)** Radiation-induced release of transforming growth factor alpha activates the epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase pathway in carcinoma cells, leading to increased proliferation and protection from radiation-induced cell death. *Mol Biol Cell* 10: 2493-506
- ⑫ **Dyrskjot L, Thykjaer T, Kruhoffer M, et al. (2003)** Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 33: 90-6
- ⑬ **Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. (2007)** Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18: 581-92
- ⑭ **Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. (2010)** Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 28: 1373-9
- ⑮ **Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, et al. (2004)** p53 and p21 Expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 100: 1859-67
- ⑯ **Harbour JW, Dean DC (2000)** Rb function in cell-cycle regulation and apoptosis. *Nat Cell Biol* 2: E65-E7
- ⑰ **Harney JV, Seymour CB, Murphy DM, et al. (1995)** Variation in the expression of p53, c-myc, and Bcl-2 oncoproteins in individual patient cultures of normal urothelium exposed to cobalt 60 gamma-rays and N-nitrosodiethanolamine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4: 617-25
- ⑱ **Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. (2006)** Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in non-muscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 24: 3664-71
- ⑲ **Hinata N, Shirakawa T, Zhang Z, et al. (2003)** Radiation induces p53-dependent cell apoptosis in bladder cancer cells with wild-type- p53 but not in p53-mutated bladder cancer cells. *Urol Res* 31: 387-96
- ⑳ **Hovey RM, Chu L, Balazs M, et al. (1998)** Genetic alterations in primary bladder cancers and their metastases. *Cancer Res* 58: 3555-60
- ㉑ **Hussain SA, Ganesan R, Hiller L, et al. (2003)** Bcl-2 expression predicts survival in patients receiving synchronous chemoradiotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncol Rep* 10: 571-6
- ㉒ **Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, et al. (1991)** Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res* 51: 5736-43
- ㉓ **Jaeger TM, Weidner N, Chew K, et al. (1995)** Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 154: 69-71
- ㉔ **Kelsey KT, Hirao T, Schned A, et al. (2004)** A population-based study of immunohistochemical detection of p53 alteration in bladder cancer. *Br J Cancer* 90: 1572-6
- ㉕ **Kolch W (2000)** Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J* 351(Pt 2): 289-305
- ㉖ **Li R, Cheng Y, Gao C (2006)** Enhancing radiosensitivity of HeLa cells by combining transfection of Bcl-2 c-myc ASODNs. *Bull Cancer* 93: E119-E25
- ㉗ **Lopez-Knowles E, Hernandez S, Malats N, et al. (2006)** PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumors. *Cancer Res* 66: 7401-4
- ㉘ **Matsumoto H, Wada T, Fukunaga K, et al. (2004)** Bax to Bcl-2 ratio and Ki-67 index are useful predictors of neoadjuvant chemoradiation therapy in bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34: 124-30
- ㉙ **Meyer JP, Blick C, Arumainayagam N, et al. (2009)** A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: revisiting the initial experience and results in 104 patients. *BJU Int* 103: 680-3
- ㉚ **Moonen L, Ong F, Gallee M, et al. (2001)** Apoptosis, proliferation and p53, cyclin D1, and retinoblastoma gene expression in relation to radiation response in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 1305-10
- ㉛ **Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al. (1994)** Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol* 101: 166-76
- ㉜ **Peyromaure M, Scotte F, Amsellem-Ouazana D, et al. (2005)** Trastuzumab (Herceptin®) in metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract: report on six patients. *Eur Urol* 48: 771-5 (discussion 775-8)
- ㉝ **Pollack A, Czerniak B, Zagars GK, et al. (1997)** Retinoblastoma protein expression and radiation response in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 687-95
- ㉞ **Pollack A, Wu CS, Czerniak B, et al. (1997)** Abnormal Bcl-2 and pRB expression are independent correlates of radiation response in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 3: 1823-9
- ㉟ **Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, et al. (2010)** A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int* (Epub)
- ㊱ **Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, et al. (2009)** Inactivation of p53 and PTEN promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev* 23: 675-80
- ㊲ **Qureshi KN, Griffiths TR, Robinson MC, et al. (2001)** Combined p21WAF1/CIP1 and p53 overexpression predict improved survival in muscle-invasive bladder cancer treated by radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1234-40
- ㊳ **Ribeiro JC, Barnetson AR, Fisher RJ, et al. (1997)** Relationship between radiation response and p53 status in human bladder cancer cells. *Int J Radiat Biol* 72: 11-20
- ㊴ **Richter J, Jiang F, Gorog JP, et al. (1997)** Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 57: 2860-4
- ㊵ **Sakamoto S, Ryan AJ, Kyprianou N (2008)** Targeting vasculature in urologic tumors: mechanistic and therapeutic significance. *J Cell Biochem* 103: 691-708
- ㊶ **Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Lozano J, et al. (2006)** Defining molecular profiles of poor outcome in patients with invasive bladder cancer using oligonucleotide microarrays. *J Clin Oncol* 24: 778-89
- ㊷ **Sauter G, Haley J, Chew K, et al. (1994)** Epidermal-growth-factor-receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer. *Int J Cancer* 57: 508-14
- ㊸ **Shariat SF, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. (2009)** p53 predictive value for pT1-2 N0 disease at radical cystectomy. *J Urol* 182: 907-13
- ㊹ **Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. (2010)** Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol* 183: 1744-50
- ㊺ **Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. (2001)** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: longterm results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666-75
- ㊻ **Terai K, Matsuda M (2005)** Ras binding opens c-Raf to expose the docking site for mitogen-activated protein kinase. *EMBO Rep* 6(3): 251-5
- ㊼ **Theodore C, Geoffrois L, Vermorken JB, et al. (2005)** Multicentre EORTC study 16997: feasibility and phase II trial of farnesyl transferase inhibitor and gemcitabine combination in salvage treatment of advanced urothelial tract cancers. *Eur J Cancer* 41: 1150-7
- ㊽ **Wang DS, Rieger-Christ K, Latini JM, et al. (2000)** Molecular analysis of PTEN and MXI1 in primary bladder carcinoma. *Int J Cancer* 88: 620-5
- ㊾ **Weiss C, von Romer F, Capalbo G, et al. (2009)** Survivin expression as a predictive marker for local control in patients with high-risk T1 bladder cancer treated with transurethral resection and radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1455-60
- ㊿ **Wu CS, Pollack A, Czerniak B, et al. (1996)** Prognostic value of p53 in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Urology* 47: 305-10
- ㉀ **Wu X, Obata T, Khan Q, et al. (2004)** The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *BJU Int* 93: 143-50