

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1553

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Ilfad BLAZEVIC

le 05/05/2021

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DE L'URETRE
Etude rétrospective multicentrique française

Directeur de thèse : Dr Damien POUESSEL

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD

Monsieur le Professeur Michel SOULIE

Monsieur le Docteur Damien POUESSEL

Monsieur le Docteur Benoît LEPAGE

Monsieur le Docteur Jonathan KHALIFA

Madame le Docteur Christine CHEVREAU

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité

TABEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
 au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
		Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
		Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
		Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
		Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
		Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
		Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
		Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
		Professeur Honoraire	M. MURAT
		Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
		Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
		Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
		Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
		Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
		Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
		Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
		Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
		Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
		Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
		Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
		Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
		Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
		Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
		Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
		Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
		Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
		Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
		Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
		Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
		Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
		Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
		Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
		Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
		Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
		Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
		Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
		Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
		Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
		Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
		Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
		Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
		Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
		Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
		Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques
Professeur ARLET Philippe	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur BOUTAULT Franck	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur CHAMONTIN Bernard	
Professeur CHAP Hugues	
Professeur CONTÉ Jean	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur GRAND Alain	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur LAGARRIGUE Jacques	
Professeur LANG Thierry	
Professeur LAURENT Guy	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur MAGNAVAL Jean-François	
Professeur MANELFE Claude	
Professeur MASSIP Patrice	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur MOSCOVICI Jacques	
Professeur MURAT	
Professeur RISCHMANN Pascal	
Professeur RIVIERE Daniel	
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence		
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale		
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses		
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)		M. MESTHÉ Pierre	
Professeur Associé de Médecine Générale		Professeur Associé Médecine générale	
Mme IRI-DELAHAYE Motoko		M. ABITTEBOUL Yves	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène	
		Mme MALAUDA Sandra	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
Professeur Associé de Médecine Générale		P.U. Médecine générale	
M. STILLMUNKES André		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
		Professeur Associé de Médecine Générale	
		M. BOYER Pierre	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre accueil dans le département d'oncologie médicale. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage mon profond respect pour la passion et l'implication que vous portez pour l'enseignement et la recherche clinique au sein de notre institut.

A Monsieur le Professeur Michel SOULIE,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur le sujet. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté pour ce projet lors de l'une des réunions du GETUG. Soyez assuré de ma profonde considération et reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Damien POUESSEL,

Merci d'avoir de m'avoir proposé ce beau sujet et d'avoir dirigé ma thèse. Les échanges lors de ce travail ont été l'occasion de découvrir un médecin passionné et rigoureux. Merci pour ta bienveillance. Reçois l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Benoit LEPAGE,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter votre point de vue. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Jonathan KHALIFA,

C'est un plaisir de te compter dans mon jury de thèse. Je suis heureux de t'avoir côtoyé pendant mon internat. Tu es quelqu'un de rigoureux et bienveillant. Sois assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Christine CHEVREAU,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Travailler à vos côtés pendant mon internat a été une expérience très enrichissante. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, sur le plan médical, mais surtout sur le plan humain. Merci pour tout ce que vous faites pour nos malades. Pour tout cela, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux participants du projet

Nous souhaitons remercier les membres du groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG) ou de l'association française d'urologie (AFU) sans qui ce projet n'aurait jamais pu voir le jour.

- Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse : Dr Mathieu ROUMIGUIE, Pr Michel SOULIE
- Centre Hospitalier Universitaire, Nantes : Benoit MESNARD, Pr Jérôme RIGAUD
- Centre Léon Bérard, Lyon : Dr Aude FLECHON
- Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris : Dr Clémence THIBAUT
- Centre Eugène Marquis, Rennes : Camille GOISLARD DE MONSABERT, Dr Laurence CROUZET
- Institut Paoli-Calmettes, Marseille : Dr Géraldine PIGNOT
- Institut Bergonié, Bordeaux : Dr Félix LEFORT, Dr Marine GROSS-GOUPIL
- Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris : Dr Luca CAMPEDEL
- Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble : Dr Mathieu LARAMAS

Nous remercions également :

- Elodie MARTIN, Léonor CHALTIEL et Thomas FILLERON de la cellule biostatistique de l'Institut Claudius Regaud
- Laetitia FABRIES, de l'Institut Claudius Regaud, pour la mise à disposition de la plateforme d'échange de données de santé ToulOncoBox
- Anne-Laure FIZE, de l'Institut Claudius Regaud, pour les aspects éthiques et réglementaires du projet
- Delphine BERCHERY du département d'information médicale de l'Institut Claudius Regaud, pour la liste de patients
- Laurent BIELER du département d'information médicale du Centre Hospitalier de Toulouse, pour la liste de patients

A tous ceux qui ont compté pendant l'internat

Tout d'abord, je tiens à remercier tous les médecins que j'ai rencontré pendant mon internat et qui ont participé à ma formation, et tout particulièrement : à Auch : Dr Karine SALIGNON et Dr Willy VAILLANT ; les onco-pneumologues de Larrey : Pr Julien MAZIERES, Dr Nicolas GUIBERT ; l'équipe d'oncologie de Rodez : Dr Laurent MOSSER, Dr Véronique FABRE, Dr Leila GHENIM, Dr Guillermo REYES-ORTEGA ; les radiothérapeutes : Dr Mickael PREAULT, Dr Guillaume PEYRAGA, Dr Vincent ESTEYRIE. A tous les oncologues médicaux et radiothérapeutes de l'IUCT : Dr Thibault VALENTIN, Dr Mony UNG, Pr Florence DALENC, Dr Laurence GLADIEFF, Dr Sarah BETRIAN, Dr Anne DUCASSOU, Dr Carlos GOMEZ ROCA, Dr Loïc MOUREY, Dr Clémence BRAC DE LA PERRIERE, Dr Marion ROLLAND, Dr Marion DESLANDRES, Dr Jean-Louis LACAZE, Dr Marion MONTASTRUC, Pr Anne LAPRIE.

Aux internes de promo : Emily, on a vécu tellement de choses, les cours nationaux, les soirées, FORCE 1, le plérixafor... merci pour tous ces fous rires. Hâte que tu reviennes de New-York City. Juliette, encore bravo pour ta thèse, j'espère recevoir une Tesla comme toi, mais en rouge. Trop content que tu restes à Toulouse. Et n'oublies pas de mettre le frein à main, sinon on va encore recevoir un email. Anaïs tant de souvenirs inoubliables, la journée au ski, les cours nationaux à Lyon... je te souhaite beaucoup de courage pour ta thèse.

Aux internes d'oncologie : Victor, merci pour ces ASIO et CNO mémorables. Samy, merci pour ta bonne humeur inébranlable, courage pour ta thèse aussi. Laetitia tellement de soirées incroyables. Vincent avec co-locataire officiel dans les hôtels pendant les congrès. A Céline, Jacques, hâte de poursuivre l'aventure à l'oncopôle avec vous. Marion G, passe un bon semestre à Tahiti. Marion J, Ludovic, Gauthier, Auranne, Benoit, Corentin, Blandine, Marie, Corentin, Maeva et tous les autres.

Aux autres internes. A Vincent co-interne du 2A, qui a vécu ma thèse en direct, merci pour tous ces moments. Aux internes de pneumo. Jean Baptiste, Anthony, Romane, Jean. Aux internes d'anapath, Guillaume, Pierre. Aux internes de Rodez.

Un merci à toutes les infirmières avec qui j'ai travaillé durant tous ces semestres. Dédicace aux infirmières d'oncologie de Larrey, d'Auch et de Rodez. Merci à toutes les infirmières des services d'oncologie de l'IUCT, 1A, 2A et 3B.

Merci à la team des manips de radiothérapie, Samuel, Antoine, Alex... et tous les autres. Merci aux dosimétries et physiciens. Dédicace spéciale à FX. C'était un réel plaisir de travailler avec vous lors de mon passage en radiothérapie. Continuez comme ça, ne changez rien.

A ma famille et mes amis

A ma famille. Merci à ma mère, Fatima, d'avoir été là pendant toutes ces années à étudier. Merci à mon frère Midhad, content que tout se passe bien pour toi, travail, maison, enfant... eh ouais continue comme ça. Le bonjour à Tom, Marine et toute sa famille.

A Laëtitia, merci d'être là, merci pour ta bienveillance, merci pour tout. Ne change rien. Tellement hâte de vivre de nouvelles choses avec toi.

Aux amis de Muret. Merci à Sébastien, alias chandi31. En somme, j'ai hâte de retourner à Berlin avec toi, aussi bien pour le côté culturel que pour le côté festif. Je sais pas si je me fais suffisamment comprendre, comme on est dans une thèse. Un bonjour à ton père biologique, Paul, à ton frère Christophe, et à ta maman Anne-Marie. Dédicace à Khalédé, tellement longtemps qu'on se connaît. J'espère que tu vas bien fiston. Le bonjour à Gaëtan et Kristine. Dédicace aussi à Marc.

Un grand merci à tous les anciens d'AgroParisTech. Tellement de souvenirs inoubliables à Grignon. Une dédicace aux fous : Carine, Sylvain, Amaelle, Maëlle, Hadrien, Gwenolé, Léa, Sabine, Coralie, Brieuc. A mon frère Ralph, hâte de te voir. Claire de la CALLE, j'espère que tu vas bien. Le bonjour à Corentin SALVAN, j'espère qu'on se reverra sur Toulouse.

Aux anciens collègues de Sopra Group que j'ai eu la chance de connaître : Gilles, Julie, Sara, Faycal, Jean-François, Emmanuel, et tous les autres.

A l'équipe de Biologie Moléculaire des Pneumovirus de l'INRA de Jouy-en-Josas. Un merci à Jean-François ELEOUET.

Aux anciens colocs de Clichy. Alice MOUNISSAMY, Pol-Ewen MAISONNEUVE et Carine GALANTE. La meilleure coloc de tous les temps.

Aux anciens de Paul SABATIER. Le bonjour à Alexandre BOUCHERAT, ton parcours m'impressionnera toujours. Hâte de te revoir frérot. Le bonjour à Clarisse LETONDOR.

SERMENT D'HIPPOCRATE

UNIVERSITE PAUL SABATIER
FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de
l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES ANNEXES	19
I. TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DE L'URETRE : ETAT DE L'ART	20
A. Introduction	20
B. Anatomie.....	20
1. Anatomie de l'urètre.....	20
2. Drainage lymphatique.....	21
C. Méthodologie pour la recherche bibliographique	21
1. Recherche d'articles	21
2. Registres RARECARE, SEER et NCDB	22
D. Epidémiologie	26
1. Facteurs de risque.....	26
2. Incidence et prévalence.....	26
3. Mortalité.....	26
E. Présentation clinique.....	28
F. Anatomopathologie	30
1. Types histologiques.....	30
2. Grade histologique	33
G. Bilan diagnostique	33
1. Examen clinique	33
2. Imagerie	34
3. Fibroscopie.....	36
4. Cytologie urinaire.....	36
5. Marqueurs plasmatiques	36
6. Recommandations.....	36
H. Localisation de la tumeur, dissémination ganglionnaire et classification TNM	37
1. Localisation de la tumeur.....	37
2. Dissémination ganglionnaire.....	38
3. Classification TNM.....	38
4. TNM clinique et stades localisés, avancés et métastatique.....	41
I. Prise en charge	43
1. Modalités thérapeutiques.....	43
2. Approche multimodale	46
3. Récidives.....	47
4. Facteurs prédictifs de décès	48
5. Recommandations de l'EAU, du NCCN et de l'AFU.....	48
J. Conclusion	52

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	53
III. PATIENTS ET METHODES	54
A. Description de l'étude.....	54
B. Aspects éthiques et réglementaires.....	54
C. Critère d'inclusion et de non-inclusion	54
D. Recueil des données.....	54
E. Critères d'évaluation	55
F. Analyse statistique	55
IV. RESULTATS	57
A. Centres participants	57
B. Caractéristiques des patients	57
C. Exposition aux facteurs de risque.....	58
D. Prise en charge diagnostique	59
1. Présentation clinique	59
2. Anatomopathologie.....	60
3. Bilan diagnostique paraclinique	62
4. Localisation de la tumeur et classification TNM clinique	63
E. Prise en charge thérapeutique	65
1. Vue d'ensemble de la prise en charge.....	65
2. Prise en charge de la maladie non métastatique	66
3. Récidives et traitement des récurrences locales ou loco-régionales.....	75
4. Prise en charge de la maladie métastatique	77
F. Analyses de survie	81
1. Dernières nouvelles	81
2. Survie pour l'ensemble de la cohorte.....	82
3. Survie pour la population non métastatique	84
4. Survie pour le stade métastatique.....	89
V. DISCUSSION	93
VI. CONCLUSION.....	99
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	100
ANNEXES	107

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ACE : antigène carcino-embryonnaire

AFU : association française d'urologie

ASCO : American society of clinical oncology

CDX-2 : caudal type homeobox 2

CHU : centre hospitalier universitaire

CK7 : cytokératine 7

CK20 : cytokératine 20

CLCC : centre de lutte contre le cancer

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CYFRA 21.1 : serum cytokeratin fragment 21.1

DIM : département d'information médicale

EAU : european association of urology

EGFR : epidermal growth factor receptor

FOLFIRI : 5-FU, acide folinique, irinotécan

FOLFOX : 5-FU, acide folinique, oxaliplatine

GEMOX : gemcitabine, oxaliplatine

GETUG : groupe d'étude des tumeurs urogénitales

HPV : human papillomavirus

HR : hazard ratio

IC95 : intervalle de confiance à 95%

ICCR : international collaboration on cancer reporting

INDS : institut national des données de santé

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

IRM : imagerie par résonance magnétique

MVAC : méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine

NCDB : national cancer database

OMS : organisation mondiale de la santé

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PIK3CA : phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate kinase

PSA : prostate-specific antigen

PSAP : prostatic-specific acid phosphatase

PTEN : phosphatase and TENsin homolog

PUNLMP : papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RGPD : règlement général sur la protection des données

SCC : squamous cell carcinoma

SEER : surveillance, epidemiology and end results program

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positrons

TIP : paclitaxel, ifosfamide, cisplatine

TMPU : tumeurs malignes primitives de l'urètre

TPF : docétaxel, cisplatine, 5-FU

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Cohortes publiées depuis 1970	24
Tableau 2. Survie globale médiane.....	27
Tableau 3. Taux de survie	28
Tableau 4. Caractéristiques des patients au diagnostic dans la littérature	29
Tableau 5. Fréquence des types histologiques	31
Tableau 6. Localisation de la tumeur	38
Tableau 7. Classification TNM des carcinomes de l'urètre – UICC 8ème édition	39
Tableau 8. Stades TNM – UICC 8ème édition	40
Tableau 9. TNM et stade de la maladie au diagnostic.....	42
Tableau 10. Liste des centres participants	57
Tableau 11. Caractéristiques des patients au diagnostic	58
Tableau 12. Facteurs de risque potentiels	59
Tableau 13. Présentation clinique au diagnostic	60
Tableau 14. Caractéristiques anatomopathologiques	61
Tableau 15. Relation sexe et type histologique	61
Tableau 16. Bilan diagnostique paraclinique	62
Tableau 17. Localisation de la tumeur	63
Tableau 18. Classification TNM clinique	64
Tableau 19. Sites métastatiques pour les patients M1 au diagnostic	65
Tableau 20. Vue d'ensemble de la prise en charge thérapeutique initiale	66
Tableau 21. Type de traitement	66
Tableau 22. Traitements néoadjuvants chez les patients non métastatiques	68
Tableau 23. Traitement local chez les patients non métastatiques	69
Tableau 24. Détail du traitement chirurgical	70
Tableau 25. Chirurgie selon le sexe.....	71
Tableau 26. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire	72
Tableau 27. Comparaison cTN et pTN après traitement néoadjuvant	73
Tableau 28. Radiothérapie comme traitement définitif chez les patients non métastatiques	74
Tableau 29. Traitements adjuvants	75
Tableau 30. Récidives	76
Tableau 31. Localisation des métastases à la rechute	76
Tableau 32. Traitements des récurrences locales ou loco-régionales.....	77
Tableau 33. Nombre de traitements systémiques	78
Tableau 34. Détail des traitements systémiques	80
Tableau 35. Traitements locaux en situation métastatique.....	81

Tableau 36. Etat aux dernières nouvelles	82
Tableau 37. Analyses univariables pour la survie globale – population globale.....	83
Tableau 38. Analyses univariables pour la survie globale – population non métastatique.....	85
Tableau 39. Analyses univariables pour la survie sans maladie.....	88
Tableau 40. Analyses univariables pour la survie globale – population métastatique.....	90
Tableau 41. Analyses univariables pour la survie sans progression.....	92

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie de l'urètre.....	21
Figure 2. Exemple d'IRM de verge dans le cadre d'une tumeur de l'urètre	35
Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population globale	83
Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population non métastatique	84
Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie	87
Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population métastatique	89
Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression	91

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Recommandations de l'ICCR	107
Annexe 2. Classification OMS des tumeurs du tractus urothélial	108
Annexe 3. Lettre d'information aux patients	109
Annexe 4. Recommandations 2020 de l'EAU	112
Annexe 5. Recommandations 2020 du NCCN	113

I. TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DE L'URETRE : ETAT DE L'ART

A. Introduction

Les tumeurs de l'urètre peuvent être bénignes ou malignes, primitives ou secondaires. Nous nous intéresserons dans ce travail uniquement aux tumeurs malignes primitives de l'urètre (TMPU) de l'adulte. Les tumeurs secondaires de l'urètre ne seront pas étudiées. L'objectif de cette première partie est de réaliser un état de l'art des TMPU à partir de la littérature scientifique publiée. Après un bref rappel anatomique de l'urètre dans les deux sexes, nous passerons en revue différents aspects des TMPU : épidémiologie, anatomopathologie, diagnostic, traitement et survie.

B. Anatomie

1. Anatomie de l'urètre

L'urètre peut être divisé en deux parties, une partie postérieure (proximale) et une partie antérieure (distale). L'anatomie diffère selon le sexe :

- Chez l'homme l'urètre mesure environ 15 cm et comprend quatre portions, une première portion prostatique, l'**urètre prostatique**, qui est également l'endroit d'abouchement des canaux éjaculateurs, puis traverse les muscles du périnée, il s'agit de l'**urètre membraneux**. Enfin il traverse le corps spongieux jusqu'au méat urétral correspondant à l'urètre spongieux lui-même divisé en **urètre bulbaire** et **urètre pénien**. L'urètre antérieur comprend la portion pénienne, tandis que l'urètre postérieur comprend l'urètre bulbaire, membraneux et prostatique. Les portions membraneuses et bulbaires sont souvent regroupées en une seule portion, la portion bulbo-membraneuse.
- Chez la femme, l'urètre est beaucoup plus court, il mesure environ trois centimètres. Il chemine au travers des muscles du périnée depuis le col vésical jusqu'au méat. Il est divisé en deux portions : l'**urètre antérieur** correspondant au tiers distal et l'**urètre postérieur** correspondant aux deux-tiers proximaux. L'urètre antérieur est également appelé urètre périnéal et l'urètre postérieur urètre pelvien.

La Figure 1 illustre l'anatomie de l'urètre.

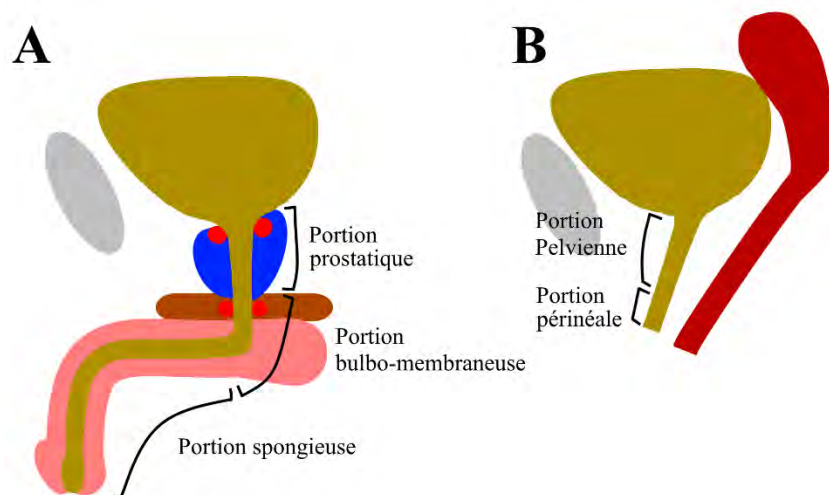


Figure 1. Anatomie de l'urètre.

A chez l'homme, B chez la femme

2. Drainage lymphatique

On considère que l'urètre antérieur est drainé par les ganglions inguinaux. Le drainage lymphatique de l'urètre bulbo-membraneux et prostatique chez l'homme et l'urètre postérieur chez la femme est assuré par les ganglions pelviens. En ce qui concerne la verge, la peau et le prépuce, le drainage est réalisé par les ganglions inguinaux, tandis que les corps érectiles et le gland sont drainés par les ganglions pelviens [1].

C. Méthodologie pour la recherche bibliographique

1. Recherche d'articles

La recherche d'articles scientifiques a été effectuée à partir de la base MEDLINE par l'intermédiaire du moteur de recherche PubMed en exécutant la requête suivante :

(urethral cancer [MeSH Major Topic]) AND (English[Language])

Après lecture des titres et des résumés, les articles sélectionnés pour réaliser cette revue de la littérature étaient classés en quatre catégories :

- Les analyses de patients issus de registres épidémiologiques, nationaux ou internationaux
- Les analyses de patients dont les données proviennent de registres hospitaliers

- Les rapports de cas (*case reports*)
- Les revues et recommandations

Cette requête n'a identifié aucun essai clinique et une seule étude prospective [2].

Les articles suivants ont été exclus :

- Lorsqu'ils traitaient de tumeurs bénignes ou pré-cancéreuses
- Faisant référence à des méthodes de prise charge anciennes et/ou obsolètes
- Portant sur des cohortes rétrospectives de patients publiées avant 1970

Les principales cohortes ou analyses de cohortes de patients atteints de TMPU sont présentées dans le Tableau 1.

2. Registres RARECARE, SEER et NCDB

Les registres sont une source de données importantes pour les TMPU. Il est important d'en souligner quelques aspects et limites.

a) Caractéristiques

Les TMPU sont recensées dans deux grands registres épidémiologiques internationaux et nationaux (respectivement RARECARE et SEER) et un registre hospitalier (NCDB).

- Le projet RARECARE (surveillance of rare cancers in Europe), dont l'objectif est de fournir une estimation de l'incidence, de la prévalence et de la survie des cancers rares en Europe. Il rassemble les données de 89 registres de 21 pays européens sur des patients dont le cancer a été diagnostiqué entre 1978 et 2002. Sur la période allant de 1995 à 1999 la population moyenne couverte était de 162 000 000 correspondant à 39% de la population des pays participants et à 32% de la population de l'Union Européenne (UE27) [3].
- Le programme SEER (surveillance, epidemiology, and end results) donne une estimation de l'incidence et de la survie des cancers aux Etats-Unis à partir de plusieurs registres basés sur la population. Ce programme couvre environ 35% de la population américaine et collecte des informations sur le site du primitif, le type anatomopathologique, le stade au diagnostic et le premier traitement reçu. Les données sont actualisées et publiées chaque année [4].
- La national cancer database (NCDB) est un registre hospitalier national américain. Il s'agit d'une base de données collectant les informations de patients de plus de 1500 centres, couvrant plus de 70% des nouveaux cas de cancers chaque année aux Etats-Unis. Les données collectées comprennent notamment les caractéristiques démographiques et tumorales, le stade, les traitements reçus et le devenir des patients [5], [6].

b) Limites

Les registres épidémiologiques tels que le SEER ou RARECARE permettent de mieux décrire une population et permettent l'estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers rares. En outre, en incluant un nombre important de patients, ils sont plus représentatifs d'une population donnée. Même si l'objectif reste descriptif, ils peuvent être utilisés à des fins analytiques pour répondre à une question précise, par exemple déterminer s'il existe un lien entre un facteur de risque et la mortalité. Cependant, même si les analyses réalisées à partir de ces registres trouvent une association statistique, certains facteurs responsables de mortalité, comme par exemple l'alcool-tabagisme ou la présence de comorbidités, ne sont pas recueillis. Cela peut être la cause d'un biais de confusion. En outre, l'absence de ces variables ne permet pas d'ajuster les risques [7].

L'analyse des traitements reçus peut également être sujette aux biais de confusion. Les registres épidémiologiques ne recueillent pas le statut de performance des patients. On peut par exemple conclure que pour 2000 patients l'association de la chirurgie à la radiothérapie diminue de façon significative la mortalité comparée à la radiothérapie seule. Or les patients qui présentaient un état général altéré et donc un risque de mortalité plus important, avaient peut-être davantage été traités par radiothérapie exclusive. Cela peut conduire à conclure à tort que la radiothérapie était moins efficace chez ces patients [7]. Les mêmes limites existent également sur les registres provenant des hôpitaux, tels que le NCDB.

Malgré la présence de biais et limites, l'intérêt de ces registres est la possibilité de réaliser des analyses sur un nombre important de patients avec une puissance statistique élevée. Enfin, le biais de sélection est plus faible en raison du caractère systématique de l'inclusion des patients.

Tableau 1. Cohortes publiées depuis 1970

Auteur	Source	Nb pts	Nb centres	Pays	Période étudiée	Remarques
Son et al. [8]	NCDB	2614	MC	Etats-Unis	2004 - 2013	Uniquement M0
Sui et al. [9]	NCDB	2137	MC	Etats-Unis	2004 - 2013	Uniquement M0
Rabbani [10]	SEER	2065	MC	Etats-Unis	1988 - 2006	Homme seulement
Cahn et al. [11]	NCDB	1749	MC	Etats-Unis	2004 - 2013	Uniquement M0 et T ≥ T2
Swartz et al. [12]	SEER	1615	MC	Etats-Unis	1973 - 2002	
Werntz et al. [13]	NCDB	725	MC	Etats-Unis	2004 - 2014	Uniquement hommes, carcinomes épidermoïdes et M0
Mano et al. [14]	Dossiers médicaux	165	1	Etats-Unis	1956 - 2017	
Gakis et al. [15]	Dossiers médicaux	154	10	Allemagne, Etats-Unis, République Tchèque, Egypte, Suisse	1993 - 2012	
Zhang et al. [16]	Dossiers médicaux	106	1	Etats-Unis	1984 - 2014	Adénocarcinomes exclus
Garden et al. [17]	Dossiers médicaux	97	1	Etats-Unis	1955 - 1989	Uniquement femmes, traitement par radiothérapie et M0
Dalbagni et al. [18]	Dossiers médicaux	72	1	Etats-Unis	1958 - 1994	Femmes seulement
Touijer et al. [19]	Dossiers médicaux	70	1	Etats-Unis	1958 - 1993	
Dalbagni et al. [20]	Dossiers médicaux	46	1	Etats-Unis	1958 - 1996	Uniquement hommes et M0
Dayyani et al. [21]	Dossiers médicaux	44	1	Etats-Unis	2005 - 2009	Uniquement patients éligibles à une chimiothérapie. Stades précoces exclus
Grigsby [22]	Dossiers médicaux	44	1	Etats-Unis	1959 - 1995	Femmes uniquement
Thyaviahally et al. [23]	Dossiers médicaux	36	1	Inde	1988 - 2001	Hommes uniquement

Légende : MC = multicentrique ; NCDB = national cancer database ; SEER = surveillance, epidemiology and end results ; Nb pts = nombre de patients ; ND = non disponible

Suite du Tableau 1

Auteur	Source	Nb pts	Nb centres	Pays	Période étudiée	Remarques
Eng et al. [24]	Dossiers médicaux	31	3	Etats-Unis	1958 - 2008	
Gheiler et al. [25]	Dossiers médicaux	21	1	Etats-Unis	1980 - 1996	Uniquement M0
Kang et al. [26]	Dossiers médicaux	19	1	Corée	1991 - 2012	Femmes uniquement
Eng et al. [27]	Dossiers médicaux	18	1	Etats-Unis	1958 - 1998	
Smith et al. [2]	Etude prospective	18	1	Royaume-Uni	ND	Hommes et maladie localisée uniquement

Légende : MC = multicentrique ; NCDB = national cancer database ; SEER = surveillance, epidemiology and end results ; Nb pts = nombre de patients ; ND = non disponible

D. Epidémiologie

1. Facteurs de risque

L'incidence des TMPU est plus importante chez les afro-américains [9], [12], [28] et les patients de plus de 75 ans [12]. Dans 32% des cas une infection par l'HPV est retrouvée [16], cela concerne en particulier HPV 16 [29], [30]. Chez l'homme l'irradiation de prostate, que ce soit par curiethérapie [31] ou par radiothérapie externe [32], serait un facteur de risque. Plusieurs cas de cancer secondaire à une urétroplastie ou à une urétrostomie périnéale ont été décrits dans la littérature [33]–[37]. Chez la femme, la présence d'un diverticule urétral [38]–[43] constituerait un facteur de risque, et de façon moins certaine, les infections urinaires à répétition [44]. Le lichen scléreux favoriserait la survenue de carcinomes épidermoïdes [45].

2. Incidence et prévalence

Les TMPU sont des tumeurs rares, elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs [3]. En Europe, d'après les données de RARECARE, il y aurait 655 nouveaux cas de tumeur épithéliale de l'urètre chaque année représentant une incidence de 1,3 cas par million d'habitant par an [46]. On peut noter une variabilité géographique en Europe, avec une prévalence significativement plus faible dans l'Est de l'Europe (0,3 cas par million) contre 0,9 à 1,3 cas par million pour les autres régions de l'Europe. La prévalence en Europe au premier janvier 2003 était de 4292 cas soit 8,6 cas par million d'habitants [46].

En ce qui concerne la population américaine, une analyse du SEER montre une incidence annuelle ajustée de 4,3 cas par million d'habitants pour les hommes, et de 1,5 cas par million d'habitants pour les femmes [12]. L'incidence augmente avec l'âge, puisque chez les patients âgés de 75 à 84 ans elle passe à 32 et 9,5 cas par millions d'habitants chez l'homme et la femme respectivement. On note une prédominance chez les afro-américains comparé aux blancs, avec une incidence annuelle de 5 et 2,5 cas par million d'habitant respectivement [12].

3. Mortalité

En Europe, le taux de survie relative à un an et cinq ans est évalué respectivement à 71,5% et 53,8% selon les données du projet RARECARE [46]. La mortalité est plus importante chez les personnes de plus de 65 ans avec une survie relative à cinq ans de 47,7% contre 66,7% chez les moins de 65 ans.

Les Tableaux 2 et 3 représentent respectivement la survie globale médiane et le taux de survie sur des analyses à partir du SEER, de la NCDB ou de dossiers médicaux. Il est important de remarquer que certaines analyses de survie portent parfois sur des cohortes sélectionnées de patients. Ainsi dans la série de Sui et al. où la survie médiane était de 49 mois les patients métastatiques n'étaient pas inclus [9]. Dans l'étude de Zhang et al. la survie globale médiane est beaucoup plus courte, de 21 mois, mais les patients porteurs d'adénocarcinomes n'étaient pas inclus [16]. L'analyse de Son et al. n'a comporté que des patients non métastatiques [8]. Avec des critères d'inclusion comportant tous les stades, tous les types histologiques et sans sélection sur le sexe, l'étude de Gakis et al. est l'une des plus représentatives des patients atteints de TMPU [15]. Dans cette étude le taux de survie globale à trois ans était de 80%.

Tableau 2. Survie globale médiane

Auteur	Source	Nb pts	Tous stades	Maladie localisée	Maladie avancée
Sui et al. [9]	NCDB	2137	49 mois	ND	ND
Zhang et al. [16]	Dossiers médicaux	106	21 mois	ND	ND
Dalbagni et al. [18]	Dossiers médicaux	72	36 mois	ND	ND
Dalbagni et al. [20]	Dossiers médicaux	46	44 mois	ND	ND
Dayyani et al. [21]	Dossiers médicaux	44	32 mois	ND	ND
Thyaviahally et al. [23]	Dossiers médicaux	36	55 mois	ND	ND
Eng et al. [27]	Dossiers médicaux	18	68 mois	145 mois	22 mois

Légende : NCDB = national cancer database ; SEER = surveillance, epidemiology and end results ; Nb pts = nombre de patients ; ND = non disponible

Tableau 3. Taux de survie

Auteur	Source	Nb pts	Global	3 ans	5 ans	10 ans
Son et al. [8]	NCDB	2614	ND	54%	ND	ND
Sui et al. [9]	NCDB	2137	ND	ND	46%	31%
Rabbani [10]	SEER	2065	ND	ND	46%	29%
Cahn et al. [11]	NCDB	1749	ND	ND	ND	ND
Swartz et al. [12]	SEER	1615	ND	ND	ND	ND
Mano et al. [14]	Dossiers médicaux	165	ND	ND	41%	ND
Gakis et al. [15]	Dossiers médicaux	154	ND	80%	ND	ND
Zhang et al. [16]	Dossiers médicaux	106	ND	ND	ND	25%
Garden et al. [17]	Dossiers médicaux	97	ND	ND	41%	31%
Dalbagni et al. [18]	Dossiers médicaux	72	ND	ND	32%	ND
Dalbagni et al. [20]	Dossiers médicaux	46	ND	ND	42%	ND
Grigsby et al. [22]	Dossiers médicaux	44	ND	ND	42%	ND
Thyavihally et al. [23]	Dossiers médicaux	36	ND	ND	49%	ND
Eng et al. [24]	Dossiers médicaux	31	45%	ND	ND	ND
Gheiler et al. [25]	Dossiers médicaux	21	62%	ND	ND	ND
Kang et al. [26]	Dossiers médicaux	19	ND	ND	59%	ND
Eng et al. [27]	Dossiers médicaux	18	44%	ND	ND	ND

Légende : NCDB = national cancer database ; SEER = surveillance, epidemiology and end results ; Nb pts = nombre de patients ; ND = non disponible

E. Présentation clinique

Le Tableau 4 montre les caractéristiques démographiques des patients au diagnostic à partir de différentes analyses de patients. L'âge médian au diagnostic se situe entre 57 et 71 ans.

Il existe une prédominance masculine d'après RARECARE, puisque les tumeurs épithéliales de l'urètre représentent 1,6 cas par million d'habitant pour les hommes, contre 0,6 cas par million d'habitants pour les femmes [46]. Hors registres, cette prédominance est également retrouvée dans d'autres séries rétrospectives.

Tableau 4. Caractéristiques des patients au diagnostic dans la littérature

	Nb pts	Age (années)	Sexe		Ethnie			
			H	F	Cau.	Afr.	Asi.	Aut./ND
Son et al. [8]	2614	71 ²	77%	33%	81%	16%	ND	3%
Sui et al. [9]	2137	66 – 67 ¹	59%	41%	76%	20%	ND	4%
Rabbani [10]	2065	73 ²	100%	0%	88%	8%	ND	1%
Swartz et al. [12]	1615	ND	66%	34%	ND	ND	ND	ND
Werntz et al. [13]	725	66 ¹	100%	0%	78%	19%	ND	2%
Mano et al. [14]	165	61 ²	45%	55%	68%	17%	ND	ND
Gakis et al. [15]	154	66 ²	71%	29%	ND	ND	ND	ND
Zhang et al. [16]	106	70 ²	69%	31%	ND	ND	ND	ND
Garden et al. [17]	97	63 ²	0%	100%	68%	27%	0%	5%
Dalbagni et al. [18]	72	60 ²	0%	100%	68%	18%	ND	14%
Touijer et al. [19]	70	59 ²	59%	41%	ND	ND	ND	ND
Dalbagni et al. [20]	46	59 ²	100%	0%	59%	20%	0%	21%
Dayyani et al. [21]	44	66 ²	36%	64%	52%	32%	ND	16%
Grigsby et al. [22]	44	67 ¹	0%	100%	ND	ND	ND	ND
Thyaviahally et al. [23]	36	57 ²	100%	0%	ND	ND	ND	ND
Eng et al. [24]	31	ND	42%	58%	ND	ND	ND	ND
Gheiler et al. [25]	21	59 ¹	52%	48%	ND	ND	ND	ND
Kang et al. [26]	19	59 ²	0%	100%	ND	ND	ND	ND
Eng et al. [27]	18	58 ¹	44%	56%	89%	11%	0%	0%

Légende : 1 = moyenne ; 2 = médiane ; H = homme ; F = femme ; ND = non disponible ; Cau. = caucasien ; Afr. = africain ; Asi. = asiatique ; Aut. = autre ; Nb pts = nombre de patients

La durée médiane entre le début des symptômes et le diagnostic est estimée à 7,5 mois [20]. Le diagnostic est dans la grande majorité des cas réalisé devant l'apparition de signes cliniques, le diagnostic fortuit est rare, il concerne moins de 5% des patients [14], [18], [20]. Les signes cliniques comprennent [14], [18], [20], [22], [25] : les signes obstructifs (28 à 62%), l'urétrorragie (17 à 62%), la présence d'une masse urétrale (20 à 52%), des signes irritatifs (20 à 41%), des douleurs pelviennes (11 à 33%), une fistule uréthro-cutanée (10%) et l'abcès (5 à 20%). De façon exceptionnelle, on peut retrouver un priapisme [47]. Le diagnostic peut parfois être fait après examen anatomopathologique d'une caroncule urétrale [38], [48]–[51].

F. Anatomopathologie

Les TMPU se développent à partir de l'épithélium urétral et des glandes associées. En 2019, l'ICCR a émis des recommandations sur les éléments obligatoires et recommandés pour les comptes rendus anatomopathologiques après urétrectomie pour un carcinome de l'urètre [52]. Dans l'Annexe 1 figurent les 14 éléments obligatoires et les huit éléments recommandés.

1. Types histologiques

Les types histologiques des tumeurs primitives de l'appareil urinaires sont définies par l'OMS, la dernière version est celle de 2016 [53]. Cette classification, disponible dans l'Annexe 2, comprend aussi bien les tumeurs bénignes que malignes. On peut citer les tumeurs urothéliales, les tumeurs épidermoïdes, les tumeurs glandulaires, les tumeurs neuroendocrines et les tumeurs mésenchymateuses.

La fréquence des principaux types histologiques retrouvé dans la littérature est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5. Fréquence des types histologiques

	Nb pts	CU	CE	AC	CCL	M	A
Son et al. [1]	2614	58%	24%	12%	ND	ND	7%
Sui et al. [9]	2137	46%	28%	21%	ND	ND	5%
Rabbani [10]	2065	78%	12%	5%	ND	ND	5%
Cahn et al. [11]	1749	49%	29%	22%	0%	0%	0%
Swartz et al. [12]	1615	55%	22%	16%	ND	ND	ND
Werntz et al. [13]	725	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Mano et al. [14]	165	27%	36%	25%	ND	ND	ND
Gakis et al. [15]	154	47%	30%	11%	0%	3%	9%
Garden et al. [17]	97	22%	41%	35%	0%	0%	2%
Dalbagni et al. [18]	72	15%	25%	35%	ND	6%	19%
Touijer et al. [19]	70	23%	33%	23%	0%	1%	20%
Dalbagni et al. [20]	46	33%	52%	2%	0%	0%	13%
Dayyani et al. [21]	44	19%	39%	30%	ND	0%	2%
Grigsby et al. [22]	44	11%	52%	30%	0%	2%	4%
Thyaviahally et al. [23]	36	25%	72%	3%	0%	0%	0%
Eng et al. [24]	31	26%	45%	16%	7%	3%	3%
Gheiler et al. [25]	21	5%	52%	38%	0%	5%	0%
Kang et al. [26]	19	32%	16%	47%	0%	0%	5%
Eng et al. [27]	18	28%	50%	5.5%	5.5%	5.5%	5.5%

Légende : CU = carcinome urothélial ; AC = adénocarcinome ; CE = carcinome épidermoïde ; CCL = carcinome à cellules claires ; M = mélanome ; A = autre ; ND = non disponible ; Nb pts = nombre de patients

a) Carcinome urothélial

Il s'agit de la forme la plus fréquente avec une incidence annuelle estimée à 0,8 cas par million d'habitants selon les données de RARECARE [46]. Il concerne entre 47% et 78% selon les plus grandes cohortes rétrospectives de patients. Ce type histologique serait plus fréquent chez l'homme [9], [19]. Comme dans le carcinome urothélial de vessie, il peut comporter une inflexion épidermoïde [20].

b) Carcinome épidermoïde

C'est le second type histologique avec une incidence annuelle de 0,2 cas par million d'habitants selon RARECARE [46].

A noter que Zhang et al. du Texas M.D. Anderson Cancer Center ont proposé en 2018 une nouvelle classification [16]. Il est proposé de ne plus distinguer les carcinomes urothéliaux et épidermoïde et

de les regrouper en un seul type, le carcinome urétral primitif, typiquement peu différencié et présentant à la fois une différenciation urothéliale et squameuse, se développant à partir d'une dysplasie ou d'un carcinome *in situ*. Cette forme serait volontiers associée à une infection à HPV. Elle serait plus agressive et diagnostiquée à des stades plus avancés.

c) *Adénocarcinome*

L'adénocarcinome est en 3^{ème} position avec une incidence annuelle de 0,1 cas par million d'habitants selon RARECARE [46]. Il est plus fréquent chez la femme [9], [18]. Comparé au carcinome épidermoïde, il est associé à un risque de décès plus important chez la femme, contrairement à l'homme où il est associé à une meilleure survie [9].

Chez la femme, l'origine de l'adénocarcinome de l'urètre serait la glande de Skène [54]–[56]. Cette glande est considérée comme l'équivalent féminin de la prostate. Les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques sont proches de l'adénocarcinome prostatique chez l'homme, avec un marquage positif au PSA [55], [57]–[60]. Ces patientes peuvent avoir des valeurs élevées de PSA sérique en pré-thérapeutique [55], [58], [59]. Un cas de décroissance du PSA a été reporté après traitement par radiothérapie externe [61]. Le PSA pourrait donc constituer un marqueur de réponse et de suivi dans cette situation.

L'adénocarcinome mucineux (ou colloïde) de l'urètre est un sous-type très rare d'adénocarcinome. Chez l'homme, il se développe préférentiellement au niveau de l'urètre prostatique et se distingue des adénocarcinomes mucineux de la prostate, du colon et de la vessie sur le plan morphologique et immunohistochimique. Les cellules sont positives pour CK7, CK20, l'ACE, la villine, mais négatives pour le PSA, le PSAP, l'urolakine et CDX-2 [62]–[65]. Une élévation sanguine de l'ACE peut être observée [64]. Il a également été décrit chez la femme [66]. Les similitudes morphologiques et immunohistochimiques de ces adénocarcinomes avec les adénocarcinomes colorectaux impliquent la réalisation d'une coloscopie afin d'éliminer une origine digestive. Ces tumeurs se développeraient à partir d'un reliquat embryonnaire de cellules produisant de la mucine situées dans la zone du veru montanum [67]. Enfin un cas d'adénocarcinome mucineux surexprimant l'EGFR a été décrit. Un traitement par erlotinib a permis une réponse partielle radiologique ainsi qu'une décroissance de l'ACE [64].

d) *Mélanome*

Ce type histologique ne concerne que 2,6% à 5,5% des patients [15], [27]. Bien que plus fréquent chez la femme, il est aussi décrit chez l'homme [68].

e) *Autres types histologiques*

Dans les formes plus rares de TMPU décrites dans la littérature, on peut citer le léiomyosarcome, le carcinome adénoïde cystique, les formes sarcomatoïdes de carcinome [15], [27]. Il existe également des lymphomes non hodgkiniens et des carcinomes à cellules claires [27]. Le carcinome à cellules claires aurait comme origine la métaplasie néphrogénique [69]. La tumeur peut parfois contenir du rhabdomyosarcome [31], [70]. Il peut également s'agir de plasmocytome solitaire de l'urètre, dont le traitement fait appel à la chirurgie ou à la radiothérapie [71]–[78]. Citons enfin le carcinome adénoneuroendocrine mixte [79] et le carcinome neuroendocrine à petites cellules de l'urètre [80].

2. Grade histologique

a) *Tumeurs urothéliales*

L'ancien système de l'OMS de 1973, qui distinguait trois grades (G1-G3) pour les carcinomes urothéliaux, a été remplacé par le système 2004 qui différencie les néoplasies urothéliales papillaires de bas potentiel de malignité (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP) de bas grade (bien différencié) et de haut grade (peu différencié). Pour les carcinomes invasifs, on distingue toujours trois grades : G1 (bien différencié), G2 (moyennement différencié) et G3 (peu différencié) [53]. Peu de données existent dans la littérature quant à la fréquence des différents grades. Le grade 3 serait le plus fréquent et concernerait entre 27 et 47% des patients [8], [10], [23].

b) *Tumeurs non urothéliales*

Pour les histologies non urothéliales de l'urètre, il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant le grade histologique.

G. Bilan diagnostique

L'objectif du bilan diagnostique initial est de confirmer le diagnostic, définir le niveau d'extension tumorale (T), le statut ganglionnaire (N) et métastatique (M), et de proposer après évaluation spécialisée et discussion en RCP une stratégie thérapeutique.

1. Examen clinique

Chez l'homme, la palpation de la verge recherchera une induration ou une masse, le toucher rectal évaluera une atteinte prostatique. Chez la femme, on réalisera une inspection et un toucher vaginal

en palpant le trajet de l'urètre. Cet examen évaluera notamment une extension à la paroi vaginale antérieure et sera complété par un toucher bimanuel.

Dans les deux sexes, la palpation des aires ganglionnaires inguinales recherchera des adénomégalies en prenant soin de décrire la localisation, la taille et la mobilité. Enfin, un examen clinique complet évaluera une atteinte à distance.

2. Imagerie

a) *IRM*

Dans l'imagerie pelvienne, l'IRM a plusieurs avantages par rapport à la tomodensitométrie. L'IRM permet de mieux distinguer les différents organes (vessie, vagin, utérus), les muscles et le tissu adipeux grâce à une excellente résolution en contraste. Alors que la tomodensitométrie ne permet de réaliser nativement que des coupes axiales, l'IRM peut mieux visualiser les organes et les rapports avec la tumeur grâce à des coupes multiplanaires directes. L'envahissement d'un organe adjacent se traduit par un changement du signal [81], [82]. Chez l'homme, l'IRM donne la possibilité d'évaluer l'envahissement des corps érectiles. L'IRM pré-thérapeutique est donc un examen de choix pour définir le statut T et N et orienter la prise en charge. La tumeur est mieux vue dans les coupes sagittales. Elle apparaît en hyposignal sur les séquences T1, en hypersignal modéré sur les séquences pondérées en T2 et prend le contraste de façon faible à modérée [16].

La Figure 2 est un exemple d'IRM de verge chez un patient présentant une TMPU.

L'IRM pelvienne chez la femme est une option intéressante après un traitement néoadjuvant par chimio-radiothérapie pour évaluer la réponse avant pelvectomie antérieure [83].

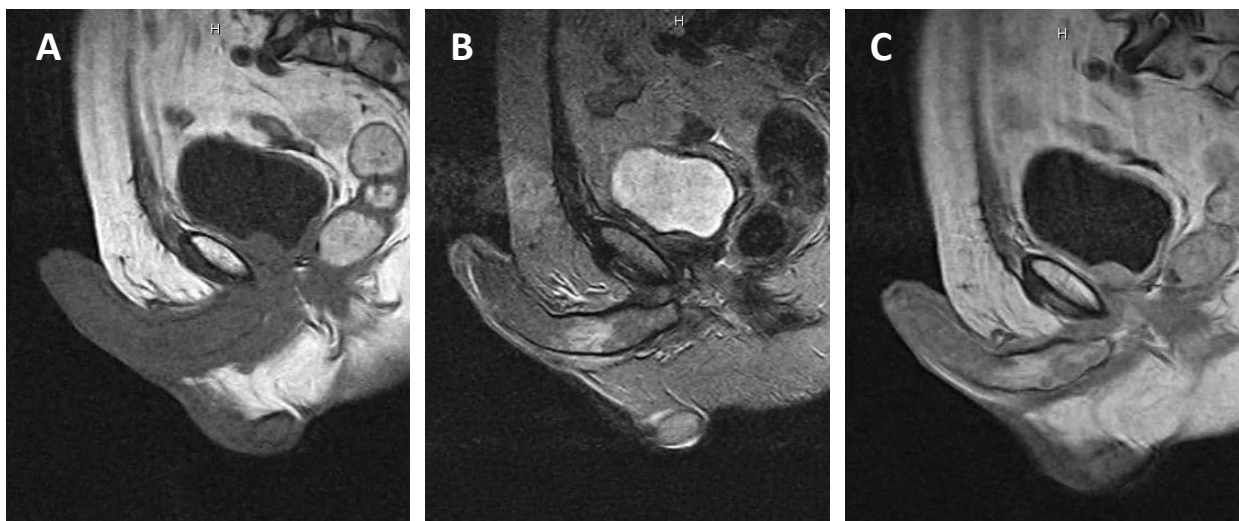


Figure 2. Exemple d'IRM de verge dans le cadre d'une tumeur de l'urètre

Coupes sagittales. La séquence T1 (A) montre un discret hyposignal du corps caverneux sans effet de masse, réhaussé après injection de gadolinium (C). En séquence T2, mise en évidence d'un hypersignal du corps caverneux. L'atteinte du corps caverneux classe la tumeur cT3.

b) Tomodensitométrie et tomographie par émission de positons

La tomodensitométrie est moins performante que l'IRM pour individualiser les plans entre les tissus et des organes pelviens, par exemple pour déterminer si la tumeur envahit les corps caverneux. Son apport pour la stadification tumorale est limité par la faible résolution en contraste [1]. La TDM et la TEP sont bien entendu des examens clés pour le bilan d'extension à distance et dans la surveillance ou le suivi évolutif.

c) Echographie

L'échographie permet de distinguer les différents plans profonds de la verge : la tunique albuginée, le corps caverneux, le corps spongieux et l'urètre. Elle peut être réalisée en complément de l'examen clinique pour déterminer le niveau d'infiltration tumorale. Cet examen complémentaire a l'avantage d'être peu coûteux, non invasif, rapidement accessible et non ionisant. Il a pour inconvénient d'être opérateur dépendant et de ne pouvoir évaluer que l'urètre pénien. Son apport dans les tumeurs urétrales n'a jamais fait l'objet d'études [1].

Par voie endorectale, l'échographie permet de rechercher une extension prostatique qu'elle peut documenter grâce à la réalisation de biopsies transrectales. Chez la femme, l'échographie endovaginale visualise l'urètre et permet de distinguer les tumeurs des autres pathologies urétrales comme les diverticules [1].

d) *Urétrographie*

L'urétrographie consiste à réaliser des radiographies de l'urètre après administration de produit de contraste, soit directement par le méat urétral (urétrographie rétrograde) soit par voie intraveineuse (cystourétrographie mictionnelle). Ces techniques mettent en évidence les sténoses, une irrégularité de la paroi, des défauts de rehaussement dans la lumière urétrale, ou une extravasation de produit de contraste dans les tissus. Chez l'homme, l'urétrographie rétrograde permet de mieux apprécier l'urètre antérieur, tandis que la cystourétrographie mictionnelle évalue mieux l'urètre postérieur. Chez la femme, la cystourétrographie mictionnelle est la méthode préférée.

L'intérêt de l'urétrographie pour le cancer de l'urètre reste limité puisque l'infiltration tumorale en profondeur, aux corps érectiles par exemple, n'est pas évaluée. Sa réalisation peut être limitée en cas d'importante obstruction urétrale [1].

3. Fibroscopie

La fibroscopie comprend l'urétroscopie et la cystoscopie (urétrocystoscopie). Cet examen de première intention est indispensable, il permet la réalisation de biopsies et le bilan d'extension du bas appareil urinaire. Il peut retrouver une masse ou une sténose, mais parfois aucune lésion n'est vue, ce qui peut nécessiter la réalisation de biopsies multi-étagées [16].

4. Cytologie urinaire

Il s'agit d'un examen peu fiable, la sensibilité serait de 77% pour les carcinomes épidermoïdes, 50% pour les carcinomes urothéliaux. Sa sensibilité serait meilleure pour les tumeurs de l'urètre proximal comparé aux tumeurs de l'urètre distal [19].

5. Marqueurs plasmatiques

Dans l'adénocarcinome de l'urètre, une valeur élevée d'ACE plasmatique est possible [84]. De même, comme décrit plus haut, le PSA peut être élevée dans l'adénocarcinome chez la femme. Il n'existe aucune donnée publiée concernant le CYFRA 21.1 et le SCC dans les TMPU.

6. Recommandations

L'EAU, le NCCN et l'AFU ont émis des recommandations sur le bilan paraclinique initial à réaliser dans les TMPU [85]–[87]. Sur le plan local et régional, tous les patients devraient bénéficier d'une cysto-urétroscopie et d'une IRM pelvienne. L'EAU recommande de réaliser chez tous les patients une

analyse cytologique des urines. Pour le bilan d'extension à distance, l'EAU préconise la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne de façon systématique ; pour le NCCN il faut réaliser une radiographie thoracique chez tous les patients et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne seulement pour les patients avec des adénopathies inguinales. Aucune des trois organisations ne donne de recommandations sur l'échographie, l'urétrographie ou la TEP.

H. Localisation de la tumeur, dissémination ganglionnaire et classification TNM

1. Localisation de la tumeur

On distingue les tumeurs de l'urètre proximal (ou postérieur), des tumeurs de l'urètre distal (ou antérieur). Comme nous le verrons plus loin, la localisation de la tumeur semble avoir un impact sur l'histoire naturelle, sur la survie et le risque de rechute. Le Tableau 6 récapitule les données de la littérature disponibles sur la localisation du primitif. A noter que pour les tumeurs étendues, il est plus difficile de déterminer l'origine proximale ou distale de la tumeur.

a) Chez l'homme

Les tumeurs proximales seraient plus fréquentes que les tumeurs distales. Dans la série de Gakis, la tumeur concernait l'urètre prostatique dans 37,6% des cas suivi de l'urètre pénien (26,6%), de l'urètre bulbaire (10,1%), de l'urètre distal (9,2%), et de l'urètre membraneux (4,6%) [15].

Chez l'homme, les tumeurs distales seraient plus souvent diagnostiquées à des stades précoces. L'une des explications est que les tumeurs sont plus facilement palpables lorsqu'elles sont distales et que l'urètre distal a un calibre plus faible, ce qui entraîne plus rapidement des signes obstructifs [88]. Enfin, notons que ce carcinome urothélial peut débuter dans la fosse naviculaire de l'urètre et s'étendre vers la partie proximale du pénis le long du corps spongieux [89].

b) Chez la femme

Chez la femme, la localisation proximale ou distale est très variable selon les séries. Dans l'analyse de Gakis et al., la maladie débutait dans 68,9% des cas dans l'urètre distal et 28,9% des cas dans l'urètre proximal [15].

Tableau 6. Localisation de la tumeur

	Nb pts	Localisation		
		Distal	Proximal	Distal + proximal
Mano et al. [14]	165	40%	35%	22%
Gakis et al. [15]	154	H : 36% ; F : 31%	H : 52% ; F : 13%	H : 10% ; F : 1%
Garden et al. [17]	97	F : 35%	F : 6%	F : 59%
Dalbagni et al. [18]	72	F : 35%	F : 18%	F : 38%
Touijer et al. [19]	70	H : 38% ; F : 14%	H : 59% ; F : 24%	H : 3% ; F : 44%
Dalbagni et al. [20]	46	H : 39%	H : 61%	H : 0%
Grigsby et al. [22]	44	F : 45%	F : 9%	F : 43%
Thyaviahally et al. [23]	36	H : 64%	H : 36%	H : 0%
Gheiler et al. [25]	21	43%	57%	0%
Kang et al. [26]	19	33%	11%	56%

Légende : H = homme ; F = femme ; Nb pts = nombre de patients

2. Dissémination ganglionnaire

Les tumeurs distales se disséminent vers les ganglions inguinaux puis les ganglions pelviens, tandis que les tumeurs proximales se disséminent vers les ganglions pelviens [83].

3. Classification TNM

La classification TNM utilisée est celle de l'AJCC et l'UICC, 8^{ème} édition, publiée en 2016 [90], [91]. Elle ne s'applique qu'aux carcinomes, par conséquent elle ne peut pas être utilisée pour les mélanomes. Notons qu'il existe une classification spécifique pour le carcinome urothélial de prostate et que, de la même façon que pour les carcinomes de vessie, le T2 ne peut être utilisé pour les tumeurs se développant sur un diverticule, en l'absence de muscles péri-urétraux [92]. La classification TNM et les stades cliniques correspondant sont présentés respectivement dans le Tableau 7 et le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 7. Classification TNM des carcinomes de l'urètre – UICC 8ème édition

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N

T – Tumeur primitive	
- Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0	Pas de preuve de tumeur primitive
Urètre (homme et femme)	
- Ta	Carcinome non invasif papillaire, polypoïde ou verruqueux
- Tis	Carcinome in situ
- T1	La tumeur envahit le tissu conjonctif sous épithélial
- T2	La tumeur envahit l'une des structures suivantes : corps spongieux, prostate, muscles périurétraux
- T3	La tumeur envahit l'une des structures suivantes : corps caverneux, franchissement de la capsule prostatique, vagin antérieur, col vésical (extension extra prostatique)
- T4	La tumeur envahit les autres organes adjacents (envahissement de la vessie)
Carcinome urothélial (cellules transitionnelles) de la prostate	
- Tis pu	Carcinome in situ, impliquant l'urètre prostatique, les canaux prostatiques ou périurétraux sans envahissement du stroma
- T1	La tumeur envahit le tissu conjonctif sous épithélial (seulement pour les tumeurs impliquant l'urètre prostatique)
- T2	La tumeur envahit l'une des structures suivantes : stroma prostatique, corps spongieux, muscles périurétraux
- T3	La tumeur envahit l'une des structures suivantes : corps caverneux, franchissement de la capsule prostatique, vagin antérieur, col vésical (extension extra prostatique)
- T4	La tumeur envahit les autres organes adjacents (envahissement de la vessie ou de rectum)
N – Nœuds lymphatiques régionaux	
- Nx	Nœuds lymphatique régionaux non évaluables
- N0	Pas de nœuds lymphatiques régionaux métastatiques
- N1	Métastase dans un seul nœud lymphatique
- N2	Métastases dans plusieurs nœuds lymphatiques
M – Métastases à distance	
- M0	Pas de métastases à distance
- M1	Présence de métastases à distance

Tableau 8. Stades TNM – UICC 8ème édition

Stade	T	N	M
Stade 0a	Ta	N0	M0
Stade 0is	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
	T4	N0, N1	M0
	Tout T	N2	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

4. TNM clinique et stades localisés, avancés et métastatique

La détermination du TNM clinique va orienter la prise en charge des patients. Rappelons que le TNM clinique est défini par l'examen clinique et les examens d'imagerie.

En fonction du TNM clinique, les patients peuvent être classés en trois catégories, avec un pronostic et une prise en charge différente :

- Maladies localisées (Ta-2 et N0 et M0) : maladies de bon pronostic avec un objectif curatif. Prise en charge unimodale avec un traitement local : résection transurétrale, chirurgie, ou radiothérapie. Peu de récurrences.
- Maladies avancées (T3-4 ou N1-2, M0) : maladies de moins bon pronostic, dont l'objectif est curatif. Prise en charge multimodale associant au traitement local, des traitements néoadjuvants et/ou adjuvants. Davantage de récurrences que les maladies localisées.
- Maladie métastatique (M1) : maladie de mauvais pronostic non curable dans la majorité des cas. Le traitement est le plus souvent une (poly)chimiothérapie avec pour objectif d'améliorer la quantité et la qualité de vie.

Le Tableau 9 montre le T, N et M dans différentes études. Dans les analyses basées sur les registres, les maladies sont le plus souvent diagnostiquées avec un $T \leq T2$. Environ 20% ont une atteinte ganglionnaire régionale au diagnostic. Seul 5% des patients seraient diagnostiqués à un stade métastatique d'après une analyse du SEER réalisé sur 2065 patients de sexe masculin [10].

Dans les études hors registres, la maladie serait diagnostiquée à un stade localisé chez 22 à 56% des patients. Les atteintes de l'urètre proximal sont plus souvent associées à des maladies avancées [25]. Au diagnostic, les femmes auraient un statut $T \geq T2$ et un statut N positif plus fréquemment que les hommes [9]. A noter toutefois l'existence de biais de sélection dans ces études. Dans la cohorte de Dayyani et al. seul les patients vus par des oncologues médicaux en vue d'un traitement par chimiothérapie ont été sélectionnés, c'est probablement la raison pour laquelle 98% des patients sont $\geq T3-4$ [21].

Tableau 9. TNM et stade de la maladie au diagnostic

	Nb pts	T				N			M			Stade	
		Tx	≤T1	T2	≥T3	Nx	N0	N+	Mx	M0	M1	Loc.	Ava./M1
Son et al. [8]	2614	31%	28%	19%	21%	26%	62%	11%	ND ¹	100% ¹	0% ¹	ND	27%
Sui et al. [9]	2137	32%	34%	14%	21%	22%	60%	18%	ND ¹	100% ¹	0% ¹	ND	ND
Rabbani [10]	2065	10%	67%	14%	9%	22%	72%	22%	ND	ND	5%	ND	ND
Werntz et al. [13]	725	35%	25%	17%	22%	25%	55%	20%	ND ¹	100% ¹	0% ¹	ND	ND
Mano et al. [14]	165	ND	19%	19%	52%	43%	28%	24%	ND	95%	5%	ND	ND
Gakis et al. [15]	154	ND	49%	27%	23%	44%	41%	15%	ND	82%	19%	ND	ND
Dalbagni et al. [18]	72	15%	17%	10%	58%	57%	22%	21%	0%	0%	0%	ND	ND
Touijer et al. [19]	70	9%	16%	24%	51%	53%	24%	23%	ND	97%	3%	ND	ND
Dalbagni et al. [20]	46	7%	15%	30%	48%	45%	33%	22%	0%	0%	0%	22%	78%
Dayyani et al. [21]	44	0%	ND	ND	98%	ND	41%	43%	ND	ND	16%	ND	ND
Grigsby et al. [22]	44	0%	18%	11%	70%	0%	70%	30%	ND	ND	5%	ND	ND
Eng et al. [24]	31	3%	32%	26%	35%	29%	58%	10%	6%	77%	13%	45%	55%
Gheiler et al. [25]	21	0%	5%	38%	57%	43%	29%	29%	ND	100%	0%	43%	57%
Kang et al. [26]	19	0%	42%	5%	47%	0%	63%	37%	0%	95%	5%	47%	53%
Eng et al. [27]	18	5%	39%	28%	28%	44%	50%	5%	5%	78%	17%	56%	44%

Légende : ND = non disponible ; Loc. = localisé ; Ava. = avancé ; 1 = patients métastatiques exclus ; Nb pts = nombre de patients

Les cancers de l'urètre secondaires à la curiethérapie semblent être diagnostiqués plus fréquemment au stade métastatique ou localement avancé [31].

I. Prise en charge

Les principaux traitements de la tumeur sont la chirurgie et la radiothérapie. Dans les stades avancés, une chimiothérapie peut être proposée et les différents traitements peuvent être associés dans le cadre d'une approche multimodale. Cette prise en charge a pour objectif la diminution du risque de récurrence et l'augmentation de la survie globale. En situation métastatique, le traitement est une (poly)chimiothérapie adaptée au type histologique.

1. Modalités thérapeutiques

a) Résection transurétrale

La résection transurétrale est une des premières étapes de la prise en charge. Elle va apporter le diagnostic positif de TGPU, le type histologique, le grade tumoral et le niveau d'extension en profondeur. Dans le carcinome urothélial de prostate Ta, Tis ou T1, la résection transurétrale fera partie du traitement. Dans la série de Gakis et al., la résection transurétrale concernait 24,7% des patients [15].

b) Chirurgie de la tumeur

L'extirpation chirurgicale de la tumeur est la pierre angulaire de la prise en charge des TGPU. C'est le traitement qui offre le plus de chance de curabilité. L'absence de chirurgie serait associée à un risque plus important de décès [2]. La survie spécifique serait meilleure chez les patients traités par chirurgie par rapport aux patients traités par radiothérapie exclusive [2]. Selon la situation, la chirurgie de la tumeur sera associée à un évidement ganglionnaire et à des traitements néoadjuvants ou adjuvants.

Différentes modalités chirurgicales peuvent être envisagées selon l'extension et la localisation de la maladie et le sexe du patient :

- L'urétréctomie, qui peut être partielle ou totale
- La pénectomie
- La prostatectomie
- La Cysto(prostat)ectomie plus urétréctomie
- La pelvectomie antérieure

Le type histologique et le grade tumoral ont moins d'importance sur l'approche chirurgicale [88].

La chirurgie doit répondre à deux objectifs : elle doit à la fois offrir le plus de chance de curabilité en étant carcinologique, mais elle doit aussi tenter de préserver les organes et leurs fonctions. Chez l'homme, les tumeurs distales sont plus fréquemment diagnostiquées à des stades localisés et donc plus souvent accessibles à une stratégie de préservation d'organe [88]. Une seule étude a évalué de façon prospective la possibilité de conserver le pénis pour les tumeurs de l'urètre pénien [2]. Avec 18 patients et un suivi médian de 26 mois, aucun patient n'a présenté de récurrence locale.

c) Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire a un rôle dans la stadification ganglionnaire de la maladie et thérapeutique lorsque les ganglions sont envahis.

Dans la série de Gakis et al., le nombre médian de ganglions emportés était de 15 [15]. Sur 74 patients de cette série, le statut ganglionnaire clinique était évalué avec une sensibilité, spécificité et précision globale respectivement de 92,8%, 92,3% et 92,4% par rapport à l'examen anatomopathologique [15]. Dans une série de 725 hommes porteurs de carcinome épidermoïde de T1 à T4 de l'urètre antérieur, seul 9% des patients cliniquement N0 avaient une atteinte ganglionnaire inguinale après examen anatomopathologique [13]. La survie globale n'était pas améliorée après un curage inguinal chez les patients cliniquement N0, seul les patients N1 ou N2 tiraient un bénéfice du curage [13].

De façon générale, la réalisation d'un curage ganglionnaire prophylactique, inguinal ou pelvien, reste controversé pour les TMPU [88].

d) Chimiothérapie

En situation non métastatique, comme pour d'autres maladies cancéreuses, l'objectif d'une chimiothérapie est d'améliorer la survie en particulier chez les patients avec une tumeur avancée. Il n'existe pour les TMPU aucune donnée publiée montrant un bénéfice sur la survie de la chimiothérapie seule administrée en néoadjuvant ou adjuvant à la chirurgie. En revanche, dans quelques séries rétrospectives, il y aurait un gain en survie de l'association radio-chimiothérapie lorsque ce traitement est administré en néoadjuvant ou adjuvant à la chirurgie.

Dans la cohorte de Gakis et al, chez les 124 patients opérés, 39 patients (31%) ont reçu de la chimiothérapie. La chimiothérapie était administrée en situation néoadjuvante pour 12 patients (31%), en adjuvant pour 21 patients (54%) et associée à la radiothérapie chez six patients (15%) des patients [93]. Dans cette série, l'impact sur la survie de la chimiothérapie néoadjuvante associée à la radio-chimiothérapie adjuvante était comparé à la chimiothérapie adjuvante seule chez 39 patients. Le risque de récurrence et de décès était significativement plus faible chez les patients ayant reçu une

radio-chimiothérapie. Le bénéfice de la chimiothérapie seule en adjuvant ou néoadjuvant n'était pas étudié. Dans une série de 44 patients, le taux de réponse à une chimiothérapie néoadjuvante contenant un sel de platine était de 72% [21].

Enfin, en situation métastatique, aucune analyse n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie par rapports aux soins de supports exclusifs. Cette absence de preuve pourrait être liée au type des études, rétrospectives et avec de faibles effectifs.

Le protocole de chimiothérapie utilisé est guidé par le type histologique [23], [27]. Les principaux protocoles utilisés sont les suivants :

- Pour le carcinome urothélial, il s'agit des protocoles des carcinomes urothéliaux de vessie : MVAC, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/gemcitabine, paclitaxel, gemcitabine
- Les protocoles du carcinome épidermoïde de l'urètre sont ceux des tumeurs de verge : cisplatine/5-FU, cisplatine/gemcitabine, TIP, TPF, paclitaxel, docétaxel
- Pour l'adénocarcinome, ce sont les protocoles de l'oncologie digestive : FOLFOX, FOLFIRI, GEMOX

Le choix du protocole prendra en compte l'état général du patient, son âge physiologique et les contre-indications.

e) *Radiothérapie*

La radiothérapie peut être le traitement exclusif, ou bien réalisée de façon néoadjuvante ou adjuvante à la chirurgie. Elle peut être potentialisée par la chimiothérapie.

Dans la cohorte de Son et al. comportant 2614 patients non métastatiques, 4,5% des patients ont reçu pour seul traitement de la radio(chimio)thérapie et 11,5% des patients ont reçu de la radiothérapie adjuvante à la chirurgie [8]. La radiothérapie adjuvante augmenterait la survie globale chez les patients avec une maladie avancée (T3 et/ou N1, M0). En revanche, il n'existerait aucun bénéfice de la radiothérapie adjuvante dans les stades localisés (T1-2, N0, M0) ni dans les carcinomes épidermoïdes. Selon cette même étude, il y aurait un avantage en terme de survie globale de la radio(chimio)thérapie comparé à la chirurgie pour les adénocarcinomes quel que soit le stade (T1-4, N0-2, M0) [8].

La dose médiane délivrée à la tumeur dans la cohorte de Son et al. était de 66 Gy lorsque la radio(chimio)thérapie externe était le seul traitement, de 45 Gy lorsqu'elle était associée à la curiethérapie et de 59,4 Gy chez les patients opérés [8]. D'autres séries rapportent une dose à la tumeur de 12 à 70 Gy, avec approximativement 50 Gy au niveau de l'aîne si indiqué [22], [27].

Un traitement néoadjuvant par chimio-radiothérapie peut être utilisé dans une stratégie de préservation d'organe afin d'éviter une pénectomie, en diminuant le volume tumoral avant la chirurgie [94], [95].

La curiethérapie peut être une option intéressante dans la maladie localisée, en particulier chez les patientes non opérables, âgés ou fragiles. Dans les tumeurs distales localisées de la femme, elle donnerait des taux de guérison élevés [96], [97]. Elle peut être associée à la radiothérapie externe. Il s'agit d'implants d'¹²⁵Iode ou de l'utilisation d'¹⁹²Iridium dans le cadre de la curiethérapie à haut débit de dose [98]. La dose allait de 20 à 95 Gy dans la série de Grigsby et al [22]. Dans la cohorte de Son et al., parmi les 4,5% patients traités par radio(chimio)thérapie, 26% des patients ont reçu de la curiethérapie à bas débit de dose, comme traitement exclusif ou associé à de la radiothérapie externe.

2. Approche multimodale

Dans les stades non métastatiques localisés (T1-2, N0) ou avancés (T3-4, N1-2), l'objectif du traitement est le plus souvent curatif. Par analogie avec d'autres cancers solides, il est tout à fait licite de supposer qu'une approche multimodale, comportant chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie, est celle qui apporterait le plus de bénéfices en termes de survie sans maladie et de survie globale.

Plusieurs études rétrospectives sont en faveur d'une association de traitements dans le cadre d'une prise en charge multimodale :

- L'étude rétrospective de Son et al. portant sur 2206 patients montre une diminution du risque de décès chez les patients ayant reçu de la radiothérapie en plus de la chirurgie. Ce bénéfice est observé aussi bien sur la population générale que chez les 501 patients avec une maladie localement avancée [8].
- L'étude rétrospective de Mano et al. portant sur 165 patients montre une diminution du risque de rechute locale chez les patients ayant reçu un traitement multimodal. Cependant, cette étude ne montre pas d'avantage en termes de survie spécifique ou de survie globale, après un suivi médian de 4,7 ans [14].
- Trois autres analyses rétrospectives, portant sur un nombre plus limité de patients, montrent un avantage en survie de la prise en charge multimodale pour les TGPU avancées [18], [27], [93].

Cependant, dans une analyse rétrospective de 1749 patients de la NCDB traités pour un carcinome de l'urètre ≥ T2, Cahn et al. n'ont pas montré de bénéfice d'un traitement multimodal (chirurgie et chimiothérapie +/- radiothérapie) comparé à un traitement unimodal pour la population globale [11]. Un avantage en survie globale n'a été observé que pour les patients porteurs de carcinomes

urothéliaux. Dans cette cohorte, les patients les plus âgés et ceux traités pour un carcinome épidermoïde étaient moins susceptibles de recevoir un traitement multimodal.

Notons enfin que le traitement multimodal pour les maladies avancées est probablement sous-utilisé. Par exemple, dans la publication de Eng et al., 86% des patients avec une maladie localisée ont reçu un traitement unimodal, chirurgie ou résection endoscopique, alors que dans la maladie avancée (T3-4 ou N1-2) seul 53% des patients ont bénéficié d'un traitement multimodal [24]. L'analyse du NCDB portant sur 1749 patients montre que moins de 16% des patients ont bénéficié de l'approche multimodale [11].

Dans tous les cas, une approche multimodale nécessite pour chaque patients la mise en place d'une stratégie et d'une coordination entre les différents spécialistes. Cela requiert une discussion en RCP avant toute prise en charge thérapeutique.

3. Récidives

a) Fréquence et sites concernés

La récurrence peut se produire localement, sur un ganglion inguinal et/ou pelvien ou à distance. La majorité des récurrences surviennent dans les trois premières années après le traitement initial, les récurrences après cinq ans sont plus rares [14]. Les récurrences concernent jusqu'à 58% des patients [15], [26]. Chez les patients ayant rechuté, la récurrence locale serait la plus fréquente, suivi des ganglions régionaux et des sites à distance [14], [15]. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon et les ganglions à distance [14].

b) Facteurs prédictifs de récurrence

Les facteurs prédictifs de récurrence après traitement sont : un stade T élevé ou un statut N positif [14], [15], [18], [26], [93], [99], une atteinte de l'urètre postérieur [15], [93], [99] et un âge élevé [15], [93].

c) Prise en charge des récurrences

En situation de rechute loco-régionale, différents traitements de rattrapage sont possibles. Dans la cohorte rétrospective de Gakis et al., 38% des patients ont bénéficié d'une chirurgie, 10% des patients une radiothérapie et 6% d'une chirurgie et radiothérapie. 46% des patients n'ont pas reçu de traitement local [99]. La radiothérapie concomitante à du cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m² est aussi une possibilité [100]. Le traitement de rattrapage semblerait améliorer la survie globale dans la cohorte de Gakis et al. lorsque l'on compare les patients ayant reçu un traitement de rattrapage contre les patients n'ayant pas reçu de traitement [99]. Soulevons un potentiel biais de confusion dans cette

étude : l'absence de traitement chez certains patients était peut-être liée à un état général altéré. Le facteur de confusion pourrait être l'altération de l'état général, c'est lui qui pourrait expliquer la survie plus courte et non l'absence de traitement.

Quant à la rechute métastatique, le traitement est la (poly)chimiothérapie. Il n'existe pas de données sur l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients en récurrence métastatique.

4. Facteurs prédictifs de décès

Les facteurs de mauvais pronostic sont un âge élevé [8]–[10], [28], [46], une ethnie africaine [8], [9], [28], la présence de comorbidités [8], [9], un statut T élevé ou un statut N ou M positif [8]–[10], [14], [15], [18], [20], [22], [26]–[28], ainsi que la localisation proximale de la tumeur [20], [22], [93].

En ce qui concerne le type histologique, il y aurait un effet sur la survie d'après certaines séries [10], [22], [28], [46], [101], mais pas d'effet selon d'autres auteurs [8], [15], [18]. Le risque de décès serait identique entre les patients porteurs de carcinome épidermoïde et de carcinome urothélial [10]. Dans la série de Sui et al. de 2137 patients [9], le type histologique n'aurait pas d'effet sur la survie, mais lorsque l'on analyse en sous-groupe selon le sexe, l'adénocarcinome serait de moins bon pronostic chez la femme [9]. L'adénocarcinome serait de meilleur pronostic chez l'homme dans la série de Rabbani comportant 2065 patients [10]. La série de Grigsby et al. de 44 femmes est également en faveur du moins bon pronostic de l'adénocarcinome, avec un taux de survie spécifique à cinq ans de 0%, comparé à 62% pour le carcinome épidermoïde et 30% pour le carcinome urothélial [22]. Enfin, un grade histologique élevé serait associé à un risque de décès plus important [8]–[10], [15].

Le sexe n'aurait pas d'impact sur la survie globale [8], [9].

5. Recommandations de l'EAU, du NCCN et de l'AFU

L'EAU et le NCCN ont émis des recommandations sur la prise en charge des TMPU. Ces recommandations ont été mises à jour en 2020. Les arbres décisionnels correspondant figurent dans l'Annexe 4 et l'Annexe 5. Etant donné la nature rétrospective des études sur lesquelles ces recommandations sont basées, le niveau de preuve reste bas. En France, l'AFU a émis en 2009 quelques recommandations sur bilan d'extension à réaliser dans les TMPU, il n'y a pas cependant pas de recommandations sur le traitement [85]. Pour les maladies $\geq T2$, ces recommandations ne tiennent pas compte du type histologique pour la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire que la prise en charge sera identique s'il s'agit d'un carcinome urothélial, d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome. Soulignons que l'EAU ne propose la prise en charge multimodale que pour les

tumeurs $\geq T3$, alors que pour le NCCN, elle est proposée dès les tumeurs $\geq T2$. Enfin, soulignons la variété des approches thérapeutiques proposées pour chacun des stades de la maladie.

a) Carcinome urothélial Tis, Ta, T1 de l'urètre prostatique

Si après résection transurétrale de l'urètre prostatique la lésion est un carcinome urothélial classée Ta, Tis ou T1, l'EAU et le NCCN recommandent de répéter la résection et de compléter par des instillations intravésicales de BCG [86], [87]. Cela constituera le traitement exclusif pour ces tumeurs. Cette prise en charge est calquée sur celle des tumeurs urothéliales de vessie. Il y a peu de données spécifiques sur les TMPU [102]. En l'absence de réponse complète ou en cas de récurrence, un traitement radical sera envisagé. Le diagnostic de carcinome urothélial de l'urètre doit conduire à évaluer l'ensemble du revêtement urothélial.

b) Carcinomes Tis, Ta, T1 de l'urètre extra-prostatique

Pour les Tis, Ta et T1 de l'urètre extra-prostatique, les recommandations de l'EAU et du NCCN divergent [86], [87]:

- Le NCCN recommande d'adopter la même stratégie que pour l'urètre prostatique, c'est-à-dire de répéter la résection transurétrale et de compléter par instillations de BCG ou de chimiothérapie.
- L'EAU recommande une urétrectomie, qui peut être partielle ou complète. Si l'atteinte est distale on peut proposer une urétrectomie distale chez l'homme, et chez la femme une urétrectomie, une urétrectomie conservatrice ou de la radiothérapie.

c) T2

Les recommandations diffèrent également pour les T2 [86], [87] :

- L'EAU recommande
 - o Chez la femme
 - Pour les tumeurs proximales : urétrectomie partielle ou totale
 - Pour les tumeurs distales : urétrectomie, urétrectomie conservatrice ou radiothérapie
 - o Chez l'homme :
 - Tumeurs de l'urètre non prostatique : urétrectomie partielle ou totale
 - Tumeurs de l'urètre prostatique : cystoprostatectomie radicale associée à une urétrectomie et à un curage ganglionnaire
- Le NCCN recommande :

- o Chez la femme : une radio-chimiothérapie ou une urétrectomie associée à une cystectomie
- o Chez l'homme :
 - Pour l'urètre pénien, une urétrectomie distale ou une pénectomie partielle. En cas de marges positives une reprise chirurgicale ou de la radio-chimiothérapie ou de la radiothérapie.
 - Pour l'urètre bulbaire, une urétrectomie associé éventuellement à une cystoprostatectomie. Une radio-chimiothérapie ou une chimiothérapie néoadjuvante peuvent être envisagées. En cas de maladie pT3/pT4 ou pN+ un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie ou chimiothérapie peut être proposé.

d) *Tumeurs avancées : T3-4 ou N+*

Les recommandations entre l'EAU et le NCCN sont également différentes pour les tumeurs avancées [86], [87]:

- Pour l'EAU
 - o En cas de tumeur $\geq$ T3, N0, il y a 3 possibilités :
 - Une chimiothérapie néoadjuvante
 - Une radio-chimiothérapie
 - Une chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante
 - o En cas de tumeur $\geq$ T3, N+, 2 alternatives :
 - Une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie
 - Une radio-chimiothérapie
- Pour le NCCN
 - o En cas de tumeur $\geq$ T3, N0, il y a 3 approches :
 - Une radio-chimiothérapie suivie éventuellement d'une chirurgie de consolidation
 - Une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une radiothérapie ou d'une chirurgie
 - Une radiothérapie
 - o En cas de tumeur $\geq$ T3, N+, 3 attitudes sont à discuter :
 - Radiothérapie de préférence avec de la chimiothérapie, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes
 - Une chimiothérapie, basée sur l'histologie
 - Une radio-chimiothérapie suivie éventuellement d'une chirurgie de consolidation

e) *Maladie métastatique*

Le traitement est la chimiothérapie et le protocole sera adapté à l'histologie, aussi bien pour l'EAU que pour le NCCN [86], [87]. Le NCCN encourage l'inclusion des patients dans des essais cliniques. Les protocoles de chimiothérapie ne sont pas détaillés dans ces recommandations.

f) *Recommandations pour la radiothérapie*

Les recommandation 2020 du NCCN concernant la radiothérapie externe des carcinomes de l'urètre sont les suivantes [87] :

- Lorsque la radiothérapie est le traitement principal
 - o La radiothérapie est possible pour les carcinomes épidermoïdes et urothéliaux, elle est également à considérer pour les adénocarcinomes.
 - o Pour la maladie cT2, cN0, une dose de 66 à 70 Gy devrait être délivrée sur la tumeur. L'administration d'une chimiothérapie concomitante est encouragée pour augmenter la cytotoxicité. Il est recommandé de réaliser une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires (ganglions inguinaux et pelviens bas pour les femmes et les tumeurs distales de l'homme, ganglions pelviens pour les tumeurs proximales de l'homme)
 - o Pour les maladies avancées, cT3-T4 ou N positif, il est recommandé de délivrer une dose de 45 à 50,4 Gy sur la tumeur et les aires ganglionnaires (ganglions inguinaux et pelviens bas pour les femmes et les tumeurs distales de l'homme, ganglions pelviens pour les tumeurs proximales de l'homme). Si faisable, un boost sur la tumeur jusqu'à 66 à 70 Gy et sur les ganglions positifs jusqu'à 54 à 66 Gy peut être réalisé. Il y est recommandé d'y associer une chimiothérapie concomitante pour majorer la cytotoxicité.
- Pour la radiothérapie adjuvante post opératoire
 - o Les champs doivent inclure les zones avec un risque élevé de maladie microscopique d'après le compte rendu anatomopathologique
 - o Les champs peuvent inclure le lit opératoire, ainsi que les aires ganglionnaires inguinales et pelviennes
 - o Les zones à risques devraient recevoir entre 45 à 50,4 Gy
 - o Les zones de résection R1 ou les zones avec une extension extra-ganglionnaire devraient recevoir un boost de 54 à 60 Gy si faisable.
 - o En cas de maladie résiduelle macroscopique, un boost jusqu'à 66 à 70 Gy devrait être réalisé.
 - o Une chimiothérapie concomitante devrait être considérée pour majorer la cytotoxicité.

Le NCCN ne donne pas de recommandations sur la curiethérapie.

En ce qui concerne les récurrences locales et/ou ganglionnaires, le NCCN recommande [87]:

- Le CTV devrait inclure la maladie macroscopique et les zones suspectes d'extension
- Une dose de 66 à 74 Gy est recommandée (les doses plus élevées jusqu'à 74 Gy sont à considérer pour les tumeurs de grand volume et l'histologie non urothéliale).
- Une irradiation des aires ganglionnaire est à considérer à la dose de 45 à 50,4 Gy, en fonction des contraintes dosimétriques.

J. Conclusion

Divers aspects des TMPU ont été abordés dans cette première partie. Les messages clés sont les suivants :

- Il s'agit d'une maladie rare
- Les TMPU sont des maladies hétérogènes. Hétérogènes par la localisation, le type histologique et le stade au diagnostic
- La littérature est basée quasi exclusivement sur des données rétrospectives avec des critères d'inclusion très variables d'une cohorte à une autre
- Le pronostic est sombre pour les stades avancés et métastatique.
- Il n'y a pas de standards de traitement. La prise en charge est peu codifiée, en particulier pour les stades avancés

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Il n'existe aucune étude publiée sur une cohorte française de patients atteints de TMPU. La prise en charge diagnostique, thérapeutique et la survie des patients traités dans les centres français ne sont donc pas connues.

Les objectifs de ce travail, réalisé en collaboration avec le groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG) et l'association française d'urologie (AFU), sont les suivants :

- Principal : décrire la prise en charge des tumeurs malignes primitives de l'urètre dans les centres français collaborant avec le GETUG/AFU
- Secondaires :
 - o Selon le stade de la maladie, estimer la survie sans maladie, la survie sans progression et la survie globale
 - o Identifier les facteurs prédictifs de survie
 - o Pour la maladie avancée non métastatique, déterminer l'impact sur la survie d'un traitement multimodal

III. PATIENTS ET METHODES

A. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique. Elle a été réalisée avec la collaboration de médecins membres du GETUG/AFU de centres français, centres hospitaliers universitaires ou centres de lutte contre le cancer.

B. Aspects éthiques et réglementaires

L'organisme responsable du traitement des données était l'Institut Claudius Regaud – IUCT-Oncopole.

L'étude a été menée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki. La sécurité des données personnelles a été garantie par l'application de la méthodologie de référence 004 du RGPD. Le projet a été déclaré sur le répertoire national de l'INDS-CNIL sous le numéro MR 26 11080120. Une lettre d'information a été envoyée aux patients leur permettant d'exercer leurs droits, notamment le droit d'opposition, le droit de rectification et le droit à la limitation du traitement des données. Cette lettre est disponible dans l'Annexe 3.

Toutes les données ont été recueillies et traitées de façon confidentielle, sans inclure d'éléments permettant d'identifier les patients. Chaque patient a été enregistré sous un code unique pour garantir l'anonymisation de ses données. La plateforme ToulOncoBox a assuré la sécurisation du transfert des données entre les centres participants et l'Institut Claudius Regaud – IUCT-Oncopole.

C. Critère d'inclusion et de non-inclusion

Les patients inclus étaient des hommes ou femmes de plus de 18 ans, dont le diagnostic anatomopathologique de tumeur primitive de l'urètre a été établi entre le 01/01/2000 et le 31/12/2018, quel que soit le stade de la maladie. Ils devaient avoir reçu au moins un traitement dans les centres participants. N'étaient pas inclus les patients qui présentaient une tumeur maligne secondaire de l'urètre, par exemple par extension de contiguïté d'une tumeur de vessie ou de prostate.

D. Recueil des données

Les patients éligibles ont été sélectionnés par une requête « tumeurs primitives de l'urètre » à partir du logiciel PMSI par le médecin du DIM de chaque établissement. Cette requête a permis d'obtenir

le numéro de dossier des patients, utilisé par les médecins de chaque centre pour accéder aux dossiers médicaux. Pour assurer l'anonymat, un numéro unique a été attribué à chaque patient. Un tableau de concordance entre le numéro unique et le numéro de dossier a été réalisé au moment du recueil. Ce tableau n'était connu que par les médecins de chaque centre.

Afin de recueillir les données, une base de données Access protégée par un mot de passe a été transmise via la plateforme sécurisée ToulOncoBox hébergée à l'Institut Claudius Regaud – IUCT-Oncopole à chacun des médecins participants. L'utilisation de ToulOncoBox était soumise à l'acceptation et la signature d'une charte. Seules les données strictement nécessaires à l'étude ont été saisies dans ces bases. En fin de recueil, ces bases ont été fusionnées et les données traitées par les biostatisticiens de l'Institut Claudius Regaud – IUCT-Oncopole. Les bases de données et les tables de correspondance seront conservées en base active par les différentes équipes jusqu'à deux ans après la publication des premiers résultats puis archivées de façon intermédiaire pendant cinq ans avant d'être totalement anonymisées ou détruites.

E. Critères d'évaluation

La survie sans maladie était définie comme le délai entre la date de référence et la date du premier événement survenu. Les événements pris en compte étaient la récurrence locale, la récurrence ganglionnaire, la récurrence métastatique et le décès. Les patients en vie et sans événements étaient censurés à la date de leurs dernières nouvelles. La date de référence utilisée était la date du diagnostic.

La survie globale était définie par le délai entre la date de référence et la date du décès (toutes causes confondues) ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Pour la population globale et les patients avec une maladie non métastatique, la date de référence utilisée était la date du diagnostic. Pour la population métastatique, la date de référence était la date du diagnostic des métastases.

Pour les patients avec une maladie métastatique, la survie sans progression était définie par le délai entre la date de référence et la date de progression (clinique ou radiologique) ou de décès (toutes causes confondues) ou la date de dernières nouvelles (données censurées). La date de référence était la date du diagnostic des métastases.

F. Analyse statistique

Les données ont été décrites par la médiane, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives et par la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives. Le test du chi² ou Fisher exact a été utilisé pour comparer les variables catégorielles, et le test de Kruskal-Wallis pour

les variables continues en univariable. La survie globale et la survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leur intervalle de confiance à 95% sur la population globale et par groupe. Les analyses de survie univariées ont été réalisées à l'aide du test du log-rank pour les variables qualitatives ou le modèle à risques proportionnels de Cox pour les variables continues. L'analyse des patients métastatiques a été réalisée en regroupant patients métastatiques synchrones et métachrones.

IV. RESULTATS

A. Centres participants

Neuf centres ont participé à ce projet. La liste des centres associés et le nombre de patient par centre est présenté dans le Tableau 10. Le nombre total de patients était de 71.

Tableau 10. Liste des centres participants

Ville	Centre	n (%)
Toulouse	Institut Claudius Rigaud	24 (33,8%)
Lyon	Centre Léon Bérard	14 (19,7%)
Nantes	Centre Hospitalier Universitaire	9 (12,7%)
Paris	Hôpital Européen Georges Pompidou	6 (8,5%)
Paris	Hôpital Pitié-Salpêtrière	2 (2,8%)
Marseille	Institut Paoli-Calmettes	9 (12,7%)
Rennes	Centre Eugène Marquis	3 (4,2%)
Grenoble	Centre Hospitalier Universitaire	1 (1,4%)
Bordeaux	Institut Bergonié	3 (4,2%)
Total des patients		71

B. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients au diagnostic sont listées dans le Tableau 11. L'âge médian au diagnostic était de 65 ans. Il existait une nette prédominance de patients de sexe masculin avec 62% d'hommes contre 38 % de femmes correspondant à un sexe-ratio de 1,6 : 1.

Tableau 11. Caractéristiques des patients au diagnostic

	n (%)
Age (années)	
Médiane	65,0
Intervalle	37,0 – 87,0
Sexe	
Homme	44 (62,0%)
Femme	27 (38,0%)
Index de Charlson	
Médiane	2,5
Intervalle	0 – 9
Origine Ethnique	
Caucasien	57 (80,3%)
Africain	5 (7,0%)
Asiatique	2 (2,8%)
ND	7 (9,9%)
Index de Charlson	
Médiane	2,5
Intervalle	0 – 9

Légende : ND = non disponible

C. Exposition aux facteurs de risque

Le Tableau 12 montre la fréquence de l'exposition à divers facteurs de risques potentiels de cancer. Le tabac était le facteur de risque le plus fréquent avec 42,3% des patients, suivi de la sténose urétrale (8,5%) et des résections transurétrales de prostate (7%). L'antécédent familial de TMPU ne concernait qu'un seul patient. Aucun patient n'avait d'antécédent de curiethérapie.

Tableau 12. Facteurs de risque potentiels

Facteurs de risque	n (%)
Exposition aux rayonnements	
Radiothérapie externe	3 (4,2%)
Curiethérapie	0 (0%)
Exposition chimique	
Chimiothérapie	2 (2,8%)
Amines aromatiques	0 (0%)
Antécédents infectieux	
Urétrite	0 (0%)
Cystites ou prostatites	4 (5,6%)
Infection génitale à HPV	2 (2,8%)
BCG thérapie	2 (2,8%)
Antécédents urologiques	
RTUP	5 (7,0%)
RTUV	4 (5,6%)
Anomalie anatomique	
Sténose	6 (8,5%)
Diverticule	3 (4,2%)
Tabagisme	30 (42,3%)
Alcoolisme	2 (2,8%)
Immunodépression	2 (2,8%)
Antécédents familiaux de cancer de l'urètre	1 (1,4%)

Légende : RTUP = résection transurétrale de prostate ; RTUV = résection transurétrale de vessie

D. Prise en charge diagnostique

1. Présentation clinique

La présentation clinique initiale est résumée dans le Tableau 13. Les signes fonctionnels urinaires obstructifs et irritatifs étaient les plus fréquents et concernaient respectivement 42,3% et 23,9% des patients. On retrouvait ensuite dans les manifestations les plus courantes l'hématurie macroscopique (23,9%), l'infiltration cutanéomuqueuse par la tumeur (19,7%), les douleurs (16,9%) et les infections urinaires (8,6%). Seul deux patients (2,8%) avaient une altération de l'état général.

Tableau 13. Présentation clinique au diagnostic

	n (%)
Signes fonctionnels urinaires	
Obstructifs	30 (42,3%)
Irritatifs	17 (23,9%)
Hématurie	
Microscopique	0 (0%)
Macroscopique	17 (23,9%)
Infiltration cutanéomuqueuse	14 (19,7%)
Douleur pelvienne	12 (16,9%)
Infections urinaires	6 (8,6%)
Abscès	6 (8,5%)
Fistule	5 (7,0%)
Masse asymptomatique	5 (7,0%)
Adénopathie loco-régionale	3 (4,2%)
Métastase à distance	0 (0%)
Altération de l'état général	2 (2,8%)
Découverte fortuite	4 (5,6%)
Masse asymptomatique	5 (7,0%)

2. Anatomopathologie

Les caractéristiques anatomopathologiques sur la biopsie initiale sont présentées dans le Tableau 14. Le carcinome urothélial et le carcinome épidermoïde étaient les types histologiques les plus fréquents, avec respectivement 39,4% et 33,8% des patients. L'adénocarcinome concernait 14,1% des patients. Seul quatre patients (5,6%) avaient un type histologique autre qu'un carcinome, il s'agissait uniquement de mélanomes. Aucun patient n'était porteur d'un lymphome ou d'un sarcome de l'urètre.

Pour ce qui est du degré de différenciation, les données n'étaient disponibles pour seulement 64,8% des patients. La majorité des patients (60,4%) avaient une tumeur peu différenciée. La version OMS utilisée n'était renseignée que pour 23,9% des patients. Il s'agissait de l'OMS 1973 pour 23,5% des patients, et de l'OMS 2004 pour 76,5% des patients.

Tableau 14. Caractéristiques anatomopathologiques

	n (%)
Type	
Carcinomes	
Carcinome urothélial	28 (39,4%)
Carcinome épidermoïde	24 (33,8%)
Adénocarcinome	10 (14,1%)
Carcinome à petites cellules	0 (0%)
Carcinome adénoïde cystique	0 (0%)
Carcinome à cellules claires	1 (1,4%)
Mélanome	4 (5,6%)
Degré de différenciation	
Bien différencié	9 (18,8%)
Moyennement différencié	8 (16,7%)
Peu différencié	29 (60,4%)
Non évaluable	2 (4,2%)
ND	23
Version OMS utilisée	
1973	4 (23,5%)
2004	13 (76,5%)
ND	54

Légende : ND = non disponible

Il existe un lien statistiquement significatif entre sexe et type histologique : le carcinome urothélial et le carcinome épidermoïde étaient plus fréquents chez l'homme, tandis que l'adénocarcinome était plus fréquent chez la femme. Cette répartition est présentée dans le Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15. Relation sexe et type histologique

	Sexe	
	Homme	Femme
	n (%)	n (%)
Type histologique		p = 0,0044
Carcinome urothélial	21 (51,2%)	7 (33,3%)
Carcinome épidermoïde	18 (43,9%)	6 (28,6%)
Adénocarcinome	2 (4,9%)	8 (38,1%)

3. Bilan diagnostique paraclinique

Le bilan paraclinique utilisé au diagnostic est détaillé dans le Tableau 16. L'évaluation loco-régionale avait été réalisée en majorité par TDM pelvienne, soit 67,6% des patients suivi de de l'IRM pelvienne, chez 59,2% des patients. En ce qui concerne le bilan d'extension à distance, il s'agissait dans la majorité des cas d'une TDM abdomino-pelvienne (74,6%) et d'une TDM du thorax (66,2%). La TEP concernait 39,4% des patients.

Un examen cytologique des urines avait été réalisé chez seulement 6 patients (8,5%). Le dosage des marqueurs plasmatiques n'a été fait que chez 2 patients (2,8%). Il s'agissait du SCC dont les valeurs étaient de 2,4 et 2,6 ng/ml.

Tableau 16. Bilan diagnostique paraclinique

Examen	n (%)
Bilan d'extension	
Evaluation loco-régionale	
Echographie	16 (22,5%)
TDM pelvienne	48 (67,6%)
IRM pelvienne	42 (59,2%)
Evaluation à distance	
TDM abdomino-pelvienne	53 (74,6%)
TDM thorax	47 (66,2%)
IRM	4 (5,6%)
TEP	28 (39,4%)
Scintigraphie osseuse	19 (26,8%)
Autres	
Réalisation examen cytologique des urines	6 (8,5%)
Détail pour les 6 patients	
Négatif pour le haut grade	1 (16,7%)
Atypies	3 (50,0%)
Prélèvement non satisfaisant	1 (16,7%)
Résultat non disponible	1 (16,7%)
Dosage marqueurs plasmatiques	2 (2,8%)

4. Localisation de la tumeur et classification TNM clinique

La localisation de la tumeur dans l'urètre est présentée dans le Tableau 17. Chez l'homme, l'atteinte proximale (urètre bulbo-membraneux et urètre prostatique) était plus fréquente avec 59,1% des patients. Chez la femme, l'urètre proximal (pelvien) était atteint dans un peu plus de la moitié des cas (56%).

Tableau 17. Localisation de la tumeur

Localisation	n (%)
Selon le sexe	
Homme (N = 44)	
Urètre bulbo-membraneux	9 (20,5%)
Urètre prostatique	17 (38,6%)
Urètre spongieux	18 (40,9%)
Femme (N = 25)	
Urètre pelvien	14 (56,0%)
Urètre périnéal	11 (44,0%)
ND	2
Selon la situation anatomique	
Proximale *	40 (58,0%)
Distale **	29 (42,0%)
ND	2

Légende : * = urètre bulbo-membraneux et prostatique chez l'homme, pelvien chez la femme ; ** = urètre spongieux chez l'homme, périnéal chez la femme ; ND = non disponible

La classification TNM clinique est présentée dans le Tableau 18. Un peu plus de la moitié des patients (53,5%) avaient une tumeur classée supérieure ou égale à T3. Une majorité des patients était N0 (63,4%) et M0 (84,5%) au diagnostic.

Tableau 18. Classification TNM clinique

TNM	n (%)
T	
Tx	2 (2,8%)
T0	1 (1,4%)
Ta	3 (4,2%)
Tis	2 (2,8%)
Tis pu	1 (1,4%)
T1	8 (11,3%)
T2	16 (22,5%)
T3	15 (21,1%)
T4	23 (32,4%)
N	
Nx	4 (5,6%)
N0	45 (63,4%)
N1	10 (14,1%)
N2	12 (16,9%)
M	
M0	60 (84,5%)
M1	11 (15,5%)

Légende : ND = non disponible

Pour les 11 patients métastatiques au diagnostic, les ganglions à distance était le site le plus souvent atteint (45,5%) suivi du poumon et de l'os (36,4% pour les deux sites). Le nombre de sites métastatiques au diagnostic et les organes atteints sont détaillés dans le Tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19. Sites métastatiques pour les patients M1 au diagnostic

	n (%)
	N = 11
Nombre de sites métastatiques	
Médiane	1
Intervalle	1 – 3
Sites métastatiques	
Poumon	4 (36,4%)
Os	4 (36,4%)
Ganglion à distance	5 (45,5%)
Cerveau	1 (9,1%)
Plèvre	1 (9,1%)
Autre	1 (9,1%)

En regroupant les patients par stades, 25 patients (35,2%) étaient diagnostiqués à un stade localisé ($\leq T2$ et $N0$ et $M0$), 35 (49,3%) à un stade avancé ($\geq T3$ ou $\geq N1$ et $M0$) et 11 (15,5%) à au stade métastatique (M1).

E. Prise en charge thérapeutique

1. Vue d'ensemble de la prise en charge

Le Tableau 20 est une vue d'ensemble de la prise en charge des patients en fonction des trois stades de la maladie, localisée, avancée et métastatique. Le dossier d'environ trois-quarts des patients (76,1%) avait été présenté en RCP avant la prise en charge thérapeutique. L'objectif du traitement était curatif pour 77,1% des patients avec une maladie avancée. Seulement 9,9% des patients avaient participé à un protocole de recherche.

Tableau 20. Vue d'ensemble de la prise en charge thérapeutique initiale

	Population globale N = 71 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)	Maladie métastatique N = 11 n (%)
Discussion en RCP *	54 (76,1%)	18 (72,0%)	27 (77,1%)	9 (81,8%)
Objectif du traitement				
Curatif	52 (73,2%)	24 (96,0%)	27 (77,1%)	1 (9,1%)
Palliatif	15 (21,1%)	0 (0,0%)	6 (17,1%)	9 (81,8%)
Autre/non défini/ND	4 (5,6%)	1 (4,0%)	2 (5,7%)	1 (9,1%)
Inclusion dans un protocole de recherche	7 (9,9%)	1 (4,0%)	4 (11,4%)	2 (18,2%)
Evaluation oncogériatrique **	2 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)

Légende : ND = non disponible ; * = avant la prise en charge ; ** = chez les 38 patients de 65 ans ou plus

2. Prise en charge de la maladie non métastatique

Le Tableau 21 représente le type de traitement, unimodal ou multimodal, reçu pour les 60 patients non métastatiques de notre cohorte. Les patients avec une maladie avancée avaient bénéficié plus fréquemment d'une approche multimodale que les patients avec une maladie localisée, avec respectivement 57,1% et 24% des patients.

Tableau 21. Type de traitement

	Maladie non métastatique N = 60 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)
Unimodal	34 (56,7%)	19 (76,0%)	15 (42,9%)
Multimodal	26 (43,3%)	6 (24,0%)	20 (57,1%)

a) Traitements néoadjuvants

Parmi les 60 patients non métastatiques au diagnostic, un quart des patients (25%) avaient reçu un traitement néoadjuvant, de façon plus fréquente pour les patients avec une maladie avancée (31,4%)

que pour les patients avec une maladie localisée (16%). La chimiothérapie était le traitement néoadjuvant le plus souvent utilisé, avec 93,3% des patients. La moitié des patients (50%) ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante avaient été traités par MVAC intensifié. La prise en charge néoadjuvante est présentée dans le Tableau 22 : pour l'ensemble des patients et selon le stade de la maladie, localisée ou avancée. A l'issue du traitement néoadjuvant, une majorité (72,7%) de patients avait une réponse partielle. Le taux de réponse globale était de 72,7%.

Si l'on s'intéresse au type histologique de ces 15 patients, le carcinome urothélial était le plus fréquent avec huit patients (53,3%) suivi du carcinome épidermoïde avec quatre patients (26,7%) et de l'adénocarcinome avec trois patients (20%).

Quant au protocole utilisé selon le type histologique, la répartition était la suivante :

- Carcinome urothélial : trois patients traités par MVAC intensifié (42,9%), trois patients traités par cisplatine-gemcitabine (42,9%) et un patient (14,3%) traité par carboplatine-gemcitabine
- Carcinome épidermoïde : deux patients traités par MVAC intensifié (50%), un par cisplatine-5-FU (25%), et un (25%) par un protocole non connu.
- Adénocarcinome : deux patients traités par MVAC intensifié (66,7%) et un patient (33,3%) par un protocole non connu.

Tableau 22. Traitements néoadjuvants chez les patients non métastatiques

	Maladie non métastatique N = 60 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)
Réalisation d'un traitement néoadjuvant	15 (25,0%)	4 (16,0%)	11 (31,4%)
Détail du traitement			
Radiothérapie exclusive	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)
Chimiothérapie	14 (93,3%)	4 (100,0%)	10 (90,9%)
Durée (mois)			
Médiane	2,3	1,9	2,5
Intervalle	0,1 – 4,9	0,1 – 2,5	1,1 – 4,9
Protocole			
Cisplatine – gemcitabine	3 (21,4%)	2 (50,0%)	1 (10,0%)
Carboplatine – gemcitabine	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
Cisplatine – 5FU	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
MVAC intensifié	7 (50,0%)	2 (50,0%)	5 (50,0%)
Autre	2 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
Evaluation de la réponse			
Type d'évaluation			
TDM	4 (40,0%)	2 (66,7%)	2 (28,6%)
TEP-FDG	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
IRM	5 (50,0%)	1 (33,3%)	4 (57,1%)
ND	5	1	4
Meilleure réponse			
Progression	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Stable	2 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)
Réponse partielle	8 (72,7%)	3 (100,0%)	5 (62,5%)
ND	4	1	3

Légende : ND = non disponible

b) Traitements locaux

Le Tableau 23 synthétise les traitements locaux reçu pour les 60 patients non métastatiques de notre cohorte. Les trois quarts des patients (75%) avaient été traités par chirurgie tandis que 15% des patients avaient reçu de la radiothérapie et 10% un traitement endoscopique. La prise en charge endoscopique ne concernait que les patients avec une maladie localisée. La radiothérapie était plus souvent utilisée chez les patients présentant une maladie avancée (20%) que les patients avec une

maladie localisée (8%). Enfin, le recours à la chirurgie était similaire entre les patients présentant une maladie localisée et les patients avec une maladie avancée, avec respectivement 72% et 77,1% des patients.

Tableau 23. Traitement local chez les patients non métastatiques

	Maladie non métastatique N = 60 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)
Statut de performance			
0	27 (55,1%)	12 (63,2%)	15 (50,0%)
1	20 (40,8%)	7 (36,8%)	13 (43,3%)
2	2 (4,1%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)
ND	11	6	5
Type de traitement local			
Chirurgie	45 (75,0%)	18 (72,0%)	27 (77,1%)
Radiothérapie	9 (15,0%)	2 (8,0%)	7 (20,0%)
Traitement endoscopique	6 (10,0%)	6 (24,0%)	0 (0,0%)
Résection	4 (80,0%)	4 (80,0%)	0 (0,0%)
Résection et instillation de CT	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)
Résection et instillation de BCG	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ND	1	1	0

Légende : ND = non disponible

Les modalités du traitement chirurgical sont résumées dans le Tableau 24 selon le stade de la maladie et dans le Tableau 25 selon le sexe. Chez les 24 hommes opérés, l'urétréctomie associé à la cystoprostatectomie représentait le type d'intervention le plus fréquent avec 41,7% patients suivi de la pénectomie avec 33,3% patients. Quant aux 21 femmes opérées de notre cohorte, 71,4% avaient été traitées par pelvectomie antérieure et 23,8% par urétréctomie. Une majorité de patients (75,6%) avaient eu un curage ganglionnaire, en proportion plus importante pour les stades avancés (81,5%) que pour les stades localisés (66,7%). Ce curage concernait le plus souvent l'aire ilio-obturatrice (77,3%) et l'aire iliaque primitive (13,6%). Enfin, une dérivation urinaire avait été réalisée chez 71,1% des patients, il s'agissait d'une dérivation de Bricker pour 68,8% d'entre eux.

Tableau 24. Détail du traitement chirurgical

	Patients opérés N = 45 n (%)	Maladie localisée N = 18 n (%)	Maladie avancée N = 27 n (%)
Type de chirurgie			
Urétrectomie	7 (15,6%)	4 (22,2%)	3 (11,1%)
Urétrectomie et cystectomie	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)
Urétrectomie et cystoprostatectomie	10 (22,2%)	6 (33,3%)	4 (14,8%)
Pelvectomie antérieure	15 (33,3%)	4 (22,2%)	11 (40,7%)
Pénectomie	8 (17,8%)	3 (16,7%)	5 (18,5%)
Prostatectomie radicale	1 (2,2%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
Urétrectomie + cystoprostatectomie + pénectomie	3 (6,7%)	0 (0,0%)	3 (11,1%)
Curage ganglionnaire			
Réalisation d'un curage ganglionnaire	34 (75,6%)	12 (66,7%)	22 (81,5%)
Aires concernées			
Ilio-obturateur	17 (77,3%)	6 (75,0%)	11 (78,6%)
Iliaque primitif	3 (13,6%)	2 (25,0%)	1 (7,1%)
Inguinal	2 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)
ND	12	4	8
Nombre de ganglions prélevés			
Médiane	9,5	10,0	9,0
Intervalle	1,0 – 31	1,0 – 20,0	1,0 – 31,0
Dérivation urinaire			
Réalisation d'une dérivation urinaire	32 (71,1%)	13 (72,2%)	19 (70,4%)
Type de dérivation			
Périnostomie	3 (9,4%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)
Bricker	22 (68,8%)	6 (46,2%)	16 (84,2%)
Néo-vessie continente hétérotopique	4 (12,5%)	1 (7,7%)	3 (15,8%)
Néo-vessie non continente orthotopique	3 (9,4%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)

Légende : ND = non disponible

Tableau 25. Chirurgie selon le sexe

Type de chirurgie	Homme N = 24 n (%)	Femme N = 21 n (%)
Urétrectomie	2 (8,3%)	5 (23,8%)
Urétrectomie et cystectomie	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Urétrectomie et cystoprostatectomie	10 (41,7%)	0 (0,0%)
Pelvectomie antérieure	0 (0,0%)	15 (71,4%)
Pénectomie	8 (33,3%)	0 (0,0%)
Prostatectomie radicale	1 (4,2%)	0 (0,0%)
Urétrectomie + cystoprostatectomie + pénectomie	3 (12,5%)	0 (0,0%)

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avec le pTN, le grade et la qualité de résection sont détaillés dans le Tableau 26 pour les 45 patients opérés. Les pT3 et pT4 étaient majoritaires, ils représentaient 61,3% des patients. Chez les patients avec une maladie localisée, le statut pT3 était le plus fréquent avec 38,9% des patients suivi du pTis avec 27,8% des patients. Les pT3 et pT4 prédominaient chez les patients au stade avancé, avec respectivement 38,5% et 34,6% des patients. Sur le plan ganglionnaire, plus de la moitié des patients (58,1%) étaient classés pN0, de façon un peu plus fréquente dans la maladie localisée (64,7%) que dans la maladie avancée où davantage de patient étaient pN+ (30,8%). Le grade n'était disponible que pour 25 des 45 patients opérés. Il s'agissait pour environ la moitié des patients (48%) d'un grade 3. Enfin, près des trois-quarts (73,2%) des chirurgies étaient classées R0 et environ un quart R1 (24,4%).

Tableau 26. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

	Patients opérés N = 45 n (%)	Maladie localisée N = 18 n (%)	Maladie avancée N = 27 n (%)
Statut pT			
pT0	2 (4,5%)	1 (5,6%)	1 (3,8%)
pTis	5 (11,4%)	5 (27,8%)	0 (0,0%)
pT1	4 (9,1%)	2 (11,1%)	2 (7,7%)
pT2	6 (13,6%)	2 (11,1%)	4 (15,4%)
pT3	17 (38,6%)	7 (38,9%)	10 (38,5%)
pT4	10 (22,7%)	1 (5,6%)	9 (34,6%)
ND	1	0	1
Statut pN			
pNx	9 (20,9%)	5 (29,4%)	4 (15,4%)
pN0	25 (58,1%)	11 (64,7%)	14 (53,8%)
pN1	5 (11,6%)	1 (5,9%)	4 (15,4%)
pN2	4 (9,3%)	0 (0,0%)	4 (15,4%)
ND	2	1	1
Grade sur pièce opératoire			
Non évaluable	2 (8,0%)	1 (10,0%)	1 (6,7%)
G1 : bien différencié	3 (12,0%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)
G2 : moyennement différencié	8 (32,0%)	4 (40,0%)	4 (26,7%)
G3 : peu différencié	12 (48,0%)	5 (50,0%)	7 (46,7%)
ND	20	8	12
Qualité de résection			
R0	30 (73,2%)	13 (81,3%)	17 (68,0%)
R1	10 (24,4%)	3 (18,8%)	7 (28,0%)
Rx	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)
ND	4	2	2

Légende : ND = non disponible

Lorsque l'on s'intéresse plus spécifiquement aux 15 patients ayant reçu un traitement néoadjuvant, on observe qu'après examen de la pièce opératoire cinq patients (41,7%) avaient un pT inférieur au cT, c'est-à-dire une réponse pathologique tumorale ou « downstaging ». La comparaison entre le cTN et le pTN chez ces 15 patients est présentée dans le Tableau 27. La réponse pathologique ganglionnaire avait été obtenue chez un seul patient. Enfin lorsque l'on regarde le T et le N de façon simultanée, cinq patients (50%) étaient en réponse pathologique tumorale ou ganglionnaire, 3

patients (30%) étaient à la fois stables pour le T et le N et deux patients (20%) étaient en progression pour le T ou le N.

Tableau 27. Comparaison cTN et pTN après traitement néoadjuvant

	Traitement néoadjuvant N = 15 n (%)	Maladie localisée N = 4 n (%)	Maladie avancée N = 11 n (%)
T			
Downstaging	5 (41,7%)	3 (75,0%)	2 (25,0%)
Stabilité	7 (58,3%)	1 (25,0%)	6 (75,0%)
Progression	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ND	3	0	3
N			
Downstaging	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
Stabilité	7 (70,0%)	3 (100,0%)	4 (57,1%)
Progression	2 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)
ND	5	1	4
T et/ou N			
Downstaging T ou N	5 (50,0%)	3 (100,0%)	2 (28,6%)
Stabilité T et N	3 (30,0%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)
Progression T ou N	2 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)
ND	5	1	4

Légende : ND = non disponible

Dans cette cohorte, le traitement par radiothérapie était le traitement principal pour neuf patients. Les modalités de la prise en charge par radiothérapie sont détaillées dans le Tableau 28. On peut noter que la radiothérapie concernait plus fréquemment les patients avec une maladie avancée (sept patients, 77,8%) que les patients avec une maladie localisée (deux patients, 22,8%). La dose médiane à la tumeur était de 60 Gy. De la chimiothérapie avait été administrée de façon concomitante pour quatre patients (44,4%), il s'agissait uniquement de patients avec une maladie avancée. Seul deux patients (22,2%) avaient reçu de la curiethérapie.

Tableau 28. Radiothérapie comme traitement définitif chez les patients non métastatiques

	Traitement par radiothérapie N = 9 n (%)	Maladie localisée N = 2 n (%)	Maladie avancée N = 7 n (%)
Modalité			
Radiothérapie externe	7 (77,8%)	1 (50,0%)	6 (85,7%)
Curiethérapie bas débit	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Curiethérapie haut débit	1 (11,1%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Radiothérapie externe et curiethérapie	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
Dose à la tumeur (Gy)			
Médiane	60,0	54,5	60,0
Intervalle	35,0 – 74,0	35,0 – 74,0	45,0 – 70,0
Chimiothérapie concomitante			
Non	5 (55,6%)	2 (100,0%)	3 (42,9%)
Oui	4 (44,4%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)

c) Traitements adjuvants

Chez les 60 patients non métastatiques, 14 patients (23,3%) avaient bénéficié d'un traitement adjuvant. Le détail de ce traitement est donné dans le Tableau 29. Dix patients (71,4%) avaient reçu de la radiothérapie adjuvante, soit de façon exclusive (50%) soit en association avec de la chimiothérapie (21,4%). Quatre patients (28,6%) avaient été traités par chimiothérapie. La réalisation des traitements adjuvants était plus fréquente pour la maladie avancée (34,3%) que pour la maladie localisée (8%).

Tableau 29. Traitements adjuvants

	Maladie non métastatique N = 60 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)
Réalisation d'un traitement adjuvant			
Non	46 (76,7%)	23 (92,0%)	23 (65,7%)
Oui	14 (23,3%)	2 (8,0%)	12 (34,3%)
Type de traitement			
Radiothérapie	7 (50,0%)	1 (50,0%)	6 (50,0%)
Radio-chimiothérapie	3 (21,4%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)
Chimiothérapie	4 (28,6%)	1 (50,0%)	3 (25,0%)
Détail radiothérapie et radio-chimiothérapie			
Modalité			
Radiothérapie externe	10 (100,0%)	1 (10,0%)	9 (90,0%)
Curiethérapie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Radiothérapie externe et curiethérapie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dose à la tumeur (Gy)			
Médiane	55,0	50,0	56,0
Intervalle	50,0 – 66,0	50,0 – 50,0	50,0 – 66,0
Dose aux aires ganglionnaires (Gy)			
Médiane	45,0	0,0	47,5
Intervalle	0,0 – 66,0	0,0 – 0,0	0,0 – 66,0
Chimiothérapie concomitante	3 (70,0%)	0 (0,0%)	3 (33,3%)

3. Récidives et traitement des récurrences locales ou loco-régionales

Le Tableau 30 présente la fréquence des sites de récurrence pour les 60 patients non métastatiques au diagnostic. L'atteinte d'un site à distance était la plus fréquente (45% des patients). Quinze patients (25%) avaient une récurrence locale et neuf patients (15%) une récurrence ganglionnaire régionale. La récurrence locale ou régionale avait concerné 21 patients.

Tableau 30. Récidives

	Population globale N = 60 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)
Récidive locale	15 (25,0%)	6 (24,0%)	9 (25,7%)
Récidive ganglionnaire régionale	9 (15,0%)	4 (16,0%)	5 (14,3%)
Récidive métastatique	27 (45,0%)	8 (32,0%)	19 (54,3%)

En ce qui concerne les sites à distance chez les 27 patients, le poumon était l'organe le plus souvent atteint avec 55,6% des patients suivi de l'atteinte ganglionnaire (29,6%) et hépatique (22,2%). Le Tableau 31 ci-dessous récapitule la fréquence des sites métastatiques.

Tableau 31. Localisation des métastases à la rechute

	Patients métastatiques N = 27 n (%)
Ganglions	8 (29,6%)
Poumons	15 (55,6%)
Foie	6 (22,2%)
Os	5 (18,5%)
Autre	4 (14,8%)
Cerveau	1 (3,7%)

Parmi les 21 patients ayant présenté une récurrence non métastatique, c'est-à-dire locale ou loco-régionale, 14 patients (66,7%) avaient eu un traitement de rattrapage à visée curative. Ces traitements sont détaillés dans le Tableau 32. La radiothérapie, exclusive ou en association avec la chimiothérapie, était le traitement le plus couramment employé avec six patients (42,9%). Cinq patients (35,7%) avaient reçu de la chimiothérapie et quatre (28,6%) avaient été opérés. Après traitement de rattrapage, six patients (42,9%) avaient de nouveau récidivé.

Tableau 32. Traitements des récurrences locales ou loco-régionales

	Récidive locale ou loco-régionale N = 21 n (%)
Traitement à la rechute	
Oui	14 (66,7%)
Non/ND	7 (33,3%)
Type de traitement	
Chirurgie	4 (28,6%)
Chimiothérapie	5 (35,7%)
Radio-chimiothérapie	2 (14,3%)
Radiothérapie	4 (28,6%)
Meilleure réponse	
Réponse complète	5 (55,6%)
Maladie stable	1 (11,1%)
Progression	3 (33,3%)
ND	5
Survenue d'une progression ou récurrence	
Oui	6 (42,9%)
Non/ND	8 (57,1%)

Légende : ND = non disponible

4. Prise en charge de la maladie métastatique

Dans cette cohorte, 11 patients avaient une atteinte métastatique au diagnostic (synchrone) et 27 une récurrence métastatique (métachrone). Dans ce travail, ces deux catégories de patients, métastatiques synchrones et métachrones, ont été regroupés et analysés ensemble.

a) Traitements systémiques

Le Tableau 33 détaille le nombre de traitements systémiques reçus pour les 38 patients métastatiques. Environ un tiers des patients (31,6%) avait bénéficié d'une seule ligne de traitement systémique. Neuf patients (23,7%) n'avaient reçu aucun traitement systémique.

Tableau 33. Nombre de traitements systémiques

	Population Métastatique N = 38 n (%)	Métastatique synchrone N = 11 n (%)	Métastatique métachrone N = 27 n (%)
Nombre de lignes de traitement			
Médiane	1,0	2,0	1,0
Intervalle	0,0 – 5,0	0,0 – 3,0	0,0 – 5,0
Nombre de lignes de traitement			
0	9 (23,7%)	3 (27,3%)	6 (22,2%)
1	12 (31,6%)	2 (18,2%)	10 (37,0%)
2	6 (15,8%)	2 (18,2%)	4 (14,8%)
3	9 (23,7%)	4 (36,4%)	5 (18,5%)
4	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)
5	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)

Les caractéristiques des trois premières lignes de traitement sont synthétisées dans le Tableau 34. Le nombre de patients diminuait avec le nombre de traitements : 29 patients avaient eu un traitement de première ligne, 17 patients un traitement de seconde ligne et 11 patients un traitement de troisième ligne.

La chimiothérapie était le traitement majoritaire. On peut noter l'hétérogénéité des protocoles utilisés lié notamment à la diversité des types histologiques. En première ligne le cisplatine, molécule utilisée aussi bien dans les carcinomes urothéliaux qu'épidermoïdes, avait été utilisé de façon fréquente dans divers protocoles : cisplatine-gemcitabine (22,2%), cisplatine-5-FU (18,5%) et MVAC intensifié (7,4%). La durée médiane de la chimiothérapie diminuait lorsque l'on avançait dans les traitements : elle était de 3,5 mois pour la première ligne, 1,9 mois pour la seconde et de 1,2 mois pour la troisième ligne.

Peu de patients avaient été traités par immunothérapie ou par thérapie ciblée. En première ligne, deux patients ont reçu de l'immunothérapie. Le premier patient avait été traité par un anti PD-L1 pour un carcinome épidermoïde pendant environ 7 mois. La raison de l'arrêt du traitement n'est pas connue. Le second patient avait été traité par un anti PD-1 pour un mélanome, avec un statut de performance OMS 3 lors de l'initiation. Le traitement avait été arrêté au bout d'un mois pour progression. Pour la thérapie ciblée, un patient avait reçu du bévacizumab associé à une chimiothérapie par docétaxel et vinorelbine pour le traitement de première ligne d'une rechute métastatique d'un carcinome épidermoïde.

Pour les trois lignes thérapeutiques, l'évaluation de la réponse était réalisée par TDM pour 57,1% à 80% des patients. Dans la majorité des cas, la meilleure réponse était une progression (47,8% à 85,7% des patients). La quasi-totalité des patients (95,8% à 100%) a fini par progresser.

Tableau 34. Détail des traitements systémiques

	Première ligne	Seconde ligne	Troisième ligne
	N = 29	N = 17	N = 11
	n (%)	n (%)	n (%)
Chimiothérapie	27 (93,1%)	13 (76,5 %)	9 (81,8%)
Protocole			
Cisplatine-gemcitabine	6 (22,2%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
Carboplatine-gemcitabine	4 (14,8 %)	1 (7,7%)	1 (11,1%)
MVAC intensifié	2 (7,4%)	1 (7,7%)	1 (11,1%)
Carboplatine-paclitaxel	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Paclitaxel	0 (0,0%)	2 (15,4%)	2 (22,2%)
Cisplatine-5-FU	5 (18,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
FOLFOX	2 (7,4%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)
Autres	7 (25,9%)	8 (61,5%)	4 (44,4%)
Durée (mois)			
Médiane	3,5	1,9	1,2
Intervalle	1,0 – 6,1	1,0 – 7,5	0,3 – 3,7
Immunothérapie	2 (6,9%)	3 (17,6%)	2 (18,2%)
Thérapie ciblée	1 (3,4%)	3 (17,6%)	2 (18,2%)
Evaluation de la meilleure réponse			
Type d'évaluation			
Clinique	2 (8,3%)	3 (20,0%)	3 (42,9%)
TDM	17 (70,8%)	12 (80,0%)	4 (57,1%)
TEP FDG	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IRM	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ND	5	2	4
Meilleure réponse			
Réponse complète	2 (8,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)
Réponse partielle	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Maladie stable	8 (34,8%)	2 (13,3%)	1 (14,3%)
Progression	11 (47,8%)	12 (80,0%)	6 (85,7%)
ND	6	2	4
Progression ou décès			
Oui	23 (95,8%)	14 (100,0%)	9 (100,0%)
Non	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ND	5	3	2

Légende : ND = non disponible

b) Traitements locaux

En situation métastatique, certains patients avaient reçu un traitement local, soit sur la tumeur primitive soit sur les localisations secondaires. Ces traitements sont présentés dans le Tableau 35.

Tableau 35. Traitements locaux en situation métastatique

	Population Métastatique N = 38 n (%)	Métastatique synchrone N = 11 n (%)	Métastatique métachrone N = 27 n (%)
Chirurgie de la tumeur	3 (7,9%)	2 (18,2%)	1 (3,7%)
Radio(chimio)thérapie de la tumeur	6 (15,8%)	5 (45,5%)	1 (3,7%)
Traitement des métastases	9 (23,7%)	4 (36,4%)	5 (18,5%)

Légende : ND = non disponible

F. Analyses de survie

1. Dernières nouvelles

A la date de dernières nouvelles, 36 patients (50,7%) étaient vivants et 35 patients (49,3%) décédés. Le Tableau 36 détaille en fonction du stade la maladie le statut des patients à la date des dernières nouvelles. L'évolution tumorale était la cause principale du décès (90%). Un seul décès (3,3%) était lié à la toxicité du traitement, ce décès concernait un patient avec une maladie localisée.

Tableau 36. Etat aux dernières nouvelles

	Population globale N = 71 n (%)	Maladie localisée N = 25 n (%)	Maladie avancée N = 35 n (%)	Maladie métastatique N = 11 n (%)
Etat à la date de dernières nouvelles				
Vivant	36 (50,7%)	18 (72,0%)	17 (48,6%)	1 (9,1%)
Décédé	35 (49,3%)	7 (28,0%)	18 (51,4%)	10 (90,9%)
Si vivant, état de la maladie				
Rémission	24 (70,6%)	14 (77,8%)	9 (60,0%)	1 (100,0%)
Récidive ou progression	10 (29,4%)	4 (22,2%)	6 (40,0%)	0 (0,0%)
ND	2	0	2	0
Si décédé, cause du décès				
Evolution tumorale	27 (90,0%)	3 (50,0%)	14 (100,0%)	10 (100,0%)
Toxicité du traitement	1 (3,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Autres	2 (6,7%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ND	5	1	4	0

Légende : ND = non disponible

2. Survie pour l'ensemble de la cohorte

a) *Survie globale*

i. Estimation de la survie globale

Pour l'ensemble de la cohorte de 71 patients, avec comme référence la date de diagnostic et un suivi médian de 66,5 mois (intervalle de confiance à 95% [IC95] : 32,8 – 100,4), la survie globale médiane était estimée à 52,5 mois (IC95 : 32,2 – 64,1). La Figure 3 représente la survie globale en fonction du temps.

Les taux estimés de survie globale pour l'ensemble de la cohorte sont les suivants :

- A 1 an : 91,4% (IC95 : 81,8 – 96,0)
- A 3 ans : 57,1% (IC95 : 43,1 – 68,8)
- A 5 ans : 41,1% (IC95 : 26,8 – 54,8)

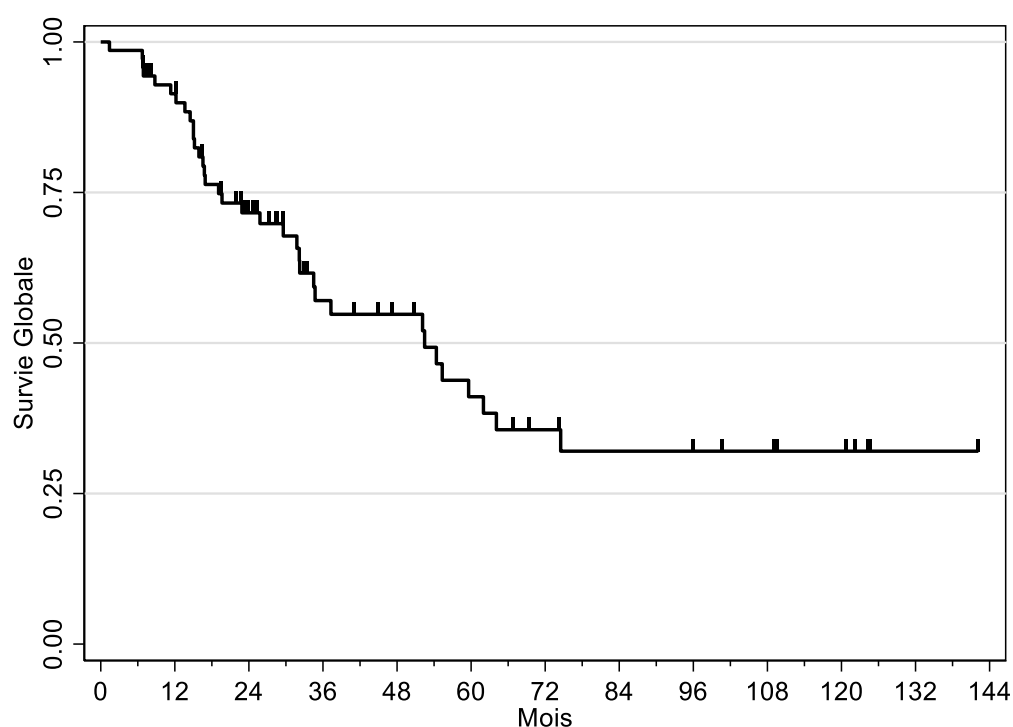


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population globale

ii. Analyses univariables de la survie globale

Une analyse univariable sur le stade de la maladie est présentée dans le Tableau 37. Le stade métastatique était significativement prédictif d'un risque augmenté de décès.

Tableau 37. Analyses univariables pour la survie globale – population globale

Variable	HR	IC95
Stade		p < 0.0001
Localisé	1,00	
Avancé	2,14	0,89 – 5,15
Métastatique	7,11	2,68 – 18,91

Légende : IC95 = intervalle de confiance à 95% ; HR = hazard ratio

3. Survie pour la population non métastatique

a) *Survie globale*

i. Estimation de la survie globale

Pour les 60 patients avec une maladie non métastatique et avec un suivi médian de 50,5 mois (IC95 : 32,7 – 95,6), la survie globale médiane était estimée à 59,6 mois (IC95 : 37,3 - NA) en prenant comme date de référence la date du diagnostic. La Figure 4 ci-dessous représente la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale en fonction du temps chez les patients non métastatiques.

Les taux estimés de survie globale pour les patients non métastatiques sont les suivants :

- A 1 an : 96,5% (IC95 : 86,7 – 99,1)
- A 3 ans : 67,3% (IC95 : 51,6 – 78,9)
- A 5 ans : 47,5% (IC95 : 30,6 – 62,7)

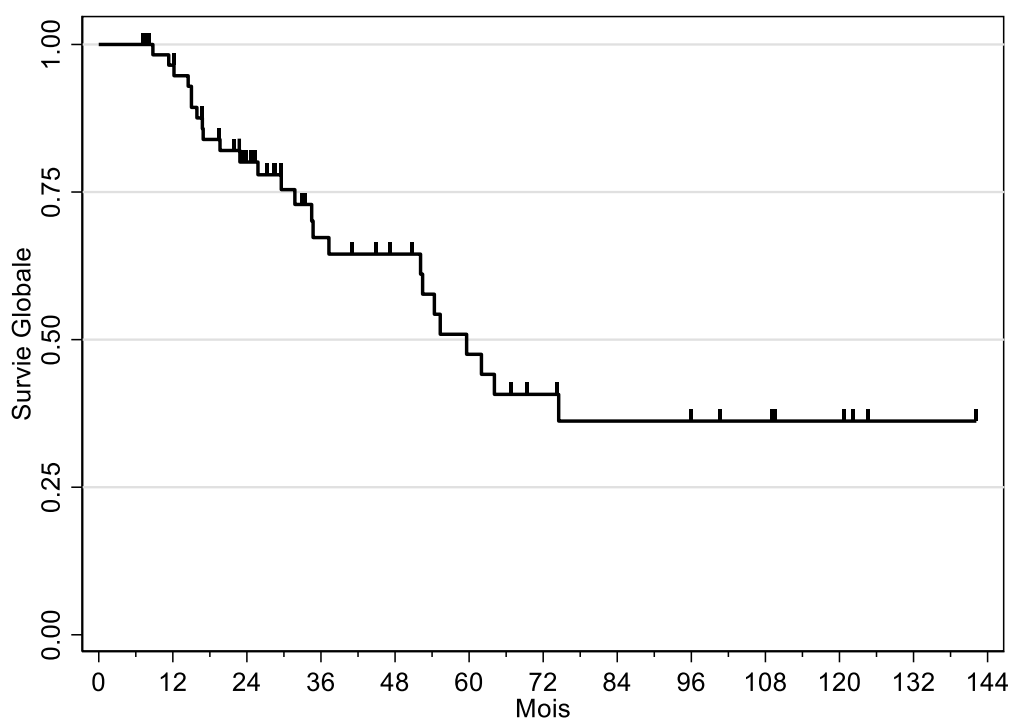


Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population non métastatique

ii. Analyses univariables de la survie globale

Dans le Tableau 38 sont représentées les analyses univariables pour la survie globale chez les patients non métastatiques. Aucune variable n'augmentait de façon significative le risque de décès. On peut noter une tendance ($p = 0,0647$) pour un risque plus important de décès des patients avec une maladie avancée comparé aux patients avec une maladie localisée.

Tableau 38. Analyses univariables pour la survie globale – population non métastatique

Variable	HR	IC95	
Localisation anatomique			$p = 0,8353$
Proximale	1,00		
Distale	0,92	0,41 – 2,05	
Anatomopathologie			$p = 0,9101$
Adénocarcinome	1,00		
Carcinome épidermoïde	0,87	0,27 – 2,78	
Carcinome urothélial	0,78	0,25 – 2,40	
Sexe			$p = 0,2393$
Homme	1,00		
Femme	0,61	0,27 – 1,40	
Age au diagnostic			$p = 0,3792$
< 65 ans	1,00		
≥ 65 ans	1,45	0,63 – 3,31	
Grade			$p = 0,2915$
G1	1,00		
G2	1,32	0,31 – 5,59	
G3	0,53	0,13 – 2,16	
cT			$p = 0,3070$
T0, Tis, Ta, T1, T2	1,00		
T3, T4	1,52	0,68 – 3,42	
cN			$p = 0,1063$
N0	1,00		
N+	1,95	0,85 – 4,47	
Stade			$p = 0,0647$
Localisé	1,00		
Avancé	2,25	0,93 – 5,45	
Traitement non métastatique			$p = 0,3785$
Unimodal	1,00		
Multimodal	1,44	0,64 – 3,25	

Légende : ND = IC95 = intervalle de confiance à 95% ; HR = hazard ratio

b) Survie sans maladie

i. Estimation de la survie sans maladie

Sur les 60 patients avec une maladie non métastatique, 39 patients (65%) avaient présenté un événement : récurrence locale, récurrence ganglionnaire, récurrence métastatique ou décès. Vingt-et-un patients (35%) n'avaient pas présenté d'événement et ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Avec comme référence la date de diagnostic et un suivi médian de 66,5 mois (IC95 : 32,8,8 – 100,4), la survie sans maladie médiane était de 21,2 mois (IC95 : 16,8 – 34,5). La Figure 5 représente le risque de récurrence en fonction du temps.

Les taux estimés de survie sans maladie pour les patients non métastatiques sont les suivants :

- A 1 an : 76,2% (IC95 : 63,1 – 85,2)
- A 3 ans : 32,3% (IC95 : 19,5 – 45,7)
- A 5 ans : 26,6% (IC95 : 14,6 – 40,3)

Près des deux-tiers (67,7%) des événements de récurrence ont eu lieu dans les 36 premiers mois suivant le diagnostic.

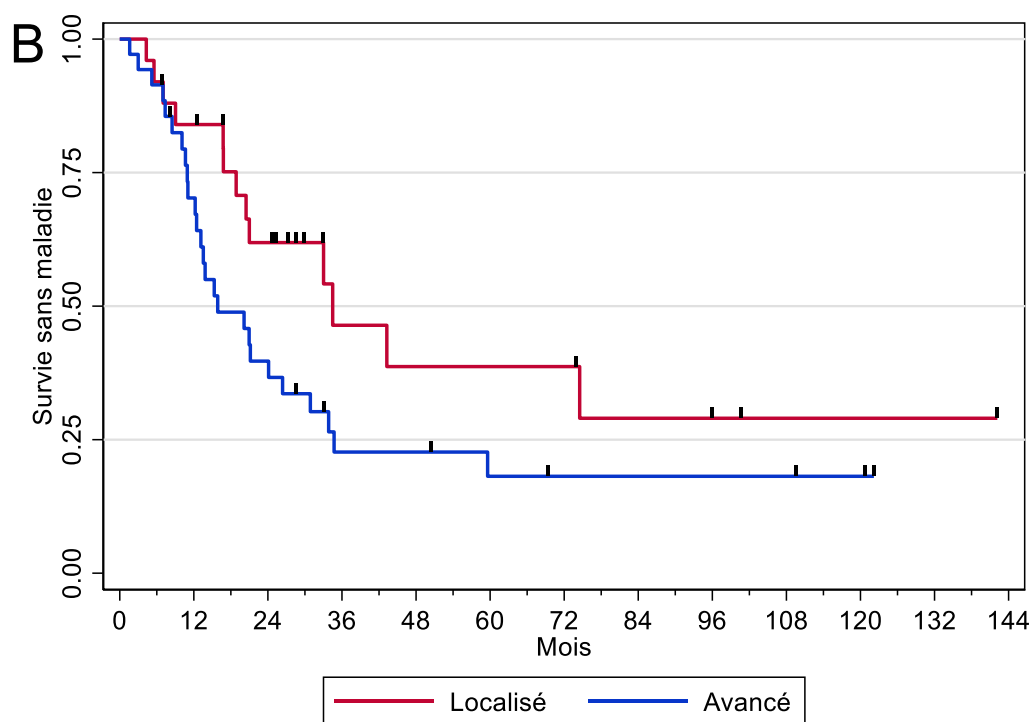
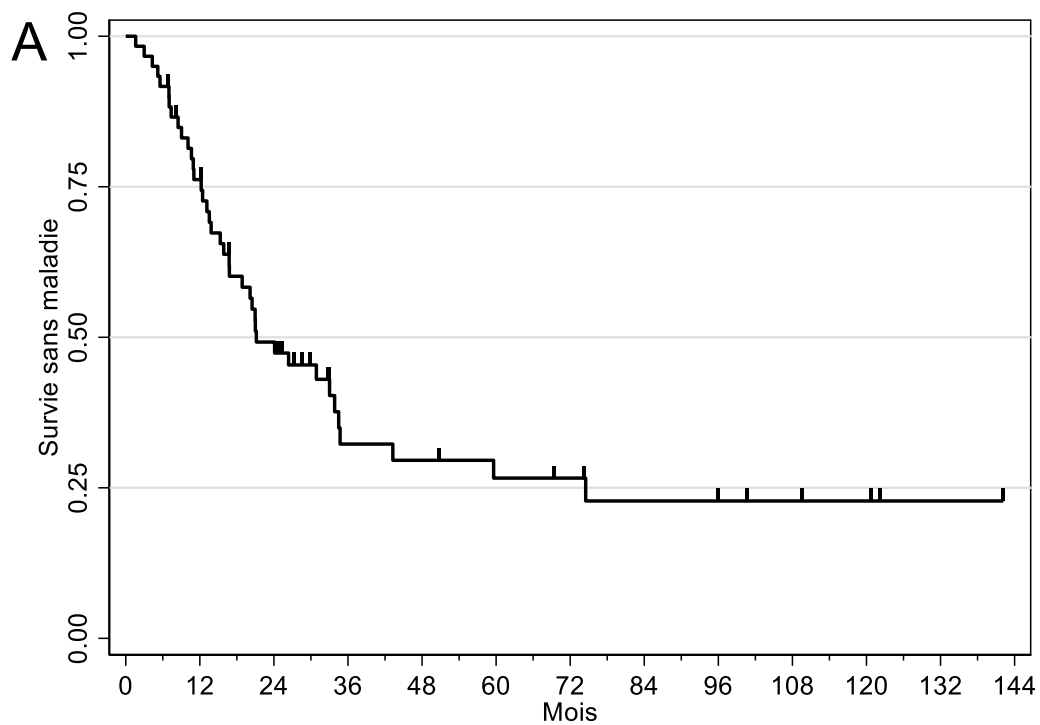


Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie

A : sans distinction selon le stade ; B : en distinguant les stades localisés et avancés

ii. Analyses univariables de la survie sans maladie

Le Tableau 39 représente les analyses univariables pour le risque de récurrence. Seul un statut N positif était associé à un risque significativement plus élevé de récurrence, avec un HR = 2,03 (IC95 : 1,02 – 4,05, p = 0,0390). La localisation proximale de la tumeur et un statut T3 ou T4 n'augmentaient pas le risque de récurrence.

Tableau 39. Analyses univariables pour la survie sans maladie

Variable	HR	IC95	
Localisation anatomique			p = 0,2527
Proximale	1,00		
Distale	0,69	0,36 – 1,31	
Anatomopathologie			p = 0,5134
Adénocarcinome	1,00		
Carcinome épidermoïde	0,79	0,33 – 1,92	
Carcinome urothélial	0,59	0,24 – 1,47	
Sexe			p = 0,2754
Homme	1,00		
Femme	0,70	0,37 – 1,34	
Age au diagnostic			p = 0,7940
< 65 ans	1,00		
≥ 65 ans	0,92	0,48 – 1,75	
Grade			p = 0,2122
G1	1,00		
G2	1,16	0,37 – 3,68	
G3	0,51	0,17 – 1,54	
cT			p = 0,7861
T0, Tis, Ta, T1, T2	1,00		
T3, T4	1,09	0,58 – 2,07	
cN			p = 0,0390
N0	1,00		
N+	2,03	1,02 – 4,05	
Stade			p = 0,0658
Localisé	1,00		
Avancé	1,85	0,95 – 3,61	
Traitement non métastatique			p = 0,5419
Unimodal	1,00		
Multimodal	1,22	0,65 – 2,29	

Légende : ND = IC95 = intervalle de confiance à 95% ; HR = hazard ratio

4. Survie pour le stade métastatique

Afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude, l'analyse a été réalisée sur 38 patients métastatiques en regroupant les 11 patients métastatiques synchrones et les 27 patients métastatiques métachrones.

a) *Survie globale*

i. Estimation de la survie globale

Pour les 38 patients métastatiques, avec comme référence la date de la métastase et un suivi médian de 39,1 mois (IC95 : 13,4 – NA), la survie globale médiane était estimée à 15,2 mois (IC95 : 8,2 – 23,5). La courbe de Kaplan-Meier correspondante est présentée Figure 6.

Les taux estimés de survie globale pour les patients métastatiques sont les suivants :

- A 6 mois : 80,7% (IC95 : 63,7 – 90,3)
- A 1 an : 56,2% (IC95 : 37,9 – 70,9)
- A 2 ans : 24,2% (IC95 : 10,2 – 41,3)

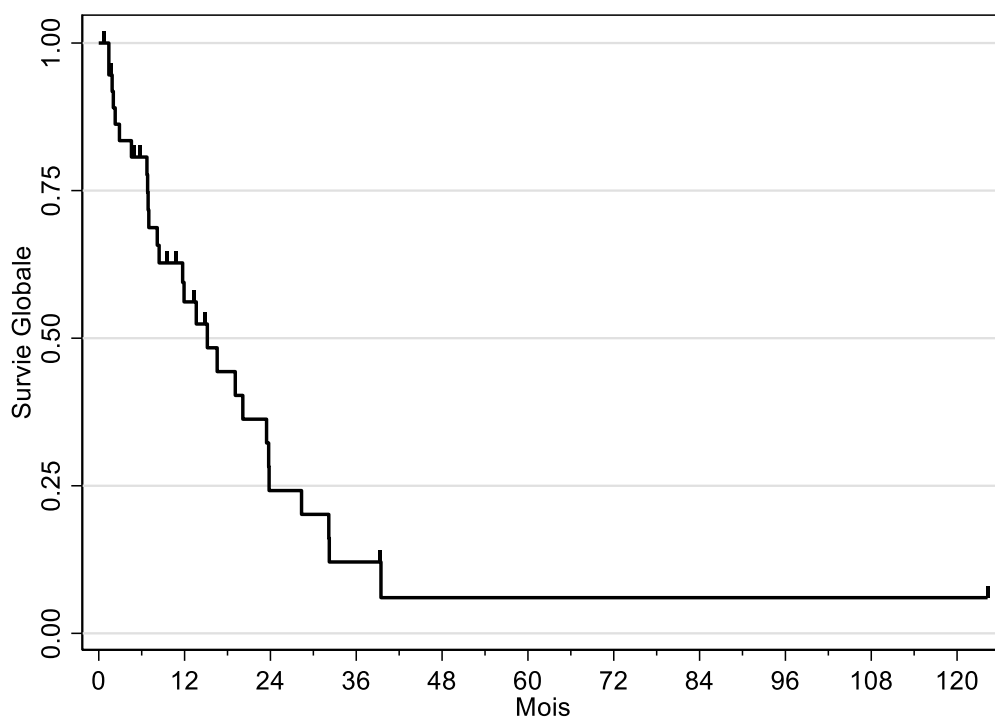


Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – population métastatique

ii. Analyses univariables de la survie globale

Dans les analyses univariables réalisées, aucune variable n'était prédictive d'un risque augmenté ou diminué de décès chez les patients métastatiques. Ces analyses sont présentées dans le Tableau 40 ci-dessous.

Tableau 40. Analyses univariables pour la survie globale – population métastatique

Variable	HR	IC95	
Statut métastatique			p = 0,9634
Synchrone	1,00		
Métachrone	1,02	0,46 – 2,25	
Localisation anatomique			p = 0,9621
Proximale	1,00		
Distale	1,02	0,47 – 2,21	
Anatomopathologie			p = 0,9741
Adénocarcinome	1,00		
Carcinome épidermoïde	0,91	0,27 – 3,05	
Carcinome urothélial	0,88	0,30 – 2,61	
Sexe			p = 0,3505
Homme	1,00		
Femme	1,45	0,66 – 3,19	
Age au diagnostic métastatique			p = 0,4436
< 65 ans	1,00		
≥ 65 ans	1,36	0,62 – 2,97	
cT			p = 0,5045
T0, Tis, Ta, T1, T2	1,00		
T3, T4	1,35	0,56 – 3,24	
cN			p = 0,6175
N0	1,00		
N+	1,23	0,55 – 2,76	

Légende : ND = IC95 = intervalle de confiance à 95% ; HR = hazard ratio

b) Survie sans progression en première ligne de traitement

i. Estimation de la survie sans progression

Sur les 38 patients métastatiques, 32 patients (84,2%) avaient présenté un événement de progression. Six patients (15,8%) n'avaient pas présenté d'évènement et ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Sur les 32 patients avec un événement de progression 21 patients (65,6%) avaient eu une progression et 11 patients (34,3%) sont décédés. La survie sans progression médiane en première ligne de traitement était estimée à 6,4 mois (IC95 : 4,4 – 9,8). L'estimation de la survie sans progression en fonction du temps est représentée Figure 7.

Les taux estimés de survie sans progression pour les patients métastatiques sont les suivants :

- A 6 mois : 58,3% (IC95 : 40,6 – 72,4)
- A 1 an : 25,5% (IC95 : 12,4 – 40,8)

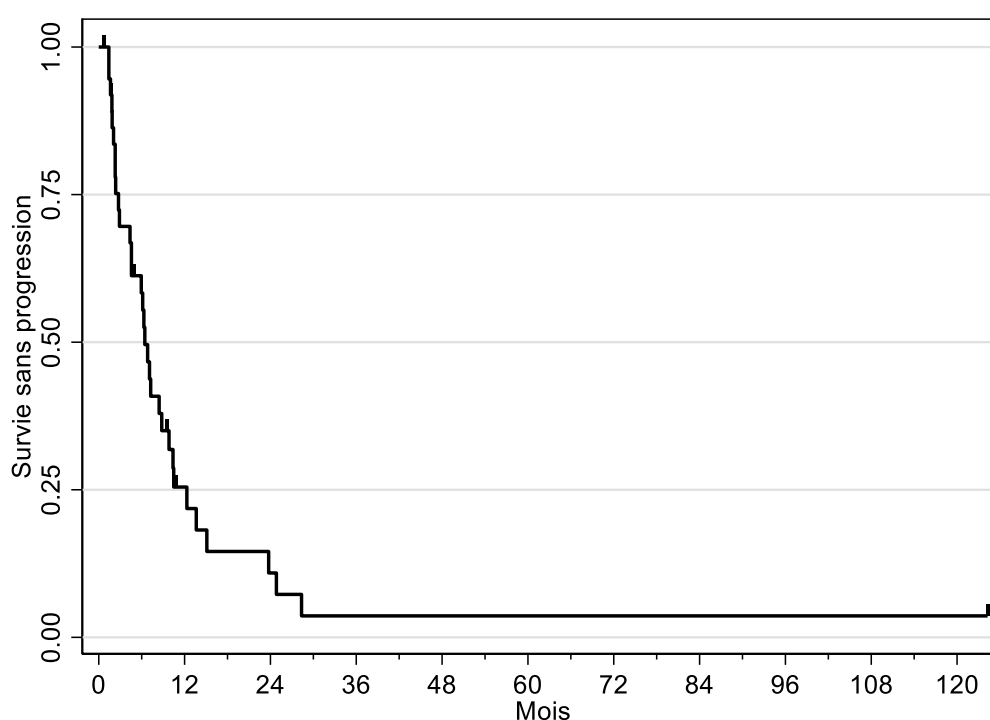


Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression

ii. Analyses univariables de la survie sans progression

Aucune variable n'était associée de façon significative au risque de progression dans notre cohorte de patients métastatiques. Il existait une tendance non significative ($p = 0,0534$) en défaveur des patients de 65 ans ou plus. Ces analyses sont présentées dans le Tableau 41.

Tableau 41. Analyses univariables pour la survie sans progression

Variable	HR	IC95	
Statut métastatique			$p = 0,7187$
Synchrone	1,00		
Métachrone	1,15	0,54 – 2,44	
Localisation anatomique			$p = 0,7965$
Proximale	1,00		
Distale	1,10	0,53 – 2,31	
Anatomopathologie			$p = 0,7711$
Adénocarcinome	1,00		
Carcinome épidermoïde	0,88	0,30 – 2,59	
Carcinome urothélial	1,20	0,44 – 3,26	
Sexe			$p = 0,9404$
Homme	1,00		
Femme	0,97	0,46 – 2,04	
Age au diagnostic métastatique			$p = 0,0534$
< 65 ans	1,00		
≥ 65 ans	2,05	0,97 – 4,33	
cT			$p = 0,9637$
T0, Tis, Ta, T1, T2	1,00		
T3, T4	1,02	0,48 – 2,17	
cN			$p = 0,2605$
N0	1,00		
N+	1,56	0,71 – 3,40	

Légende : IC95 = intervalle de confiance à 95% ; HR = hazard ratio

V. DISCUSSION

Les TMPU sont des tumeurs hétérogènes. Hétérogènes par la variété des types histologiques, du stade de la maladie au diagnostic et de la localisation de la tumeur dans l'urètre. Compte tenu de la faible incidence, aucun essai clinique n'a pu voir le jour et la quasi-totalité des données repose uniquement sur des analyses rétrospectives. En l'absence d'études avec un niveau de preuve suffisant, la prise en charge optimale n'est pas connue. Enfin, il n'existe à ce jour aucune cohorte de patients en France : la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces tumeurs dans les centres français n'est pas connue.

Cette première cohorte française, réalisée avec la collaboration de médecins du GETUG et de l'AFU, rapporte de nombreuses données sur le diagnostic, le traitement et la survie des patients atteints de TMPU. Soixante-et-onze patients ont pu être inclus grâce à la participation de 9 centres sur une période de 19 ans. Cet effectif modeste est expliqué par la faible incidence de cette pathologie. Cependant, en termes de nombre de patients, cette cohorte est similaire aux autres études rétrospectives (cf. Tableau 1). Si l'on exclut les séries américaines basées sur les registres, cette cohorte se place en cinquième position dans le monde et en seconde position en Europe. Quant aux caractéristiques démographiques, l'âge médian de 65 est proche de l'âge médian des autres séries rétrospectives (cf. Tableau 4). La prédominance des patients de sexe masculin est également retrouvée dans la plupart des autres études.

Ce travail ne visait pas à étudier de façon spécifique la question des facteurs de risques des TMPU, sa méthodologie ne le permettant pas. Dans la littérature médicale, plusieurs facteurs ont été évoqués comme augmentant le risque de survenue d'une TMPU. Néanmoins, ces observations s'appuient souvent sur un nombre très limité de patients. Par exemple, dans les recommandations 2020 de l'EAU [86], les infections urinaires à répétition faisaient partie de la liste des facteurs de risque de TMPU, mais le niveau de preuve est bas, puisque cela ne se basait que sur le cas d'une seule patiente [44]. Dans notre cohorte de patients, 42,3% des patients avaient un antécédent de tabagisme, ce qui est légèrement au-dessus par rapport au tabagisme de la population française en 2010 qui était de 29,1% selon l'INSEE [103]. Six patients (8,5%) avaient dans leur histoire une sténose urétrale. Peu de données existent sur la prévalence des sténoses urétrales, en particulier, il n'y a pas de données statistiques sur la population française. Elle est estimée à 0,6% des patients de sexe masculin aux Etats-Unis [104]. Enfin, les autres facteurs de risque potentiels avaient des fréquences plus faibles, par exemple 3 patients (4,2%) avaient un antécédent de radiothérapie externe, 4 patients (5,6%) un antécédent de cystite ou prostatite et 3 patients (4,2%) un antécédent de diverticule urétral. Il est donc difficile de conclure sur le rôle de ces différents facteurs de risque sur la survenue d'une TMPU.

Dans notre cohorte, le carcinome urothélial était le plus fréquent, avec 39,4% des patients, suivi du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome avec respectivement 33,8% et 14,1% des patients. Cette répartition, avec la prédominance du carcinome urothélial, est retrouvée dans plusieurs autres études rétrospectives (Cf. Tableau 5) et dans le projet européen RARECARE [46]. Cependant la proportion exacte des types histologiques est variable d'une série à une autre. Par exemple, dans la série de Son et al. basée sur le NCDB avec 2614 patients, le carcinome urothélial concernait 58% des patients, le carcinome épidermoïde 24% et l'adénocarcinome 12% des patients [8]. Notre travail retrouvait une différence selon le sexe : le carcinome urothélial était plus fréquent chez l'homme, et l'adénocarcinome plus fréquent chez la femme. Cela est également observé dans d'autres cohortes, notamment dans une analyse du NCDB portant sur 2137 patients [9], [18], [19].

Grâce à sa résolution spatiale, sa résolution en contraste et la possibilité d'acquisition dans les trois plans de l'espace, l'IRM est le meilleur examen pour évaluer les rapports de la tumeur avec les autres organes et définir le statut T du TNM. Sa réalisation est recommandée de façon systématique par l'AFU, l'EAU et le NCCN [85]–[87]. Dans cette cohorte, seulement 59,2% des patients ont bénéficié d'une IRM pelvienne. Ce chiffre est à mettre dans le contexte de l'étude : la période d'inclusion a débuté en 2000 alors que les premières recommandations de l'EAU datent de 2013. On pourrait également se poser la question de la disponibilité de l'IRM dans les années 2000. En ce qui concerne le bilan d'extension à distance, l'EAU recommande la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne de façon systématique, le NCCN recommande une radiographie thoracique chez tous les patients, et uniquement pour les patients avec des adénopathies inguinales, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne [86], [87]. Dans notre population, une TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez 74,6% des patients et une TDM thoracique chez 66,2% des patients. Une TEP a été faite pour 39,4% des patients et une scintigraphie osseuse chez 26,8% des patients. Il n'est pas possible de comparer ces données avec d'autres cohortes, puisqu'il n'existe, à notre connaissance, pas de données publiées sur le bilan d'extension loco-régional et à distance réalisé dans les TGPU. Ce travail suggère cependant que l'IRM pelvienne est insuffisamment utilisée. Enfin, l'extension tumorale initiale a probablement été sous-évaluée chez certains patients, puisque pour 18 patients considérés comme localisés, c'est-à-dire $\leq cT2$, $cN0$, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à un statut $\geq pT3$ pour 44,4% des patients. L'IRM est un examen clé pour la stadification tumorale. Sa généralisation dans le bilan initial est une importante piste d'amélioration dans la prise en charge des TGPU. L'IRM pourrait également jouer un rôle pour l'évaluation de la réponse après un traitement néoadjuvant et envisager une prise en charge conservatrice chez certains patients.

L'analyse cytologique des urines n'a été réalisée que chez seulement 6 (8,5%) patients. Ce nombre est probablement sous-estimé à cause de données manquantes, lié au caractère rétrospectif de l'étude.

Un peu plus de la moitié des patients (53,5%) avait au diagnostic une tumeur classée T3 (21,1%) ou T4 (32,4%). Une majorité des patients était N0 (63,4%) et M0 (84,5%). Lorsque l'on classe les patients par stade, 35,2% patients avaient une maladie localisée, 49,3% une maladie avancée et 15,5% une maladie métastatique. En comparant ces données avec les données d'autres analyses rétrospectives (Cf. Tableau 9) on remarque que notre cohorte comporte davantage de patients avec une maladie T3 ou T4 que dans les analyses du SEER ou du NCDB où les T3 et T4 réunis ne dépassaient pas les 22%. En revanche, notre cohorte est plus proche des cohortes non basées sur les registres, avec des maladies T3 et T4 allant de 23 à 70%. Cette prédominance de patients avec une maladie avancée dans notre étude est probablement due à un biais de sélection, cela sera rediscuté ultérieurement dans le paragraphe sur les limites de l'étude.

Pour ce qui est de la localisation de la tumeur, les tumeurs proximales étaient plus fréquentes que les tumeurs distales, avec 58% des patients contre 42% des patients respectivement. La localisation n'était pas disponible pour 2 patients. L'atteinte proximale était plus fréquente aussi bien chez l'homme (59,1%) que chez la femme (56%). Les données de la littérature étant très hétérogènes (Cf. Tableau 6), la comparaison avec d'autres séries rétrospectives est difficile. Pour certains auteurs, les maladies proximales seraient plus fréquemment diagnostiquées à des stades avancés [25]. Cela pourrait donc être une explication sur la plus grande prévalence des maladies proximales et avancées de notre cohorte.

L'association de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie à la chirurgie dans le cadre de traitements néoadjuvants ou adjuvants a pour objectif de diminuer les récurrences et donc d'augmenter la survie sans maladie. Sur les 60 patients non métastatiques au diagnostic, une proportion importante (65%) avait présenté une récurrence après le traitement initial. Parmi ces 60 patients, seulement 26 (43,3%) avaient bénéficié d'une approche multimodale, c'est-à-dire associant au moins 2 traitements. Le traitement multimodal a davantage concerné les patients avec une maladie avancée (57,1%) que les patients avec une maladie localisée (24%). Dans notre cohorte le recours à une prise en charge multimodale a donc été insuffisant, ce qui est également dans les cas dans d'autres cohortes. Une analyse du NCDB portant sur 1749 patients montre que moins de 16% ont bénéficié de l'approche multimodale [11]. Dans la cohorte de 106 patients du MD Anderson Cancer Center, tous les patients ont été traités par chirurgie et seulement 27% ont reçu un traitement complémentaire, radio-chimiothérapie, chimiothérapie ou radiothérapie [16]. Dans l'étude internationale de Gakis et al. sur les 124 patients non métastatiques au diagnostic, 39 (31%) ont reçu un traitement complémentaire [93]. Enfin, l'analyse univariée réalisée sur les patients de notre cohorte ne montre pas de bénéfice sur le risque de récurrence ($p = 0,5419$) ou de décès ($p = 0,3785$) d'un traitement multimodal comparé à un traitement unimodal. Cela pourrait être expliqué le manque de puissance statistique. Plusieurs études rétrospectives ont cependant montré un bénéfice sur la survie sans maladie et/ou la survie globale d'une approche multimodale [8], [14], [18], [27], [93], raison pour laquelle l'EAU et le NCCN

recommandent cette prise en charge pour les TMPU avancées [86], [87]. Pour terminer, soulignons que dans la cohorte de patients de Mano et al. de 165 patients traités entre 1956 et 2017, plus on avançait dans les années et plus les patients avaient bénéficié d'un traitement multimodal [14]. La mise en évidence du bénéfice de la prise en charge multimodale dans d'autres cancers, colon ou sein par exemple, a probablement été progressivement transposé aux TMPU.

Alors que 15% des patients avaient été traités par radiothérapie et 10% par résection transurétrale, la chirurgie fut le principal traitement pour 45 (75%) des 60 patients non métastatiques de cette cohorte. Le traitement chirurgical est également le plus fréquent dans d'autres séries, comme dans une analyse de la NCDB sur 2614 patients américains traités pour une TMPU non métastatique où il concernait 80% des patients [8]. Dans notre cohorte et dans la majorité des cas, l'ablation d'un organe pelvien a été nécessaire. En effet, chez les 24 hommes opérés, 41,7% avaient reçu une urétrectomie et cystoprostatectomie, 33,3% une pénectomie, tandis que chez les 21 femmes, le traitement avait été une pelvectomie antérieure dans 71,4% des cas. La réalisation d'une urétrectomie était moins fréquente, 8,3% chez les hommes et 23,8% chez les femmes. Le recours plus important à des résections extensives emportant les organes de voisinage est probablement lié à la plus grande proportion de patients avec une maladie avancée de cette cohorte. Enfin, la résection transurétrale ne concernait que 10% des patients de notre cohorte, alors que dans la série de Gakis et al., la résection transurétrale concernait 24,7% des patients [15] : l'explication est que les stades précoces (Ta, Tis et T1) accessibles à un traitement endoscopique, sont probablement sous-estimés dans ce projet probablement par un biais de sélection.

La variabilité des traitements reçus par les patients de notre cohorte montre bien que la prise en charge n'est pas standardisée et cela malgré une prise en charge en centres experts.

Quant aux récurrences, 65% des patients non métastatiques de notre cohorte avaient présenté un événement de récurrence. Cela est plus élevé que les 53,3% de la cohorte de Gakis. et al. et probablement en lien avec la proportion plus élevée de stades avancés de notre cohorte [15]. Les sites métastatiques les plus fréquemment impliqués étaient le poumon et les ganglions à distance. Cela a également été rapporté dans une autre série [14].

La survie globale médiane pour l'ensemble de la cohorte était estimée à 52,5 mois. Par rapport aux autres séries, cette valeur est très proche des 49 mois de l'analyse de Sui et al. portant sur 2137 patients de la NCDB américaine, en gardant en tête que les patients métastatiques n'étaient pas inclus [9]. Comme on peut le noter sur le Tableau 2, la survie globale médiane varie de 21 à 68 mois selon les auteurs, cela est probablement lié aux critères d'inclusion très différents d'une étude à l'autre. Ensuite, les taux de survie à trois ans et cinq ans étaient respectivement de 57,1% et 41,1% dans notre cohorte de 71 patients. Lorsque l'on compare avec d'autre séries (Cf. Tableau 3), le taux de survie à trois ans est proche des 54% de l'analyse de Son et al. réalisée sur 2614 patients de la

NCDB [8], mais cette valeur est en dessous des 80% de la série de Gakis et al. probablement parce les patients étaient diagnostiqués à des stades moins avancés. En effet, les patients $\geq T3$ ne représentaient que 23% de la cohorte dans la série de Gakis et al., alors que dans notre cohorte 53,5% des patients étaient $\geq T3$ [15]. Dans les analyses univariées, seul le statut métastatique était prédictif d'un risque augmenté de décès ($p < 0,0001$). On pouvait également noter une tendance ($p = 0,0647$) pour un risque accru de décès des patients avec une maladie avancée comparé aux patients avec une maladie localisée. L'absence de significativité des autres variables pourrait être liée au manque de puissance statistique de notre étude. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, plusieurs études avaient retrouvé comme facteur prédictif de décès le TNM, un grade histologique élevé, une localisation proximale de la tumeur, la présence de comorbidités, un âge élevé et une ethnie africaine. Enfin, la survie sans maladie médiane était estimée à 21,2 mois. Le statut N positif au diagnostic était prédictif de récurrence ($p = 0,0390$) en revanche l'atteinte proximale ou un statut T élevé n'étaient pas significativement associés au risque de récurrence contrairement aux données d'autres séries.

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective non comparative avec des données manquantes. Ensuite, il existe un biais de sélection puisque seuls des patients issus de CHU et CLCC ont été inclus. Par ailleurs, le choix des CHU et CLCC participants a été fait sur la base du volontariat des médecins du GETUG/AFU avec deux urologues et sept oncologues médicaux. Cette étude ne comporte pas de patients traités exclusivement dans les services d'urologies des centres hospitaliers généraux ou des cliniques. Il est possible que les stades les plus précoces (Ta, Tis, T1) soient plus fréquemment pris en charge dans ce type de centre ou service, sans recours à un centre universitaire. Les stades les plus avancés sont probablement sur-représentés dans cette étude. Enfin, la taille de la cohorte de 71 patients a limité la puissance des analyses statistiques.

Cette étude a plusieurs forces. Il s'agit de la première série française sur les TMPU. Elle rapporte de nombreuses informations sur le diagnostic, le traitement et la survie de ces patients. En termes de nombre de patients, cette série est la seconde à l'échelle européenne, après celle de Gakis et al. [15]. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude à décrire sur une cohorte de patients la fréquence de l'exposition à divers facteurs prédisposant au cancer (tabac, alcool, immunodépression etc.) et l'utilisation des examens d'imagerie dans le bilan d'extension. Enfin s'agit d'une étude contemporaine avec une période d'inclusion débutant en janvier 2000.

La prise en charge des TMPU est complexe : elle nécessite la mise en place d'une stratégie pour chaque patient avec l'intervention coordonnée de différents spécialistes. Cela ne peut être possible que par la discussion systématique de chaque dossier en RCP avant toute prise en charge. Diverses pistes peuvent être proposées pour améliorer la prise en charge des TMPU, notamment la création

d'un réseau national qui aurait différents rôles, avec notamment la mise en place d'une RCP nationale et une relecture anatomopathologique de chaque cas. Une étude prospective permettrait d'évaluer la prise en charge et d'étudier les caractéristiques biologiques de ces tumeurs. En effet, peu de données existent sur le microenvironnement et les altérations génomiques de ces tumeurs. En 2020 Jacob et al. ont présenté à l'ASCO GU une analyse génomique à partir des tumeurs de 126 patients métastatiques [105]. Les altérations génomiques de *PIK3CA* et de *PTEN* étaient les altérations génomiques potentiellement accessibles à une thérapie ciblée les plus fréquentes. Certains patients porteurs de carcinome urothélial et de carcinome épidermoïde étaient PD-L1 positif et présentaient une charge mutationnelle élevée. Ces biomarqueurs pourraient permettre aux patients de bénéficier de thérapies ciblées ou de l'immunothérapie dans le cadre d'essais cliniques.

VI. CONCLUSION

Les TMPU sont des tumeurs à la fois rares et hétérogènes dont la prise en charge n'est pas standardisée. Ce projet, réalisé en collaboration avec le GETUG et l'AFU, représente la première cohorte française sur les TMPU. Réalisée à partir des données de 71 patients issus de neuf centres, elle rapporte les modalités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Elle fournit par ailleurs les données de survie pour différents stades de la maladie. En termes de type histologique, elle est similaire à d'autres cohortes de la littérature, en revanche, les patients étaient diagnostiqués à des stades beaucoup plus avancés. Dans notre étude, environ la moitié des 60 patients non métastatiques au diagnostic avait bénéficié d'une approche multimodale, c'est-à-dire associant au moins deux traitements. Malgré cette prise en charge, les deux-tiers des patients ont récidivé. Le pronostic des patients métastatiques est sombre, avec une survie globale médiane estimée à 15,2 mois. La prise en charge des TMPU est complexe et la séquence thérapeutique optimale de la maladie avancée n'est pas connue. Seul des essais cliniques pourraient déterminer des standards de traitement, mais aucun d'entre eux n'a pu voir le jour à cause de difficultés prévisibles de recrutement de patients. Une prise en charge pluridisciplinaire reste indispensable et une coordination à l'échelle nationale pourrait aider à harmoniser les pratiques.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

13/4/2021

E. SERRANO

Pr. Jean Pierre DELORD
Coordonnateur DES Oncologie Médicale
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD
1 avenue Irène Joliot-Curie
IUCT-O
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10002903382 - Finess 31 078 2347
Tél. 05 31 15 51 01 - Fax 05 31 15 57 6

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] S. B. Stewart, R. A. Leder, et B. A. Inman, « Imaging tumors of the penis and urethra », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 37, n° 3, p. 353-367, août 2010, doi: 10.1016/j.ucl.2010.04.014.
- [2] Y. Smith, P. Hadway, S. Ahmed, M. J. Perry, C. M. Corbishley, et N. A. Watkin, « Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma », *BJU Int.*, vol. 100, n° 1, p. 82-87, juill. 2007, doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06901.x.
- [3] G. Gatta *et al.*, « Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 47, n° 17, p. 2493-2511, nov. 2011, doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008.
- [4] « About the SEER Program », *SEER*. <https://seer.cancer.gov/about/overview.html> (consulté le oct. 27, 2020).
- [5] K. Y. Bilimoria, A. K. Stewart, D. P. Winchester, et C. Y. Ko, « The National Cancer Data Base: A Powerful Initiative to Improve Cancer Care in the United States », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, n° 3, p. 683-690, mars 2008, doi: 10.1245/s10434-007-9747-3.
- [6] « About the National Cancer Database », *American College of Surgeons*. <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/about> (consulté le oct. 27, 2020).
- [7] M. P. Porter, « Improving our understanding of male urethral cancer », *Cancer*, vol. 117, n° 11, p. 2361-2363, 2011, doi: 10.1002/cncr.25783.
- [8] C. H. Son, S. L. Liauw, Y. Hasan, et A. A. Solanki, « Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 102, n° 2, p. 304-313, 01 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.007.
- [9] W. Sui, A. RoyChoudhury, S. Wenske, G. J. Decastro, J. M. McKiernan, et C. B. Anderson, « Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer », *Urology*, vol. 100, p. 180-186, févr. 2017, doi: 10.1016/j.urology.2016.09.042.
- [10] F. Rabbani, « Prognostic factors in male urethral cancer », *Cancer*, vol. 117, n° 11, p. 2426-2434, 2011, doi: 10.1002/cncr.25787.
- [11] D. B. Cahn *et al.*, « Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis », *Urol. Oncol.*, vol. 35, n° 12, p. 670.e15-670.e21, 2017, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.026.
- [12] M. A. Swartz, M. P. Porter, D. W. Lin, et N. S. Weiss, « Incidence of primary urethral carcinoma in the United States », *Urology*, vol. 68, n° 6, p. 1164-1168, déc. 2006, doi: 10.1016/j.urology.2006.08.1057.
- [13] R. P. Wertz *et al.*, « The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma », *Urol. Oncol.*, vol. 36, n° 12, p. 526.e1-526.e6, 2018, doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.014.
- [14] R. Mano *et al.*, « Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes », *BJU Int.*, vol. 126, n° 3, p. 359-366, sept. 2020, doi: 10.1111/bju.15095.
- [15] G. Gakis *et al.*, « Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma », *World J. Urol.*, vol. 34, n° 1, p. 97-103, janv. 2016, doi: 10.1007/s00345-015-1583-7.
- [16] M. Zhang *et al.*, « Carcinoma of the urethra », *Hum. Pathol.*, vol. 72, p. 35-44, 2018, doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.006.
- [17] A. S. Garden, G. K. Zagars, et L. Delclos, « Primary carcinoma of the female urethra results of radiation therapy », *Cancer*, vol. 71, n° 10, p. 3102-3108, 1993, doi: 10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3102::AID-CNCR2820711034>3.0.CO;2-2.

- [18] Dalbagni, Zhang, Lacombe, et Herr, « Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy », *Br. J. Urol.*, vol. 82, n° 6, p. 835-841, déc. 1998, doi: 10.1046/j.1464-410X.1998.00878.x.
- [19] A. K. Touijer et G. Dalbagni, « Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma », *Urology*, vol. 63, n° 1, p. 33-35, janv. 2004, doi: 10.1016/j.urology.2003.08.007.
- [20] G. Dalbagni, Z.-F. Zhang, L. Lacombe, et H. W. Herr, « Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome », *Urology*, vol. 53, n° 6, p. 1126-1132, juin 1999, doi: 10.1016/S0090-4295(98)00659-1.
- [21] F. Dayyani, C. A. Pettaway, A. M. Kamat, M. F. Munsell, K. Sircar, et L. C. Pagliaro, « Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists », *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 31, n° 7, p. 1171-1177, oct. 2013, doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.011.
- [22] P. W. Grigsby, « Carcinoma of the urethra in women », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 41, n° 3, p. 535-541, juin 1998, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00773-6.
- [23] Y. B. Thyaviahally, H. B. Tongaonkar, S. K. Srivastava, U. Mahantshetty, P. Kumar, et S. G. Raibhattanavar, « Clinical outcome of 36 male patients with primary urethral carcinoma: a single center experience », *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 13, n° 6, p. 716-720, juin 2006, doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01392.x.
- [24] T. Y. Eng, T. W. Chen, A. J. Patel, J. N. Vincent, et C. S. Ha, « Treatment and Outcomes of Primary Urethra Cancer », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 41, n° 9, p. 905-908, 2018, doi: 10.1097/COC.0000000000000391.
- [25] E. L. Gheiler, M. V. Tefilli, R. Tiguert, J. G. de Oliveira, J. E. Pontes, et D. P. Wood, « Management of primary urethral cancer », *Urology*, vol. 52, n° 3, p. 487-493, sept. 1998, doi: 10.1016/S0090-4295(98)00199-X.
- [26] M. Kang, C. W. Jeong, C. Kwak, H. H. Kim, et J. H. Ku, « Survival Outcomes and Predictive Factors for Female Urethral Cancer: Long-term Experience with Korean Patients », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 30, n° 8, p. 1143-1149, août 2015, doi: 10.3346/jkms.2015.30.8.1143.
- [27] T. Y. Eng, M. Naguib, T. Galang, et C. D. Fuller, « Retrospective study of the treatment of urethral cancer », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 6, p. 558-562, déc. 2003, doi: 10.1097/01.coc.0000037764.72722.07.
- [28] C. E. Champ *et al.*, « Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis », *Urology*, vol. 80, n° 2, p. 374-381, août 2012, doi: 10.1016/j.urology.2012.02.058.
- [29] M. R. Cupp, R. S. Malek, J. R. Goellner, M. J. Espy, et T. F. Smith, « Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra », *Urology*, vol. 48, n° 4, p. 551-555, oct. 1996, doi: 10.1016/S0090-4295(96)00246-4.
- [30] J. S. Wiener, E. T. Liu, et P. J. Walther, « Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra », *Cancer Res.*, vol. 52, n° 18, p. 5018-5023, sept. 1992.
- [31] S. Agrawal *et al.*, « Secondary Urethral Malignancies Following Prostate Brachytherapy », *Urology*, vol. 110, p. 172-176, déc. 2017, doi: 10.1016/j.urology.2017.08.036.
- [32] H. Mohan, A. Bal, R. P. S. Punia, et A. S. Bawa, « Squamous cell carcinoma of the prostate », *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 10, n° 2, p. 114-116, févr. 2003, doi: 10.1046/j.1442-2042.2003.00580.x.
- [33] V. Colapinto et D. H. Evans, « Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture », *J. Urol.*, vol. 118, n° 4, p. 581-584, oct. 1977, doi: 10.1016/s0022-5347(17)58111-2.

- [34] N. K. Mohanty, B. B. Jolly, S. Saxena, et L. Dawson, « Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy », *Urol. Int.*, vol. 55, n° 2, p. 118-119, 1995, doi: 10.1159/000282765.
- [35] G. Williams et M. H. Ashken, « Urethral carcinoma following urethroplasty. », *J. R. Soc. Med.*, vol. 73, n° 5, p. 370-371, mai 1980.
- [36] N. F. Kirkman, « Urethral carcinoma following urethroplasty », *Br. J. Surg.*, vol. 48, p. 508-511, mars 1961, doi: 10.1002/bjs.18004821107.
- [37] W. Van de Voorde, B. Meertens, L. Baert, et J. Lauweryns, « Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty », *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 20, n° 4, p. 478-483, août 1994.
- [38] R. Allen et R. P. Nelson, « Primary urethral malignancy: review of 22 cases », *South. Med. J.*, vol. 71, n° 5, p. 547-550, mai 1978, doi: 10.1097/00007611-197805000-00020.
- [39] V. Patanaphan, T. Prempre, W. Sewchand, M. Abdul Hafiz, et J. Jaiwatana, « Adenocarcinoma arising in female urethral diverticulum », *Urology*, vol. 22, n° 3, p. 259-264, sept. 1983, doi: 10.1016/S0090-4295(83)80009-0.
- [40] M. Clayton, P. Siarmi, et P. Guinan, « Urethral diverticular carcinoma », *Cancer*, vol. 70, n° 3, p. 665-670, 1992, doi: 10.1002/1097-0142(19920801)70:3<665::AID-CNCR2820700321>3.0.CO;2-H.
- [41] Thomas Anil A., Rackley Raymond R., Lee Una, Goldman Howard B., Vasavada Sandip P., et Hansel Donna E., « Urethral Diverticula in 90 Female Patients: A Study With Emphasis on Neoplastic Alterations », *J. Urol.*, vol. 180, n° 6, p. 2463-2467, déc. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.08.040.
- [42] M. O. Gonzalez, M. L. Harrison, et M. A. Boileau, « Carcinoma in diverticulum of female urethra », *Urology*, vol. 26, n° 4, p. 328-332, oct. 1985, doi: 10.1016/0090-4295(85)90177-3.
- [43] S. Marshall et K. Hirsch, « Carcinoma within urethral diverticula », *Urology*, vol. 10, n° 2, p. 161-163, août 1977, doi: 10.1016/0090-4295(77)90020-6.
- [44] B. Libby, D. Chao, et B. F. Schneider, « Non-surgical treatment of primary female urethral cancer », *Rare Tumors*, vol. 2, n° 3, p. e55, sept. 2010, doi: 10.4081/rt.2010.e55.
- [45] H. Guo, X. Peng, C. Jin, L. Wang, F. Chen, et Y. Sa, « Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center », *Am. J. Mens Health*, vol. 12, n° 5, p. 1692-1699, sept. 2018, doi: 10.1177/1557988318782095.
- [46] O. Visser *et al.*, « Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, n° 4, p. 456-464, mars 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.031.
- [47] J. A. Hettiarachchi, G. B. Johnson, E. Panageas, S. Drinis, S. Konno, et A. K. Das, « Malignant priapism associated with metastatic urethral carcinoma », *Urol. Int.*, vol. 66, n° 2, p. 114-116, 2001, doi: 10.1159/000056584.
- [48] D. Neilson, J. B. Grant, et C. E. Smith, « Squamous intra-epithelial neoplasia presenting as a urethral caruncle », *Br. J. Urol.*, vol. 64, n° 2, p. 200-201, août 1989, doi: 10.1111/j.1464-410x.1989.tb05993.x.
- [49] E. Cimentepe, O. Bayrak, A. Unsal, A. Koç, O. Ataoğlu, et M. D. Balbay, « Urethral adenocarcinoma mimicking urethral caruncle », *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, vol. 17, n° 1, p. 96-98, janv. 2006, doi: 10.1007/s00192-005-1312-7.
- [50] R. A. Khatib, A. M. Khalil, A. N. Tawil, A. I. Shamseddine, H. G. Kaspar, et F. J. Suidan, « Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a urethral caruncle », *Gynecol. Oncol.*, vol. 50, n° 3, p. 389-393, sept. 1993, doi: 10.1006/gyno.1993.1232.

- [51] M. M. Melicow, R. Lattes, et C. Pierre-Louis, « Lymphoma of the female urethra masquerading as a caruncle », *J. Urol.*, vol. 108, n° 5, p. 748-749, nov. 1972, doi: 10.1016/s0022-5347(17)60857-7.
- [52] J. H. Shanks *et al.*, « Dataset for reporting of carcinoma of the urethra (in urethrectomy specimens): recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) », *Histopathology*, vol. 75, n° 4, p. 453-467, 2019, doi: 10.1111/his.13877.
- [53] P. A. Humphrey, H. Moch, A. L. Cubilla, T. M. Ulbright, et V. E. Reuter, « The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours », *Eur. Urol.*, vol. 70, n° 1, p. 106-119, juill. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- [54] L. O. Reis, A. Billis, F. T. Ferreira, L. Y. Ikari, R. F. Stellini, et U. Ferreira, « Female urethral carcinoma: evidences to origin from Skene's glands », *Urol. Oncol.*, vol. 29, n° 2, p. 218-223, avr. 2011, doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.019.
- [55] M. K. Dodson, W. A. Cliby, G. L. Keeney, M. F. Peterson, et K. C. Podratz, « Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen », *Gynecol. Oncol.*, vol. 55, n° 2, p. 304-307, nov. 1994, doi: 10.1006/gyno.1994.1294.
- [56] M. Zaviacic, J. Sidlo, et M. Borovský, « Prostate specific antigen and prostate specific acid phosphatase in adenocarcinoma of Skene's paraurethral glands and ducts », *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, vol. 423, n° 6, p. 503-505, 1993, doi: 10.1007/BF01606542.
- [57] S. Ebisuno, M. Miyai, et T. Nagareda, « Clear cell adenocarcinoma of the female urethra showing positive staining with antibodies to prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase », *Urology*, vol. 45, n° 4, p. 682-685, avr. 1995, doi: 10.1016/S0090-4295(99)80066-1.
- [58] A. Maghsoudi, A. Lochhead, E. Dally, E. Starra, et K. Lynnhtun, « PSA-positive urethral adenocarcinoma of female genital tract », *Pathology (Phila.)*, vol. 51, n° 4, p. 445-448, juin 2019, doi: 10.1016/j.pathol.2019.01.011.
- [59] S. Tsutsumi *et al.*, « Skene duct adenocarcinoma in a patient with an elevated serum prostate-specific antigen level: a case report », *J. Med. Case Reports*, vol. 12, n° 1, p. 32, févr. 2018, doi: 10.1186/s13256-017-1558-y.
- [60] H. Svanholm, O. P. Andersen, et H. Røhl, « Tumour of female paraurethral duct. Immunohistochemical similarity with prostatic carcinoma », *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, vol. 411, n° 4, p. 395-398, 1987, doi: 10.1007/BF00713386.
- [61] T. P. Korytko, G. J. Lowe, R. E. Jimenez, K. S. Pohar, et D. D. Martin, « Prostate-specific antigen response after definitive radiotherapy for Skene's gland adenocarcinoma resembling prostate adenocarcinoma », *Urol. Oncol.*, vol. 30, n° 5, p. 602-606, sept. 2012, doi: 10.1016/j.urolonc.2010.06.015.
- [62] K. P. Tran et J. I. Epstein, « Mucinous adenocarcinoma of urinary bladder type arising from the prostatic urethra. Distinction from mucinous adenocarcinoma of the prostate », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 20, n° 11, p. 1346-1350, nov. 1996, doi: 10.1097/00000478-199611000-00005.
- [63] E. M. Sebesta, H. S. Mirheydar, J. K. Parsons, J. Wang-Rodriguez, et A. K. Kader, « Primary mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of the prostatic urethra diagnosed on TURP: a case report and review of literature », *BMC Urol.*, vol. 14, p. 39, mai 2014, doi: 10.1186/1471-2490-14-39.
- [64] A. H. Bryce *et al.*, « Comprehensive Genomic Analysis of Metastatic Mucinous Urethral Adenocarcinoma Guides Precision Oncology Treatment: Targetable EGFR Amplification Leading to Successful Treatment With Erlotinib », *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 15, n° 4, p. e727-e734, août 2017, doi: 10.1016/j.clgc.2016.11.001.

- [65] A. Baldi *et al.*, « Colonic type adenocarcinoma of male urethra », *Vivo Athens Greece*, vol. 14, n° 4, p. 487-492, août 2000.
- [66] S. E. Harari, L. Cheng, et A. O. Osunkoya, « Primary mucinous adenocarcinoma of the female urethra: a contemporary clinicopathologic analysis », *Hum. Pathol.*, vol. 47, n° 1, p. 132-137, janv. 2016, doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.014.
- [67] N. Daher, J. Gonzales, R. Gautier, et J. Bara, « Evidence of mucin M1 antigens in seminal plasma and normal cells of human prostatic urethra in relation to embryonic development and tumors », *The Prostate*, vol. 16, n° 1, p. 57-69, 1990, doi: 10.1002/pros.2990160107.
- [68] Pow-sang Julio M., Klimberg Ira W., Hackett Raymond L., et Wajsman Zev, « Primary Malignant Melanoma of the Male Urethra », *J. Urol.*, vol. 139, n° 6, p. 1304-1306, juin 1988, doi: 10.1016/S0022-5347(17)42902-8.
- [69] F. Seseke, G. Zöller, et E. Kunze, « Clear cell adenocarcinoma of the male urethra in association with so-called nephrogenic metaplasia », *Urol. Int.*, vol. 67, n° 1, p. 104-108, 2001, doi: 10.1159/000050960.
- [70] Y. M. Xu, R. X. Cai, P. Wu, et N. T. Jin, « Urethral carcinosarcoma following total cystectomy for bladder carcinoma », *Urol. Int.*, vol. 50, n° 2, p. 104-107, 1993, doi: 10.1159/000282463.
- [71] J. Stein *et al.*, « Primary Urethral Plasmacytoma Treated with High-Dose-Rate Brachytherapy: A Case Report », *Urol. Int.*, vol. 97, n° 3, p. 369-372, 2016, doi: 10.1159/000445298.
- [72] S. R. Alcorn, C. D. Gocke, C. A. Woodard, et P. T. Tran, « Solitary plasmacytoma of the penile urethra treated with primary radiotherapy », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 28, p. e95-97, oct. 2014, doi: 10.1200/JCO.2012.48.4246.
- [73] O. Gokce, O. Acar, M. Tunc, I. Kilicaslan, T. Esen, et F. Ozcan, « Primary urethral plasmacytoma: a case report and literature review », *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 24, n° 5, p. 274-277, mai 2008, doi: 10.1016/S1607-551X(08)70153-0.
- [74] N. Lemos, C. R. Melo, I. C. Soares, R. R. Lemos, et F. R. Lemos, « Plasmacytoma of the urethra treated by excisional biopsy », *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 34, n° 1, p. 75-76, févr. 2000, doi: 10.1080/003655900750016959.
- [75] R. M. Mordkin, D. G. Skinner, et A. M. Levine, « Long-term disease-free survival after plasmacytoma of the urethra: a case report and review of the literature », *Urology*, vol. 48, n° 1, p. 149-150, juill. 1996, doi: 10.1016/s0090-4295(96)00102-1.
- [76] J. A. Mark, V. M. Pais, et F. K. Chong, « Plasmacytoma of the urethra treated with transurethral resection and radiotherapy », *J. Urol.*, vol. 143, n° 5, p. 1010-1011, mai 1990, doi: 10.1016/s0022-5347(17)40171-6.
- [77] J. A. Witjes, J. D. De Vries, H. E. Schaafsma, M. J. Bogman, J. O. Barentsz, et R. L. Corten, « Extramedullary plasmacytoma of the urethra: a case report », *J. Urol.*, vol. 145, n° 4, p. 826-828, avr. 1991, doi: 10.1016/s0022-5347(17)38464-1.
- [78] U. Kraus-Tiefenbacher *et al.*, « Plasmocytoma of the urethra », *Onkologie*, vol. 27, n° 2, p. 166-168, avr. 2004, doi: 10.1159/000076907.
- [79] N. Raison, U. McGovern, J. Hines, et D. Volanis, « Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the urethra », *BMJ Case Rep.*, vol. 12, n° 3, mars 2019, doi: 10.1136/bcr-2018-227948.
- [80] K. Sisler, A. Knutson, et M. McLennan, « Primary Small Cell Neuroendocrine Tumor Within a Urethral Diverticulum », *Obstet. Gynecol.*, vol. 133, n° 2, p. 308-311, 2019, doi: 10.1097/AOG.0000000000003054.
- [81] M. Fisher, H. Hricak, C. Reinhold, E. Proctor, et R. Williams, « Female urethral carcinoma: MRI staging », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 144, n° 3, p. 603-604, mars 1985, doi: 10.2214/ajr.144.3.603.

- [82] M. Itani *et al.*, « MRI of female urethra and periurethral pathologies », *Int. Urogynecology J.*, vol. 27, n° 2, p. 195-204, févr. 2016, doi: 10.1007/s00192-015-2790-x.
- [83] S. Gourtsoyianni, T. Hudolin, E. Sala, D. Goldman, B. H. Bochner, et H. Hricak, « MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration », *Clin. Radiol.*, vol. 66, n° 11, p. 1072-1078, nov. 2011, doi: 10.1016/j.crad.2011.07.039.
- [84] H. Ørjasæter, S. D. Fosså, S. A. Schjølseth, et K. Fjæstad, « Carcinoembryonic antigen (CEA) in plasma of patients with carcinoma of the bladder/urethra », *Cancer*, vol. 42, n° 1, p. 287-295, 1978, doi: 10.1002/1097-0142(197807)42:1<287::AID-CNCR2820420143>3.0.CO;2-L.
- [85] C. Avancès, A. Lesourd, F. Michel, et N. Mottet, « Tumeurs primitives de l'urètre. Épidémiologie, diagnostic et anatomopathologie. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 19, n° 3, p. 165-169, mars 2009, doi: 10.1016/j.purol.2008.12.004.
- [86] G. Gakis *et al.*, « European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update », *Eur. Urol. Oncol.*, vol. 3, n° 4, p. 424-432, août 2020, doi: 10.1016/j.euo.2020.06.003.
- [87] T. W. Flaig *et al.*, « Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 18, n° 3, p. 329-354, mars 2020, doi: 10.6004/jnccn.2020.0011.
- [88] R. J. Karnes, R. H. Breau, et D. J. Lightner, « Surgery for urethral cancer », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 37, n° 3, p. 445-457, août 2010, doi: 10.1016/j.ucl.2010.04.011.
- [89] R. M. Genta et M. A. Rosen, « Transitional cell carcinoma of fossa navicularis in a man with three other synchronous malignancies », *Urology*, vol. 43, n° 2, p. 251-254, févr. 1994, doi: 10.1016/0090-4295(94)90057-4.
- [90] M. B. Amin *et al.*, Éd., *AJCC Cancer Staging Manual*, 8^e éd. Springer International Publishing, 2017.
- [91] « TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition | Wiley », *Wiley.com*. <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+7th+Edition-p-9781444358964> (consulté le nov. 23, 2019).
- [92] G. D, Y. O, B. Sd, S. P, et D. G, « Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome », *The Journal of urology*, nov. 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532771/> (consulté le janv. 12, 2021).
- [93] G. Gakis *et al.*, « Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 8, p. 1754-1759, août 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv230.
- [94] L. S. Baskin et C. Turzan, « Carcinoma of male urethra: management of locally advanced disease with combined chemotherapy, radiotherapy, and penile-preserving surgery », *Urology*, vol. 39, n° 1, p. 21-25, janv. 1992, doi: 10.1016/0090-4295(92)90035-u.
- [95] R. A. Oberfield, L. N. Zinman, M. Leibenhaut, L. Girshovich, et M. L. Silverman, « Management of invasive squamous cell carcinoma of the bulbomembranous male urethra with co-ordinated chemo-radiotherapy and genital preservation », *Br. J. Urol.*, vol. 78, n° 4, p. 573-578, oct. 1996, doi: 10.1046/j.1464-410x.1996.17014.x.
- [96] B. Micaily, M. F. Dzeda, C. T. Miyamoto, et L. W. Brady, « Brachytherapy for cancer of the female urethra », *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 13, n° 3, p. 208-214, juin 1997, doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199705/06)13:3<208::aid-ssu9>3.0.co;2-b.

- [97] T. Prempre, M. J. Wizenberg, et R. M. Scott, « Radiation treatment of primary carcinoma of the female urethra », *Cancer*, vol. 42, n° 3, p. 1177-1184, sept. 1978, doi: 10.1002/1097-0142(197809)42:3<1177::aid-cncr2820420322>3.0.co;2-o.
- [98] A. Martinez, P. Herstein, et J. Portnuff, « Interstitial therapy of perineal and gynecological malignancies », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 9, n° 3, p. 409-416, mars 1983, doi: 10.1016/0360-3016(83)90306-1.
- [99] G. Gakis *et al.*, « The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma », *Urol. Oncol.*, vol. 36, n° 1, p. 10.e7-10.e14, 2018, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.09.012.
- [100] P. Mendiratta, B. I. Rini, et R. D. Tendulkar, « Organ Preservation for Recurrent Urethral Adenocarcinoma With Concurrent Chemotherapy and Radiation », *Urology*, vol. 113, p. e1-e2, mars 2018, doi: 10.1016/j.urology.2017.11.033.
- [101] J. W. Derksen, O. Visser, G. B. de la Rivière, E. J. Meuleman, E. A. Heldeweg, et B. W. Lagerveld, « Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival », *World J. Urol.*, vol. 31, n° 1, p. 147-153, févr. 2013, doi: 10.1007/s00345-012-0882-5.
- [102] R. W. Hillyard, L. Ladaga, et P. F. Schellhammer, « Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder Associated with Mucosal Involvement of the Prostatic Urethra: Results of Treatment with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin », *J. Urol.*, vol. 139, n° 2, p. 290-293, févr. 1988, doi: 10.1016/S0022-5347(17)42389-5.
- [103] « Tabac - Alcool - Toxicomanie – Tableaux de l'Économie Française | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1372634?sommaire=1372680> (consulté le févr. 28, 2021).
- [104] R. A. Santucci, G. F. Joyce, et M. Wise, « Male urethral stricture disease », *J. Urol.*, vol. 177, n° 5, p. 1667-1674, mai 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.01.041.
- [105] J. Jacob *et al.*, « Comprehensive genomic profiling (CGP) of histologic subtypes of urethral carcinomas (UrthCa). », *J. Clin. Oncol.*, vol. 38, n° 6_suppl, p. 426-426, févr. 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.426.

ANNEXES

Annexe 1. Recommandations de l'ICCR

Eléments devant apparaître sur les comptes rendus anatomopathologiques après urétrectomie :

Obligatoires	Recommandés
1 – Type de résection	1 – Informations cliniques
2 – Autres pièces reçues	2 – Foyers tumoraux
3 – Plus grande dimension tumorale	3 – Autres dimensions tumorales
4 – Site macroscopique de la tumeur	4 – Identification du bloc
5 – Extension macroscopique de la tumeur	5 – Lésions épithéliales associées
6 – Type histologique et un éventuel variant	6 – Pour les ganglions positifs, extension extra-ganglionnaire
7 – Carcinome non invasif	7 – Présence d'autre types histologiques
8 – Grade histologique	8 – Etudes complémentaires
9 – Extension microscopique de la tumeur	
10 – Présences d'embolies vasculaires	
11 – Qualité de la résection	
12 – Statut ganglionnaire	
13 – Confirmation histologique de métastases à distance	
14 – Stade pathologique (AJCC TNM 8 ^{ème} édition)	

Annexe 2. Classification OMS des tumeurs du tractus urothélial

WHO classification of tumours of the urothelial tract

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

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

Annexe 3. Lettre d'information aux patients

LOGO_CENTRE



ADRESSE_PATIENT

NOTE D'INFORMATION PATIENT

Etude « Tumeurs malignes primitives de l'urètre en France : étude rétrospective multicentrique »

Cher **NOM_PATIENT**,

Dans le cadre de votre prise en charge à **NOM_DU_CENTRE**, des données personnelles et médicales vous concernant ont été recueillies afin de constituer votre dossier médical. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données personnelles vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au délégué à la protection des données (DPO) de **NOM_CENTRE** (voir coordonnées plus loin).

En tant qu'établissement de santé, **NOM_CENTRE** participe à des enseignements et recherches scientifiques afin d'améliorer les connaissances et pratiques médicales. **NOM_CENTRE** est à l'initiative, sous la responsabilité du Docteur Damien POUESSEL (département d'Oncologie Médicale – IUCT-Oncopole – 1 avenue Irène Joliot Curie 31059 Toulouse), avec la participation du Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales (GETUG) et l'Association Française d'Urologie (AFU) d'une étude nationale dont l'objectif principal est :

« Décrire chez les patients atteints d'une tumeur maligne primitive de l'urètre, les caractéristiques cliniques, oncologiques et thérapeutiques »

Il s'agit d'une étude observationnelle, c'est-à-dire qu'elle va permettre le recueil de différentes informations concernant votre maladie et votre traitement dans le but d'améliorer nos connaissances scientifiques sur ce cancer. La participation à cette étude ne modifiera pas votre prise en charge.

Par conséquent, un accès à votre dossier médical sera nécessaire, afin d'y extraire, de manière confidentielle et pseudo-anonyme (par l'attribution d'un code et des initiales) les données médicales strictement nécessaires à la réalisation des objectifs de l'étude.

Les résultats feront l'objet d'un travail de thèse de médecine et pourront être présentés à l'occasion de réunions ou de congrès et éventuellement dans une publication scientifique. Votre identité ne sera bien sûr jamais révélée au cours de ces présentations.

Votre participation est complètement facultative et vous disposez du droit de vous y opposer. A l'issue d'un délai d'un mois suivant la réception de ce courrier, sans nouvelles de votre part, les données seront exploitées dans le cadre de la recherche.

La Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés dans sa version modifiée et consolidée au 25 juin 2018 (loi n° 2018-493 du 20 juin 2018), intégrant le Règlement UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des données personnelles - RGPD (applicable à compter du 25 mai 2018) impose de nouvelles contraintes pour les entreprises responsables de traitements de données, consolide et crée de nouveaux droits à votre bénéfice. Vous pouvez en effet accéder aux données vous concernant ou demander leur effacement pour les données à caractère personnel vous concernant (droit qui s'exerce dans les conditions et limites définies à l'article 17 du RGPD). Vous disposez également d'un droit d'opposition, d'un droit de rectification et d'un droit à la limitation du traitement de vos données. Le droit de portabilité vous permet de récupérer les données que vous avez-vous-même fournies à l'établissement.

Pour exercer les droits exposés ci-dessous ou pour toute question sur le traitement de vos données dans cette étude, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données (DPO) par voie électronique :

dpo-ICR@iuct-oncopole.fr.

Si malgré l'engagement de l'Institut Claudius Regaud à respecter vos droits et à protéger les données vous concernant, vous restez insatisfait, il vous est possible d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

(<https://www.cnil.fr/fr/notifier-une-violation-de-donnees-personnelles>).

Vous trouverez ci-après les caractéristiques du traitement informatique envisagé à votre rencontre dans le cadre de cette étude :

La base légale de ce traitement informatique est l'intérêt légitime (cf. article 6.1.f) du Règlement européen sur la protection des données (Règlement UE n° 2016/679 relatif à la protection des données personnelles –RGPD).

- Identité du responsable de traitement : INSTITUT CLAUDIUS REGAUD, IUCT-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot Curie – 31059 Toulouse cedex 09

- Finalité du traitement :

« Tumeurs malignes primitives de l'urètre en France : étude rétrospective multicentrique - décrire chez les patients atteints d'une tumeur maligne primitive de l'urètre, les caractéristiques cliniques, oncologiques et thérapeutiques »

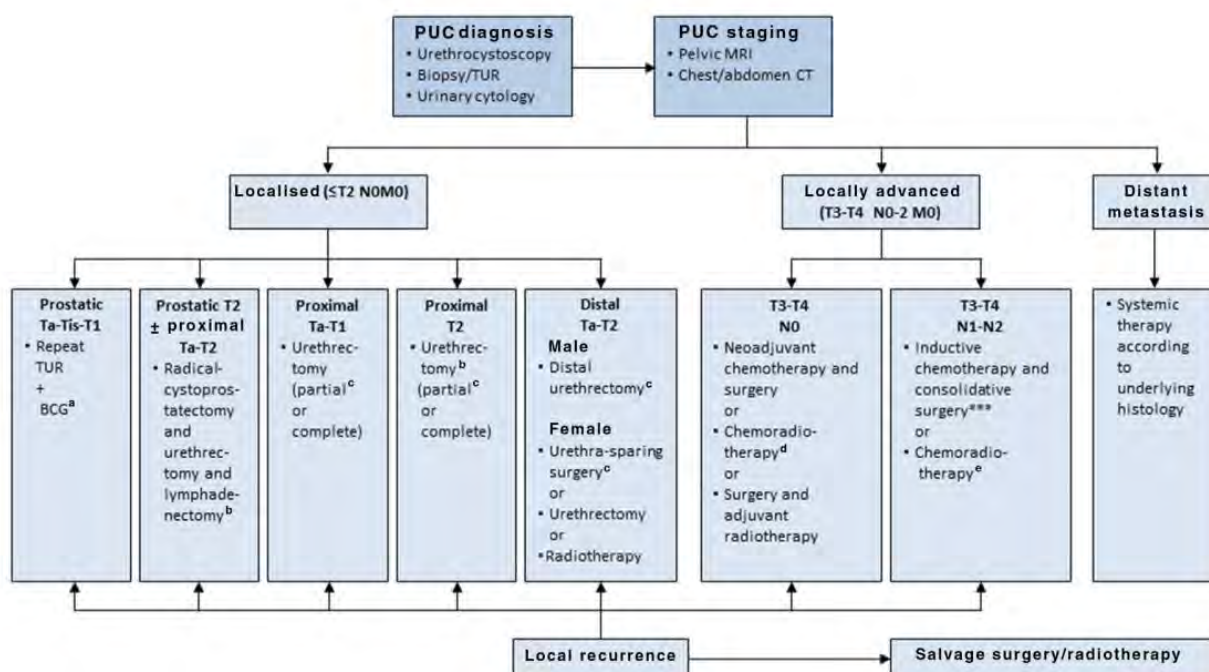
- Données concernées : patient (mois et année de naissance, sexe, comorbidités, facteurs de risque, origine ethnique), maladie (date de diagnostic, examens biologiques, cytologiques, anatomopathologiques réalisés ainsi que les résultats, stade de la maladie), traitement (type et date des traitements, description des traitements) et suivi (date de récurrence ou de progression).

- Destinataires des données : INSTITUT CLAUDIUS REGAUD.

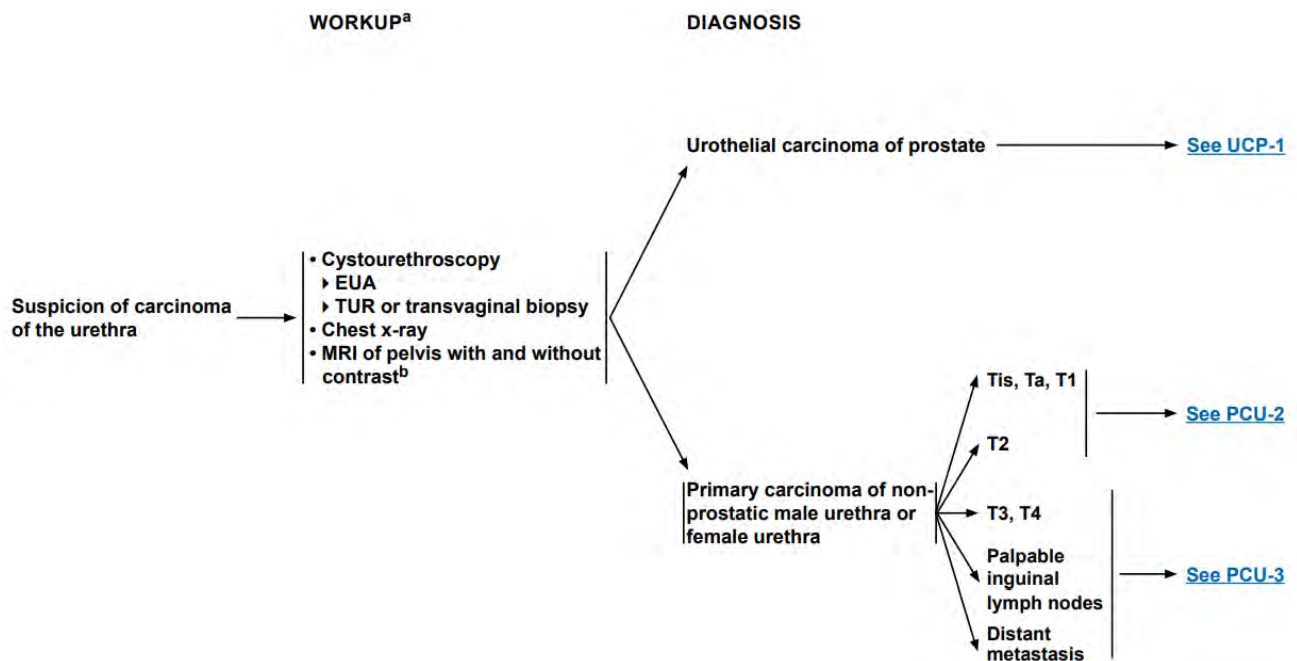
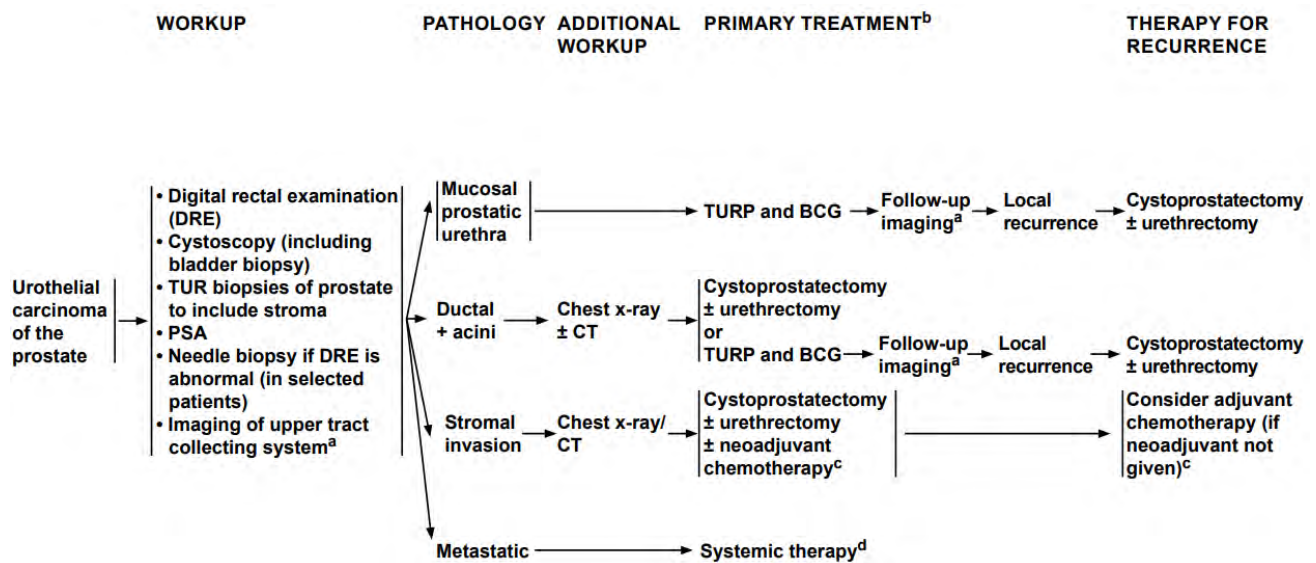
Seuls les professionnels de santé habilités dans le cadre de cette étude pourront avoir accès aux données, sous la responsabilité du Docteur Damien POUESSEL (département d'Oncologie Médicale – IUCT-Oncopole – 1 avenue Irène Joliot Curie 31059 Toulouse).

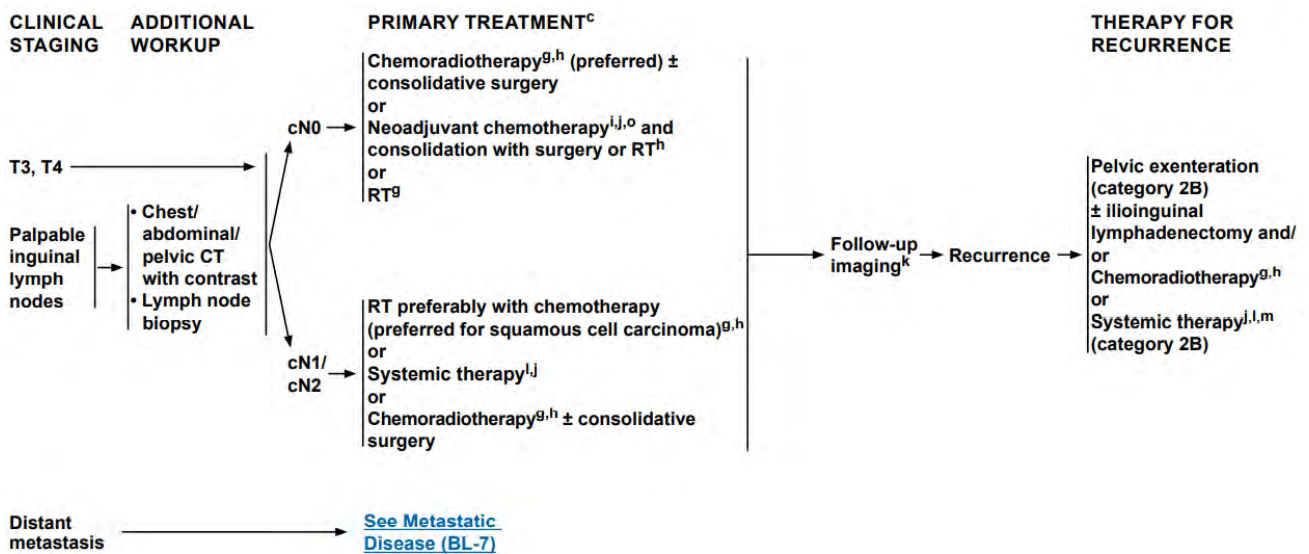
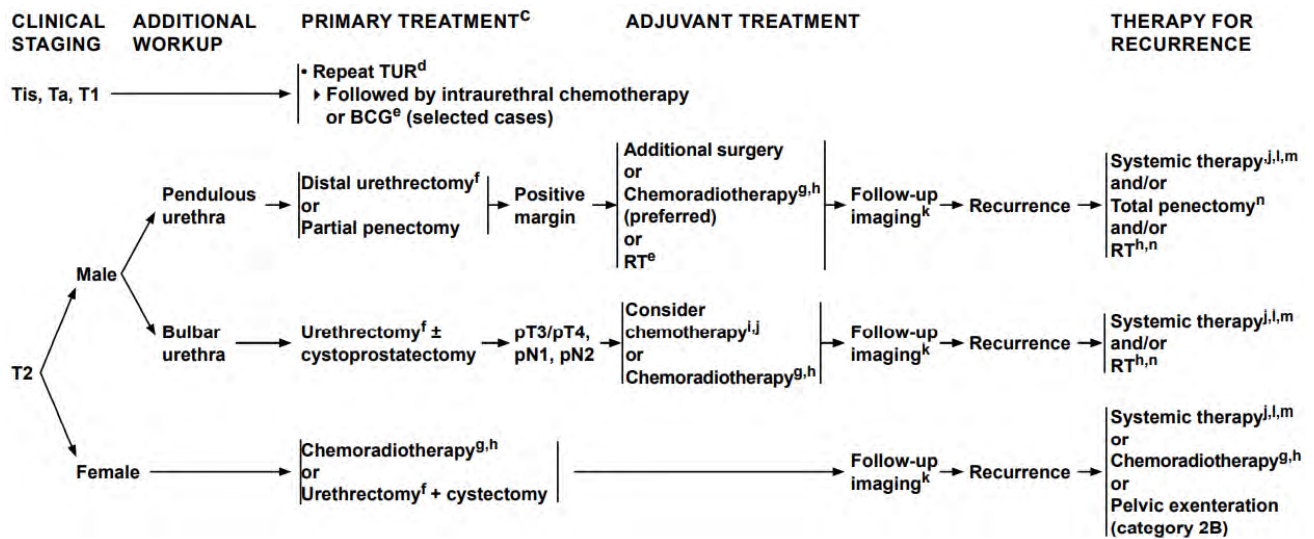
- Durée de conservation des données : Vos données seront conservées pour un maximum de deux ans en base active après la dernière publication scientifique liée à l'étude. Elles seront ensuite archivées de façon intermédiaire, avec un accès très restreint, pour un maximum de 5 ans.

Annexe 4. Recommandations 2020 de l'EAU



Annexe 5. Recommandations 2020 du NCCN





Tumeurs malignes primitives de l'urètre : étude rétrospective multicentrique française

Introduction. Les tumeurs malignes primitives de l'urètre (TMPU) sont des tumeurs rares et hétérogènes. De plus, la prise en charge optimale est inconnue et il n'existe aucune cohorte française. Une collaboration avec le groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG) et l'association française d'urologie (AFU) a été réalisée avec comme objectif principal décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces tumeurs en France.

Patients et méthodes. Les données du diagnostic, du traitement et de la survie de tous les patients diagnostiqués pour une TMPU entre janvier 2000 et décembre 2018 ont été recueillies de façon rétrospective à partir de neuf centres français. Les patients métastatiques étaient analysés en regroupant les patients métastatiques synchrones et métachrones. Des analyses univariées ont recherché les facteurs prédictifs de récurrence, de décès et de progression.

Résultats. Soixante-et-onze patients ont été inclus avec un âge médian de 65 ans et 62% d'hommes. Le carcinome urothélial était le type histologique le plus fréquent avec 39,4% des patients, suivi du carcinome épidermoïde (33,8%) et de l'adénocarcinome (14,1%). Au diagnostic, 35,2% des patients avaient une maladie localisée ($\leq T2$, $N0$, $M0$), 49,3% une maladie avancée ($\geq T3$ ou $\geq N1$, $M0$) et 15,5% une maladie métastatique ($M1$). Le traitement des 60 patients non métastatiques avait comporté une chirurgie dans 75% des cas et une approche multimodale, c'est-à-dire associant au moins 2 traitements, avait été réalisée chez 43,3% des patients. Parmi ces patients, 39 (65%) avaient présenté une récurrence locale, ganglionnaire et/ou métastatique. La survie sans maladie médiane était estimée à 21,2 mois. Le seul facteur prédictif de récurrence était un statut ganglionnaire positif au diagnostic (hazard ratio : 2,03 ; $p = 0,0390$). La survie globale médiane était de 52,2 mois pour l'ensemble de la cohorte et de 15,2 mois pour les patients métastatiques. Le statut métastatique était significativement prédictif de décès ($p < 0,0001$).

Conclusion. Cette première cohorte française montre une importante hétérogénéité, non seulement sur le plan de la tumeur mais aussi concernant les traitements. Elle montre également une proportion importante de récurrences. Des études prospectives seraient nécessaires pour déterminer des standards de traitement et améliorer la survie de ces patients. Une coordination nationale aiderait à harmoniser les pratiques.

TITRE EN ANGLAIS : Primary malignant tumors of the urethra : French retrospective multicenter study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : tumeur maligne de l'urètre, traitement, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, survie sans maladie, survie sans progression, survie globale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Damien POUESSEL