

# Facteurs pronostiques de récurrence et de progression des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle : expérience algérienne.



B. LATRECHE <sup>(1)</sup>, M. KHALAFI <sup>(2)</sup>, R. BABA AHMED <sup>(3)</sup>, K. ADJALI <sup>(4)</sup>, K. BENDISSARI <sup>(1)</sup>, A. SLIMANI <sup>(1)</sup>

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Isaad Hassani, Beni Messous, Alger ;

(2) Service d'Urologie, CHU Isaad Hassani, Beni Messous, Alger ;

(3) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger ;

(4) Service d'Urologie, CHU Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.

## Résumé

**Objectif :** Étudier les facteurs prédictifs de récurrence et de progression des tumeurs urothéliales papillaires vésicales de stade Ta et T1. **Patients et méthodes :** Analyse prospective des prélèvements tumoraux per endoscopiques des tumeurs vésicales premières de 117 patients. Les caractéristiques anatomo-cliniques de la population et certains marqueurs immunohistochimiques (ki67 et p53) ont été étudiés. Les résultats ont été corrélés à la récurrence, à la progression tumorale et à la survie. Les tests statistiques utilisés : test de khi-deux, calcul de moyennes, test exact de Fisher. L'analyse de la survie par la méthode de Kaplan Meier et le test log-rank. La méthode de COX pour l'analyse multivariée. **Résultats :** Parmi les 117 TVNIM, 52,13% sont des néoplasies urothéliales papillaires de stade Ta ; et 47,86% sont des carcinomes urothéliaux papillaires de stade T1. Le taux de récurrence est de 35,9%, celui de la progression est de 17,9% (délais moyens respectifs de 16,21 et de 12,76 mois). La survie sans récurrence à 24 mois est de 56,3% et la survie sans progression à 24 mois est de 73,3%. En analyse univariée, seul le grade tumoral apparaît comme significatif de récurrence spécifique des néoplasies urothéliales papillaires non invasives Ta ( $p < 10^{-3}$ ). Les facteurs de progression sont la taille  $\geq 3$ cm ( $p < 10^{-3}$ ), le stade tumoral ( $p < 10^{-2}$ ), le grade tumoral ( $p < 10^{-3}$ ), la présence du carcinome in situ CIS ( $p < 10^{-3}$ ), le Ki-67 valeur seuil 25% ( $p < 10^{-4}$ ) et la p53 valeur seuil 10% ( $p < 10^{-4}$ ). En analyse multivariée, seul le Ki-67 apparaît comme facteur indépendant de la progression tumorale. **Conclusion :** Les facteurs essentiels pour l'évaluation du pronostic restent histologiques et cliniques. Les facteurs biologiques peuvent apporter un plus pour prédire l'évolution des patients porteurs de Tumeurs Vésicales N'Infiltrant pas le Muscle notamment le Ki-67 comme facteur pronostique de progression tumorale.

### >>> Mots-clés :

Tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), Récurrence, Progression, Facteurs pronostiques.

## Abstract

**Objective :** to establish prognostic factors predictive of recurrence and progression in papillary urothelial Ta/T1 bladder tumours. **Patients and methods :** Prospective analysis for 117 patients undergoing transurethral resection for primary bladder tumors were studied. A clinic-pathological features and immunohistochemical expression of ki67 and p53 were analysed. Results were correlated with recurrence, progression and survival rates. Statistical analysis included Fisher and  $\chi^2$  tests and mean comparisons. Univariate and multivariate survival analyses were performed according to the Kaplan-Meier method with log rank test and Cox's method. **Results :** Among 117 tumors, 52.13% were non invasive papillary urothelial tumors (stage Ta) and 47.86% were invasive papillary urothelial carcinomas (stage T1). The recurrence rate was 35.9% (average 16.21 months) and the rate of progression was 17.9% (average 12.76 months). Recurrence-free survival (RFS) and progression-free survival (PFS) at 24 months were respectively 56.3% and 73.3%. On univariate analysis, only tumor grade was associated with recurrence of non-invasive papillary urothelial neoplasia Ta ( $p < 10^{-3}$ ). The prognostic factors for progression were tumor size  $\geq 3$ cm ( $p < 10^{-3}$ ), pathological stage ( $p < 10^{-2}$ ), tumor grade ( $p < 10^{-3}$ ), presence of carcinoma in situ ( $p < 10^{-3}$ ), Ki-67 expression-threshold value: 25% ( $p < 10^{-4}$ ) and p53 expression threshold value 10% ( $p < 10^{-4}$ ). Only Ki-67 constituted an independent factor of tumor progression on multi-variate analysis. **Conclusion :** The most important prognostic factors of non-muscle-invasive bladder tumors are clinical and histological. Biologic markers could involve in NMIB and to address their prognostic value such Ki-67 as a prognostic factor for tumor progression.

### >>> Key-words :

Non-muscle-invasive bladder tumors, recurrence, progression, prognostic factors.

## Introduction

Au moment du diagnostic, 70 % des tumeurs de vessie n'infiltrent pas le muscle vésical. Elles regroupent les néoplasies non invasives respectant la membrane basale d'architecture papillaire classées Ta ou plane classées Tis et les tumeurs infiltrant le chorion de stade T1 en référence à la classification TNM 2009 avec leur fréquences respectives dans 40 % ; 1,5 % et 30 % des cas.

Le potentiel évolutif des TVNIM est très variable et certaines d'entre elles possèdent un risque de récurrence et de progression. Les tumeurs Ta de bas grade récidivent dans environ 50 à 70 % des cas et progressent dans 5 % des cas. Les lésions T1 de haut grade progressent dans 40 à 60 % des cas.

Des facteurs pronostiques sont reconnus, d'autres ne sont pas totalement validés : marqueurs biologiques tels que le Ki-67 (index de prolifération cellulaire), la protéine p53, et le *Fibroblast Growth Receptor 3* FGFR3 ainsi que d'autres facteurs qui serviront de thérapies ciblées (EGFR et HER2).

L'objectif de notre étude est d'analyser les facteurs prédictifs de récurrence et de progression des tumeurs urothéliales papillaires vésicales non infiltrant le muscle (stade Ta et T1).

## Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective des prélèvements tumoraux per endoscopiques des tumeurs vésicales premières de 117 patients colligés sur une période de 04 ans.

Les caractéristiques anatomo-cliniques de la population (âge, sexe, taille tumorale, nombre des tumeurs, grade tumoral et lésions associées (carcinome in situ et embolies vasculaires) selon la classification des tumeurs OMS 2004/2016, stade tumoral selon TNM 2009) ainsi que certains marqueurs immunohistochimiques (ki-67 et p53) ont été étudiés.

L'expression du Ki-67 et de la p53 a été évaluée en immunohistochimie selon la méthode semi quantitative : (Ki-67 monoclonal anticorps, clone Mib-1, dilution 1/100, Ventana, valeur seuil : 25% (faible expression : < 25% ; forte expression : ≥ 25%) p53 (clone DO7-valeur seuil : 20% (négative : < 20% ; positive : ≥ 20%).

Les résultats ont été corrélés à la récurrence, à la progression tumorale et à la survie.

Les tests statistiques utilisés sont le test de khi deux, calcul de moyennes, test exact de Fisher.

L'analyse de la survie par la méthode de Kaplan Meier et le test log-rank. La méthode de COX pour l'analyse multivariée.

Pour l'ensemble du traitement des données, le seuil de signification à 5% a été retenu.

## Résultats :

117 patients ont bénéficié d'une résection trans uréthro-vésicale complète pour une tumeur de vessie. 87,2% (n=102) sont des hommes et 12,8 % (n=15) sont des femmes.

La moyenne d'âge des patients est de 63,94 ans. L'âge minimum est de 30 ans et l'âge maximum est de 86 ans. 71% (n=83) d'entre eux ont un âge supérieur ou égal à 65 ans. Il s'agissait, le plus souvent, de tumeurs uni focales (68,4% ; n=80) et moins de 3 cm (64,1% ; n=75).

52,13% (n=61) sont des néoplasies urothéliales papillaires non invasives de stade Ta (NUPNI) réparties selon le grade OMS 2004/2016 par ordre de fréquence en Carcinome de Bas Grade papillaire (CBG : n=44 ; 72,13%) , Carcinome de Haut Grade papillaire (CHG : n=10 ; 16,40%), Tumeur Urothéliale de Faible Potentiel de Malignité (TUFPM : n=5 ; 8,20%), et en papillome (n=2 ; 3,27%). Le CBG papillaire est l'entité histologique la plus représentée des tumeurs papillaires de stade Ta.

47,86% (n=56) sont des carcinomes urothéliaux papillaires de stade T1 et sont majoritairement de haut grade (n=50 ; 89,3%), et associés au carcinome in situ (CIS) dans 4,3% (n=4), et aux embolies vasculaires (EV) dans 6% des cas (n=7).

42 patients (35,9%) ont présenté une récurrence sans progression dans un délai moyen de 16,21 mois, 21 patients (17,9%) ont eu une récurrence avec progression dans un délai moyen de 12,76 mois et 54 patients 46,2% n'ont eu ni récurrence ni progression dans un délai moyen de 20,72 mois.

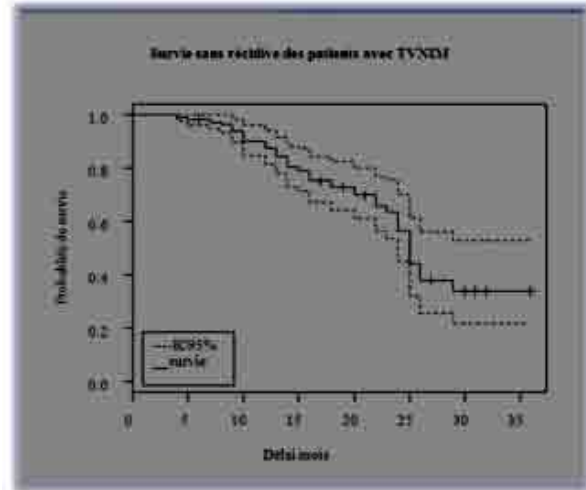
La survie sans récurrence à 24 mois est de 56,3% ; CI 95 (0,452-0,702) et la survie sans progression à 24 mois est de 73,3 % ; CI95 (0,625-0,858) (figures 1 & 2).

En analyse univariée, seul le grade tumoral apparaît comme significatif de récurrence spécifique des néoplasies urothéliales papillaires non invasives Ta ( $p < 10^{-3}$ ). Les facteurs de progression sont la taille  $\geq 3$ cm ( $p < 10^{-3}$ ), le stade tumoral ( $p < 10^{-2}$ ), le grade tumoral ( $p < 10^{-3}$ ), la présence du carcinome in situ CIS ( $p < 10^{-3}$ ), le Ki-67 valeur seuil 25% ( $p < 10^{-4}$ ) et la p 53 valeur seuil 10% ( $p < 10^{-4}$ ) (tableau 1).

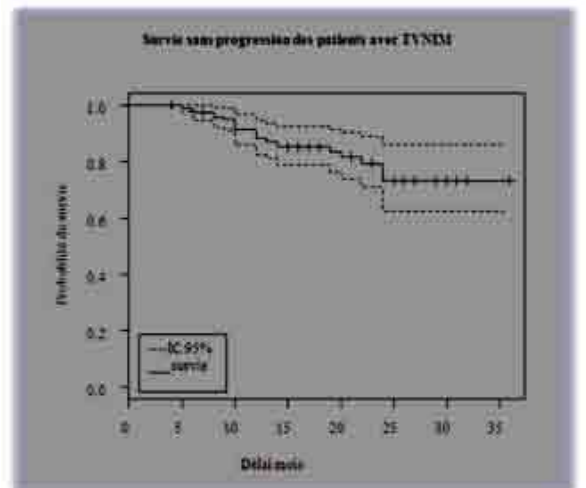
En analyse multivariée, seul le Ki-67 apparaît comme facteur indépendant de la progression tumorale (tableau 2).

Variable	Non récidive n= 54 (46.2%)	Récidive n= 42 (35.9%)	Valeur P	Progression n=21 (17.9%)	Valeur P
<b>Age</b>					
< 65ans	26	00	NS	08	NS
≥ 65ans	28	42	13		
<b>Sexe</b>					
F	06	06	NS	03	NS
M	48	36	18		
<b>Nombre</b>					
Unifocal	42	26	NS	12	NS
Multifocal	12	16	09		
<b>Taille</b>					
< 3cm	41	26	NS	08	<10 <sup>-3</sup>
≥ 3cm	13	16	13		
<b>Stade tumoral</b>					
Ta	33	22	NS	06	<10 <sup>-2</sup>
T1	21	20	15		
<b>Grade tumoral &lt;10<sup>-2</sup></b>					
Papillome	02	00			
TUFPM	03	02			
CBG	26	19	05		<10 <sup>-3</sup>
CHG	23	21	16		
<b>Lésions associées</b>					
CIS					
OUI	00	02	NS	03	<10 <sup>-3</sup>
NON	54	40	18		
EV faible effectif					
<b>Ki67</b>					
Faible	35	25	NS	04	<10 <sup>-4</sup>
Fort	19	17	17		
<b>P53</b>					
Négative	44	30	NS	08	<10 <sup>-4</sup>
Positive	10	12	13		

**Tableau 1 :** Étude de la récidive et de la progression en fonction des paramètres cliniques, endoscopiques, histologiques et immunohistochimiques.



**Figure 1 :** Courbe de survie sans récidive



**Figure 2 :** Courbe de survie sans progression

Variable	HZ	IC	Valeur p
Taille	0.81023	0.46905- 1.727	0.0841
Stade tumoral	0.40192	0.62100-0.647	0.5175
Grade tumoral	0.13663	0.74237- 0.184	0.8540
P 53	0.00871	0.01689- 0.516	0.6060
<b>Ki-67</b>	0.03258	0.01444- 2.256	<b>0.0240</b>

**Tableau 2 :** Étude multivariée HZ : Hazard Ratio, IC : Indice de Confiance

## Discussion :

Le risque de récurrence et de progression des TVNIM devrait être corrélé au grade et au stade de la tumeur associé à d'autres facteurs cliniques et endoscopiques à savoir la taille tumorale, le nombre de tumeurs, la présence ou l'absence du CIS et la récurrence précoce avant 3 mois selon l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <sup>(1-2)</sup>.

En fait, l'analyse de la littérature montre une variabilité du risque de récurrence et de progression suivant les séries en raison des critères d'inclusion ; certaines n'étudient que les néoplasies urothéliales papillaires non invasives de stade Ta par contre d'autres analysent l'ensemble des TVNIM et des difficultés de l'interprétation anatomopathologique (modifications techniques, mauvaise orientation des copeaux, variations inter observateurs et pièges histopathologiques).

Cette variabilité est aussi en rapport avec la taille des échantillons étudiés.

La survie pour la plupart est analysée à 5 ans, à 10 ans voire plus.

Dans la série de Yan Tubao <sup>(3)</sup>, les taux de récurrence respectifs chez les patients à 3 ans, à 5 ans, à 10 ans sont  $28,32 \pm 3,45 \%$ ,  $35,31 \pm 3,83 \%$ , et  $42,48 \pm 4,40 \%$ .

Pour la progression, ils sont de  $8,89 \pm 2,14\%$ ,  $15,16 \pm 2,94 \%$ , et  $23,88 \pm 4,19 \%$ . Pour la série étudiée, le taux de récurrence à 03 ans est de  $35,9 \%$  et le taux de progression est de  $17,9 \%$ .

Notre étude confirme que les TVNIM sont associées à un fort risque de récurrence, et relève un taux de progression non négligeable par rapport aux données de la littérature <sup>(4-7)</sup>.

Parmi les paramètres étudiés, seul le grade tumoral ressort comme facteur de récurrence. La taille tumorale, le grade tumoral, le stade tumoral et le CIS sont pour l'étude des facteurs pronostiques prédictifs de la progression tumorale en analyse univariée.

Desai et al ont analysé 120 TVNIM et ont indiqué que le grade tumoral est corrélé à la récurrence et la progression lorsqu'ils étudient le papillome et la TUFPM versus CBG et CHG <sup>(8)</sup>. D'autres aussi trouvent les mêmes résultats. <sup>(9-11)</sup>

Le stade tumoral représente le facteur pronostique majeur ; il est d'autant plus péjoratif que l'infiltration dans la paroi vésicale est profonde. Ainsi, la progression vers l'infiltration du muscle est deux fois plus importante pour les carcinomes de stade T1 ( $18 \%$ ), que pour les carcinomes de stade Ta ( $9 \%$ ) <sup>(4-6)</sup>.

La survie à 5 ans d'une tumeur T1 est de  $72 \%$ , alors qu'elle est estimée à  $95 \%$  pour les tumeurs Ta <sup>(6)</sup>.

Le CIS associé à une tumeur papillaire est un facteur pronostique défavorable en terme de récurrence et de progression. Il augmente le risque de récurrence et double le risque de progression <sup>(4-6)</sup>.

Les embolies vasculaires représentent un élément de mauvais pronostic, ainsi pour le carcinome de stade T1 le taux de survie diminue <sup>(5)</sup>.

La multifocalité et la taille tumorale influent sur le risque de récurrence et de progression. La fréquence de récurrence est d'autant plus importante que la tumeur est multifocale <sup>(13)</sup>.

La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de  $18$  à  $60 \%$  pour une tumeur unique et atteint  $40 \%$  à  $90 \%$  en cas de tumeur multiple. Le risque de progression est de  $35 \%$  pour une tumeur de  $5$  cm et de  $9 \%$  pour une tumeur de petite taille.

Dans notre série, la taille en analyse univariée est associée au risque de progression pour une taille supérieure ou égale à  $3$  cm. Ces résultats se superposent à ceux retrouvés dans l'étude de Vardar <sup>(14)</sup>.

Le Ki-67 ressort comme un marqueur tumoral dans la mesure où sa surexpression prédispose au risque de progression tumorale en analyse univariée et multivariée <sup>(14-15)</sup>. De nombreuses études retrouvent les mêmes résultats mais avec des seuils différents. Les seuils étudiés sont de  $13 \%$ ,  $20 \%$  et  $25 \%$  <sup>(16-17)</sup>.

De nombreuses études rapportent également une corrélation entre la surexpression du Ki-67 et la récurrence tumorale des TVNIM. D'autres sont disparates <sup>(18)</sup>.

Dans notre étude, la surexpression du Ki-67 n'apparaît pas comme facteur pronostique de récurrence. L'immunomarquage p53 est le plus étudié dans le cancer de la vessie.

Des publications ont affirmé que l'accumulation de p53 dans les noyaux des cellules tumorales est prédictive du risque accru de récurrence, de progression et de décès <sup>(14,19)</sup>.

Dans la série étudiée, le statut p53 est corrélé au grade tumoral, au stade tumoral, à la taille tumorale et la progression en analyse univariée. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature <sup>(20-23)</sup>.

## Conclusion :

Notre étude sur un matériel exhaustif de pratique courante a permis d'étudier les aspects anatomo-cliniques

et leur mode évolutif appuyés par des marqueurs immunohistochimiques Ki-67 et p53.

Les résultats ont été corrélés à la récurrence, à la progression tumorale et à la survie des TVNIM.

Nos résultats montrent que les facteurs essentiels pour l'évaluation du pronostic restent histologiques et cliniques.

Les facteurs biologiques peuvent apporter un plus pour prédire la progression des patients porteurs de TVNIM notamment le Ki-67 (Mib1) comme facteur pronostique de progression tumorale.

#### Date de soumission :

15 Septembre 2018.

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références :

- Pan CC, Chang YH. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP Classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non muscle invasive urothelial tumours of the Urinary bladder: A clinic pathologic Study of 1,515 Cases. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133:788-795.
- Van Rhijn BWG, Burger M. Recurrence and Progression of Disease in Non Muscle Invasive .Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy .*European Urology* .2009; 56 :430-442 .
- Tu-bao Y, Fu-hua Z .Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study .*Chinese Medical Journal.* 2006; 119 (21): 1821-1828.
- Cattegno B, Chopin D. Tumeurs superficielles de la vessie. Rapport du Congrès 2001 de l'Association Française d'Urologie. *Progrès en urologie.*2001
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. *Bladder Biopsy Interpretation* ,1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2004
- Mazerolles C, Molinié V, Viellefond A. *Pathologie des voies urinaires excrétrices : le pathologiste* . Elsevier Masson; 2008
- Kurth KH, Sylvester RJ. Prognostic Factors in non muscle invasive bladder tumor. I. Clinical Prognostic Factors: A Review of the Experience of the EORTC Genito-Urinary Group. II. Biologic Prognostic Markers. 2007 *European Urology*; suppl (6 ):789-799
- Desai S and al. Relationship of Cytokeratin 20 and CD44 Protein Expression with WHO/ISUP Grade in pTa and pT-1Papillary Urothelial Neoplasia.*Mod Pathol.*2000;13(12):1315-1323
- Shim JW. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2008; 452: 353-362.
- Jesse K. Mc Kenney, Mahul B A. Urothelial (Transitional Cell) papilloma of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 26 Cases. *Mod Pathol.* 2003 ;16 (7): 623-629.
- Williamson SR, Montironi R. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: The state of the art? *Critical Reviews in Oncology/ Hematology.* 2010; 76 :112-126.
- Coulange C, Culine S. *Cancer de la vessie.* John Libbey, Paris, France. 2003
- Miyamoto H, Brimo F. Low-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder a clinicopathologic analysis of a post-world health Organization/International: Society of urological pathology classification cohort from a single academic center. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134:1160-1163.
- Vardar E, Gunlusay B. Evaluation of p 53 nuclear accumulation in low and high grade (WHO/ISUP classification) transitional papillary carcinomas of the bladder for recurrence and progression. *Urologia Internationalis* . 2006. 77: 27-33.
- Qin Z K , Yang J A. Expression of Bmi-1 is a prognostic marker in bladder cancer. *BMC cancer.* 2009; 9: 61: 7 pp.
- Pfister M, Lacombe L. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors. *Hum Pathol.* 1999, 30:1350-1355.
- Quintero A, Alvarez-Kindelan J. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary Ta T1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2006; 59:83-88.
- Vitaly M , Yair L. Multi institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 114-119.
- Dalbagni G et al. Pronostive. Evaluation of P53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU* 2006 ; 99 : 281-285.
- Gontero P, Casetta G. Evaluation of P53protein over expression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38:287-96.
- Ho Kyung Seo, Kang Su Cho, Prognostic value of p53 and Ki-67 expression in intermediate-risk patients with non muscle-invasive bladder cancer receiving adjuvant Intravesical mitomycin C therapy. *Urology.* 2010; 76: 512-517.
- Gil P, Allepuz C. Significance of protein p 53 over expression in the clinical course of high-risk superficial bladder cancer . *Urol Int.* 2003.70: 172 -177.
- Kalantari M, Ahmadnia H. p53 over expression in bladder urothelial neoplasms new aspect of World Health Organization/International Society of Urological Pathology Classification. *Urol J.* 2007; 4: 230-233.

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ANSM** - Mis à jour le : 20/04/2017

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT AMÉTYCINE** 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Mitomycine C 40 mg Pour un flacon. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution pour irrigation vésicale.

**4. DONNEES CLINIQUES**

4.1. Indications thérapeutiques Tumeur de la vessie (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie Dans le cadre du traitement curatif des tumeurs pT<sub>a</sub> pT<sub>1</sub> de vessie, il est préconisé d'administrer 40 mg par semaine pendant 8 semaines (soit 320 mg au total). Dans la prophylaxie des récurrences après résection transurétrale, une posologie de 40 mg dans 40 ml de solvant par instillation toutes les 2 semaines pendant 6 mois puis 1 fois par mois est actuellement recommandée. La durée totale ne peut être fixée globalement, celle-ci sera en moyenne de 18 mois et fixée individuellement en fonction de l'évolution de chaque cas. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'AMÉTYCINE chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Voie d'administration Voie endovésicale. Mode d'administration L'administration de la mitomycine C par voie endovésicale doit être effectuée dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires. Un changement de coloration de la solution du violet au rose peut indiquer une dénaturation de la molécule. Cette dénaturation peut être observée pour un pH inférieur à 6 ou en présence de doxydants et de réducteurs. Pour cette dernière raison, l'utilisation de poche plastique est déconseillée, ainsi que l'association à d'autres médicaments dans le flacon. Mode de manipulation La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta (les urines) doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet. Les dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, • chez la femme enceinte ou qui allaite (voir rubrique 4.6), • sondage traumatique (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales Manipuler avec précaution en évitant le contact du produit et des urines avec la peau (voir rubrique 4.2). Un passage systémique de la mitomycine ne pouvant être exclu, une toxicité pulmonaire doit être évoquée devant une dyspnée, une toux sèche, une hypoxie et donner lieu à des investigations complémentaires. Un sondage traumatique de l'urètre, même mineur, expose au passage de la mitomycine C dans les tissus périurétraux et au risque de nécrose en particulier des corps érectiles. Chez les patients recevant AMÉTYCINE par voie intravésicale, le médicament doit être injecté avec précaution en raison du risque de calcinose, de contraction vésicale et de cystite accompagnées de dysurie et de pollakiurie, de perforation de la vessie, de nécrose de la vessie et de nécrose du pénis. La sécurité d'AMÉTYCINE poudre pour solution injectable chez les enfants n'a pas été établie et la survenue d'effets indésirables doit être surveillée avec une attention particulière en cas d'administration chez des enfants. Si l'administration de ce médicament est nécessaire chez des enfants ou des patients aptes à procréer, les effets potentiels sur les gonades doivent être pris en compte. Précautions d'emploi Avant chaque instillation : Les urines doivent être stériles (examen cytbactériologique datant de moins de 15 jours ou bandelettes négatives) au moment de l'instillation. La veille de l'instillation d'AMÉTYCINE 40 mg : • Alcalinisation des urines pour obtention d'un pH urinaire compris entre 6 et 10 au moment de l'instillation, • Restriction hydrique 6 heures avant l'instillation. Les instillations précoces sont à éviter dans les cas suivants : • Hémostase locale mal contrôlée, • Résection profonde, • Tumeur étendue. Après chaque instillation : En raison du caractère mutagène de la mitomycine C et en l'état actuel des connaissances, les recommandations concernant l'élimination urinaire de la mitomycine C sont les suivantes : Chacune des mictions survenant durant les 6 heures qui suivent l'instillation doit être effectuée en respectant scrupuleusement les conditions ci-dessous : Afin d'avoir le temps nécessaire pour neutraliser la mitomycine C, il faut : 1. AVANT chacune des mictions, ajouter 200 ml d'eau de Javel prête à l'emploi (9°chl, soit 2,6 % de chlore actif) dans les toilettes du lieu d'administration. 2. Puis uriner en position assise dans les toilettes du lieu d'administration de la mitomycine C. 3. Puis actionner la chasse d'eau après avoir attendu quelques instants (environ 30 secondes). Cette manipulation sera effectuée pour chacune des mictions sur-

venant durant les 6 heures qui suivent l'instillation. Cette adjonction devra respecter les règles d'utilisation de l'eau de Javel et en particulier ne pas faire de mélange avec un produit acide. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyperhydratation pendant les 48 heures suivant chaque instillation, et plus particulièrement au décours de l'instillation de façon à assurer une diurèse précoce et abondante. Il est également recommandé de pratiquer les instillations le matin, afin de favoriser cette diurèse. Eviter tout contact des urines avec la peau. Effectuer une toilette locale et un lavage soigneux des mains après chaque miction.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions En raison du passage systémique faible de la mitomycine C lors des instillations intravésicales (voir rubrique 5.2), les interactions médicamenteuses décrites lors de l'administration intraveineuse de ce produit ne sont pas attendues.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement AMÉTYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale ne devrait pas être administré chez des patientes enceintes ou susceptibles d'être enceintes. Des effets tératogènes ont été observés dans les études effectuées chez l'animal. Les femmes qui allaitent doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement car la sécurité d'AMÉTYCINE n'a pas été établie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.

4.8. Effets indésirables • Pollakiurie, dysurie, hématurie, urétrite en règle générale transitoire, contraction vésicale. • Cystite parfois calcifiante pouvant évoluer vers la fibrose. • Quelques rares cas de nécrose vésicale ont été observés. • Très rares cas de nécrose du gland et des corps érectiles, en règle générale après sondage traumatique de l'urètre, pouvant entraîner des séquelles uro-génitales (voir rubrique 4.4). • Réactions cutanées : érythèmes palmo-plantaires et génitaux localisés, érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), plus rarement rashs généralisés, eczémas. • Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire et de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) ont été rapportés. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

4.9. Surdosage En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables et le passage systémique soient exagérés, et il faut donc surveiller la fonction rénale et la numération formule sanguine.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : AUTRE ANTIBIOTIQUE CYTOTOXIQUE, code ATC : L01DC03. Antinéoplasique cytotoxique de la famille des antibiotiques, extrait de *Streptomyces caespitosus*. Il a un effet alkylant : formation d'adduits avec l'ADN, action particulièrement marquée en phases G1 et S.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques Il a été montré que la concentration plasmatique secondaire à une éventuelle absorption par l'épithélium de la vessie est faible, en moyenne de l'ordre de 50 ng/ml, 4 heures après l'instillation.

5.3. Données de sécurité préclinique AMÉTYCINE présente un potentiel mutagène in vitro et in vivo. Une carcinogénicité a été observée dans les études chez la souris en administration sous-cutanée et chez le rat en administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

6.1. Liste des excipients Chlorure de sodium.

6.2. Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation 2 ans. Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon de 50 ml en verre incolore de type I fermé par un bouchon perforable en caoutchouc recouvert d'un film polymère en fluorocarbène + un dispositif d'administration séparé UROLine + une seringue stérile de 50 ml en polypropylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation • Solvants à utiliser : eau pour préparations injectables ou chlorure de sodium 0,9 %.

• Agiter jusqu'à obtention d'une solution limpide.

• Le produit est à manipuler avec précaution du fait du risque de lésions toxiques locales et de réactions allergiques. La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2). Volumes de reconstitution 40 ml de solvant pour 40 mg de produit. Concentration : 1 mg/ml. Solvants : eau pour préparations injectables ou solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE KYOWA KIRIN LTD GALABANK BUSINESS PARK GALASHIELS TDI 1QH ROYAUME UNI**

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE • 34009 357 548 0 6 : 1 g de poudre en flacon (verre) + 1 dispositif d'administration + 1 seringue (polypropylène) de 50 ml.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** [à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** [à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE** Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I. Prescription initiale hospitalière (6 mois). Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en urologie ou en oncologie médicale.