

TRAITEMENT CONSERVATEUR DES CANCERS INFILTRANTS DE LA VESSIE

X. WERENNE (1), P. COUCKE (2)

RÉSUMÉ : Le cancer de la vessie occupe la 9^{ème} place en termes de fréquence, voire la 2^{ème} chez la personne âgée, et se situe juste après celui de la prostate. La cystectomie est actuellement le traitement «standard» des cancers infiltrants de la vessie. Cependant, elle est liée à un taux élevé de complications et à une altération de la qualité de vie, en particulier, chez les patients âgés présentant de nombreuses comorbidités. Le but de cet article est de déterminer les alternatives conservatrices et de préciser à quels patients elles doivent être réservées, en particulier, l'approche trimodale (résection trans-urétrale et radio-chimiothérapie) et la cystectomie partielle précédée de radio-chimiothérapie.

MOTS-CLÉS : *Vessie - Radiothérapie - Traitement conservateur*

CONSERVATIVE TREATMENTS FOR INFILTRATING BLADDER CANCER
SUMMARY : Bladder cancer is the 9th most frequent cancer, and the 2nd most frequent cancer in the elderly, just after prostate cancer. Cystectomy is the treatment of choice for infiltrating bladder cancer. However, it generates multiple complications and a worsening of the quality of life, especially in the elderly who suffer from many comorbidities. The aim of this article is to review the various conservative treatments of bladder cancer and determine in which patient they are indicated. The trimodal approach (transurethral resection and concomitant radio-chemotherapy) and the partial cystectomy preceded by radio-chemotherapy are of particular interest.

KEYWORDS : *Bladder - Radiotherapy - Conservative treatment*

INTRODUCTION

Le cancer de la vessie est le cancer le plus fréquent impliquant le système urinaire et il occupe la 9^{ème} place au niveau mondial. Dans 90% des cas, il s'agit de carcinomes à cellules transitionnelles. Les facteurs de risque prédominants sont le tabac et les expositions professionnelles. Des études épidémiologiques ont identifié un grand nombre de composés chimiques considérés comme cancérigènes. La plupart sont des amines aromatiques. La longue période de latence entre l'exposition et le développement du cancer vésical, combinée à l'exposition à de multiples composés, a compliqué les études visant à identifier les agents cancérigènes spécifiques. En 2008, on estimait à près de 400.000 le nombre de nouveaux cas de par le monde causant environ 150.000 décès par an. L'incidence de ce cancer a augmenté de 50% au cours des deux dernières décennies. Il est actuellement le 2^{ème} cancer en termes de fréquence chez la personne âgée.

Les patients atteints d'un cancer de la vessie présentent souvent une hématurie indolore et/ou associée à des symptômes mictionnels irritatifs (pollakiurie, urgence mictionnelle, dysurie). Le diagnostic peut être retardé en raison de la similitude de ces symptômes avec ceux de certains troubles bénins (infection des voies urinaires, cystite interstitielle, prostatite). Ces retards peuvent conduire à une aggravation

du pronostic en raison d'un stade plus avancé au moment du diagnostic. (voir classification TNM des tumeurs vésicales dans le tableau I)

Dans 70% des cas, il s'agit au diagnostic de tumeurs non infiltrantes regroupant les carcinomes papillaires (Ta), les carcinomes sous-muqueux (T1) et les carcinomes in-situ (Tis) dont le traitement consiste en la résection de toute la tumeur visible (TURBT : résection transurétrale de tumeur de la vessie), éventuellement suivie d'une thérapie intra-vésicale adjuvante (BCG ou mitomycine). Dans 30% des cas, il s'agit de tumeur infiltrant le muscle (tableau I).

La cystoscopie est l'examen de choix pour le diagnostic initial et la stadification du cancer de la vessie; elle permet de fournir un traitement initial en cas de cancers non-invasifs. La cytologie urinaire est largement utilisée en combinaison avec la cystoscopie afin d'évaluer la présence de cellules suspectes d'un Carcinome *In Situ* (CIS) ou de lésions des voies urinaires supérieures. La tomomodensitométrie abdomino-pelvienne est l'examen de choix pour évaluer l'étendue locale de la maladie et examiner le bassinot du rein et les uretères.

TRAITEMENT STANDARD

La cystectomie radicale (associée à une prostatectomie) a longtemps été et reste le traitement «standard» des cancers vésicaux infiltrants. Cependant, cet acte chirurgical est associé à un taux élevé de complications aiguës et chroniques, pouvant aller, selon les séries, jusqu'à 30%, avec un taux de mortalité opératoire de 2 à 4% et, ce, malgré les progrès des techniques

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

TABLEAU I. CLASSIFICATION TNM DES CANCERS VÉSICAUX

| |
|--|
| <p>T (Tumeur) Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée T0 : pas de tumeur primitive décelable Ta : tumeur papillaire non invasive Tis : carcinome <i>in situ</i> : «tumeur plane» T1 : tumeur envahissant le chorion T2 : tumeur envahissant la musculature T2a : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) T2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) T3 : tumeur envahissant le tissu pérvésical T3a : envahissement microscopique T3b : envahissement macroscopique (masse extravésicale) T4 : envahissement d'un organe pérvésical ou de la paroi T4a : prostate, utérus ou vagin T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale</p> <p>N (Adénopathies régionales) Nx : ganglions non évaluables N0 : pas de métastase ganglionnaire <i>Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés :</i> N1 : un seul ganglion atteint N2 : plusieurs ganglions atteints <i>Atteinte des ganglions de l'iliaque commune :</i> N3 : un ou plusieurs ganglions.</p> <p>M (Métastases à distance) M0 : pas de métastase à distance M1 : présence de métastases à distance.</p> |
|--|

opératoires. La cystectomie a des répercussions sur les fonctions urinaire, digestive et sexuelle et peut donc altérer la qualité de vie.

Les nouvelles techniques opératoires permettent de créer des néo-vessies, mais celles-ci ne remplaceront jamais la conservation de la fonction vésicale. La plupart des patients atteints de cancer de la vessie préfèrent, bien entendu, garder leur vessie native. Toutefois, l'objectif principal du traitement est la guérison du cancer, et la préservation de la vessie doit parfois être sacrifiée au bénéfice de cet objectif majeur.

TRAITEMENT TRIMODAL CONSERVATEUR

Plusieurs modalités de traitement conservateur ont été analysées.

Les études menées par le RTOG («Radiation Oncology Therapy Group») ont montré que la combinaison de résection trans-urétrale (TURBT), de radiothérapie et de chimiothérapie permettait d'obtenir des résultats proches de la cystectomie totale, avec des taux de survie globale à 5 ans variant entre 50 et 60% et, ce, en conservant la fonction vésicale dans 40 à 45% des cas (1, 2).

Dès lors, plusieurs études ont essayé de démontrer l'efficacité d'un traitement conservateur, souvent trimodal.

Certains protocoles consistent en la réalisation d'une radio-chimiothérapie d'induction à dose réduite de radiothérapie. Après contrôle cystoscopique, les patients avec une réponse complète poursuivent la radio-chimiothérapie concomitante et les patients sans réponse complète bénéficient d'une cystectomie radicale de rattrapage (2, 3).

D'autres protocoles consistent en la réalisation de radio-chimiothérapie à dose complète d'emblée. Les patients sont évalués à long terme et ceux qui n'ont pas une réponse complète bénéficient d'une cystectomie radicale (4).

La RMN par diffusion s'est avérée la technique la plus utile pour le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement trimodal et le suivi. Elle permettrait également de prédire la réponse à la radio-chimiothérapie concomitante (5).

Beaucoup d'études prospectives ont donc montré l'efficacité de ces traitements trimodaux avec des réponses de l'ordre de 50 à 90% et des taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 40 à 70% (tableau II). Cependant, les taux de récurrences se situent entre 19 et 58% selon les études. Ces récurrences se développent dans 2/3 des cas au niveau du site primitif original. On est donc en droit de se poser la question à propos de l'efficacité des TURBT – résections trans-urétrales des tumeurs de la vessie - après traitement d'induction par radio-chimiothérapie concomitante. Par ailleurs, il faut bien réaliser que 50% des patients développant des récurrences mourront du cancer de la vessie et ce, malgré la cystectomie radicale de sauvetage.

Des études sur la cystectomie radicale ont montré la présence de métastases ganglionnaires chez 25% des patients atteints d'un cancer de la vessie infiltrant (6), d'où l'intérêt des curages ganglionnaires, même s'il n'existe pas de signe radiologique en faveur d'une telle atteinte.

Certaines séries, dans lesquelles la radio-chimiothérapie englobe les chaînes ganglionnaires pelviennes, montrent des taux d'échec pelvien de 8,4 à 13% (7), soit des taux inférieurs de 25% à l'incidence «naturelle» des métastases ganglionnaires dans les séries de cystectomie totale. Ce traitement d'induction semble donc éradiquer au moins partiellement les métastases ganglionnaires. Cependant, ces données ne se

TABLEAU II. DIFFÉRENTES SÉRIES DE TRAITEMENT TRIMODAL DANS LE CADRE DE CANCER INFILTRANT DE LA VESSIE

| Auteur principal (année) | Nombre de patients | Stade clinique | Traitement néoadjuvant | Schema RT-CT | Taux de réponse complète (%) | Traitement consolidation RT-CT | Survie globale 5 ans | Taux de conservation fonction vésicale (%) |
|--------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| Housset (1993) | 54 | T2-4 | | 24 Gy + cisplat/fu | 74 | 20 Gy + cisplat/fu | 59 | - |
| Given (1995) | 93 | T2-4 | 2 ou 3 cycles MVAC/ MCV | 64,8 Gy + cisplat | 63 | - | 39 | - |
| Tester (1996) | 91 | T2-4a | 2 cycles MCV | 39,6 Gy + cisplat | 75 | 25,2 Gy + cisplat | 62 | 44 |
| Kachnic (1997) | 106 | T2-4a | 2 cycles MCV | 39,6 Gy + cisplat | 66 | 25,2 Gy + cisplat | 52 | 43 |
| Fellin (1997) | 56 | T2-4 | 2 cycles MCV | 40 Gy + cisplat | 50 | 24 Gy + cisplat | 55 | 41 |
| Danesi (2004) | 77 | T2-4 | 2 cycles MCV | 69 Gy + cisplat/fu | 90 | - | 58 | 47 |
| Dunst (2005) | 68 | T2-4 | - | 50,4- 59 Gy + cisplat ou paclitaxel | 87 | - | 45 | - |
| Perdona (2008) | 121 | T2-4 | 2 cycles MCV | 65 Gy + rien vs cisplat | 58,3 vs 81,6 | - | 59,7 vs 68,4 | - |
| Kaufman (2009) | 80 | T2-4 | - | 40,3 Gy + cisplat/ paclitaxel | 81 | 24 Gy + cisplat/ paclitaxel | 56 | 47 |
| Rodel (2002) | 415 | T1-4 | - | 50,4- 59,4 Gy + cisplat | 72 | - | 50 | 42 |

MCV = METHOTREXATE, CISPLATINE VINBLASTINE; MVAC = METHOTREXATE VINBLASTINE ADRIAMYCINE CISPLATINE

retrouvent pas dans toutes les études ayant comparé les deux modalités thérapeutiques.

L'approche trimodale à visée conservatrice va aussi entraîner une vulnérabilité des tissus sains pouvant affecter les uretères, l'urètre, les intestins grêles et le rectum (8, 9). En cas de récurrence locale, la cystectomie radicale avec déviation urinaire sera d'autant plus difficile, plus morbide et non dénuée d'un taux de mortalité per et péri-opératoire.

En effet, après radio-chimiothérapie à dose complète (> 60 Gy), les taux de mortalité opératoire varient, selon les études, de 6 à 33%, comparés aux 3-4% chez les patients ayant subi une cystectomie seule (10, 11). Aux doses intermédiaires de 45 – 55 Gy, le taux de mortalité opératoire est identique comparé à la chirurgie seule. Cependant, les taux de morbidité sont plus élevés (9).

LA CYSTECTOMIE PARTIELLE

La cystectomie partielle est actuellement peu utilisée, car des études plus anciennes montrent des taux élevés de récidives. Ceci a été attribué à une mauvaise sélection des patients (12). Cependant, ces techniques permettent une résection tumorale associée à un staging ganglionnaire, tout en préservant une fonction urinaire et sexuelle.

Deux études récentes américaines montrent une amélioration du taux de contrôle après cystectomie partielle, avec des taux de survie globale à 5 ans de 69% et maintien d'une vessie fonctionnelle dans environ 80% des cas (13).

La sélection des patients se doit d'être rigoureuse. On ne retiendra l'indication que pour les tumeurs solitaires, sans CIS (Carcinome *In Situ*) avoisinant, et pour autant que l'on puisse enlever la tumeur avec des marges radiales de 2 cm et que l'on n'ait pas à effectuer une réimplantation urétérale. Ceci représente donc 3 à 10% des patients atteints d'une tumeur vésicale infiltrante (tableau III) (13, 14).

L'approche par cystectomie partielle avec lymphadénectomie permet d'éliminer la problématique plus que probable de maladie résiduelle observée après TURBT. En effet, cette chirurgie par voie transurétrale est, par essence même, non radicale pour une tumeur infiltrante de la vessie, tant au niveau vésical que ganglionnaire.

De plus, les doses d'irradiation pelvienne étant plus faibles, cette approche réduirait le

risque de complication péri-opératoire en cas de cystectomie totale de sauvetage.

Actuellement, quelques séries, avec un nombre restreint de patients, ont été réalisées avec des taux de survie et des taux de récurrence similaires aux traitements par cystectomie partielle seule (15, 16).

Une étude japonaise, conduite depuis 1997, (17) combine une radio-chimiothérapie d'induction pelvienne à la dose de 40 Gy, associée à du cisplatine (20 mg/jour pendant 5 jours), suivie d'une cystectomie partielle avec lymphadénectomie pelvienne.

Les critères d'inclusion sont des tumeurs unifocales, à l'exclusion de celles localisées au niveau du col et du trigone, sans tumeur résiduelle après restadification, donc en réponse complète après traitement néo-adjuvant.

Sur 183 patients ayant bénéficié de ce protocole, 65 (36%) répondent au critère de cystectomie partielle et 46 (25%) ont bénéficié de ce type de chirurgie complétée par une lymphadénectomie.

Pour les 183 patients, le taux de survie globale à 5 ans et le taux de survie spécifique sont, respectivement, de 64 et 71%. Pour les 46 patients ayant subi la cystectomie partielle, les taux de survie globale et spécifique à 5 ans sont, respectivement, de 95 et 100%. Les auteurs clament qu'il n'y a aucune récurrence locale ou pelvienne et, ce, avec un suivi de 36 mois.

Cette étude montre qu'après traitement d'induction, une cystectomie partielle avec lymphadénectomie

TABLEAU III. DIFFÉRENTES SÉRIES DE TRAITEMENT TRIMODAL ASSOCIÉ À UNE CYSTECTOMIE PARTIELLE

| Auteur principal (année) | Nombre de patients | Thérapie néoadjuvante | Critères de sélection | Survie globale à 5 ans (%) | Taux de survie avec vessie fonctionnelle (%) |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|--|
| Holzbeierlein (2004) | 58 | - | Solitaire, sans CIS | 69 | 74 (suivi median 31 mois) |
| Kassouf (2006) | 37 | - | Solitaire, sans CIS | 67 | 65 (suivi median 55 mois) |
| Zhang (2010) | 100 | - | Pas de CIS | 68 | 71 (suivi median 32 mois) |
| Stenberg (2003) | 13 | MVAC | Solitaire, MVAC répondeur | 69 | - |
| Smaldone (2008) | 25 | TR 25 Gy | Solitaire, sans CIS | 70 | - |
| Koga (2011) | 46 | RT-CT 40Gy | - | 95 | 91 (suivi median 36 mois) |

dénectomie est possible dans 40% des cas avec des résultats en termes de survie plus comparables à ceux cités par les publications relatives à une approche trimodale. Compte tenu du nombre limité des cas et du manque d'études randomisées, il faudra cependant attendre d'autres études prospectives afin de confirmer ces résultats.

INTENSIFIER LE TRAITEMENT

Actuellement, plusieurs pistes sont étudiées pour augmenter l'efficacité des traitements conservateurs et, ce, en améliorant les techniques d'irradiation, mais aussi en intensifiant la chimiothérapie.

Le passage d'un traitement radiothérapeutique à 4 champs «en box» à des traitements en technique IMRT (radiothérapie par modulation d'intensité) ou en proton-thérapie permet de délivrer des doses élevées à la tumeur, tout en diminuant les doses sur les tissus avoisinants; c'est, notamment, le cas en ce qui concerne les doses administrées au rectum, à l'intestin grêle et aux têtes fémorales, diminuant ainsi les taux de complication de grade 3 ou 4.

D'autres auteurs se sont intéressés aux modifications du fractionnement pour améliorer l'efficacité biologique des radiations ionisantes. Ainsi, l'hyperfractionnement permet aussi de diminuer le risque de complications à long terme (18).

L'intensification du traitement pourrait être greffé d'une toxicité inacceptable. Habituellement, la radio-chimiothérapie est bien tolérée. La cystite et les entérites sont traitées de manière symptomatique et disparaissent dans les deux semaines qui suivent la fin du traitement. Les taux de complications tardives sont de l'ordre de 7%. Selon une étude de qualité de vie réalisée à l'Université d'Harvard, $\frac{3}{4}$ des patients gardent une fonction vésicale et sexuelle satisfaisante (19, 20).

Toute modification du traitement, que ce soit au niveau de la composante de radiothérapie ou de chimiothérapie, devra donc être pesée par rapport à l'augmentation possible du risque de complication à court ou long terme.

CONCLUSION

Bien qu'il soit peu probable qu'un essai randomisé comparant cystectomie radicale avec un traitement conservateur, souvent trimodal, chez les patients atteints d'un cancer de la vessie infiltrant voie le jour, cette dernière stratégie

est de plus en plus soutenue et permet d'obtenir des taux élevés de réponses complètes, avec une excellente fonction vésicale à long terme.

La clé du succès de ces protocoles est la sélection minutieuse des patients, avec une surveillance rapprochée de la réponse au traitement et le recours précoce à la cystectomie chez les patients non répondeurs. Le traitement conservateur peut alors être considéré comme une alternative raisonnable à la chirurgie radicale. Le candidat idéal est atteint d'une lésion de stade clinique T2, sans aucune obstruction urétérale associée ou hydronéphrose, avec une TURBT visiblement complète, et une réponse complète après la radio-chimiothérapie d'induction basée sur une évaluation endoscopique avec réalisation de nouvelles biopsies et de cytologie urinaire. Avec une sélection appropriée des patients, les taux de survie seront de l'ordre de 50% avec, dans ce groupe, un maintien d'une fonction vésicale normale dans 70% des cas. Après le traitement, une surveillance continue avec cystoscopies régulières est obligatoire, en raison du risque de récurrence ou de deuxième tumeur primaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al.— Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer : results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 119-126.
2. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al.— Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol*, 1993, **11**, 2150-2157.
3. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al.— Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment : long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*, 2002, **60**, 62-67.
4. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al.— Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 3061-3071.
5. Yoshida S, Koga F, Kawakami S, et al.— Initial experience of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess therapeutic response to induction chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer. *Urology*, 2010, **75**, 387-391.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.— Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 666-675.
7. Tester W, Porter A, Asbell S, et al.— Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, **25**, 783-790.

8. Nieuwenhuijzen JA, Horenblas S, Meinhardt W, et al.— Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Int*, 2004, **94**, 793-797.
9. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW.— Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol*, 2009, **57**, 1058-1063.
10. Hautmann RE, de Petriconi R, Volkmer BG.— Neobladder formation after pelvic irradiation. *World J Urol*, 2009, **27**, 57-62.
11. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al.— Urinary diversions after cystectomy : the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008, **53**, 834-842.
12. Novick AC, Stewart BH.— Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1976, **116**, 570-574.
13. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, et al.— Partial cystectomy : a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*, 2004, **172**, 878-881.
14. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, et al.— Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder : a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*, 2006, **175**, 2058-2062.
15. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, et al.— Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy ? *Cancer*, 2003, **97**, 1644-1652.
16. Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM, Hrebinko RL Jr.— Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology*, 2008, **72**, 613-616.
17. Koga F, Kihara K, Yoshida S, et al.— Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer : oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int*, 2012, **109**, 860-866.
18. Stuschke M, Thames HD.— Hyperfractionated radiotherapy of human tumors : overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, **37**, 259-267.
19. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al.— Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation : results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol*, 2003, **170**, 1772-1776.
20. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L.— Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer*, 1996, **78**, 1089-1097.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr X. Werenne, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : xwerenne@chu.ulg.ac.be