

## CARCINOME NEUROENDOCRINE A PETITES CELLULES DE LA VESSIE : A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LITTERATURE

### NEUROENDOCRINE CARCINOMA WITH SMALL BLOOD CELLS: ABOUT AN OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

ZAREMDINI H, ZRAFI I, TEBRA S, BOUAOUINA N

Hedia zaremdini : heidiazaremdini@gmail.com service de radiothérapie CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

Imene Zrafi : zrafi-imene@hotmail.fr service de radiothérapie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

Sameh Tebra : tebrasameh@yahoo.fr service de radiothérapie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie

Noureddine Bouaouina : noureddine.bouaouina@rns.tn service de radiothérapie CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

Auteur correspondant: Hedia zaremdini : heidiazaremdini@gmail.com service de radiothérapie CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie

#### Résumé :

Le carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie est une tumeur rare, agressive, d'évolution très péjorative. Il représente une entité histologique particulière ayant un caractère rapidement agressif et métastatique, avec un pronostic sévère. En raison de sa rareté, aucun consensus n'existe à ce jour. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire, associant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Nous rapportons l'observation d'un patient âgé de 66 ans ayant été atteint d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie dont le traitement a consisté en une résection endoscopique suivie d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie hémostatique. L'évolution illustrant la rapidité évolutive de cette tumeur. Une brève revue de la littérature suit la description du cas clinique.

**Mots clés :** Carcinome à petites cellules; Radiothérapie; Chimiothérapie; Chirurgie.

#### Summary:

*Neuroendocrine small cell carcinoma of the bladder is a rare and aggressive cancer with a very pejorative behavior. It is a histological entity with special characteristics, rapidly aggressive and metastatic and with a poor prognosis. Because it is rare, there is no consensus to date. Its management should be multidisciplinary, involving surgery, chemotherapy and radiotherapy. We report the case of an 66-year-old patient with neuroendocrine small cell carcinoma of the bladder, treated by transurethral resection followed by chemotherapy and hemostatic radiotherapy. A review of the literature of this topic is also presented.*

**Keywords:** Small cell carcinoma; Radiotherapy; Chemotherapy; Surgery.

#### INTRODUCTION

Le carcinome à petites cellules primitif de la vessie est une tumeur rare et agressive d'origine neuro-endocrine, elle représente 0,5 à 1 % de toutes les tumeurs de la vessie [1,2]. En raison de sa rareté, il n'existe pas actuellement de consensus thérapeutique. Nous rapportons le cas d'un patient atteint d'un carcinome neuroendocrine vésical à petites cellules, illustrant la rapidité évolutive de cette tumeur. Nous passons en revue les principales caractéristiques cliniques, histologiques, le pronostic ainsi que les options thérapeutiques dans ce type particulier de tumeur.

#### 2. OBSERVATION :

Il s'agissait d'un patient âgé de 66 ans, grand tabagique 60 PA arrêté depuis 7 ans, sans antécédents urologiques notables, qui avait consulté en urologie en juillet 2013 pour une hématurie macroscopique récidivante sans retentissement hémodynamique et une dysurie évoluant depuis 12 mois. Il n'avait pas des signes cliniques ou biologiques en faveur d'une association à un syndrome paranéoplasique. L'échographie pelvienne montrait une tumeur vésicale bourgeonnante antéro - latérale droite, de contours bosselés et calcifiés par endroit, mesurant 4 cm de diamètre, entourée d'un épaissement pariétal essentiellement droit associée à une dilatation modérée pyélo-calicielle droite sans obstacle lithiasique évident.

La cystoscopie a montré une tumeur vésicale de 4 centimètre localisée. A l'uro-scanner, la vessie était le siège au niveau de son dôme et au niveau de sa paroi antéro- latérale droite d'un processus tumoral bourgeonnant à développement endovésical bien limité de contours polylobés mesurant 6.5X5X3.5 cm. La graisse péri-vésicale était d'aspect normal. Il n'y avait pas une extension exo vésicale ni locorégionale ni des adénopathies pelviennes.

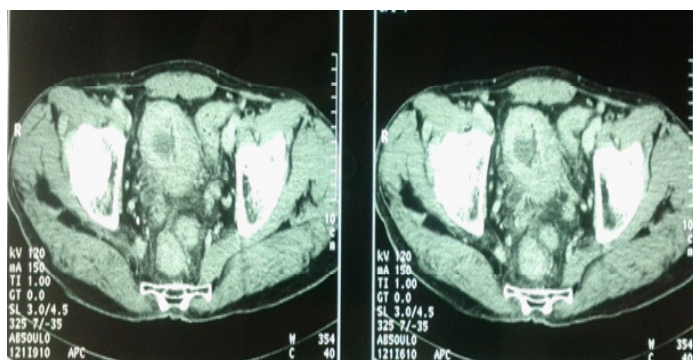
Le bilan d'extension a compris une radiographie thoracique, des coupes tomodensitométriques abdominales et une scintigraphie osseuse qui ont été reve-

nues normales. Ainsi, La tumeur était classée stade T2N0Mo.

Une résection endo-urétrale de la vessie a été réalisée. L'examen anatomopathologique des prélèvements a révélé une prolifération épithéliale maligne de la muqueuse vésicale faite de nappes diffuses, infiltrantes et parfois de travées. Les cellules étaient de petite taille, à cytoplasme peu abondant et à noyau volumineux hyperchromatique, les mitoses étaient nombreuses avec un stroma peu abondant. L'étude immuno-histochimique a montré que les cellules exprimaient de façon interne et diffuse l'anticorps anti synaptophysine, qui n'étaient pas marquées par les anti-chromogranine A.

Le diagnostic retenu était une tumeur primitive neuroendocrine à petites cellules de la vessie. Ainsi une cystoprostatectomie a été proposé, mais le patient a refusé la chirurgie.

Le traitement a été alors complété par 3 cycles de chimiothérapie à base de vepeside-cisplatine. Un bilan d'évaluation à un mois après les trois premières cures a montré une progression tumorale avec infiltration de la graisse vésicale et apparition des adénopathies pelviennes bilatérales (figure 1).



Epaississement de la paroi vésicale avec infiltration de la graisse péri vésicale.

Un mois plus tard le patient a présenté une hématurie abondante avec retentissement hémodynamique nécessitant une transfusion sanguine suivie d'une radiothérapie à visée hémostatique. L'irradiation a délivré une dose totale de 30 Grays (Gy) à raison de 3 Gy par séance, 5 séances par semaine dans le pelvis par deux faisceaux antérieur et postérieur de photons X. L'irradiation a été correctement tolérée avec une disparition complète de l'hématurie. Trois mois après la fin du traitement, le malade a présenté une douleur osseuse et une tuméfaction au niveau de l'épaule gauche, avec un aspect échographique en faveur d'une localisation secondaire. Une tomodynamométrie thoraco-abdominale a montré des lésions ostéolytiques acromio-claviculaire gauche et sus sternale avec des métastases surrenaliennes bilatérales.

En raison de l'altération rapide de l'état général, le patient a reçu seulement un traitement symptomatique et des soins oncologiques de support, et le dé-

ciès survenait 2 mois après.

### 3. DISCUSSION :

Le carcinome à petites cellules se localise habituellement dans le poumon ; il peut siéger à n'importe quel niveau de la voie excrétrice urinaire, mais la vessie est la localisation la plus fréquente [1]. Ainsi, le carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie a été décrit pour la première fois en 1981 par Cramer et al [3].

L'histogenèse de cette tumeur demeure inconnue. Cramer [3] a suggéré que le carcinome à petites cellules de la vessie pourrait provenir d'une métaplasie de l'épithélium transitionnel. Cette hypothèse pourrait expliquer la coexistence d'autres contingents cellulaires [3].

Ce cancer survient chez le sujet âgé, le plus souvent entre la cinquième et la neuvième décennie avec une prédominance masculine (sex-ratio de 3,6 hommes/1 femme) [1, 2, 4]. Le tabagisme a été rapporté dans 67 % des cas. Cependant, la corrélation entre le tabac et le carcinome à petites cellules vésical n'est pas aussi élevée que pour le carcinome à petites cellules pulmonaire [4].

Les patients consultent souvent pour une hématurie macroscopique [3, 4, 5,]. D'autres symptômes peuvent exister, notamment des douleurs pelviennes, des troubles mictionnels irritatifs et exceptionnellement un syndrome paranéoplasique. Souvent la tumeur est déjà évoluée et le patient est vu au stade de métastases. Ce patient, âgé de 66 ans, souffrait d'une hématurie totale sans syndrome endocrinien associé.

Le diagnostic de carcinome à petites cellules de la vessie repose sur les critères établis par le système de classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), identiques à ceux du carcinome à petites cellules du poumon. L'examen anatomopathologique trouve une prolifération tumorale indifférenciée de petites cellules basophiles s'organisant en cordons, en travées ou réalisant des aspects de pseudorosettes. L'infiltration tumorale est souvent importante avec atteinte du plan musculaire ou du tissu adipeux périvésical [5]. Dans plus de 50 % des cas, on trouve aussi une autre composante tumorale de type carcinome urothélial, plus rarement adénocarcinome ou carcinome épidermoïde [5]. Dans cette observation, il était pur, composé seulement de petites cellules.

Le diagnostic est confirmé par l'étude immuno-histochimique, qui révèle l'expression d'au moins un marqueur neuroendocrine (synaptophysine, chromogranine A, neurone spécifique éolase) et l'absence d'expression de l'antigène leucocytaire commun, éliminant ainsi un lymphome [4,5], et de l'anticorps anti-PSA, éliminant une métastase d'un carcinome prostatique. Dans notre cas, la synaptophysine était exprimée mais non la chromogranine A ni le PSA.

Ces tumeurs sont agressives, souvent découvertes au stade évolué dans plus de 70 % des cas, des métastases existent dans 28 à 50 % des cas au moment du diagnostic et les deux tiers des tumeurs rechutent à distance [6, 7]. Vu cette atteinte métastatique ganglionnaire et à distance, le bilan d'extension doit comprendre une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse et une scanographie cérébrale en cas de signes d'appel [4]. Les métastases surviennent dans les ganglions, le foie, les os, les poumons et l'encéphale [7].

Par analogie au carcinome à petites cellules du poumon, certains auteurs recommandent de distinguer des tumeurs localisées et des tumeurs disséminées, et non d'utiliser la classification TNM, qui semblerait ne pas être appropriée à ce type de tumeur [8].

Les modalités thérapeutiques ne sont pas précisément définies en raison de la rareté de ces tumeurs et de l'absence d'une étude randomisée. Seules de petites séries ont été publiées. Le nombre limité de patients inclus dans ces séries, la nature rétrospective des publications et le fait que très probablement des carcinomes urothéliaux avec une composante neuroendocrine et d'authentiques carcinomes à petites cellules sont mêlés dans les études publiées sont les aspects qui limitent fortement la possibilité de définir un traitement standard pour ces tumeurs.

Les traitements proposés doivent tenir compte de l'état général, vu l'âge souvent avancé des patients. La chimiothérapie joue un rôle dans le traitement de ces tumeurs, mais dans une étude multicentrique de 64 patients atteints de carcinome à petites cellules de la vessie, l'analyse multifactorielle a indiqué que ni la chimiothérapie, ni la radiothérapie, ni la chirurgie n'avait un impact sur la survie globale [6]. Rogers et al, dans une étude rétrospective multicentrique de 955 patients atteints de carcinome transitionnel ou de carcinome à petites cellules de la vessie traité par cystectomie radicale ont trouvé des résultats similaires, à long terme [9].

Dans l'étude de la Mayo Clinic, les auteurs ont proposé une cystectomie radicale à tous les stades, sauf en cas de dissémination métastatique, et une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine au-delà du stade II (TNM). Les taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer de stades II, III et IV (M0) étaient respectivement de 63,6 %, 15,4 % et 10,5 % [7].

Bex et al ont rapporté un cas où l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie pelvienne a permis une survie prolongée sans recours à une chirurgie radicale sans recours à une chirurgie radicale [8]. Dans une série de 17 patients, avec une dose moyenne de 60 Gy (56 à 70 Gy) et des protocoles de chimiothérapie de type MVAC, étoposide-cisplatine ou carboplatine et cyclophosphamide-doxorubicine-étoposide. Les taux de survie à deux et cinq ans étaient respectivement de 56 % et 36 % [8]. Ainsi, la

radiochimiothérapie pourrait être une alternative à la chirurgie et permet d'éviter la cystectomie à plusieurs patients surtout pour les patients jeunes, présentant une lésion localisée et sans facteurs de comorbidité. Pour le carcinome à petites cellules de la vessie disséminé, la chimiothérapie reste le traitement standard. Par analogie au carcinome à petites cellules pulmonaire, les associations étoposide-cisplatine (EP) et cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (CAV) sont les plus utilisées [7]. Une autre molécule, l'irinotécan, pourrait être efficace, comme pour le carcinome à petites cellules pulmonaire [10]. L'utilisation des thérapies ciblées (sorafénib et sunitinib) est une perspective thérapeutique intéressante dont l'efficacité reste à évaluer [10].

Le pronostic de ces tumeurs reste sombre [4, 7, 8]. Le taux de survie globale à cinq ans tous stades confondus est de 19 % (16 à 25 %) [7].

Dans tous les cas, une surveillance étroite clinique, radiologique, endoscopique avec un dosage sérique des marqueurs tumoraux (NSE) est indispensable. Outre les examens morphologiques, la surveillance postchirurgicale peut s'accompagner d'une cytologie urinaire qui est un examen simple, aisément répété, et d'un bon rendement dans ce type de tumeurs.

#### 4. CONCLUSION

Le carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie est une tumeur rare et agressive, de pronostic sévère. Sa prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire, étant donné l'âge des patients et les « comorbidités ». En l'absence d'étude prospective, le meilleur traitement ne peut être établi avec certitude. Pour le cancer localisé, le traitement doit prendre en compte la fréquence élevée de micro-métastases et repose sur l'association d'une polychimiothérapie à la radiothérapie et/ou à la chirurgie radicale. Face à des métastases, la chimiothérapie à base de sels de platine reste le traitement de référence.

#### RÉFÉRENCES

1. N. Ismaili, F. Elkarak, P.E. Heudel, A. Flechon, J.P. Droz. Small cell cancer of the bladder: the Leon-Berard cancer centre experience. *Indian J Urol.* 2008, 24 : 494-7.
2. M. Mukesh, N. Cook, A.E. Hollingdale, N.L. Ainsworth, S.G. Russell. Small cellcarcinoma of the urinarybladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *B J U Int,* 2008, 103: 747-52.
3. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1981 ; 47 : 724-30.
4. C. Châari, S. Krichen-Makni, S.N. Toumi, H. Fakhfekh, S. Ellouze, L. Ayadi et al. Les carcinomes endocrines à petites cellules de la vessie : à propos d'une

- observation *Oncologie*. 2009, 11: 53–7.
5. N.A. Abrahams, C. Moran, A.O. Reyes, A. Siefker-Radtke, A.G. Ayala. Small cell carcinoma of the bladder: A contemporary clinicopathological study of 51 cases. *Histopathology*. 2005, 46 : 57–63.
6. L. Cheng, C.X. Pan, X.J. Yang, A. Lopez-Beltran, G.T. Mac Lennan, H. Lin et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 64 patients *Cancer*. 2004, 101: 957–62.
7. N.W.W. Choong, J. Fernando Quevedo, J.S. Kaur. Small cell carcinoma of the urinary bladder *Cancer*. 2005, 103 : 1172–78
8. A. Bex, R. de Vries, F. Pos, M. Kerst, S. Horenblas. Long-term survival after sequential chemoradiation for limited disease small cell carcinoma of the bladder *World J Urol*. 2009, 27 :101–6
9. C.G. Rogers, G.S. Palapattu, S.F. Shariat, F. Shahrokh. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary non transitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder *J Urol*, 2006, 175 :2048–53.
- 10 .P.C. Black, G.A. Brown, C.P.N. Dinney. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol Semin Orig Invest*. 2009, 27 : 3–7