

## RADIOCHIMIOThERAPIE POUR LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE INFILTRANT LEMUSCLE DANS UN SERVICE DE RADIOTHERAPIE OUEST AFRICAINE

### *Radiochemotherapy for the treatment of muscle invasive bladder tumors in a west african radiotherapy service*

Diabaté K<sup>1</sup>, Diarra IM<sup>1</sup>, Sidibé MF<sup>2</sup>, Camara F<sup>3</sup>, Diakité A<sup>1</sup>, Kone AS<sup>1</sup>, Kouma A<sup>4</sup>, Bathily M<sup>2</sup>, Ly M<sup>5</sup>, Konate M<sup>6</sup>, Berthé H<sup>7</sup>, Coulibaly B<sup>8</sup>, Tembely A<sup>7</sup>, Diallo DA<sup>2</sup>, Sidibé S<sup>6</sup>.

1- Service de radiothérapie hôpital du Mali-Bamako-Mali ; 2- Service d'hématologie et oncologie médicale CHU Point G-Bamako-Mali ; 3- Cellule de Coordination de nutrition-Bamako-Mali ; 4- Service de radiologie et d'imagerie médicale CHU Luxembourg-Bamako-Mali ; 5- Service d'oncologie médicale CHU Luxembourg-Bamako-Mali ; 6- Service d'imagerie Médicale CHU Point G-Bamako-Mali ; 7- Service d'urologie CHU Point G-Bamako-Mali ; 8-Service d'anatomie cytopathologie CHU Point G-Bamako-Mali

**Correspondance:** Koniba DIABATÉ, Tel: +22366974235 / Email:diabatekoniba2006kd@yahoo.fr, Faculté des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB)

### RESUME

**Objectif :** Le but de cette étude était de décrire les résultats d'une radiochimiothérapie chez les patients après résection transurétrale des tumeurs de vessie infiltrant le muscle. **Matériel et méthodes :** Une étude rétrospective allant de mai 2014 à mai 2016 au service de radiothérapie de l'hôpital du Mali. Ont été inclus, tous les patients présentant un cancer de vessie infiltrant le muscle. Les cancers secondaires de la vessie ainsi que les formes métastatiques ont été exclus de notre étude. La résection transurétrale de vessie a été réalisée. La chimiothérapie néoadjuvante à base de paclitaxel – carboplatine a été administrée toutes les trois semaines. La radiothérapie externe au photon 6MV à la dose de 66 Gy en raison de 2 Gy de 5 séances par semaine associée à la chimiothérapie concomitante à base de cisplatine (CDDP) 40mg/m<sup>2</sup>/semaine a été réalisée. **Résultats :** Au total huit patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen de 53,75±14,84 ans. Le sexe masculin était prédominant 87.5% (n=7). L'antécédent de tabagisme chronique était retrouvé chez quatre patients. Le principal facteur de risque cancérigène identifié chez nos patients était la bilharziose urogénitale (6cas/8). Le type histologique retrouvé était le carcinome urothelial dans 12.5% (n=1) et le carcinome épidermoïde infiltrant dans 87.5% (n=7). La résection transurétrale de la tumeur a été réalisée dans 62.5% (n=5). La biopsie par voie endoscopique été réalisée dans 37.5% (n=3). La tumeur été classée pT2N0M0 dans 50% (n= 4), pT3aN0M0 dans 37.5% (n=3) et pT3bN0M0 dans 12.5% (n= 1). La chimiothérapie néoadjuvante à base de paclitaxel – carboplatine chaque trois semaines a été administrée chez tous les malades. Les résultats de la radiochimiothérapie (cf. Tableau: évolution). **Conclusion :** La radiochimiothérapie concomitante est un traitement curatif conservateur qui peut être proposée en remplacement à la cystectomie pour les tumeurs infiltrantes non métastatiques après une résection endoscopique la plus complète possible. **Mots clés :** Tumeur de vessie infiltrant le muscle, Radiochimiothérapie concomitante, Mali.

### ABSTRACT

**Objectif:** The aim of this study was to describe the results of radiochemotherapy in patients after transurethral resection of muscle invasive bladder tumors. **Material and methods:** A retrospective study from May 2014 to May 2016 in the radiotherapy department of the Mali Hospital. Have been included, all patients with bladder cancer infiltrating the muscle. Secondary cancers of the bladder and metastatic forms have been excluded from our study. Transurethral resection of bladder was performed. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel– carboplatin was administered every three weeks in all patients, then external phototherapy 6 MV at a dose of 66 Gy due to 2 Gy of 5 sessions per week 6MV photon of external beam radiotherapy at a dose of 66 Gy due to 2 Gy of 5 sessions per week associated with concomitant cisplatin at dose of 40mg / m<sup>2</sup> / week. **Results:** Eight patients were included in our study. The average age of 53.75 ± 14.84 years. The male sex was predominant 87.5% (n = 7). The history of chronic smoking was found in four patients. The main carcinogenic risk factor identified in our patients was urogenital bilharzia (6 cases / 8). The histological type found was urothelial carcinoma 12.5% (n = 1) and invasive squamous cell carcinoma 87.5% (n = 7). Transurethral resection of the tumor was performed in 62.5% (n = 5). Endoscopic biopsy was performed in 37.5% (n = 3). The tumor was classified pT2N0M0 in 50% (n = 4), pT3aN0M0 in 37.5% (n = 3) and pT3bN0M0 in 12.5% (n = 1). Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel – carboplatin every three weeks was administered to all patients. The results of radiochemotherapy (see Table: evolution). **Conclusion:** Concomitant radiochemotherapy is a conservative curative treatment that can be proposed as a replacement for cystectomy, for non-metastatic infiltrating tumors after the most complete endoscopic resection. **Keywords:** Muscle invasive cancer, Concomitant radiochemotherapy, Mali.

## INTRODUCTION

Parmi les cancers les plus fréquents dans le monde, le cancer de la vessie occupe la onzième position [1]. Il est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme (4,7 % contre 1,3 % de l'ensemble des cancers) [2]. L'incidence des tumeurs de la vessie est de 10 à 15000 nouveaux cas/an en France. Il représente le second cancer urologique après celui de la prostate [3]. Selon le registre du cancer au Mali (2010), le cancer de la vessie est le 3ème cancer chez l'homme, le 5ème chez la femme et le 5ème tous sexes confondus [4]. L'incidence est estimée à 3,6/100.000 habitants chez l'homme, et 2,1/100 000 habitants chez la femme. Le cancer de la vessie est la première cause de mortalité par cancer au service d'Urologie du CHU- Point G [5]. Le type histologique le plus prédominant (>90% des cas) est le Carcinome urothélial. Le tabac est la première cause de ce cancer dans les pays occidentaux. En Afrique, la première cause impliquée est l'infection chronique par *Schistosoma Haematobium* associé souvent au carcinome épidermoïde. Le traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) non métastatiques repose sur la cystectomie radicale. Une alternative au traitement radical est un traitement conservateur préservant le réservoir vésical en proposant une résection endoscopique de la tumeur et une association de radiochimiothérapie (RCC). Cette option conservatrice requiert un schéma thérapeutique spécifique et une surveillance adaptée. Il n'y a pas de données sur la RCC des cancers de la vessie au Mali. Le but de cette étude était de décrire les résultats d'une radiochimiothérapie chez les patients après résection transurétrale des tumeurs de vessie infiltrant le muscle.

## MATERIEL ET METHODE

Nous avons effectué une étude rétrospective allant de mai 2014 à mai 2016 au service de radiothérapie de l'hôpital du Mali. Ont été inclus, tous les patients traités par RTUV pour un cancer infiltrant du muscle vésical non métastatiques. Les cancers secondaires de la vessie ont été exclus de l'étude. Les données ont été recueillies à partir des registres des dossiers cliniques des malades. Les paramètres analysés ont été l'âge et le sexe, leurs antécédents pathologiques, leur motif de consultation, le type histologique de la tumeur, le stade clinique au diagnostic et le traitement reçu. La chimiothérapie néo adjuvante à base de paclitaxel – carboplatine a été administrée toutes les trois semaines. La dose utilisée était de paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> et carboplatine AUC 4. La radiothérapie externe avec Lineac au photon X 6 MV à la dose de 66 Gy en raison de 2 Gy de 5 séances par semaine associée à la chimiothérapie concomitante à base de

cisplatine (CDDP) 40mg/m<sup>2</sup>/semaine a été réalisée. La réhydratation avec du sérum physiologique avec un litre avant et un litre après chaque cure de CDDP a été réalisée. Le suivi nutritionnel des patients pendant et après radiothérapie a été réalisé. La surveillance clinique était faite chaque semaine pendant la radiothérapie. Les données ont été analysées sur IBM SPSS Statistics 25.

## RESULTATS

Huit patients d'âge moyen égal à 53,75±14,84 ans ont été inclus dans notre étude. Le sexe masculin était prédominant 87.5% (n=7). L'hématurie terminale était le signe fonctionnel révélateur dans tous les cas. L'antécédent de tabagisme chronique était retrouvé chez quatre patients. Le principal facteur de risque cancérogène identifié était la bilharziose urogénitale retrouvée chez patients parmi 8. Le type histologique retrouvé était le carcinome urothélial dans 12.5% (n=1) et le carcinome épidermoïde dans 87.5% (n=7). Le bilan d'extension locorégionale et à distance constitué de TDM abdomino-pelvienne et thoracique a été réalisé chez tous les patients et n'avait pas objectivé de localisations secondaires. La résection transurétrale de la tumeur a été réalisée dans 62.5% (n=5). La biopsie par voie endoscopique a été réalisée dans 37.5% (n=3). La tumeur a été classée en pT2N0M0 dans 50% (n= 4), pT3aN0M0 dans 37.5% (n=3) et pT3bN0M0 dans 12.5% (n= 1) (**Tableau 1**). La radiochimiothérapie a été administrée chez tous les patients. Des toxicités à type de radiodermite de Grade II et de brûlure mictionnelle ont été enregistrées chez tous les patients et traités symptomatiquement.

L'évolution clinique était marquée par la poursuite évolutive chez trois malades avec survenue de métastases osseuses une fois et de deux décès. La rémission complète a été observée chez cinq patients avec un recul de suivi moyen de 4.13 ans (extrêmes: 2 et 5 ans), 2 sont en vie avec une vessie fonctionnelle.

**Tableau 1:** Caractéristique des patients

Caractéristiques	Nombre	%
<b>Age moyen</b>	53,75±14,84	100%
Signes cliniques		
<b>Hématurie terminale</b>	8	100%
Antécédents		
<b>Tabagisme chronique</b>	4	50%
<b>Bilharziose urinaire</b>	6	75%
Diagnostic histologique	7	87.5%
<b>Carcinome épidermoïde</b>	1	12.5%
<b>Carcinome urothelial</b>		
<b>Résection trans urétrale</b>	5	62.5%
<b>Biopsie endoscopique</b>	3	37.5%
Classification TNM		
<b>pT2NOMO</b>	4	50%
<b>pT3aNOMO</b>	3	37.5%
<b>pT3bNOMO</b>	1	12.5%
Chimiothérapie néoadjuvante	8	100%
<b>Paclitaxel-carboplatine</b>		
Radiochimiothérapie concomitante	8	100%
Toxicité		
<b>Radiodermite de grade II</b>	8	100%
<b>Brûlure mictionnelle</b>	8	
Evolution		
<b>Poursuite évolutive</b>	3	37.5%
<b>Décédés</b>	(2)	
<b>Métastases osseuses</b>	(1)	(25%)
<b>Réponse complète</b>	5	
		(12.5%)
		62.5%

## DISCUSSION

Le jeune âge des patients de notre série contraste avec l'âge rapporté dans les pays Africains comme au Sénégal, où une étude [6] rapporte un âge moyen de survenue de 45,5 ans. Dans les pays occidentaux, comme la France, Irani[7] rapporte un âge moyen de 69 ans chez l'homme. La prédominance masculine dans notre étude contraste avec celle de la littérature, Diao et al [6], rapporte un sex ratio de 1.25. En France, le cancer de vessie était estimé à 12305 nouveaux cas en 2015 dont 80 % chez l'homme et constitue le second cancer

urologique après celui de la prostate [8]. Dans notre étude, le principal facteur de risque cancérogène est la bilharziose urinaire. Le carcinome épidermoïde de la vessie est connu depuis des décennies comme étant fortement associé à l'infection à *S. haematobium* [9, 10]. Ce type de cancer de la vessie est rare et ne représente que 3% des carcinomes de la vessie [11]. Dans les zones d'endémie de la bilharziose, ce taux atteint 75% [12]. Le taux élevé de carcinome épidermoïde de la vessie dans notre étude a été confirmé dans la littérature. Au Maroc, une étude avait retrouvé 45,45% de carcinome épidermoïde de la vessie [13]. La chimiosensibilité des tumeurs infiltrantes de la vessie et la fréquence de survenue de métastases, malgré un traitement locorégional efficace, a conduit au développement de protocoles de chimiothérapie néoadjuvante. Leur objectif est le traitement précoce des micro métastases. La dernière méta-analyse publiée portant sur 3285 patients dans 15 études randomisées, confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante quel que soit le stade initial de la TVIM [14]. La chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez tous les malades de notre étude. Le traitement de référence des TVIM est la cystectomie totale (pénectomie antérieure chez la femme, cystoprostatectomie radicale chez l'homme), ce traitement chirurgical a pour conséquences des séquelles souvent lourdes: dérivation urinaire externe et ses complications (sténoses, surinfections du haut appareil), impuissance, et castration chez la femme. La RCC s'est imposée ces dernières années comme une alternative thérapeutique possible à cette technique. Le but de ce traitement est d'épargner la vessie et ainsi de préserver la qualité de vie des patients, sans compromettre les résultats carcinologiques [15]. Comme dans la littérature, le traitement a consisté dans notre étude en la RCC adjuvant à la RTUV. La Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) dans l'essai 88-02 [16] portant sur 91 patients traité par deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante associant la Carboplatine, Méthotrexate et Vinblastine (CMV), suivis d'une association concomitante de cisplatine et de radiothérapie jusqu'à un niveau de dose de 65 Gy, avec une réévaluation à 40 Gy, a retrouvé un taux de réponse complète de 75 % et des taux de survie globale et de conservation vésicale respectivement de 62 et 44 % à 4 ans. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux de l'essai RTOG 85-12 qui utilisait la même association chimioradiothérapie concomitante mais sans chimiothérapie néoadjuvante [17]. Une méta-analyse publiée en 2018 incluant 30293 patients n'a pas montré de différence significative en termes de survie entre la RCC et la chirurgie radicale [18]. De

plus l'analyse combinée de 6 essais prospectifs ayant inclus 468 patients de 1988 à 2007 dans des protocoles de radio-chimiothérapie avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante a retrouvé des résultats en terme de survie globale et spécifique très comparables à ceux obtenus après cystectomie radicale (survie spécifique à 5 et 10 ans de 71 et 65 % respectivement) [19].

## CONCLUSION

La radiochimiothérapie est un traitement curatif conservateur qui peut être proposée en remplacement de la cystectomie pour les tumeurs infiltrantes non métastatiques après une résection endoscopique la plus complète possible. Cette étude montre une survie à 4 ans dans une proportion de 62% avec une vessie fonctionnelle.

**Déclaration de liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

**Considération éthique :** Tous les auteurs déclarent par la présente que toutes les expériences ont été réalisées conformément aux normes éthiques énoncées dans la Déclaration de 1964Helsinki.

## RÉFÉRENCES

[1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 80: 827-41

[2] Chopin D, Gattegno B. Épidémiologie descriptive des tumeurs superficielles de la vessie. *Prog Urol*. 2001;5:953-60.

[3]. Camilo A, Thomas P. Memento de pathologie, Editions VernazobresGrego Paris ,2ème édition. 2006; Pages:275, 278, 279, 280.

[4]. Traore H B. Incidence et Mortalité par cancer au Mali, 2008-2010.Thèse médecine Bamako 2012-M-84

[5]. Sow M A. Tumeurs de vessie sur terrain de cystite bilharzienne à propos de 73 cas. Thèse de médecine, Bamako 2007-M-124

[6]. Diao B, Amath T, Fall B, Fall P.A, Diémé M.J, Steevy N.N, Ndoye A.K, Ba M, Mendes V, Diagne B.A. Les cancers de la vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques. *Prog Urol*. 2008; 18(7): 445-448.

[7] Irani J. Épidémiologie du cancer de vessie. *Prog Urol* 2003;13:1207-8.

[8]. Rouprêt M, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie. *Prog Urol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.07.283>

[9]. Fergusson AR. Associated bilharziasis and primary malignant disease of the urinary bladder with observation on a series of 40 cases. *J Pathol Bact* 1911; 16: 76.

[10]. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48: 2643-8.

[11]. Camilo A, Thomas P. Mémento de pathologie. Editions Vernazobres-grégo (2ème édition 2006): 278-280.

[12]. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981; 48(12): 2643-2648.

[13]. Ammani A, En-Nouali H, Janane A, Chafiki J, Sossa J, Albouzidi A, Ameer A, Abbar M, Ghadouane M. Tumeurs non urothéliales de la vessie (à propos de 15 cas). *J Maroc Urol*; 12: 16-25.

[14]. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-Step meta-analysis. *Oncologist* 2016; 21: 708-15, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440>.

[15]. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödell CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66: 120-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>.

[16]. Tester W, Caplan R, Heaney J, Verner P, Whittington R, Byhardt R et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of irradiation therapy group: phase II trial 88-02. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 119-26

[17]. Tester W, Porter A, Asbell S. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma. Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 121-7

[18]. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:43-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.002>.

[19]. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3801-9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548>.