

Carcinomes neuroendocrines primitifs de vessie : diagnostic et traitement

Tariq KARMOUNI (1), Nathalie RIOUX-LECLERCQ (2), Karim BENSALAH (1), Alexis ALVA (1),
Jean-Jacques PATARD (1), François GUILLÉ (1), Bernard LOBEL (1)

(1) Service d'Urologie, (2) Service d'Anatomie Pathologique B, CHRU Pontchaillou, Rennes, France

RESUME

But : Les carcinomes neuroendocrines (CNE) primitifs à petites cellules de la vessie sont des tumeurs rares d'évolution très péjorative qu'il ne faut pas méconnaître. Cette étude a analysé les critères diagnostics et les résultats thérapeutiques obtenus chez 5 patients diagnostiqués consécutivement sur une période de 3 ans.

Matériels et Méthodes : 5 patients (3 hommes et 2 femmes) atteints d'un carcinome neuroendocrine primitif de vessie sont évalués. Nous nous sommes intéressés aux méthodes de diagnostics, aux modalités de thérapeutiques et à la survie.

Résultats : Le mode de révélation le plus fréquent a été l'hématurie macroscopique. Toutes les tumeurs sont infiltrantes au moment du diagnostic. 4 patients ont été traités par résection transurétrale de vessie dont 2 avec radio- chimiothérapie adjuvante ; une patiente a bénéficié d'une cystectomie radicale. Les 4 patients ayant bénéficié d'un traitement conservateur (chirurgie seule ou chimiothérapie seule) ont une progression de leur maladie et une durée de survie plus courte, comparativement à la patiente traitée par cystectomie.

Conclusion : Les cancers primitifs à petites cellules de la vessie sont rares et de mauvais pronostic. Le traitement doit associer la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante à la chirurgie pour obtenir de meilleurs résultats.

Mots clés : Carcinome neuroendocrine, vessie, pronostic, traitement.

Le carcinome neuroendocrine (CNE) à petites cellules a été décrit pour la première fois en 1926 par BARNARD [4] comme une tumeur d'origine pulmonaire. En 1930, DUGUID et KENNEDY [10] rapportent le premier cas de tumeur neuroendocrine de localisation extra pulmonaire. Ce n'est qu'un demi siècle plus tard en 1975 que KOSS [12] rapporte dans la vessie le cas d'une tumeur présentant des similitudes histologiques avec les tumeurs neuroendocrines du poumon, mais la terminologie de carcinome neuroendocrine primitif de la vessie ne sera utilisée qu'en 1981 par CRAMER [8]. Depuis, une centaine de cas ont été publiés dans la littérature [1, 14]. Il faut cependant distinguer : 1) les cas de carcinome urothélial associé à une composante neuroendocrine et qui représentent 50% des cas répertoriés dans la littérature et 2) les CNE primitifs de la vessie qui sont des tumeurs rares et qui correspondent dans leur forme pure à une entité actuellement bien individualisée présentant des critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et ultra structuraux caractéristiques.

Au travers de cette série, qui bien que courte peut être considérée comme importante étant donné la rareté de cette entité, nous rapportons notre expérience de la prise en charge des CNE de vessie.

MATERIELS ET METHODES

De mai 1996 à novembre 1999, 5 patients atteints d'un CNE ont été traités et suivis dans notre service. Le diagnostic a été établi grâce aux données de l'immunohistochimie.

Le bilan d'extension comportait pour 4 de nos patients un TDM abdomino-pelvien, une radiographie du poumon et une scintigraphie osseuse associés chez 3 d'entre eux à un TDM thoracique. Un patient n'a eu

Manuscrit reçu : septembre 1999, accepté : février 2000.

Adresse pour correspondance : Dr. T. Karmouni, Service d'Urologie, CHRU Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex.
e-mail : karmtariq@yahoo.fr

qu'un TDM abdominopelvien et une radiographie du poumon.

Les traitements utilisés ont été, une RTUV isolée dans 2 cas, associée à une radio-chimiothérapie dans 2 cas et une cystectomie avec entérocytoplastie dans un cas. La chimiothérapie à base de cisplatine consistait en au mois 3 cures administrées à 4 semaines d'intervalle. Quant à la radiothérapie, elle consistait en une irradiation pelvienne de 45 gray (gy) avec surdosage de 10 gy dans un cas.

RESULTATS

Il s'agit de 3 hommes et 2 femmes d'âge moyen égal à 60,2 ans (extrêmes 42-78).

Les circonstances de découverte sont sans spécificité. En effet, la tumeur s'est manifestée dans 4 cas par une hématurie et dans 1 cas par une insuffisance rénale obstructive et aucun patient n'a présenté de syndrome paranéoplasique.

Au moment du diagnostic, tout les patients avaient une tumeur infiltrant la musculuse.

Le diagnostic de CNE a été retenu lorsque 2 marqueurs neuroendocrines au moins sont positifs. Chez nos 5 patients, l'immunomarquage à la chromogranine A (Figure 1) et à la synaptophysine (Figure 2) est positif. La neuron specific enolase (NSE) a été testée 2 fois et fut positive dans ces 2 cas.

Dans 3 cas, le CNE était associé à un carcinome urothélial (Figure 3).

Le bilan d'extension initiale ne retrouvait ni envahissement ganglionnaire ni métastase. Après le traitement conservateur, il y a eu une progression de la maladie sous forme de métastases osseuses dans 3 cas, cérébelleuse, hépatique et péritonéale dans un cas. Ces méta-

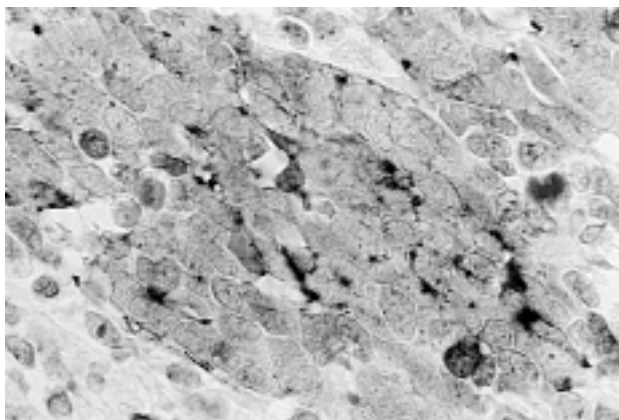


Figure 1. Positivité apicale en boule des cellules carcinoma - teuses neuroendocrines pour l'anticorps anti-chromatogranine A (x 40).

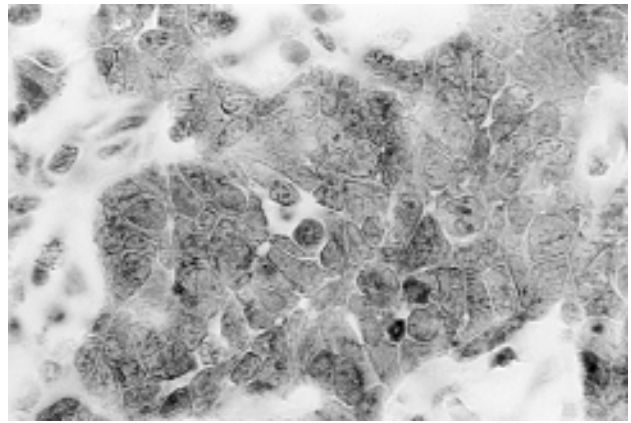


Figure 2. Positivité cytoplasmique diffuse du carcinome neuroendocrine pour l'anticorps anti-synaptophysine (x 40).

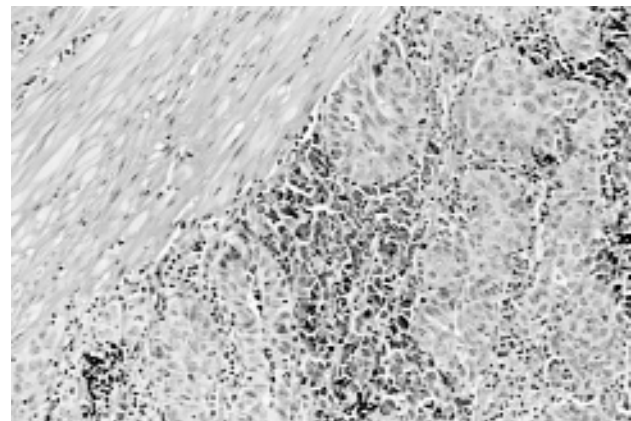


Figure 3. Infiltration du muscle vésical par un carcinome urothélial associé à une composante neuroendocrine majoritaire (x 20).

stases ont été découvertes 6 mois en moyenne après le diagnostic.

Trois patients sont décédés de leur cancer 10 mois en moyenne après le diagnostic.

La survie après la découverte de métastases est en moyenne de 4,5 mois. Le Tableau 1 récapitule les données histologiques et les caractéristiques des 5 patients étudiés.

DISCUSSION

Les tumeurs neuroendocrines se localisent habituellement au niveau du poumon, mais de nombreuses localisations extra pulmonaires ont été rapportées: tissu cutané, cerveau, cavités nasales, hypopharynx et larynx, trachée, thymus, glandes salivaires, œsophage, estomac, pancréas, intestin, colon, rectum, utérus, rein, uretère, vessie et prostate [16]. Au niveau de l'appareil urinaire, la vessie est la plus fréquemment atteinte, la prostate, le rein et l'uretère étant plus rarement concernés [3].

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Age (ans)	Sexe	Symptômes révélateurs	Traitement	Histologie	Stade	Progression	Survie (mois)	DCD
61	H	Hématurie	RTUV+CH+RXT	CNE	PT3N0M0	M+ (os)	10	Oui
44	H	Hématurie	RTUV+CH+RXT	CNE	PTaN0M0	M+ (os, cerveau)	14	Non
78	H	Insuffisance rénale	RTUV=JJ	CNE=CU	PT2NxMx	M+ (foie, péritoine)	3	Oui
76	F	Hématurie	RTUV	CNE=CU	PT3N0M0	M+ (os)	17	Oui
42	F	Hématurie	Cystectomie	CNE=CU	PT3N0M0	M-	32	Non

RTUV : Résection transurétrale de vessie, CH : Chimiothérapie (VP16+cisplatine), RXT : Radiothérapie (45 Gy), CU : Carcinome urothélial, M+ : Métastase, M- : Absence de métastase, JJ : Sonde double J, DCD : Décédé de la maladie.

Les tumeurs neuroendocrines de vessie représentent 0,5 à 1% de toutes les tumeurs de vessie [5, 11]. Elles sont associées dans 41 à 50% des cas à un autre contingent tumoral, urothélial plus rarement adénocarcinomateux [1, 2]. Dans notre série, il s'agissait d'un carcinome urothélial avec composante neuroendocrine dans 3 cas sur 5.

Les CNE présentent le même profil clinique et démographique que les carcinomes urothéliaux. Ces tumeurs prédominent comme dans notre étude, chez l'homme (sex ratio H/F = 3,6/1) et surviennent entre la 5ème et la 9ème décennie [1, 2].

Sur le plan clinique, le CNE de vessie se manifeste par des signes peu spécifiques, les patients consultant pour une hématurie éventuellement associée à une pollakiurie, parfois pour un syndrome paranéoplasique (Syndrome de Lambert Eaton, Myasthénie, syndrome de Cushing, hypercalcémie ou hypophosphatémie) [1, 9]. La cystoscopie montre une lésion n'ayant aucun caractère permettant d'évoquer le diagnostic.

Le diagnostic repose sur l'examen histologique et plus particulièrement sur l'étude immuno-histochimique. L'examen anatomopathologique retrouve une prolifération tumorale indifférenciée de petites cellules basophiles s'organisant en cordons, en travées ou réalisant des aspects de pseudo-rosettes. L'infiltration tumorale est souvent importante avec atteinte du plan musculaire ou du tissu adipeux péri-vésical. Devant cet aspect histologique plusieurs diagnostics différentiels doivent être éliminés : un carcinome urothélial indifférencié de haut grade de malignité mais qui peut s'associer à une composante neuroendocrine, un lymphome malin non hodgkinien primitif ou secondaire et surtout la métastase vésicale d'un carcinome indifférencié, particulièrement d'origine prostatique.

Dans un premier temps, on affirme le caractère épithélial de la tumeur par la positivité des marqueurs épithéliaux (cytokératine et antigène épithélial membranaire (EMA)) et la négativité de l'antigène leucocytaire commun.

Puis dans un deuxième temps, on confirme le diagnostic de CNE de vessie en affirmant la nature neuroendocrine de la tumeur qui apparaît positive pour les marqueurs neuroendocrines (Neurone Specific Enolase, Chromogranine A et Synaptophysine) et une négativité de l'anticorps anti-PSA qui élimine la métastase d'un carcinome prostatique.

Dans les formes très indifférenciées, les cellules tumorales peuvent rester négatives pour les marqueurs immunohistochimiques. Les colorations argentiques et l'analyse ultra structurale en microscope électronique peuvent alors être utilisées et retrouvent les granules neurosécrétoires spécifiques bien limités de 150 à 250 nanomètres.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'origine et l'histogenèse de ces CNE. Il pourrait s'agir d'une transformation maligne des cellules neuroendocrines retrouvées à l'état physiologique dans la muqueuse vésicale normale et métaplasique [2]. Une autre théorie suggère que les cellules multipotentes présentes au niveau de l'assise basale de l'urothélium, se différencieraient au cours de leur évolution donnant naissance à une population cellulaire de type neuroendocrine [2]. D'autres auteurs ont suggéré que ces tumeurs pourraient se développer à partir de lésions de métaplasie sur carcinome urothélial de haut grade de malignité [2]. Mais aucune de ces hypothèses à l'heure actuelle n'a été retenue [2, 3].

Du fait de leur haut potentiel métastatique ganglionnaire, hépatique, osseux, pulmonaire, cérébral, surrena-

lien, splénique ou péritonéal, un TDM abdomino-pelvien, une tomodynamométrie thoracique et une scintigraphie osseuse s'imposent avant toute thérapeutique. Le TDM thoracique permet en outre d'éliminer un carcinome neuroendocrine primitif pulmonaire. La présence de métastases au moment du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic [14], bien que CHENG [6] rapporte une survie de plus de 9 ans chez un patient ayant des métastases. Mais il s'agit là d'un cas isolé. Dans notre série, la survie moyenne après la découverte de métastase est de 4,5 mois.

En l'absence d'essais prospectifs, il n'existe pas actuellement de consensus thérapeutique et pour de nombreux auteurs, l'incidence élevée des métastases au moment du diagnostic [14] fait que, la cystectomie et/ou la radiothérapie [13] qui ne permettent qu'un traitement local devront s'associer à une chimiothérapie à base de cisplatine afin de tenter d'améliorer la survie [14]. Cependant les résultats des différentes thérapies utilisées sont très variables d'une étude à l'autre.

Pour ABBAS [2], la radiothérapie seule est probablement inefficace. En effet, la médiane de survie des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie seule n'est que de 4,5 mois et elle ne peut donc être que palliative [1].

OBLON [15] rapporte une survie supérieure à 4,5 ans chez un patient ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie seule et préconise ce type de traitement qui permet de conserver le réservoir vésical. Pour notre part, nous ne saurions conseiller un traitement conservateur puisque tous les patients qui ont bénéficié de ce type de traitement on vu leur maladie progresser.

Pour HOLMÄNG [11], la radiothérapie associée à un traitement chirurgical pourrait permettre d'améliorer le pronostic des CNE.

CHRISTOPHER [7] rapporte 2 cas de rémission complète après chirurgie seule, avec une survie de 32 mois et 11 ans. Nous en rapportons un avec une survie de 32 mois.

Pour MACKEY [14] qui a repris dans son étude 106 cas de CNE de vessie, seule la chimiothérapie à base de cisplatine est capable d'améliorer la survie.

Au vu de la littérature, il semble que le traitement de choix des CNE de vessie est l'exérèse chirurgicale associée à une chimiothérapie à base de cisplatine [14, 16].

Malgré les avancées thérapeutiques, le pronostic des CNE demeure extrêmement péjoratif (médiane de survie de 13 mois) [14].

CONCLUSION

Les CNE de vessie sont des tumeurs rares, de mauvais pronostic, diagnostiqués souvent à un stade déjà évolué

localement ou métastatique. Le diagnostic histologique s'impose afin de confirmer la nature neuroendocrine primitive de la prolifération cellulaire tumorale et de mettre en place un traitement adéquat qui associerait une chirurgie radicale à une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante et qui permettrait d'espérer une amélioration de la survie des patients.

REFERENCES

1. ABBAS F, CIVANTOS E, BENEDETTO P, SOLOWAY M.S.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*, 1995, 46, 617-630.
2. ALI S.Z., REUTER VE., ZAKOWSKI M.F. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer*, 1997, 79, 356-361.
3. ADVANCES C., MOTTET N., CHAPUIS H., DAGUES F, BEN NAQUM K., LOUIS J.F., COSTA P, MARTY-DOUBLE C., NAVRATIL H. Tumeur neuroendocrine de vessie à propos d'un cas. *Revue de la littérature. Prog. Urol.*, 1997, 7, 85-87.
4. BARNARD W.G. Nature of the oat-celled sarcoma of the mediastinum. *Pathol. Bacteriol.*, 1926, 29, 241-244.
5. BLOMJOUS C.E., VOS W., DE VOOGT H.J., VAN DER VALK P., MEIJER C.J. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic morphometric, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer*, 1989, 64, 1347-1357.
6. CHENG D.L., UNGER P, FORSCHER C.A., FINE E.M. Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. *J. Urol.*, 1995, 153, 417-419.
7. CHRISTOPHER M.E., SEFTEL A.E., SORENSON K., RESNIK M.I. Small cell carcinoma of the genito urinary tract : immunohistochemical, electron and clinicopathological study. *J. Urol.*, 1991, 146, 382-388.
8. CRAMER S.F., AIKAWA M., CEBELIN M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1981, 47, 724-730.
9. DOMINGUEZ MOLINERO J.F., MARTINEZ TORRES J.L., GOMEZ JIMENEZ J., PALAO YAGO F, VERGARA ALCAIDE E, ZULUAGA GOMEZ A. Myasthenia gravis as paraneoplastic syndrome in small cell tumor of the bladder. *Actas Urol. Esp.*, 1997, 21, 268-271.
10. DUGUID J.B., KENNEDY A.M. Oat-cell tumors of mediastinal glands. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1930, 59, 93-99.
11. HOLMANG S., BORGHEDE G., JOHANSSON S.L. Primary small cell carcinoma of the bladder : a report of 25 cases. *J. Urol.*, 1995, 153, 1820-1822.
12. KOSS L.G. Tumor of the urinary bladder, vol. 11, 2nd series. Washington D.C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1975, 39.
13. LOPEZ J.I., ANGULO J.C., FLORES N., TOLEDO J.D. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study for six cases. *Br. J. Urol.*, 1994, 73, 43-49.
14. MACKEY J.R., AU J.H., HUGH J., VENNER P. Genitourinary small cell carcinoma : determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J. Urol.*, 1998, 159, 1624-1629.
15. OBLON D.J., PARSONS J.T., ZANDER D.S., WAJSMAN Z. Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer*, 1993, 71, 2581-2584.

16. OESTERLING J.E., BRENDLER C.B., BURGERS J.K., MARSHALL F.F., EPSTEIN J.I. Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Cancer*, 1990, 65, 1928-1936.

SUMMARY

Primary malignant neuroendocrine bladder tumours: Diagnosis and treatment

Objective: This rare but aggressive bladder tumour presents the morphological and immunohistochemical characteristic common to all neuroendocrine tumours observed in other organs. This study analyzed the diagnostic criteria and therapeutic results obtained in 5 consecutive patients over a 3-year period.

Materials and Methods: 5 patients (3 men and 2 women) suffering from primary small cell carcinoma of the bladder were evaluated.

lated. Histological diagnosis, treatment modalities and outcome were reviewed.

Results: The main clinical presentation was macroscopic haematuria. All tumours were invasive at the time of diagnosis. 4 patients were treated by trans urethral resection alone, 2 of whom also received adjuvant radio-chemotherapy. One patient was treated by radical cystectomy. The 4 patients treated by conservative treatment modality had progression and a shorter survival, in contrast with patient treated by radical cystectomy.

Conclusion: The urologist must recognize this rare histological entity, which has a poor prognosis and requires multidisciplinary management. Treatment must consist of a combination of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy and surgery to achieve the best results.

Key words: Neuroendocrine carcinoma, bladder, prognosis, treatment.