Progrès en urologie (2015) **25**, 907—911

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Rôle de la chimiothérapie dans le cancer de la vessie

The role of chemotherapy in bladder cancer

G. Fiard[a,*,c], **J. Pavillet**[b]

[a] *Service d'urologie et de la transplantation rénale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France*
[b] *Service d'oncologie médicale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France*
[c] *Laboratoire TIMC-IMAG, CNRS, université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France*

Disponible sur Internet le 21 juillet 2015

Résumé La prise en charge des cancers de vessie, initialement exclusivement chirurgicale, s'est enrichie grâce au développement de la chimiothérapie. Celle-ci peut ainsi être proposée en instillation endovésicale pour prévenir les récidives des tumeurs n'infiltrant pas la musculeuse (TVNIM), et par voie générale en cas de tumeur infiltrant le muscle vésical (TVIM). La chimiothérapie peut alors être administrée avant la chirurgie (néoadjuvante), en complément de la chirurgie (adjuvante), en alternative à la chirurgie dans le cadre de traitements multimodaux, et enfin seule à visée palliative en cas de cancer métastatique. La fonction rénale du patient et son état général aident à la prise de décision et au choix du protocole de chimiothérapie qui devra être validé en réunion de concertation pluridisciplinaire et exposé au patient au cours d'une consultation d'annonce médicale et paramédicale.
© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The management of bladder cancer, initially exclusively surgical, was recently improved by the development of chemotherapy. Chemotherapy can thus be proposed as bladder instillations in order to prevent recurrences of non-muscle-invasive cancer (NMIC), and systemically in case of muscle-invasive cancer (MIC). Chemotherapy can then be administered prior to

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : gfiard@chu-grenoble.fr (G. Fiard).

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.06.011
1166-7087/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

surgery (neoadjuvant), as a complement to surgery (adjuvant), as an alternative to surgery as part of a multimodality treatment, and alone in palliative intent in case of metastatic cancer. Renal function and general health status of the patient help the decision-making and the choice of the chemotherapy regimen, which should be validated during a multidisciplinary meeting and presented to the patient during a dedicated medical and paramedical appointment.
© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

TVNIM	tumeur vésicale n'infiltrant pas la musculeuse
TVIM	tumeur vésicale infiltrant la musculeuse
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire

Introduction

Le cancer de la vessie est le deuxième cancer urologique en fréquence après le cancer de la prostate avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012 et une incidence en augmentation d'environ 1 % par an [1]. Les cancers de vessie peuvent être divisés en 2 catégories, en fonction du degré d'infiltration de la paroi vésicale par la tumeur, qui est défini par l'anatomopathologiste sur la pièce de résection transurétrale de vessie.

Le traitement des tumeurs n'infiltrant pas la musculeuse (TVNIM, 75 à 85 % des tumeurs) repose sur la résection transurétrale de vessie, plus ou moins associée à des instillations endovésicales. En cas de tumeur infiltrant le muscle vésical (TVIM, 15 à 25 %), la prise en charge est longtemps restée exclusivement chirurgicale (cystectomie totale avec dérivation urinaire ou reconstruction), avec une probabilité de survie à 5 ans tous stades confondus de seulement 60 %.

Le développement de la chimiothérapie a permis de proposer ce traitement dans les TVIM en association à la chirurgie, en alternative à la chirurgie ou à visée symptomatique en cas de tumeur métastatique d'emblée.

Cancer de vessie n'infiltrant pas la musculeuse : instillation endovésicale

La chimiothérapie a un rôle dans la prise en charge des TVNIM à visée de prévention des récidives qui surviennent la première année de suivi chez 60 à 70 % des patients [1]. Elle n'est alors pas administrée par voie générale, mais en instillation endovésicale.

La décision d'administrer une chimiothérapie endovésicale est basée sur une évaluation du risque de récidive et de progression de la tumeur. L'instillation peut être réalisée immédiatement après la chirurgie (instillation postopératoire précoce), à condition d'éliminer tout risque de passage extravésical (résection profonde, perforation) et de pouvoir interrompre le lavage vésical pendant les 2 heures durant lesquelles le patient doit garder le produit dans la vessie.

Dans le cas contraire, ou en cas de récidive malgré ce protocole, un schéma de 6 à 8 instillations hebdomadaires sera réalisé, plus ou moins prolongé par des instillations d'entretien. L'instillation peut être réalisée par un médecin ou déléguée à une infirmière sous surveillance médicale, par sondage vésical atraumatique, après alcalinisation des urines par la prise orale de bicarbonate de sodium, et réduction de la diurèse 8 h avant pour ne pas inactiver (urines acides) ou diluer le produit (hyperdiurèse). Le produit devra ensuite être inactivé dans les urines pendant 6 heures après l'instillation par l'adjonction de 200 mL d'eau de Javel. La Fig. 1 présente le matériel utilisé lors d'une instillation.

Deux molécules ont été évaluées dans cette indication : la gemcitabine et la mitomycine C, mais à ce jour seule la mitomycine C (Ametycine®) à 40 mg diluée dans 40 mL de sérum physiologique a l'AMM en France [1]. Sa prescription doit être effectuée par un médecin, sa reconstitution réalisée dans un environnement spécialisé au maniement des cytotoxiques, et le produit instillé immédiatement après reconstitution.

Les effets secondaires principaux à rechercher sont des symptômes urinaires marqués (brûlures mictionnelles, dysurie, hématurie, pollakiurie) en rapport avec une cystite chimique, et des réactions allergiques cutanées. De rares cas de nécroses vésicales ont été décrits lors d'instillations postopératoires en cas d'extravasation du produit.

Cancer de vessie infiltrant la musculeuse : chimiothérapie par voie générale

L'indication d'une chimiothérapie par voie générale dans la prise en charge des TVIM est une décision prise en commun après discussion du dossier de chaque patient lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant plusieurs spécialités (urologues, radiothérapeutes, oncologues médicaux, radiologues, anatomopathologistes, gériatres), après une éventuelle évaluation oncogériatrique pour les patients âgés. L'annonce du traitement au patient sera faite par le médecin, mais également par l'infirmière à l'occasion de la consultation d'annonce paramédicale, et devra figurer dans le plan personnalisé de soin remis au patient, avec le calendrier prévu des traitements.

Chimiothérapie en association à la cystectomie

La chimiothérapie peut être administrée avant la chirurgie, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante, ou après, on parle alors de chimiothérapie adjuvante.

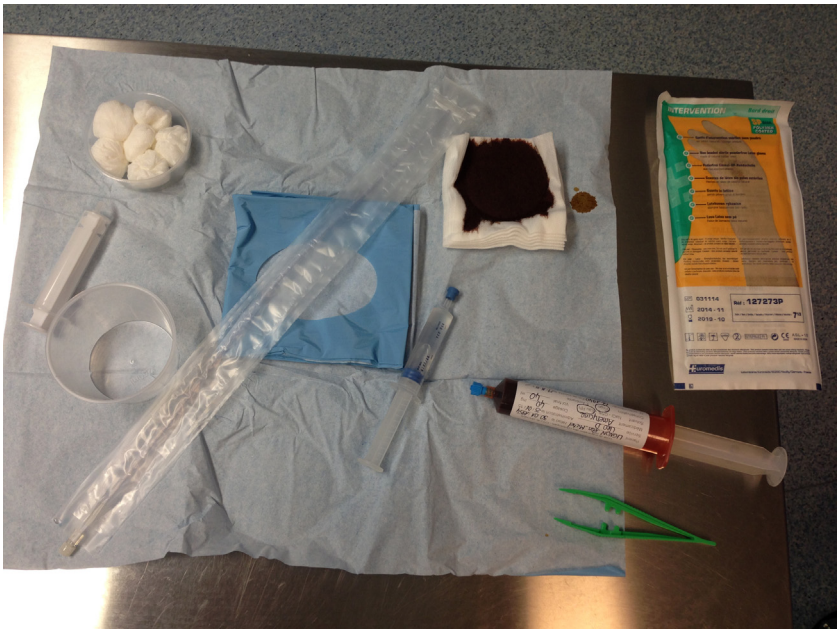

Figure 1. Matériel utilisé pour une instillation de mitomycine C.

Chimiothérapie néoadjuvante

Malgré les progrès de la chirurgie, le pronostic du cancer de vessie infiltrant reste mauvais, avec un taux de survie à 5 ans tous stades confondus de 60 % [1]. Les facteurs pronostiques principaux sont l'envahissement des ganglions prélevés lors de la chirurgie (curage ganglionnaire étendu systématique lors de la cystectomie) et la qualité de l'exérèse chirurgicale qui peut être rendue difficile par l'envahissement de la graisse et des organes de voisinages.

Débuter le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante vise donc à détruire ces métastases ganglionnaires qui sont souvent de trop petite taille pour être visibles sur le bilan d'extension (on parle de micrométastases), et diminuer l'extension locorégionale de la tumeur, afin d'augmenter la survie du patient. Plusieurs études ont montré un bénéfice net de la chimiothérapie néoadjuvante avec un gain de survie de 5 % à 5 ans et une réduction du risque de décès de l'ordre de 16 % [2,3].

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été évalués dans cette indication (MVAC [méthotrexate], vinblastine [vincristine], adriamycine [doxorubicine] et cisplatine, MVAC intensifié, GC = gemcitabine + cisplatine), ayant 2 points communs :

- association de plusieurs substances : on parle de polychimiothérapie ;
- protocole contenant du cisplatine (sel de platine).

Cette dernière molécule sur laquelle repose l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante ayant une toxicité rénale importante, son administration nécessite une fonction rénale parfaite (clairance de la créatinine > 60 mL/min). Certains patients ne pourront donc pas être éligibles à une chimiothérapie néoadjuvante, pour cette raison ou d'autres motifs qui devront être discutés individuellement en RCP (tumeur très symptomatique, état général altéré).

L'administration se fait à l'aide d'un abord veineux central (chambre implantable ou PICCline), en hôpital de jour ou hospitalisation conventionnelle selon le protocole et les fragilités du patient. La prescription doit être réalisée par un médecin compétent en oncologie, dans une unité habilitée à gérer les effets secondaires de la chimiothérapie, et dans le cadre d'une surveillance stricte des toxicités des traitements résumées dans le Tableau 1.

La chirurgie doit être programmée dès le début du traitement à l'issue de la 3^{e} ou 4^{e} cure, afin de ne pas différer la cystectomie qui doit être réalisée dans les 3 mois après le diagnostic de TVIM. La chimiothérapie néoadjuvante ne modifie pas la difficulté de l'intervention, le type de dérivation (reconstruction ou dérivation incontinente type Bricker), et ne majore pas les complications postopératoires [4].

Il est important de prévenir le patient de la possibilité de ne pas mettre en évidence de tumeur sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante (on parle de lésion classée ypT0 en anatomopathologie), ce qui ne signifie pas que l'intervention a été réalisée à tort, mais simplement que la chimiothérapie a été très efficace, il s'agit d'un facteur de bon pronostic [5]. Un exemple de réduction tumorale après chimiothérapie néoadjuvante est présenté Fig. 2.

La pièce opératoire n'a pas mis en évidence de reliquat tumoral (pT0).

Chimiothérapie adjuvante

Des facteurs d'évolution défavorable peuvent être mis en évidence sur la pièce d'anatomopathologie : métastases ganglionnaires, envahissement locorégional, marges chirurgicales positives (résection incomplète avec tumeur résiduelle microscopique ou macroscopique). Les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie avant la chirurgie peuvent alors en bénéficier après : on parle de chimiothérapie adjuvante. L'objectif est de retarder l'évolution en complétant une chirurgie incomplète et de prolonger la survie [1]. Les molécules utilisées sont les mêmes que pour la

Tableau 1 Résumé des toxicités des principales substances utilisées.

Substance	Toxicités spécifiques	Mesures associées et surveillance
Cisplatine	Rénale	Hydratation 2 L/m^2/24 h Surveillance diurèse, poids, fonction rénale
	Ototoxicité	Audiogramme avant 1re cure
	Digestive	Antiémétiques, antidiarrhéiques
	Hématologique	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
Vincristine	Hématologique	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
	Neurologique (nerfs périphériques, atteinte neuro-végétative : constipation, rétention urinaire)	
Adriamycine	Cardiaque	Échographie cardiaque préchimiothérapie
	Cutanée (nécrose cutanée si extravasation)	
	Cancers secondaires (leucémie)	
Méthotrexate	Hématologique	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
	Rénale (nécrose tubulaire aiguë)	Hyperhydratation, alcalinisation des urines, surveillance de la diurèse, poids, fonction rénale
	Cutanéomuqueuse (mucite)	Supplémentation en acide folique
	Pulmonaire (pneumopathie immuno-allergique)	
Gemcitabine	Peu de toxicités spécifiques fréquentes	

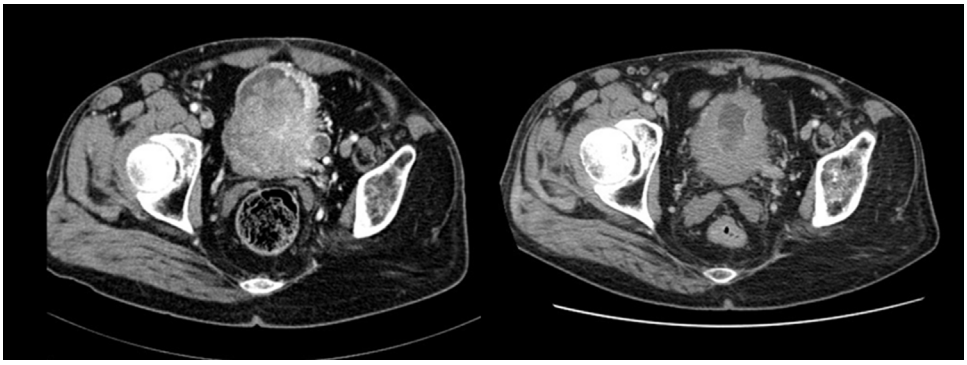

Figure 2. Tumeur de vessie avant (à gauche) et après chimiothérapie néoadjuvante (à droite).

chimiothérapie néoadjuvante, avec les mêmes limites concernant la fonction rénale et l'état général du patient. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante est beaucoup plus discutée que celle de la chimiothérapie néoadjuvante [1].

Chimiothérapie en alternative à la cystectomie

À ce jour la cystectomie reste le traitement de référence des tumeurs de vessie infiltrant la musculeuse non métastatiques. Plusieurs études ont évalué des traitements alternatifs : résection + chimiothérapie, résection + radiothérapie, résection + radiothérapie + chimiothérapie... Seul ce dernier traitement dit trimodal peut actuellement être proposé en alternative à la cystectomie, chez des patients très sélectionnés (tumeur de petite taille < 3 cm totalement réséquable, pas d'hydronéphrose...), dans le cadre d'études, avec une surveillance très rapprochée et un risque de cystectomie secondaire d'environ 30 % [1,6]. La chimiothérapie seule associée à la résection n'est pas recommandée. Les protocoles de chimiothérapie évalués (MVAC et GC mais aussi vinblastine, 5-fluorouracile, mitomycine C, docetaxel...), ainsi que le nombre et la fréquence des cures administrées sont très hétérogènes. Chaque dossier doit être individuellement discuté en RCP en prenant en compte l'avis du patient qui doit être prévenu que la cystectomie est le seul traitement de référence et qu'il existe un risque de cystectomie secondaire en cas de non-réponse au traitement.

Chimiothérapie seule à visée palliative

Devant un patient présentant d'emblée des métastases à distance (autres que ganglionnaires), ou un patient présentant une évolution métastatique après traitement initial, l'objectif du traitement sera d'essayer de retarder le plus possible les symptômes de la maladie et le décès, on parle de traitement à visée palliative. La médiane de survie chez les

patients éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine est de 14 à 15 mois [1].

La chimiothérapie peut en effet être envisagée à condition que l'état général du patient lui permette de bénéficier du traitement (évaluation oncogériatrique, nutritionnelle, fonction rénale, support familial...). Les protocoles de chimiothérapie, systématiquement discutés en RCP, sont les mêmes qu'en néoadjuvant ou adjuvant si l'état général et la fonction rénale le permettent (MVAC, MVAC intensifié, GC). En cas de fonction rénale altérée des alternatives existent : gemcitabine seule ou remplacement du cisplatine par le carboplatine, moins toxique pour le rein. En cas de récidive après une première ligne, et seulement si l'état général du patient le permet, une deuxième ligne pourra être envisagée, seule la vinblastine a l'AMM en France dans cette indication [1].

Les soins de support (antalgiques, radiothérapie des métastases osseuses ou vésicales en cas d'hématurie, soutien psychologique...) et les traitements symptomatiques associés à la chimiothérapie (facteurs de croissance hématopoïétiques, antiémétiques...) ne devront pas être négligés.

Conclusion

La prise en charge des cancers de vessie a évolué depuis le développement de la chimiothérapie, qui joue un rôle à tous les stades de la maladie. Les instillations de mitomycine C endovésicales permettent de diminuer la fréquence des récidives des TVNIM. La chimiothérapie néoadjuvante a permis une amélioration de la survie globale dans la prise en charge des TVIM lorsqu'elle peut être proposée au patient. Des traitements multimodaux incluant une chimiothérapie sont en évaluation en alternative à la cystectomie qui reste le traitement de référence des TVIM. La chimiothérapie a enfin sa place en adjuvant après chirurgie devant une maladie évolutive, ou seule en cas de maladie métastatique. La prise en compte de la fonction rénale et de l'état général du patient, des toxicités des traitements et les traitements symptomatiques associés ne doivent pas être négligés. Toute indication de chimiothérapie doit être discutée en RCP et exposée au patient lors d'une consultation d'annonce médicale et paramédicale.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU : diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme. Prog Urol 2013;23(2):S51—4.

[2] Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK, Macbeth FR, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29(16):2171—7.

[3] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202—5.

[4] Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. BJU Int 2014;114(2):221—8.

[5] Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. Eur Urol 2014;65(2):350—7.

[6] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol 2014;66(1):120—37.