



Léiomyosarcome de la vessie

Leiomyosarcoma of the urinary bladder

السرطان العضلي الملس للمثانة

R. Cherkaoui, A. Iken, N. Berrada, I. El Ghissassi, H. Errihani

الملخص :

مقدمة : هذا ورم خبيث النادرة والتي تمثل أقل من 1 % من الأورام الخبيثة في المثانة. يحدث أيضا عند الأطفال، وكذا البالغين الذين يعانون من حالات الذروة في سن 60 سنة. ويبدو للوصول إلى الذكور تفضيلي مع نسبة الجنس 1/3. العلاج هو الاستئصال الجراحي، ويسبقه في بعض الأحيان العلاج الكيميائي عندما تكون الجراحة غير كاملة.

ملاحظة : مريض يبلغ من العمر 80 سنة عنده سابقة في حجم المثانة، ولديه بيلة دموية مع جلطات دائمة لمدة 3 سنوات في سياق تدهور الحالة العامة، وسببها يكشف كتلة في المثانة عبر الإحليل المستئصل والذي كان كاملا لصالح الزائفة ساركوما- وبعد سنة ونصف ظهرت للمريض كتلة على مستوى الحوض، واضحة وبيلة دموية. كانت خزعة هذه المرة لصالح ساركومة عضلية ملساء. أظهر المسح الضوئي، المثانة متقدمة محليا جدا. التي تم تشغيلها من قبل المريض على اجتثاث أحشاء الحوض الأمامي، وعملية فغر الحالب الجدي. الفحص المرضي للعينة أكدت تشخيص المثانة ساركومة عضلية ملساء (صنف 1).

مناقشة : الورم حساس للكيمويات. فمن المستحسن أن العلاج الكيميائي بالمواد الجديدة المساعدة لتقليص الورم إذا كان متقدما محليا. ولا يمكن أن يكون بسهولة (Extirpable) بالكامل على الفور لتجنب تشويه أو الجراحة. ونوعية الختان تعد العامل النذير والرئيسي للتكرار المحلي، مع إمكانية تنقله خلال الأنسجة. وقد أظهرت أدوية العلاج الكيميائي الجديدة فعالية خاصة في جيمسيتابين النوع الفرعي ساركومة عضلية ملساء.

الاستنتاج : هو كيان نادر يجب إدماجها في نهج متعدد التخصصات في مركز الخبرة، ونحن نهدف من خلال هذه الملاحظة إلى تطوير تحليل الخصائص السريرية والجزيئية والعلاجية.

الكلمات الرئيسية : ساركومة عضلية ملساء - المثانة - العلاج الكيميائي.

Résumé :

Introduction : C'est une tumeur maligne rare qui représente moins de 1% des tumeurs malignes de la vessie. Il survient aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte avec une incidence maximale au-delà de 60 ans. Il semble atteindre préférentiellement le sexe masculin avec un sexe ratio 3/1. Son traitement repose essentiellement sur une exérèse chirurgicale en monobloc parfois précédée d'une chimiothérapie lorsqu'une chirurgie complète est impossible.

Observation : Patient de 80 ans ayant pour antécédents une taille vésicale, qui présente une hématurie totale avec présence de caillots évoluant depuis 3 ans dans un contexte d'altération d'état général. Le bilan étiologique révèle une masse au niveau de la vessie et dont la résection complète transurétrale était en faveur d'un pseudo-sarcome. Un an et demi plus tard, la patiente se représente avec une masse pelvienne palpable et de l'hématurie. La biopsie était cette fois-ci en faveur d'un léiomyosarcome. Le scanner montrait un processus très localement avancé de la vessie pour lequel la patiente fut opérée par pelvectomie antérieure et urétérostomie cutanée. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire confirmait le diagnostic du léiomyosarcome vésical de grade 1.

Discussion : C'est une tumeur chimiosensible. Il est recommandé de faire une chimiothérapie néoadjuvante pour réduire la tumeur si elle est localement avancée et ne peut être facilement extirpable en totalité d'emblée ou pour éviter une chirurgie mutilante. La qualité d'exérèse est le facteur pronostique essentiel de récurrence locale. Le grade histologique est corrélé au potentiel métastatique. De nouvelles drogues de chimiothérapie ont récemment démontré leur efficacité notamment la gemcitabine dans le sous-type léiomyosarcome.

Conclusion : C'est une entité rare dont le traitement doit obligatoirement s'intégrer dans une approche multidisciplinaire dans un centre d'expert. Nous avons pour but, à travers cette observation, de faire une mise au point visant à analyser les caractéristiques cliniques, moléculaires et thérapeutiques.

Mots-clés : léiomyosarcome, vessie, chimiothérapie néoadjuvante.

Abstract :

Introduction : It is a rare malignancy that represents less than 1% of the bladder malignant tumors. It affects children and adults with a maximal incidence beyond 60 years. The predominance of male was marked with a sex ratio 3/1. The treatment consists on a surgical exeresemonobloc sometimes preceded by chemotherapy when complete surgery is impossible.

Observation : 80 years old patient with the history of lithotomy, presented a total hematuria with stones since 3 years in a context of general state deterioration. The etiologic investigation reveals a bladder mass. The complete transurethral resection was in favour of a pseudo-sarcoma. A year and a half later, the patient was admitted with a palpable pelvic mass and hematuria. Biopsy was this time in favour of a leiomyosarcoma. The scan showed a very locally advanced tumor for which the patient was treated by anterior pelvic exenteration and cutaneous ureterostomy. The anatomopathological exam confirmed the diagnosis of urinary bladder leiomyosarcoma grade 1.

Discussion : It is a chemo-responsive tumor. Neoadjuvant chemotherapy is recommended to shrink the tumor when it is locally advanced not easily completely removed or to avoid mutilating surgery. The quality of resection is the most important prognostic factor for local recurrence. Histological grade correlates with metastatic potential. New drugs of chemotherapy such as gemcitabine have recently demonstrated efficacy in leiomyosarcoma.

Conclusion : This is a rare entity whose treatment must be integrated into a multidisciplinary approach in an expert center. We aim, through this observation to analyze mainly the clinical, molecular and therapeutic characteristics.

Keywords : bladder - leiomyosarcoma - surgery - adjuvant chemotherapy.

Tiré à part : Cherkaoui R. : Service oncologie médicale, Institut National d'Oncologie INO-CHU Rabat-Salé, Maroc.

E-mail : raycher@hotmail.fr

Introduction

Le léiomyosarcome de la vessie est une tumeur maligne du tissu conjonctif avec différenciation musculaire lisse. Il est extrêmement rare par son incidence et sa localisation. En effet, il représente 0,38 à 0,67% de toutes les tumeurs de vessie et semble atteindre préférentiellement le sexe masculin avec une incidence maximale au delà de 60 ans [1,2]. La survie à 5 ans est de 67%. Son traitement repose essentiellement sur une exérèse chirurgicale en monobloc et une chimiothérapie néoadjuvante lorsqu'une chirurgie R0 est impossible.

Nous rapportons le cas d'un léiomyosarcome de la vessie très localement avancé chez une femme de 80 ans traité par chirurgie avec urétérostomie cutanée.

Observation

Madame X, âgée de 80 ans, non tabagique, ayant dans ses antécédents une taille vésicale à l'âge de 69 ans pour lithiase et une cholécystectomie pour calculs vésiculaires à l'âge de 59 ans, a consulté pour une hématurie totale avec présence de caillots associée à une pollakiurie et des brûlures mictionnelles évoluant depuis 3 ans dans un contexte d'apyrexie, d'anorexie et d'une perte de poids non chiffrée.

L'examen clinique retrouve un plancher vésical et une paroi vaginale antérieure infiltrées. L'UIV montre une image lacunaire amputant la corne vésicale droite et le dôme vésical avec urétéro-hydronephrose gauche (figure 1).

Le bilan biologique était normal sans insuffisance rénale. La résection trans-urétrale de la tumeur jugée complète par l'opérateur était en faveur d'un pseudo sarcome vésical. Un an plus tard, la patiente, perdue de vue, se présente avec une hématurie abondante et une masse pelvienne palpable. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait un processus tissulaire vésical, prenant le contraste de façon hétérogène et infiltrant la paroi abdominale antérieure (figure 2).

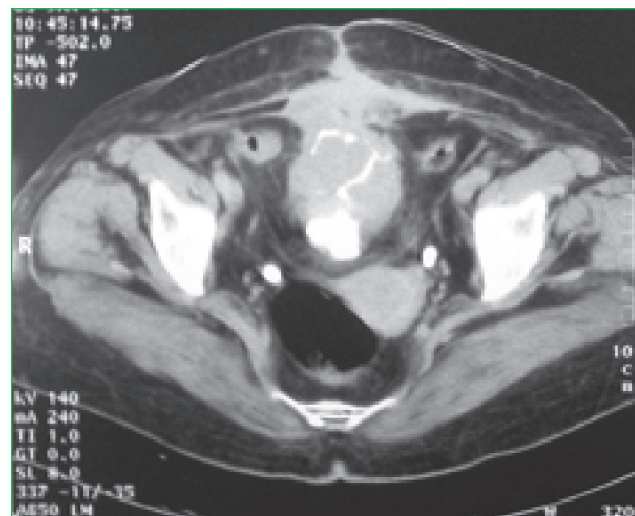
En conséquence, la patiente a subi une deuxième RTUV qui est revenue en faveur d'un léiomyosarcome vésical. Après avoir refusé le geste radical et être perdue de vue une deuxième fois, on l'a revue un an et demi plus tard où cette fois-ci, elle se plaignait de lombalgies bilatérales.

Figure 1 :
Urographie intraveineuse tardif de 1h00



Image lacunaire amputant la corne vésicale droite et le dôme vésical

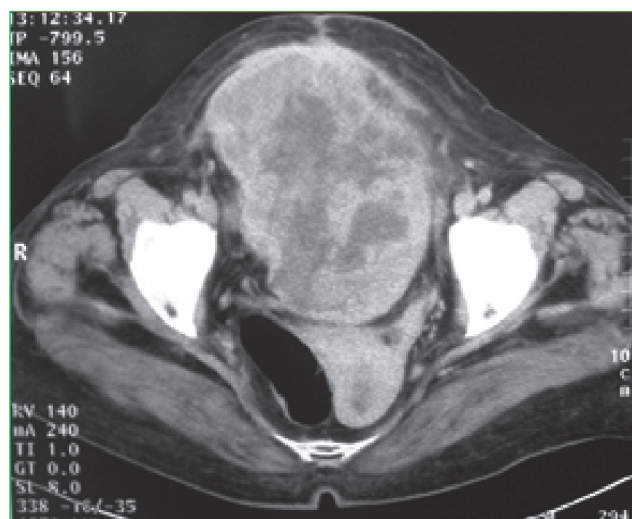
Figure 2 :
Tomodensitométrie du bassin



Processus tissulaire vésical infiltrant la paroi abdominale antérieure

L'examen clinique retrouvait une masse dure au niveau pelvien et de la fosse iliaque droite. Au bilan biologique, il y avait une insuffisance rénale et une anémie à 6,7 g/dl d'hémoglobine. Une échographie rénale retrouvait une dilatation urétero-pyélo-calicielle bilatérale. La patiente avait donc bénéficié d'une dérivation urinaire en urgence sous forme d'une néphrostomie percutanée bilatérale, et d'une transfusion à 4 culots globulaires. Cette dérivation urinaire a permis une nette amélioration de la fonction rénale et une tomomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produits de contraste a donc pu être réalisée. Cette dernière objectivait une augmentation en volume du processus tissulaire vésical sans localisations secondaires (figure 3).

Figure 3 :
Tomomodensitométrie



Volumineuse tumeur infiltrant la vessie

La patiente a donc subi une pelvectomie antérieure avec curage ganglionnaire bilatérale et une dérivation urinaire type urétérostomie cutanée. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire confirmait le diagnostic de léiomyosarcome vésical de grade 1 de la FNCLCC (figure 4) et ne retrouvait pas d'envahissement ganglionnaire. Les suites opératoires ont été simples et la patiente a été revue à 3 mois où elle se portait bien. Par la suite, la patiente a été perdue de vue.

Figure 4

Scores	Descriptions
Différenciation tumorale	
Score 1	Sarcomes qui ressemblent à un tissu adulte normal Exemple : liposarcome bien différencié
Score 2	Sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain Exemple : liposarcome myxoïde.
Score 3	Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
Index mitotique	
Score 1	0 à 9 mitoses pour 10 champs ²
Score 2	10 à 19 mitoses pour 10 champs ²
Score 3	plus de 19 mitoses pour 10 champs ²
Nécrose tumorale	
Score 0	pas de nécrose
Score 1	moins de 50% de nécrose tumorale
Score 2	plus de 50% de nécrose tumorale
¹ Grade 1 : Score 2-3	¹ Grade 2 : Score 4-5 ¹ Grade 3 : Score 6-8
1 d'après Coindre <i>et al.</i> et Trojani <i>et al.</i> [COINDRE 1998] [TROJANI 1984] ; ² un champ mesure 0,1734 mm ² ; ³ grade fonction de la somme des scores différenciation, index mitotique, nécrose..	

Système de grade histologique de la FNCLCC

Discussion

Le léiomyosarcome de la vessie se manifeste par une hématurie souvent massive dans 75% [6] des cas et peut-être isolée ou associée à des signes d'irritation vésicale ou à une masse hypogastrique dans les formes avancées comme le cas de notre patiente.

Le mécanisme de genèse est inconnu, toutefois plusieurs facteurs pathogéniques ont été rapportés dans la littérature comme la transformation maligne d'un léiomyome en léiomyosarcome [3], l'irritation chronique de la vessie (antécédents de taille vésicale pour lithiase chez notre patiente), les radiations [4], certains carcinogènes chimiques, une chimiothérapie au long cours par le cyclophosphamide [5]. La large majorité des sarcomes apparaît sporadique, mais on retrouve des facteurs héréditaires dans 1% des cas (Syndrome de Li-Fraumeni, mutation du gène NF-1 et mutation du gène Rb-1).

Il fait partie, dans la classification moléculaire actuelle, [7] des sarcomes avec anomalies génomiques complexes caractérisées par une perte fréquente du gène Rb1 et une altération fréquente du gène P53. La perte de PTEN est une anomalie considérée comme primordiale. L'inactivation de PTEN dans la lignée musculaire lisse d'un modèle murin a permis la survenue de léiomyosarcomes. On observe

également une activation de la voie PI3K-AKT-mTOR liée à la perte de PTEN et/ou à une hyperexpression de l'IGFR. C'est une tumeur agressive de mauvais pronostic avec un potentiel métastatique de l'ordre de 50 % des cas dépendant principalement du grade histologique. Des études suggèrent que les patients avec un léiomyosarcome d'index mitotique bas (<5 par 10 HPF) comme le cas de notre patiente et des atypies nucléaires légères à modérées ont un meilleur pronostic [10].

L'intérêt de l'imagerie est d'orienter vers une lésion maligne. L'IRM peut être plus performante que le scanner et reste l'examen de choix pour l'évaluation de l'extension anatomique de la tumeur dans le bilan initial. Elle trouve son intérêt particulièrement dans l'évaluation de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante et dans la surveillance. La cystoscopie permet la visualisation de la tumeur largement implantée dans la paroi vésicale et sa biopsie. Le bilan d'extension comprend une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases pulmonaires essentiellement, hépatiques et osseuses.

Le diagnostic positif est posé par l'examen anatomo-pathologique qui montre une prolifération maligne à cellules fusiformes et renseigne sur l'index mitotique ainsi que l'immunohistochimie qui montre un marquage fortement positif par les anticorps anti actine musculaire lisse.

L'approche thérapeutique doit être multidisciplinaire dans un centre spécialisé en sarcomes. La chirurgie reste le seul traitement curateur dont l'objectif est le contrôle local maximum avec marges larges (> 1 cm) en essayant de préserver la fonction avec un minimum de séquelles.

R0: pas de résidus (rechute < 20%)

R1: résidus microscopiques (rechute > 50%)

R2: résidus macroscopiques (rechute 100%)

Elle consiste en une exérèse monobloc enlevant les cicatrices de la biopsie « le chirurgien ne doit pas voir la tumeur ». Parfois une reprise chirurgicale est nécessaire.

Si la chirurgie d'emblée ne peut être R0, une chimiothérapie doit être proposée pour tenter une résection carcinologique en cas de réponse et minimiser les séquelles. Elle doit comporter une anthracycline et de préférence un protocole donnant un taux de réponse élevée. La doxorubine associée à la dacarbazine est une option en première ligne dans le cas de léiomyosarcome avec 50% de taux de réponse au stade métastatique. L'ifosfamide n'a pas montré d'activité dans ce sous-type dans les études rétrospectives [8]. Actuellement, d'autres drogues comme la gemcitabine, seule ou associée au dacarbazine ou au docétaxel, semble particulièrement efficace dans le léiomyosarcome avec un taux de réponse de 53% de l'association gemcitabine-docétaxel dans une étude du MSKCC de New York chez 34 patients avec un léiomyosarcome non résécable prétraités ou non ; 66% étaient encore vivants à un an [11]. La trabectedine (ET-743) semble également très active avec surtout des stabilisations prolongées et un taux de contrôle de la maladie de 34% [12].

La chimiothérapie adjuvante n'est pas un standard mais peut être discutée en cas de facteurs de mauvais pronostiques tels que la taille et le grade histologique. Une méta-analyse a montré un bénéfice significatif en survie globale et de survie sans progression de la chimiothérapie adjuvante dans les sarcomes des tissus mous [9].

Concernant la place de la radiothérapie, elle est un standard en adjuvant à la chirurgie si la tumeur est de haut grade (2-3), de taille >5 cm ou si les marges sont R1-R2 sans possibilité de reprise [8]. Les progrès en biologie moléculaire ont permis l'émergence de thérapies ciblées qui sont actuellement en cours d'essais. Parmi les inhibiteurs de la voie mTOR, seule l'AP23573 semble être prometteuse. Evaluée dans une étude de phase II [13], elle a permis un bénéfice clinique (réponse objective+ stabilisation de plus de 4 mois) de 33% pour les léiomyosarcomes prétraités.

La surveillance par imagerie au long cours est nécessaire et a pour objectif de détecter d'éventuelles récidives et métastases.

Conclusion

Le léiomyosarcome de la vessie est une tumeur extrêmement rare. Son diagnostic est principalement histologique. Compte tenu de progrès thérapeutiques non chirurgicales, la prise en charge des sarcomes doit s'intégrer obligatoirement dans une approche multidisciplinaire. Le objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante visent à diminuer le volume tumoral initial afin de faciliter le

temps opératoire, d'agir précocement sur les métastases infra cliniques mais surtout de tester la chimio-sensibilité tumorale in vivo afin de mieux sélectionner des patients pouvant bénéficier d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante. Par analogie avec d'autres types tumoraux les sarcomes des tissus mous localement avancées seraient plus chimio-sensibles que dans les formes avancées métastatiques et de telles présentations cliniques autorisent des approches conservatrices ambitieuses et agressives.

Références

1. Flint LD. Myosarcoma of the urinary bladder; preliminary report of a favorable case. *Lahey Clin. Bull*, 1949, 6, 181.
2. Patterson DE, Barrett DM. Leiomyosarcoma of urinary bladder. *Urology*. 1983 Apr; 21(4):367-9.
3. Stigssen BM et al. Leiomyosarcoma of the bladder in a patient with von Recklinghausen disease. *Ugeskr. Laeger*, 1999 ; 161 : 6203-6204.
4. Berdjis CC. Pathology of irradiation. Baltimore: the williamso et Wilkins CO, 1971
5. Trasher JB et al. Bladder leiomyosarcoma following cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Urol*, 1990, 143:119-121.
6. Mills SE et al. Leiomyosarcoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jun ; 13(6): 480-9.
7. Coindre JM. Molecular biology of soft-tissue sarcomas]. *Bull Cancer*. 2010 Nov ; 97(11) : 1337-45. doi: 10.1684/bdc.2010.1213.
8. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supl 7): vii92-vii99.
9. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.
10. T. K. Lee, H. Miyamoto, A. O. Osunkoya, C. C. Guo, S. W. Weiss, and J. I. Epstein, "Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 51 cases," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 34, no. 4, pp. 502–509, 2010.
11. Hensley ML et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma : results of a phase II trial. *JCO* 2002;20(12):2824-31.
12. Blay JY, Casali P, Nieto A, Tanović A, Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. *Future Oncol*. 2014 Jan ;10(1):59-68. doi: 10.2217/fon.13.163. Epub 2013 Aug 29.
13. Chawla S. et al. Updated results of a phase 2 trial of AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients with advanced soft tissue or bone sarcomas. *JCO* 2006, 24.