

Session Juillet 2020

Dédicaces

A ma très chère maman

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la
profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as
jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.*

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé ,bonheur et longue vie pour que tu
demeures le flambeau illuminant mon chemin.*

A la mémoire de mon défunt papa

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et d'exprimer
tout mon respect.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à
travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de
mon amour infini*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et t'accueillir dans son
saint paradis.*

À mes oncles ,mes tantes ,mes cousins ,mes cousines

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
encouragements et affection.*

*J'espère que vous retrouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes
sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

À mes très chers amis

*Merci pour votre amour, votre amitié. Vous étiez toujours là pour me soutenir m'aider et
m'écouter.*

Que Dieu vous protège et vous procure la joie et le bonheur.

À tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous mes enseignants tout au long des mes études.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous les internes et résidents du CHU Hassan II de FES

A tout le staff paramédical

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

REMERCIEMENTS

A notre maître Monsieur le professeur Nawfel Mellas

Nous avons eu le privilège de travailler dans votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître Mme le Professeur Arifi Samia

*Nous vous remercions pour le partage de vos connaissances et votre expertise en matière
de sarcomes*

*Vos critiques , vos conseils nous ont beaucoup aidés dans notre recherche scientifique et
parcours professionnel*

Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.

A notre maître Madame Le Professeur Zineb Benbrahim

*Nous vous exprimons notre reconnaissance, pour votre patience, votre disponibilité et vos
judicieux conseils*

*Nous vous remercions pour votre confiance et votre soutien inestimable ainsi que la
qualité de votre enseignement*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre profonde
reconnaissance.*

A notre maître Madame le Professeur Oualla Karima.

*Nous vous adressons nos sincères remerciements . Vos conseils et vos critiques ont
toujours guidé nos réflexions et nos recherches scientifiques*

Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil.

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute
admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude
tout en vous témoignant notre respect.*

A notre maître Mme le Professeur Lamiae Amaadour.

*Nous vous remercions pour votre soutien moral et intellectuel tout au long de notre
démarche*

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.

PLAN

ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
Chapitre 1 : CANCER DE LA PROSTATE	21
I. INTRODUCTION	22
II. CLASSIFICATION	22
1. TNM 2016.....	22
III. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	24
1. Symptomatologie	24
2. Examen clinique	24
3. Confirmation diagnostique	25
4. Bilan d'extension.....	25
4.1. Bilan d'extension local et régional.....	25
4.2. Métastases à distance.....	25
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	27
1. Maladie localisée à faible risque	27
2. Maladie localisée : Risque intermédiaire :	29
3. Maladie localisée : Haut risque/Maladie localement avancée très haut risque :T3b-T4	31
4. Rechute biologique et récurrence locale après un traitement radical	33
4.1. Définition de la rechute biologique.....	33
4.2. Traitement de la récurrence	33
4.2.1. Récurrence locale	33
4.2.2. Récurrence ganglionnaire	34
5. Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration	36
6. Stade métastatique	36
6.1. Stade métastatique hormono-naïf	36
6.2. cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.....	37
6.2.1. En première ligne.....	37
6.2.2. En deuxième ligne	37
6.2.3. Autres	38
6.2.4. Traitement ciblant l'os	38
V. SURVEILLANCE	40

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS UROLOGIQUES

1. Après traitement local	40
2. Durant un traitement systémique	40
VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES	42
1. Agonistes de la LHRH.....	42
2. Antagoniste de la LHRH	42
3. Hormonothérapie de première génération.....	42
4. Hormonothérapie de nouvelle génération.....	43
5. Protocoles de chimiothérapie	44
Chapitre 2 : CANCER DE LA VESSIE	47
I. INTRODUCTION	48
II. CLASSIFICATION	48
1. TNM	48
2. Classification pronostique des tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle	49
III. Démarche diagnostique	50
1. Interrogatoire	50
2. Signes fonctionnels	50
3. Examen clinique	50
4. Examens complémentaires	50
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	53
1. Tumeurs vésicales non infiltrantes du muscle.....	53
2. Tumeurs vésicales infiltrantes du muscle	56
2.1. Stade localisés :T2 –T4a N0 M0	56
3. Stades avec envahissement ganglionnaire T2– T4 N+ M0	58
4. Stades métastatiques	61
4.1. Traitement de première ligne	61
4.2. Traitement de deuxième ligne	62
V. SURVEILLANCE	64
1. Tumeurs vésicales non infiltrantes	64
2. Tumeurs vésicales infiltrantes	65
VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES	66
Chapitre 3: CANCER DU REIN	71

**REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN
CHARGE DES CANCERS UROLOGIQUES**

I. INTRODUCTION	72
II. CLASSIFICATION	73
1. TNM 2017	73
2. Stades	74
3. Tumeur localisée	75
4. Classification pronostique pour les tumeurs métastatiques	75
III. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	76
1. Interrogatoire	76
2. Examen clinique	76
3. Examens complémentaires	76
3.1. Examens biologiques	76
3.2. Examens radiologiques : de 1 ère intention	77
3.3. Confirmation diagnostique : diagnostic histologique sur	77
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	78
1. Tumeur localisée :T1–T2	78
2. Cancer du rein localement avancé : •T3–4, N0–2, M0	79
3. Cancer du rein métastatique	81
3.1. Traitement chirurgical	81
3.1.1. Néphrectomie cytoréductrice	81
3.1.2. Chirurgie des métastases	81
3.2. Traitement médical des formes métastatiques	83
3.2.1. En 1ère ligne métastatique	83
3.2.2. En deuxième ligne	83
3.2.3. En 3 ème ligne	84
V. SURVEILLANCE	86
VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES	88
Chapitre 4: TUMEURS GERMINALES.....	96
I. INTRODUCTION	97
II. CLASSIFICATION	97
1. TNM :2017	97
2. Stades métastatiques : IGCCCG	99

**REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN
CHARGE DES CANCERS UROLOGIQUES**

3. Stadification des marqueurs sériques.....	100
III. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	101
1. Interrogatoire : notion d'ectopie testiculaire ,infertilité , ATCD de tumeur germinale dans la famille.....	101
2. Signes fonctionnels	101
3. Examen clinique :l'examen doit etre bilatéral et comparatif	101
4. Imagerie	101
5. Biologie	102
6. Confirmation diagnostique	102
7. Bilan d'extension	102
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	104
1. Prise en charge des tumeurs germinales séminomateuses	104
2. Tumeur germinale non séminomateuse	108
3. Récidive ou progression sous chimiothérapie	112
V. SUIVI.....	113
VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES	114
REFERENCES	116
CONCLUSION	119
RESUME.....	121

ABREVIATIONS

AEG :Altération de l'état général

AFP :Alpha foeto protéine

ATCD :Antécédents

BEP :bléomycine etoposide cisplatine

CC :clairance de la créatinine

CEC :Circulation extracorporelle

CI :contre indications

CIS :Carcinome in situ

DT :Temps de dédoublement

EDV :espérance de vie

EP :Etoposide cisplatine

FDG :2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose

G :grade

GS :score de Gleason

HTA :Hypertension artérielle

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy /Radiothérapie par modulation d'intensité

IPOP :instillation post opératoire précoce de mitomycine C

MSI-H : Microsatellite instability-high

N :normale

NYHA : New York Heart Association

PA :Phosphatases alcalines

PNN :Polynucléaires neutrophiles

PSMA : prostate-specific membrane antigen

RTUV : résection transurétrale de la vessie

TFPM :Tumeur à faible potentiel de malignité

TGNS :Tumeurs germinales non séminomateuses

TGS :Tumeur germinale séminomateuse

TKI :Inhibiteurs tyrosine kinase

INTRODUCTION

Ce référentiel du service d'oncologie du CHU HASSAN II de Fès contient des standards de prise en charge des cancers urologiques incluant la prostate , la vessie , le rein et les tumeurs germinales .

Ces standards sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales ainsi que de l'étude de la littérature récente.

Il est conçu et présenté comme un guide pratique , allant du diagnostic au traitement de la maladie métastatique avec les multiples et nouvelles modalités thérapeutiques incluant l'immunothérapie .

Chapitre 1 :

CANCER DE LA PROSTATE

I.INTRODUCTION :

Le cancer de la prostate représente le cancer le plus fréquent chez l'homme âgé de plus de 50 ans, c'est le deuxième cancer chez l'homme dans le monde ainsi qu'au Maroc .Il est classé au deuxième rang de mortalité globale .

II.CLASSIFICATION :

1. TNM 2016[1]

Tumeur primitive	Description
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
T1a	Tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
T1b	Tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
T1c	Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
T2	Tumeur limitée à la prostate
T2a	Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
T2c	Tumeur atteignant les deux lobes
T3	Extension au-delà de la prostate
T3a	Extension extra prostatique uni- ou bilatérale
T3b	Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)

Ganglions régionaux	Description
Nx	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1 N1mi	Atteinte ganglionnaire régionale Métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance	Description
MX	Métastases à distance non évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1 M1a M1b M1c	Métastases à distance Atteinte des ganglions non régionaux Atteinte osseuse Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

III.DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1. Symptomatologie :

Troubles mictionnels :dysurie , pollakiurie ,impériosités mictionnelles avec ou sans fuite urinaire , rétention vésicale complète ou incomplète .

Insuffisance rénale : révélatrice d'obstruction urétérale uni ou bilatérale .

Douleurs : Douleurs lombaires unilatérales en rapport avec une obstruction urétérale par envahissement du trigone sont rares .

Douleurs osseuses en rapport avec des métastases révélatrices : douleurs au niveau du bassin, du rachis dorsolombaire ou des côtes, localisations préférentielles des métastases du cancer de la prostate.

Penser à une fracture pathologique.

Autres symptômes :

Tableau de compression radiculaire (sciatique) ou d'une compression médullaire avec paraplégie : urgence.

AEG, asthénie, amaigrissement .

2. Examen clinique :

Toucher rectal : objectivant une prostate de consistance ferme , dure (nodule ou lobe pierreux)

Un toucher rectal suspect est une indication à une biopsie prostatique quelque soit la valeur de la PSA .

Œdèmes des membres inférieurs dus à une compression veineuse ou lymphatique.

3. Confirmation diagnostique :

Biopsie échoguidée de la prostate (au moins 12 prélèvements)

Classification d'AMICO

Stade clinique	PSA sérique (ng/mL)	Score de Gleason	Stade clinique
Faible risque	≤ 10	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire	entre 10 et 20	7	T2b
Risque élevé	> 20	> 7 (8, 9 ou 10)	T2c

4. Bilan d'extension :

4.1. Bilan d'extension local et régional :

Echographie prostatique endorectale .

Echographie pelvienne et rénale : meilleur examen pour apprécier l'extension locorégionale, qu'il s'agisse de l'obstruction urétrale, de l'envahissement vésical, et/ou urétéral.

IRM pelviprostatique : elle permet d'apprécier l'extension ganglionnaire et extraprostatique, notamment le franchissement capsulaire et l' envahissement des vésicules séminales.

4.2. Métastases à distance :

Scintigraphie osseuse : examen de référence à la recherche de métastases osseuses, elle est non indiquée si patient asymptomatique avec PSA <10ng ml

TDM abdomino pelvienne

TEP au 18F-choline:Elle détecte précocement les lésions osseuses infra radiologiques avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml.

Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses.

Elle n'est pas recommandée dans le bilan initial à la recherche de métastases.

TEP-PSMA : La captation PSMA au niveau des métastases osseuses est plus intense que celle de la choline: la stadification TNM des patients reste inchangée, mais le nombre de lésions observées en PSMA étant supérieur, le classement en oligométastatique d'un patient peut être modifié.

Il est le plus performant avec une meilleure sensibilité que la choline pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA .Cet examen n'est pas encore disponible au Maroc.

Curage ganglionnaire chirurgical :[2]

Le curage ganglionnaire pelvien reste la référence pour affirmer le diagnostic de métastases ganglionnaires. (En l'absence de métastases à distance quand le traitement local est indiqué).

Indication :

Adénopathies suspectes à l'imagerie, ou

PSA > 10 ng ml⁻¹ (20 ng ml⁻¹ pour certaines équipes), ou

Gleason > 7 (ou Gleason 4 prédominant), ou

Suspicion de tumeur localement avancée (toucher rectal et/ou nombre élevé de biopsies positives).

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

3 groupes de risque dans le cancer de la prostate localisé

Bas risque : T1–T2a et GS ≤ 6 et PSA ≤ 10

Risque intermédiaire : T2b et ou GS 7 et ou PAS 10–20

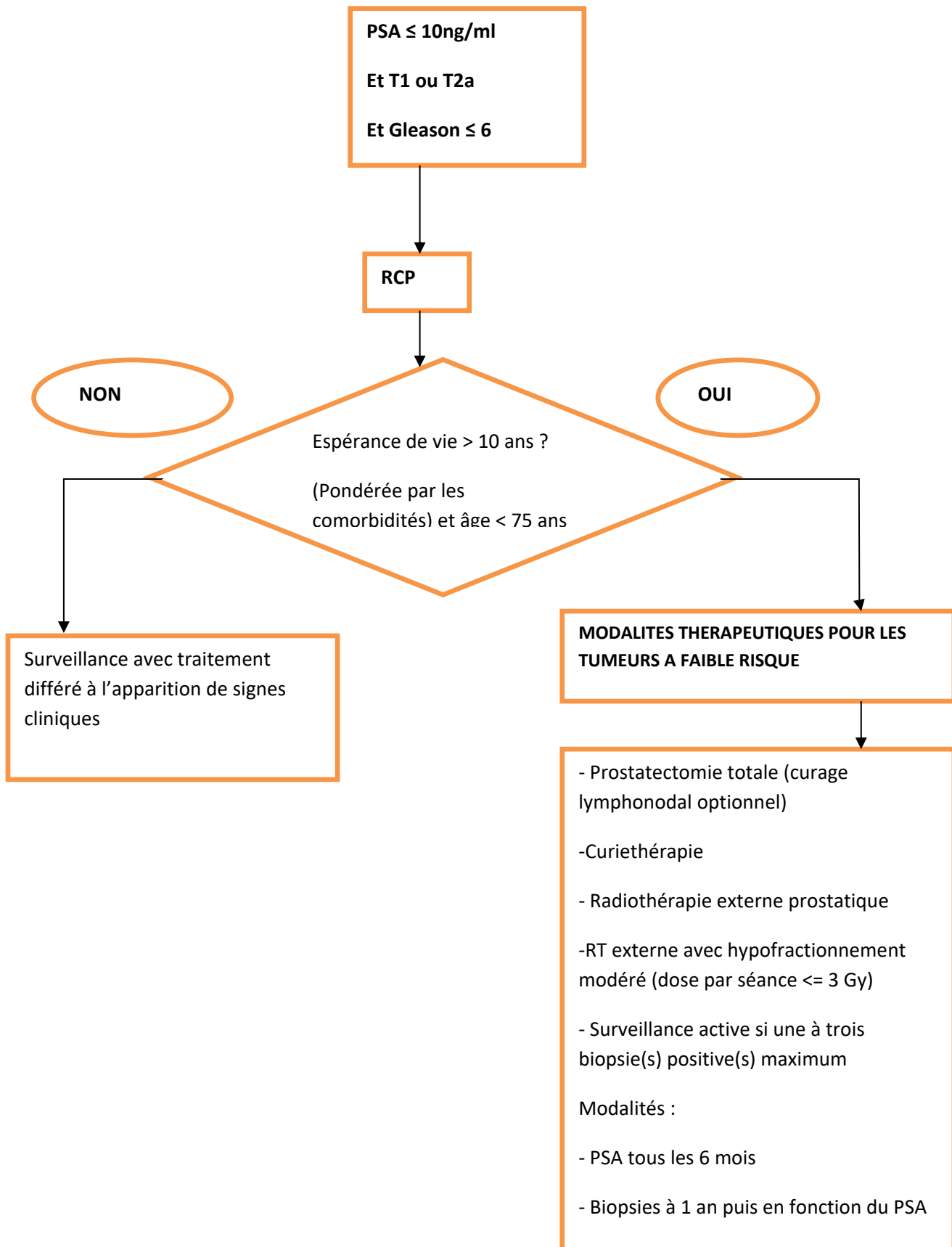
Haut risque : T2c ou GS 8–10 ou PSA > 20

Maladie localement avancée : très haut risque : T3b–T4

1. Maladie localisée à faible risque :[3]

Surveillance active: PSA, TR, Biopsie (fréquence moindre que pour l'espérance de vie > 10ans), ou

Prostatectomie radicale si espérance de vie de > 10ans ou Radiothérapie 3D–CRT/IMRT à la dose minimale de 74 Gy ou curiethérapie



2. Maladie localisée : Risque intermédiaire :

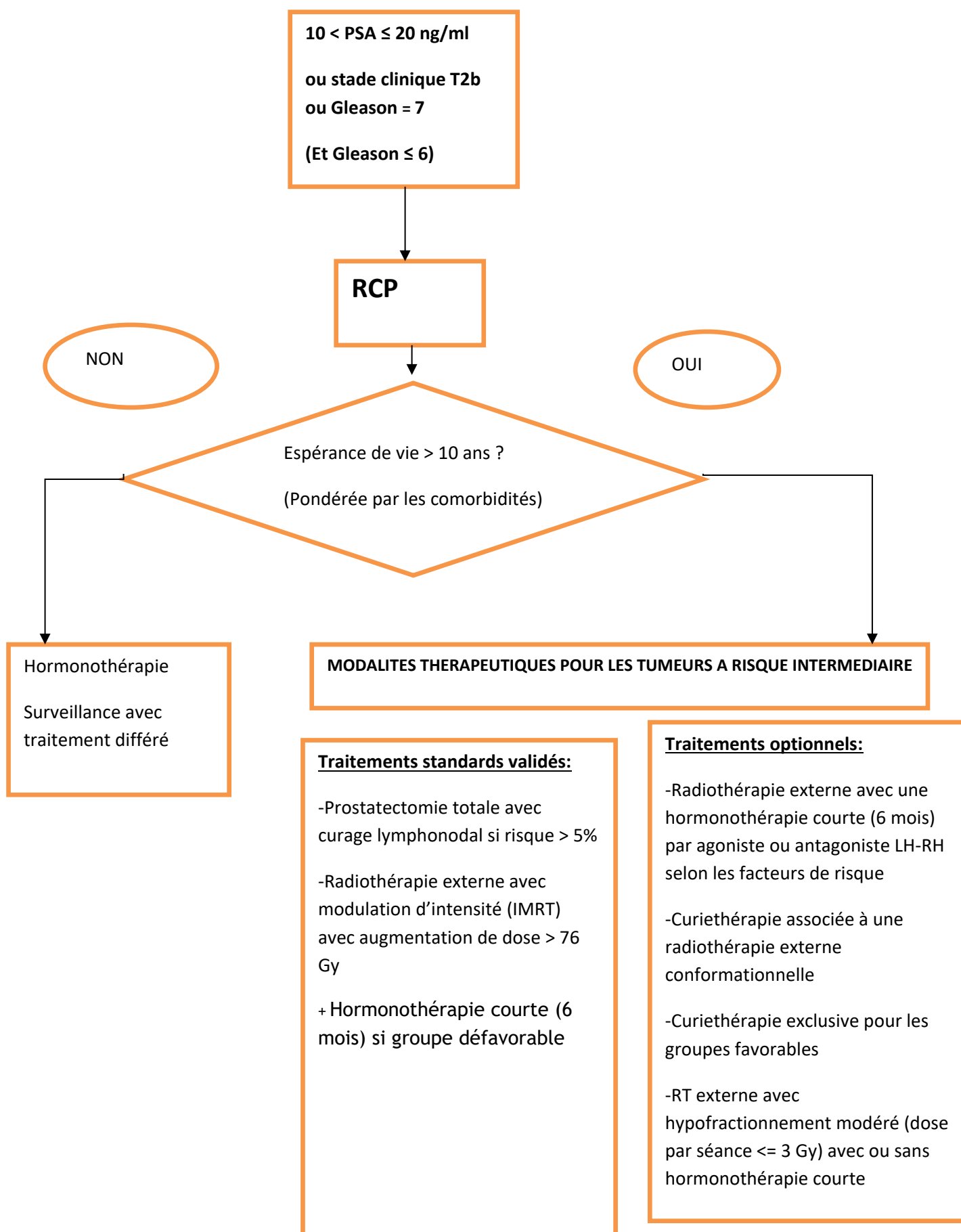
Surveillance active (idem), ou

curiethérapie ou

Radiothérapie (3D-CRT/IMRT ou curiethérapie), seule :dose minimale 74gy ou
associée a une hormonothérapie courte (4 a 6 mois) par analogue de LH-RH ou[4]

Radiothérapie avec boost curithérapie

Prostatectomie radicale + curage pour les patients dont EDV>10ans

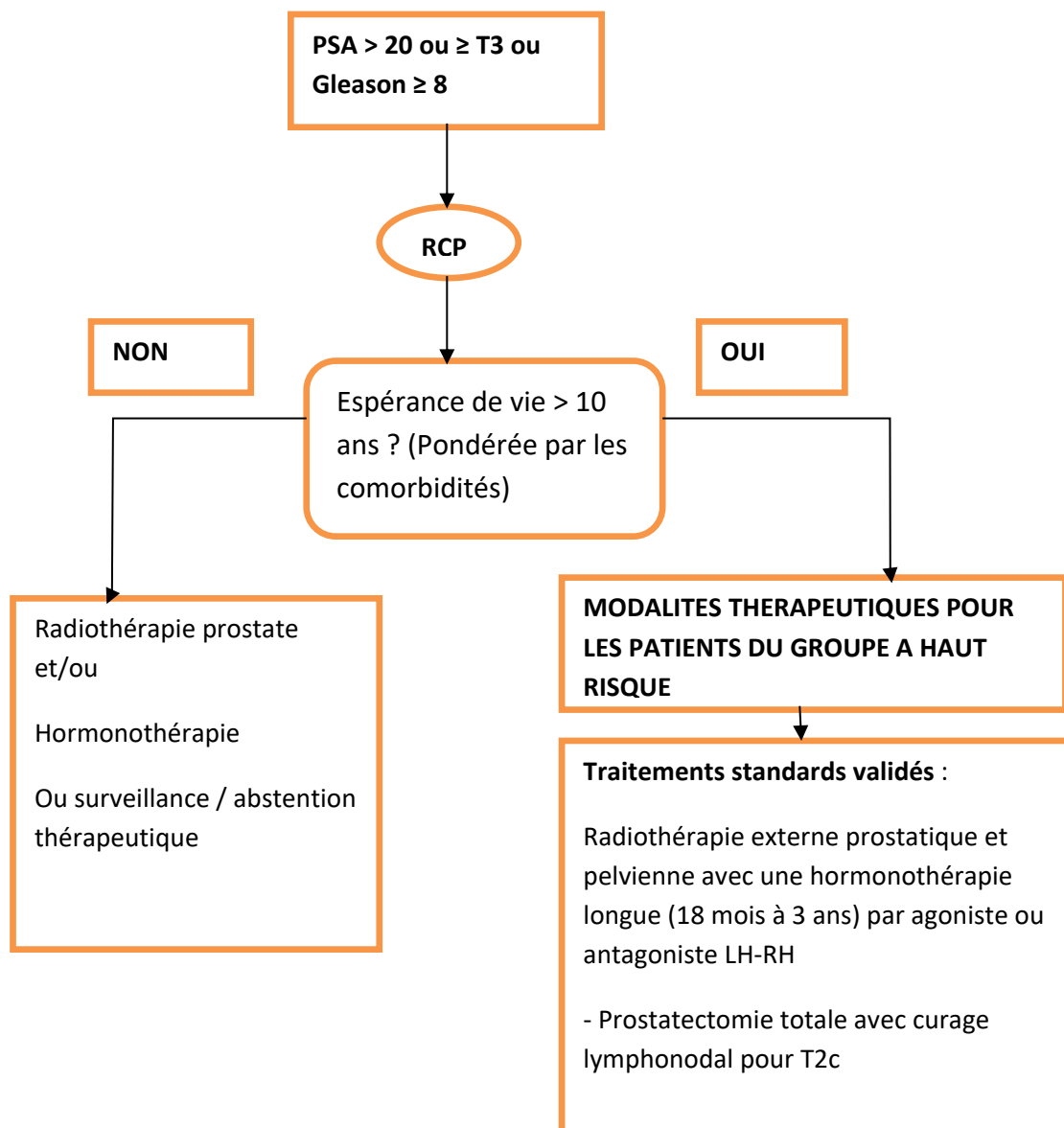


3. Maladie localisée : Haut risque/Maladie localement avancée très haut risque :T3b–T4[5][6]

Radio hormonothérapie : Association d'une radiothérapie externe conformationnelle ≥ 74 Gy au minimum et d'une hormonothérapie de 2 à 3 ans (supérieure à 4 ou 6 mois) par analogue de la LH–RH

Une hormonothérapie seule chez les patients non éligibles à la radiothérapie

Prostatectomie radicale (patients sélectionnés : faible volume, pas de fixation)
+ curage ganglionnaire pelvien



4. Rechute biologique et récurrence locale après un traitement radical :[1]

4.1. Définition de la rechute biologique :

L'échec biologique est défini soit par la récurrence, soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention :

Prostatectomie totale :PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs

Radiothérapie ± hormonothérapie :PSA Nadir + 2 ng/mL

Curiethérapie = PSA Nadir + 2 ng/mL

Les caractéristiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score de Gleason < 7 (3 + 4), une élévation du PSA après un délai > 12 mois, marges positives sur la pièce opératoire et un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire

4.2. Traitement de la récurrence :

4.2.1. Récurrence locale :

Après Prostatectomie :

Radiothérapie de rattrapage (66 Gy) : en cas de rechute biologique après prostatectomie , surtout s'il existe des facteurs de récurrence locale : marges positives, PSADT long, récurrence tardive, pas d'atteinte ganglionnaire. Elle doit être réalisée précocement (PSA < 0,5 ng/ml)

Hormonothérapie associée à la Radiothérapie: En cas de rechute biologique de haut risque, précoce et intermittente

Surveillance: en cas de rechute biologique après prostatectomie totale et de facteur pronostique favorable : Temps de récurrence > 3 ans, PSADT > 12 mois

Après radiothérapie :

Prostatectomie de rattrapage : technique de référence en cas de maladie localisée et peu agressive,

Curiethérapie de rattrapage : à haut débit ou à bas débit réalisable après radiothérapie externe

Cryothérapie de rattrapage : si peu de comorbidités, espérance de vie > 10 ans, maladie localisée avant traitement, PSA < 10 et un temps de doublement lent à la récurrence.

Hormonothérapie : en cas de forte suspicion de récurrence Métastatique (envahissement gg, des VS, Gl ≥ 8 , récurrence dans l'année suivant la chirurgie, PSADT < 10 mois). En l'absence de métastases, une Hormonothérapie pourra être proposée chez les patients ayant un temps de doublement court (≤ 12 mois)

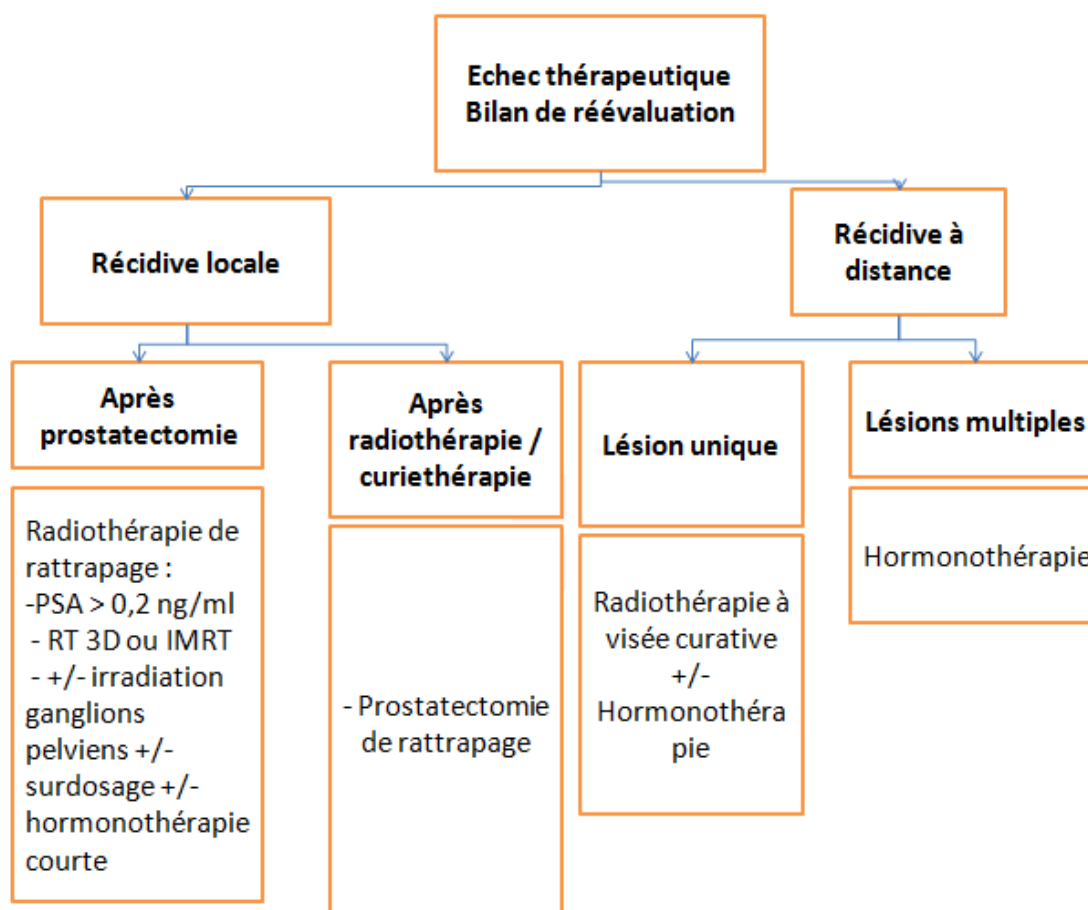
4.2.2. Récurrence ganglionnaire :

Réaliser une TEP à la CHOLINE : si négatif : il faut réaliser un traitement local :

Radiothérapie pelvienne : aires ganglionnaires suspectes + RTH pelvienne complète dans la majorité des cas à une dose moindre. RTH prostatique concomitante est parfois associée.

Curage de rattrapage : Il doit emporter les aires iliaques, communes, internes et externes. Il est élargi en cas d'adénopathies présacrées.

Suppression androgénique : en cas de non indication à un traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire.



5. Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration :

Malgré une castration chimique ou chirurgicale, certains patients traités par chirurgie ou radiothérapie peuvent avoir une hausse de l'antigène prostatique et présenter un échappement biologique.

Les patients en situation de résistance à la castration non métastatique à haut risque sont définis par :PSA > 2 ng/mL ,un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois

Chez un patient en récurrence biologique après un traitement local et sans métastases apparentes, traité par une suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration, il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide ou l'apalutamide ou le darolutamide.

6. Stade métastatique :

6.1. Stade métastatique hormonaif :[7]

Le traitement repose sur une suppression androgénique :

Hormonothérapie :castration chirurgicale : orchidectomie bilatérale ou pulpectomie ou castration médiale :Agoniste de la LHRH plus un antiandrogène pour éviter le flare up

Associé à :

Apalutamide

Abiratérone

Docetaxel 75mg/m² pendant 6 cycles

Enzalutamide

Proposer une irradiation prostatique associée à de l'hormonothérapie chez les patients au stade métastatique avec maladie de bas volume.

6.2. cancer de la prostate métastatique résistant à la castration :

Définition de la résistance à la castration :

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L

Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL

Ou

Progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Plusieurs options thérapeutiques. Le choix thérapeutique dépend de plusieurs facteurs : extension de la maladie, sites des métastases, comorbidités et préférence du patient .

6.2.1. En première ligne : [8][9]

Chez les patients peu ou pas symptomatiques :une nouvelle hormonothérapie est indiquée : abiratérone , enzalutamide sont recommandés

Chez les patients symptomatiques avec métastases viscérales et osseuses, en cas d'échappement rapide après hormonothérapie initiale (<1an), en cas de tumeur indifférenciée (en particulier différenciation neuroendocrine) :chimiothérapie docetaxel.

6.2.2. En deuxième ligne:[10]

Tenir compte des résistances croisées entre abiratérone et enzalutamide.

Privilégier une chimiothérapie si la première ligne de traitement était une hormonothérapie de 2 ème génération en fonction de l'état général et de l'âge du patient .

Après le DOCETAXEL : Abiraterone, Enzalutamide, Cabazitaxel, sont des options thérapeutiques.

Le cabazitaxel, représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne .

En cas de métastase osseuse prédominante symptomatique sans métastases viscérales, progressant ou éligible au Docetaxel : radium 223 est recommandé

6.2.3. Autres :

Inhibiteurs PARP :

Pour les patients présentant des anomalies génomiques de réparation de l'ADN :mutation BRCA2 ,ATM :traitement ciblé par inhibiteurs PARP :rucaparib et olaparib

Immunothérapie :

Vaccination :

Le sipuleucel–T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, prélevées et activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024).

Le traitement se fait en trois injections espacées de deux semaines

Pembrolizumab :si MSI –H

En cas de différenciation neuroendocrine (confirmée par biopsie) : Cisplatine + Etoposide ou Carboplatine + Etoposide ou Docetaxel

6.2.4. Traitement ciblant l'os :

2 molécules disponibles

Acide Zolédronique et Denosumab

Supériorité de Denosumab démontrée

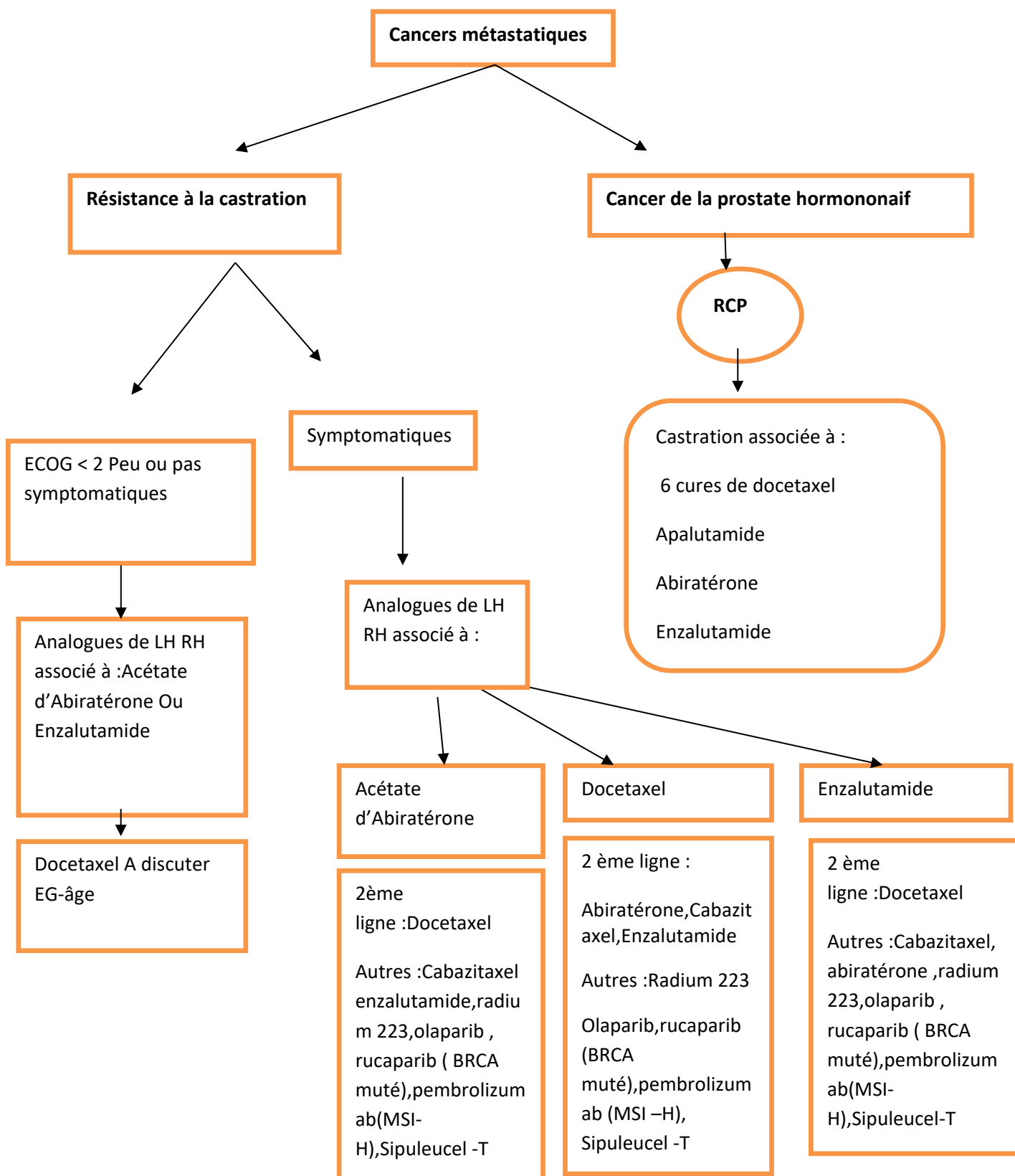
Pas de néphrotoxicité

Risque d'hypocalcémie sévère (ne pas oublier supplémentation en vitamine D et calcium)

Attention : risque d'ostéonécrose des maxillaires ++++

Bilan dentaire des soins dentaires

Durée du traitement recommandée : 24 mois +/- réévaluation



V.SURVEILLANCE

1. Après traitement local :

PSA/ TOUCHER RECTAL : 3, 6 , 9 mois après traitement puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.

Le toucher rectal n'est pas nécessaire pour les patients asymptomatiques tant que le PSA est contrôlé .

La biopsie de la prostate après RTH ne doit être effectuée que chez les patients qui sont candidats un traitement local de rattrapage

Imagerie : si signes d'appels ou progression biologique

2. Durant un traitement systémique :

Les patients sous hormonothérapie à long terme : surveillance de l'ostéoporose et du syndrome métabolique .

Prévention des risques cardio-vasculaires :[11]

Du fait du risque d'événement cardiovasculaire accru par une hormonothérapie, un examen cardio-vasculaire annuel auprès d'un cardiologue est recommandé . Un exercice physique prolongé dans la mesure des possibilités du patient est recommandé

La mesure du périmètre abdominal (prise de poids) par le médecin traitant est recommandée .

Pour les patients métastatiques : évaluer régulièrement la réponse au traitement systémique .

	Particularités du suivi	Critères de récurrence biochimique
Prostatectomie totale	Le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines _ Un premier dosage du PSA est recommandé avant 3 mois	PSA > 0,2 ng/mL En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à 3 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA
Radiothérapie ou curiethérapie	Un nadir du PSA < 0,5 ng/mL est un facteur de bon pronostic _ L'obtention du nadir est parfois très tardive (> 36 mois)	PSA > PSA nadir + 2 ng/mL (critères de Phoenix) En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à 3 à 6 mois
Hormonothérapie	Premier dosage à 3 mois	PSA ≥ 1,5 fois le PSA nadir confirmé lors de 2 dosages successifs à au moins 15 jours d'intervalle et après contrôle d'une testostéronémie effondrée

VI.PROTOCOLES THERAPEUTIQUES :

1. Agonistes de la LHRH :

Acétate de goséréline

Dosé à 10,8 mg sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 3 mois.

Triptoréline:

seule molécule injectable par voie intra-musculaire . Forme 3 mois (11,25 mg) ou 6 mois (22,5 mg)

2. Antagoniste de la LHRH

Une seule molécule disponible : Firmagon

Posologie :

Nécessite une dose de charge de 2 injections sous-cutanées profondes de 120 mg, puis une injection mensuelle de 80 mg

Avantage :

Chez les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires :(diminution de la mortalité par pathologie cardio-vasculaire et diminution des évènements cardio-vasculaires) sur les agonistes. Pas de différence si pas d'antécédents cardio-vasculaires.

Absence de flare up donc pas d'association à un anti-androgène pour les patients à risque

3. Hormonothérapie de première génération :

Bicalutamide :

Un comprimé de 50 mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale.

4. Hormonothérapie de nouvelle génération :

Abiratérone :

Dose :

La dose recommandée est de 1 000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture, doit être utilisée en association avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Surveillance recommandée :

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement.

Apalutamide :

La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Bicalutamide :

Un comprimé de 50 mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale

Darolutamide :

La dose recommandée est de 600 mg par voie orale 2 fois par jour, pendant les

repas. Les patients doivent également recevoir un traitement concomitant par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines ou avoir fait l'objet d'une orchidectomie bilatérale.

Enzalutamide :

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par un analogue LHRH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale

5. Protocoles de chimiothérapie :

CABAZITAXEL :

Dose :

25 mg/m² administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

DOCETAXEL :

75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone

REFERENCES :

- [1]. F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, P. Mongiat-Artus, G. Ploussard, R. Mathieu, L. Brureau, A. Ouzzane, D. Azria, I. Brenot-Rossi, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, X. Rebillard, T. Lebreton, M. Soulié, R. Renard Penna, A. Méjean French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: Prostate cancer
- [2]. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU recommendations 2013: prostate cancer]. Prog Urol 2013;23(Suppl. 2):S69—101.
- [3]. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016;375(15):1415—24.
- [4]. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 2013;64(6):895—902.
- [5]. Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(4):e335—44.
- [6]. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1066–73

- [7]. Fizazi K, Chi KN. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(17):1697—8.
- [8]. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, JarrardDF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy inmetastatic hormone–sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737—46.
- [9]. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis–free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408—18.
- [10]. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetas–tatic, castration–resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465—74.
- [11]. Référentiel RCP ONCO–UROLOGIE DE BASSE–NORMANDIE

Chapitre 2 :

CANCER DE LA VESSIE

I. INTRODUCTION : [1]

Le cancer de la vessie occupe le septième rang des cancers dans le monde chez l'homme et le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après les tumeurs prostatiques.

Le principal facteur de risque demeure l'intoxication tabagique sans oublier l'exposition professionnelle aux amines aromatiques .

II. CLASSIFICATION :

1. TNM :[1]

Stade T	Description
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - carcinome in situ
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle
pT2 pT2a pT2b	Tumeur envahissant la musculature TVIM Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)
pT3 pT3a pT3b	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical Atteinte microscopique Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
pT4 pT4a pT4b	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus Paroi pelvienne ou paroi abdominale

Ganglions régionaux	Description
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique ,obturateur, iliaque externe ou présacré)
N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens(hypogastrique ,obturateur, iliaque externe ou présacré)
N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

Métastases à distance	Description
M0	Absence de métastases à distance
M1	Métastase(s) à distance

2. Classification pronostique des tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle :[1]

Risque	Critères
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de haut ou très haut risque
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : pT1 Haut grade (G3) Présence de CIS
Très haut risque	pT1G3 + CIS pT1G3 multifocal pT1G3 > 3cm pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 de formes anatomopathologiques agressive

III. Démarche diagnostique :[1]

1. Interrogatoire :

Tabagisme, notion d'exposition professionnelle

2. Signes fonctionnels :

Hématurie : classiquement macroscopique et terminale .

Signes d'irritation vésicale : pollakiurie ,brûlures mictionnelles, mictions impérieuses.

3. Examen clinique :

Souvent normal

Touchers pelviens :

Toucher rectal : permet d'apprécier l'infiltration tumorale et l'envahissement prostatique

Toucher vaginal

4. Examens complémentaires :[1][2]

4.1.1. Examens à visée diagnostique :

a. Examens radiologiques :

Echographie sus pubienne : Elle a une sensibilité de 72 à 95 % pour les tumeurs de type polypoïde ≥ 5 mm, contre 20 % pour les tumeurs < 5 mm .Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic .

Uroscanner : c'est l'examen de référence .Il permet d'apprécier l'étendue des lésions, l' infiltration urétérovésicale, l'atteinte de la graisse périvésicale ou des organes adjacents, et l'extension ganglionnaire.

Uro IRM si CI au scanner :elle permet d'apprécier les zones d'extension profonde et de distinguer entre une tumeur et une réaction inflammatoire post biopsie .

b. Endoscopie vésicale :

Cystoscopie : Elle permet de préciser le nombre la taille la topographie le caractère uni ou multifocal ,l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale ainsi que la biopsie pour étude anatomopathologique .

La cystoscopie par immunofluorescence est plus performante et permet la détection des lésions TA T1 et le CIS .

4.1.2. Examens dans le cadre du bilan d'extension

TDM TAP : en cas de tumeur infiltrant le muscle

Scintigraphie osseuse : si signes d'appel osseux ou PA élevés

TDM cérébrale si signes d'appel

La TEP-TDM au FDG: n'est pas recommandée en pratique ,elle n'a pas démontré de supériorité significative par rapport à l'imagerie conventionnelle notamment pour la stadification ganglionnaire.[1]

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS UROLOGIQUES

Suspicion de tumeur vésicale

Examens recommandés :
 Toucher pelvien
 Cytologie urinaire
 Cystologie descriptive et cartographie
 Uro TDM (ou Uro IRM si contre-indication)

Résection endoscopique

Résection endoscopique avec fluorescence ;
 - Cytologie de haut grade isolée, tumeur de haut grade,
 Toutes les tumeurs primaires (sauf unifocale)

Histologie

TVNIM

TVIM

Indication de RTUV de 2^{ème} look :

- T1
- Tumeurs volumineuses / résection incomplète
- Tumeurs multifocales
- Muscle non analysé

Bilan d'extension :

- Scanner thoracique
- Scintigraphie osseuse si signe d'appel
- IRM pelvienne si suspicion de T4

Faible risque

Risque intermédiaire

Haut risque

Très haut risque

Premier diagnostic Ta de bas grade unique diamètre – de 3cm
ou
 Tumeur à faible potentiel de malignité (TFPM)

Ta de bas grade ou TFPM multifocale et/ou récidivante
ou
 T1 bas grade

pT1
et/ou
 Haut grade
et/ou
 T1-CIS

pT1 G3 + CIS
ou pT1G3 multifocal
ou pT1G3 > 3cm
ou pT1G3 + ELV
 pT1G3 prostatique
ou pT1 formes agressives

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Tumeurs vésicales non infiltrantes du muscle :

1.1. RTUV :

Tm < 1cm : résection en bloc de la tumeur et de paroi vésicale sous jacente .

Tm grande taille : résection en fractions séparées :partie exophytique de la tumeur, paroi vésicale sous –jacente avec muscle détrusor

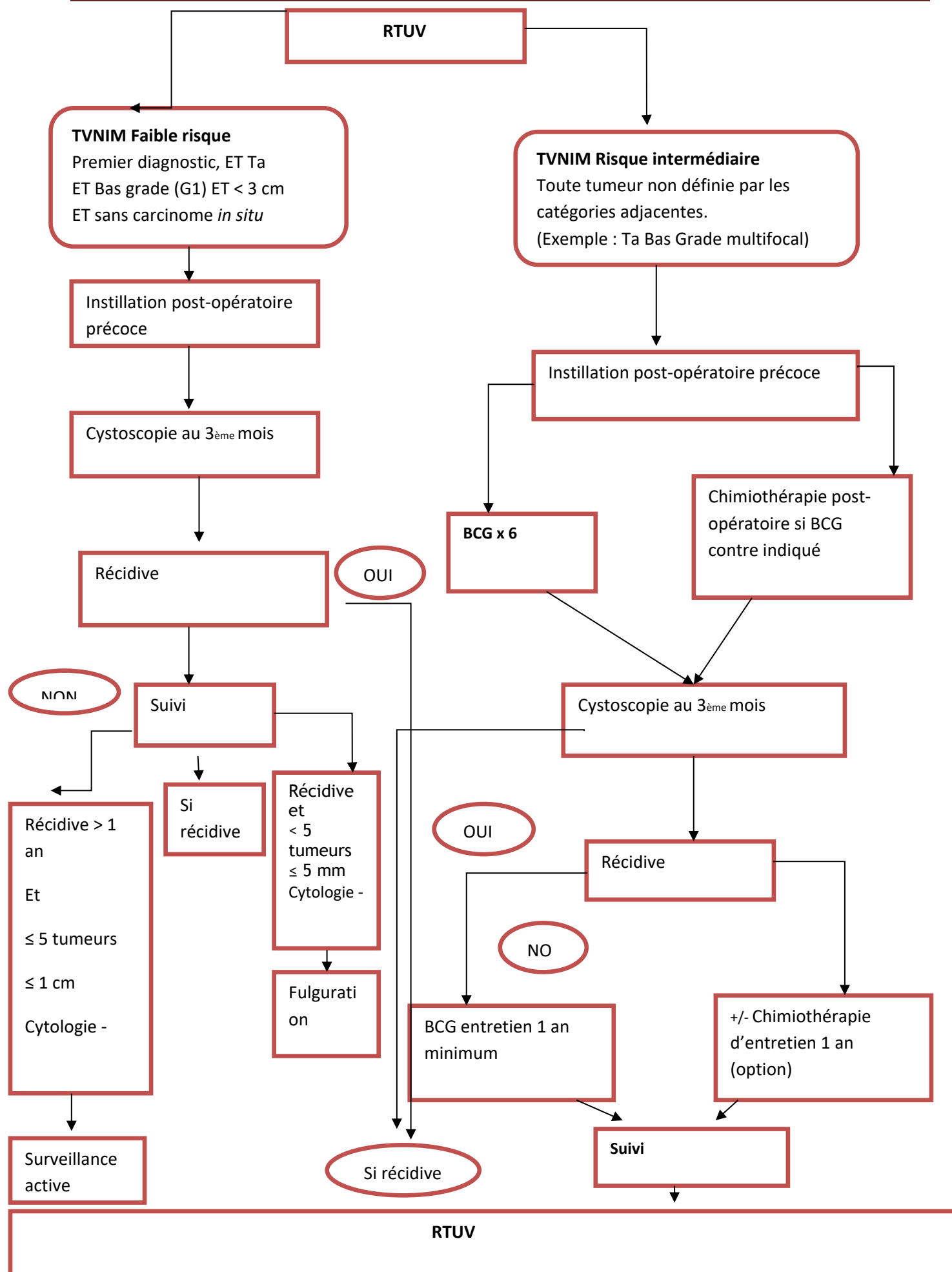
Elle doit être complète, avec visualisation du muscle, suivie d'une IPOP sauf si contre indications (hématurie ,perforation vésicale)

2 ème RTUV dans 4 à 6 semaines :si résection incomplète , tumeur volumineuse et /ou incomplète ,multifocale ,PT1 de haut grade

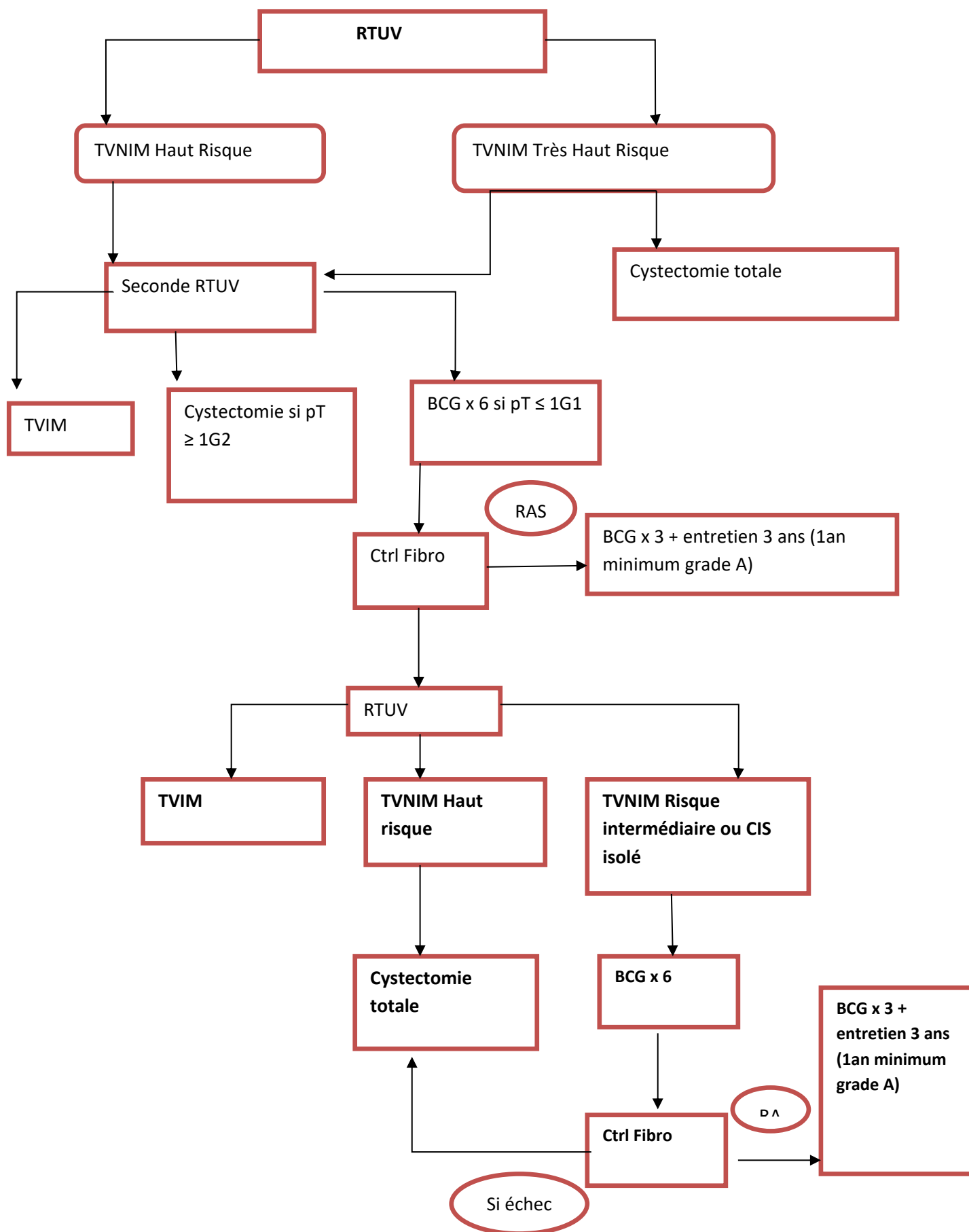
1.2. Traitement complémentaire :[1] [2]

1.3. TVNIM de faible risque et de risque intermédiaire :

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS UROLOGIQUES



1.4. TVNIM de haut risque :



2. Tumeurs vésicales infiltrantes du muscle :

2.1. Stade localisés :T2 –T4a N0 M0 :

2.1.1.Chimiothérapie néoadjuvante :[3][4]

Elle permet de réduire le volume tumoral afin de permettre une meilleure résécabilité ,l'éradication des micrométastases, et évaluer la chimiosensibilité de la tumeur.

Protocoles thérapeutiques utilisés :

4–6 cycles de ddMVAC ,3–4 MVAC

Cisplatine gemcitabine : 4cycles

En cas de tumeur T3–T4, il est possible de proposer une évaluation tomодensitométrique après les deux premières cures de chimiothérapie

Pour les patients unfit pour une chimiothérapie néoadjuvante :fonction rénale altérée , $PS \geq 2$, âge ne permettant pas de réaliser un geste chirurgical radical , une cystectomie seule est proposée .

2.1.2.Chirurgie :

après chimiothérapie néoadjuvante :[5]

Chez l'homme :

Une cysto prostatectomie totale emportant la prostate et les vésicules séminales avec curage ganglionnaire ilioobturateur bilatéral >ou égal à 9 ganglions.

Une urétrectomie est à discuter en cas de marges urétrales positives et si envahissement de l'urètre prostatique

Chez la femme :

Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée .

Chez la femme jeune et non ménopausée, une cystectomie seule peut être

réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure.

Une urétrectomie complémentaire est recommandée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme avec curage ganglionnaire ilioobturateur bilatéral $\geq$ à 9 ganglions.

2.1.3. Dérivation urinaire :[5]

Entérocystoplastie : en l'absence de contre indications suivantes :

Maladie inflammatoire de l'intestin

ATCD d'irradiation pelvienne à hautes doses

Envahissement de l'urètre ou du col vésical chez la femme

Troubles psychiatriques

Insuffisance rénale sévère < 50 ml/min

Espérance de vie limitée du patient

En cas de CI à l'entérocystoplastie :

Dérivation urinaire externe continente : pour les patients capables de s'autosonder .

Dérivation urinaire non continente : urétrostomie cutanée transiléale de type bricker .

2.1.4. Situations particulières :

Si CI à la chirurgie ou désir de conservation :Radiochimiothérapie concomittante
Radiothérapie :

Dose : 45 GY pelvis, 25 séances, 5 semaines, 1.8 GY par séance, 5 jours par semaine. Surimpression jusqu'à 63 GY sur la vessie (vessie pleine).

Chimiothérapie :

CDDP–5FU à la semaine 1 – 4 et 7 ou CDDP hebdomadaire

2.1.5. Chimiothérapie adjuvante : [6][7]

Elle est indiquée si la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été reçue et en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment : stade pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives .

Elle ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clearance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas.

Protocole : cisplatine gemcitabine : 4 cycles

3. Stades avec envahissement ganglionnaire T2– T4 N+ M0 :

Les patients avec atteinte ganglionnaire initiale, une approche multimodale peut leur être proposée, avec une chimiothérapie première. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète après chimiothérapie d'induction, une cystectomie pourra être réalisée.

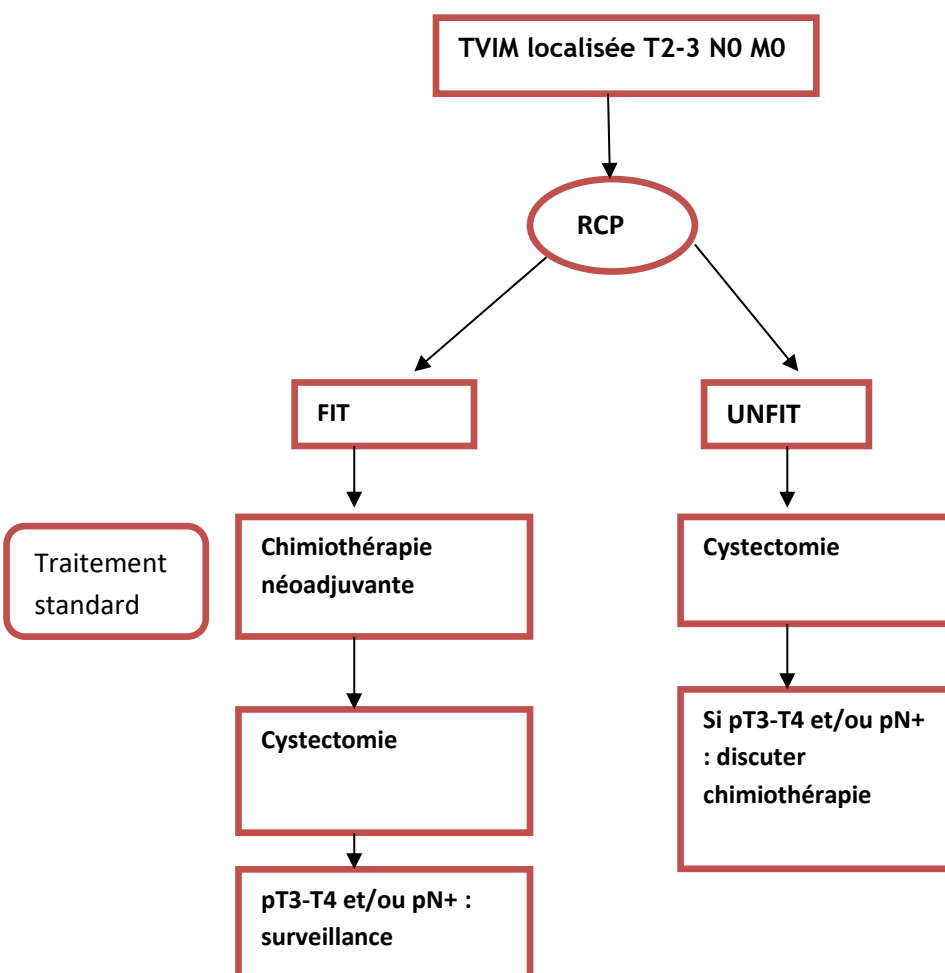
Pour les patients classés T4 au moment du bilan d'extension, avec une tumeur jugée non extirpable selon les modalités chirurgicales habituelles, une chimiothérapie d'induction est également préconisée.

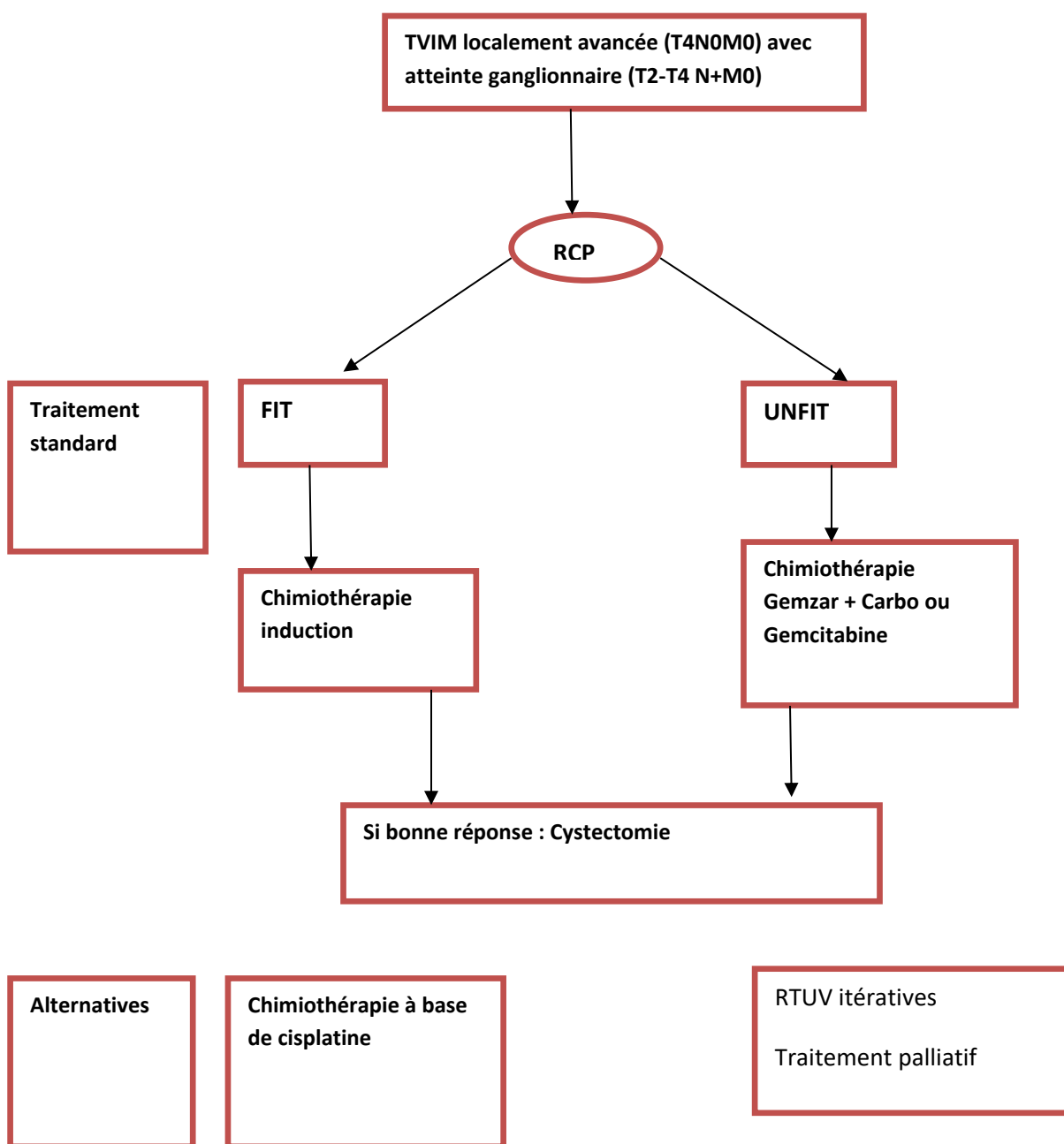
Si patient non répondeur à la chimiothérapie :

Une exérèse de nécessité (hématurie, confort mictionnel) dans une optique palliative peut être réalisée dans certains cas.

Radio–chimiothérapie fractionnement standard si l'état général le permet. Sinon radiothérapie exclusive. Evaluation en fin de traitement par cystoscopie, scanner.

Dose: 45 GY pelvis, 25 séances, 5 semaines, 1.8 GY par séance, 5 jours par semaine.





4. Stades métastatiques :

Le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine .

On classe pour cela les patients fits et unfits

Définition d'un patient unfit :

PS $\geq$ 2

CC < 60ml/min

Diminution de l'acuité auditive G 2

Neuropathie périphérique G 2.

Insuffisance cardiaque, NYHA III

4.1. Traitement de première ligne :

Pour les patients Fits :[8][9]

Cisplatine gemcitabine : 6 cycles

Ou dd MVAC pour les patients très symptomatiques

6 cures au total

Pour les patients unfit :[10][11][12]

Carboplatine gemcitabine

Pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie : gemcitabine monothérapie .

Atezolizumab pour les patients unfit au cisplatine dont les tumeurs expriment PDL1 ($\geq$ 5%) ou inéligibles à toute chimiothérapie à base de sels de platine quelque soit le statut PDL1.

Pembrolizumab pour les patients unfit au cisplatine et dont les tumeurs expriment PDL1 ($\geq$ 5%), ou inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine quelque soit le statut PDL1.

4.2. Traitement de deuxième ligne : [13][14]

Chimiothérapie :

Vinflunine

Paclitaxel, nabpaclitaxel docetaxel, gemcitabine, pemetrexed

Autres options possibles : ddMVAC si Cisplatine Gemcitabine administré en
adjuvant ou progression > 6mois

Immunothérapie :

Pembrolizumab

Atezolizumab

Nivolumab

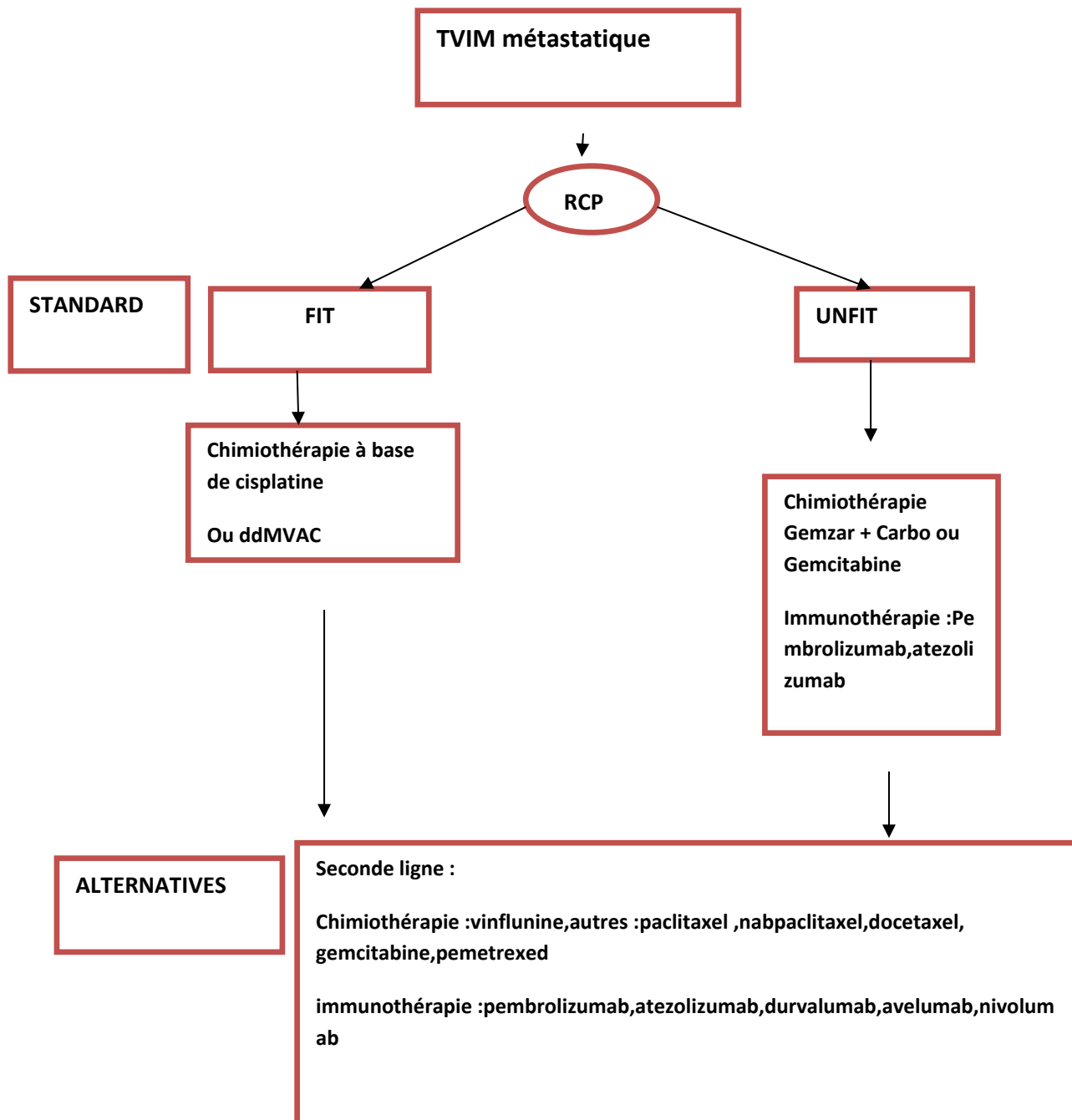
Durvalumab

Avelumab

Erdafitinib

Les traitements disponibles : pembrolizumab, atezolizumab

.



V. SURVEILLANCE :[17]

1. Tumeurs vésicales non infiltrantes :

	Cystoscopie	Cytologie	Uro scanner
Risque faible	À 3 ,12 mois puis annuelle pendant 5 ans	Non	Non
Risque intermédiaire	A 3 ,6 ,12 mois puis chaque 6 mois pendant la 2 ème année puis annuelle pendant 10 ans	Oui couplée à la cystoscopie	Non systématique
Risque élevé	A 3, 6 mois puis tous les 3 mois pendant la 2 ème année puis chaque 6 mois jusqu'à la 5 ème année puis annuelle à vie	Oui couplée à la cystoscopie	Tous les 2 ans ou si cytologie positive ou symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

2. Tumeurs vésicales infiltrantes :

Après cystectomie :

Stade	Examens	Fréquence
pT2	-TDM TAP -Biologie : ionogramme sanguin,NFS, créatinine,vitamine B12	A 3 et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans Puis tous les 6 à 12 mois à vie
PT3 -T4 et /ou PN+	-TDM TAP -Biologie : ionogramme sanguin,NFS, créatinine,vitamine B12	Tous les 3 mois pendant 1 an Puis tous les 6 mois pendant 5 ans Puis tous les 6 à 12 mois à vie
Si urètre en place	Urétroscopie	Annuelle pendant 5 ans

Après traitement conservateur :(RTUV +radiochimiothérapie)

Examens	Fréquence
-Cystoscopie -Cytologie urinaire -TDM TAP	Tous les 3 mois pendant 2 ans Puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans Puis tous les 12 mois à vie

VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

CHIMIOTHERAPIE :

Cisplatine Gemcitabine :

Dose :

Gemcitabine 1000 mg/m² J1 J8 J15

Cisplatine 70 mg/m² J2

J1 = J28

MVAC :

Dose :

Méthotrexate 30 mg/m² J1 J15 J22

Vinblastine 3 mg/m² J2 J15 J22

Adriamycine 30 mg/m² J2

Cisplatine 70 mg/m² J2

J1 = J28 + GCSF

MVAC intensifié :

Dose :

Méthotrexate 30 mg/m² J1

Vinblastine 3 mg/m² J2

Adriamycine 30 mg/m² J2

Cisplatine 70 mg/m² J2

J1 = J14 + G-CSF

Vinflunine :

Dose :

320 mg/m² administrée toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse de 20 minutes

IMMUNOTHERAPIE :

Atezolizumab :

Dose :

Dose : 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines

Avelumab :

Dose :

Dose : 10 mg/kg de masse corporelle à administrer par voie intraveineuse sur 60 minutes une fois toutes les 2 semaines.

Durvalumab :

Dose :

10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines

Nivolumab :

Dose :

3 mg/kg, administré en perfusion intra-veineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines

Pembrolizumab :

Dose :

2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse (IV), sur une période de 30 minutes, toutes les 3 semaines.

REFERENCES :

- [1]. M. Rouprêt, Y. Neuzillet, G. Pignot, E. Compérat, F. Audenet, N. Houédéa, S. Larré, A. Masson-Lecomte, P. Colin, S. Brunelle, E. Xylinas, M. Roumiguié, A. Méjeana French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: Bladder cancer
- [2]. Référentiel régional de la prise en charge des cancers urologiques onco hauts de France
- [3]. Witjes JA, Lebre T, Compérat EM, Cowan NC, DeSantis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2017;71:462—75.
- [4]. 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.
- [5]. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014;65:778—92.
- [6]. Cignetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695—700.
- [7]. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fosså SD, Agerbæk M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76—86.

- [8]. von der Maase H, Sengeløv L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602—8.
- [9]. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fosså SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50—4.
- [10]. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134—41
- [11]. Arjun V Balar , Daniel Castellano , Peter H O'Donnell , Petros Grivas , Jacqueline Vuky , Thomas Powles , Elizabeth R Plimack , Noah M Hahn , Ronald de Wit , Lei Pang , Mary J Savage , Rodolfo F Perini , Stephen M Keefe , Dean Bajorin , Joaquim Bellmunt .First-line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study
- [12]. A Necchi , R W Joseph , Y Loriot , J Hoffman-Censits , J L Perez-Gracia , D P Petrylak , C L Derleth , D Tayama , Q Zhu , B Ding , C Kaiser , J E Rosenberg Atezolizumab in Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Post-Progression Outcomes From the Phase II IMvigor210 Study

- [13]. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466—72.
- [14]. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015—26.

Chapitre 3:

CANCER DU REIN

I. INTRODUCTION :[1]

Le cancer du rein se définit par toute tumeur maligne primitive développée au dépend du parenchyme rénal. Cette définition exclue les tumeurs urothéliales et les métastases au niveau du rein.

Il représente la troisième cause de cancer en urologie et 3% des cancers solides.

Les sous-types histologiques les plus fréquents des carcinomes du rein restent le carcinome à cellules claires (70 %), le carcinome papillaire (15 %) et le carcinome chromophile (5 %).

II. CLASSIFICATION :

1. TNM 2017 [1]

Stade T	Description
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein T1a ≤ 4 cm T1b > 4 cm et ≤ 7 cm
T2 T2a T2b	Tumeur > 7 cm, limitée au rein > 7 cm et ≤ 10 cm > 10 cm
T3 T3a T3b T3c	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire) Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale

N	Métastase ganglionnaire
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale

M	Métastase à distance
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

2. Stades :[2]

	T	N	M
STADE I	T1	N0	M0
STADE II	T2	N0	M0
STADE III	T1-T2	N1	M0
	T3	Nx,N0-N1	M0
STADE IV	T4	Quelque soit N	M0
	T1-4	Quelque soit N	M1

3. Tumeur localisée :

Définition du niveau de risque selon le système UISS [3]

STADE T	1				2	3				4
Grade de Fuhrman	1-2		3-4			1		>1		
ECOG	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1	
Niveau de risque	BAS		INTERMEDIAIRE						HAUT	

4. Classification pronostique pour les tumeurs métastatiques : [4]

Modèle de HENG :

Indice de Karnofsky < 80 %

Intervalle entre diagnostic et traitement systémique < 1 an

Hb < N

calcémie corrigée > N

Plaquettes > N

PNN > N

Modèle de MSKCC :

— Indice de Karnofsky < 80 %

— Calcémie corrigée > N (10 mg/dL)

— Hb < N

— LDH > 1,5 N

— Intervalle entre diagnostic et traitement systémique < 1 an

Nombre de facteurs de risque	Pronostic
0 facteurs de risque	BON
1 ou 2 facteurs de risque	INTERMEDIAIRE
3 à 5 facteurs de risque	MAUVAIS

III. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1. Interrogatoire :

Antécédents de polykystose rénale , familiaux de cancer du rein .

Signes fonctionnels :Hématurie ,douleur non spécifique ,masse lombaire.

2. Examen clinique :

Signes généraux :HTA ,AEG

Masse lombaire

Varicocèle

Oedèmes des membres

3. Examens complémentaires :

3.1. Examens biologiques :

Créatinémie avec calcul de la clairance :afin d'évaluer la fonction rénale

NFS

Bilan hépatique

Phosphatases alcalines

LDH

Calcémie corrigée

Dépister un éventuel syndrome paranéoplasique : anémie, polyglobulie, hypercalcémie, cholestase

3.2. Examens radiologiques : de 1 ère intention[1]

Echographie rénale : avec doppler : permet la distinction entre un kyste remanié et une tumeur solide en détectant les vaisseaux intralésionnels au sein de la masse tumorale

TDM abdominale ou Uro scanner : permet une évaluation précise de la tumeur : taille de la tumeur ,topographie,rapports, extension locorégionale ,analyse du rein controlatéral

Dans le cadre du bilan d'extension :[1]

TDM TAP : à la recherche de localisations secondaires pulmonaires gg hépatiques et osseuses

Scintigraphie osseuse : si signes d'appel osseux ou PAL élevées

IRM ou TDM cérébrales si signes d'appel ou VHL (hémangioblastome cérébelleux)

3.3. Confirmation diagnostique : diagnostic histologique sur :[3]

Pièce de néphrectomie

Plus rarement biopsie percutanée

Biopsie percutanée si :

Tumeur rénale bilatérale , lésion sur rein unique ,fonction rénale compromise

Suspicion d'une métastase rénale d'un cancer extrarénal(lésion secondaire ou lymphome sarcome)

Traitement initial avec cancer de rein en place (tumeur non extirpable , maladie métastatique)

Surveillance active des petites tumeurs rénales

Traitement par une technique mini invasive (radiofréquence ou cryoconservation)

Dans le cas d'une néphrectomie techniquement difficile pour éliminer une tumeur bénigne

La biopsie percutanée est contre indiquée en cas de :suspicion de carcinome urothélial ,tumeur kystique , angiomyolipome ,risque hémorragique

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :[1]

1. Tumeur localisée :T1–T2

Néphrectomie : traitement de référence

Tumeurs < 4 cm :T1a

Néphrectomie partielle (sauf tumeur du hile)

Tumeur de 4–7 cm : T1b

Néphrectomie partielle sous réserve de faisabilité technique, de sécurité carcinologique suffisante (marge saine) et de morbidité acceptable .

La surrénalectomie est de principe non recommandée, elle est à envisager selon le risque d'extension de contiguïté.

(ex : tumeur polaire supérieure ou taille > 8 cm, ou en cas d'anomalie préopératoire (TDM) ou peropératoire)

Le curage ganglionnaire de principe n'est pas recommandé pour un patient présentant une tumeur cN0

Techniques mini invasives : cryothérapie et radiofréquence

Elles peuvent être discutées chez les patients âgés avec comorbidités importantes , ayant une CI opératoire , un rein unique ou en cas de tumeurs multiples dans le cadre de la forme héréditaire (von hippel lindau)

Surveillance active : peut constituer une option thérapeutique pour les Tm <4 cm et chez les patients >75 ans avec comorbidités importantes

2. Cancer du rein localement avancé : -T3-4, N0-2, M0

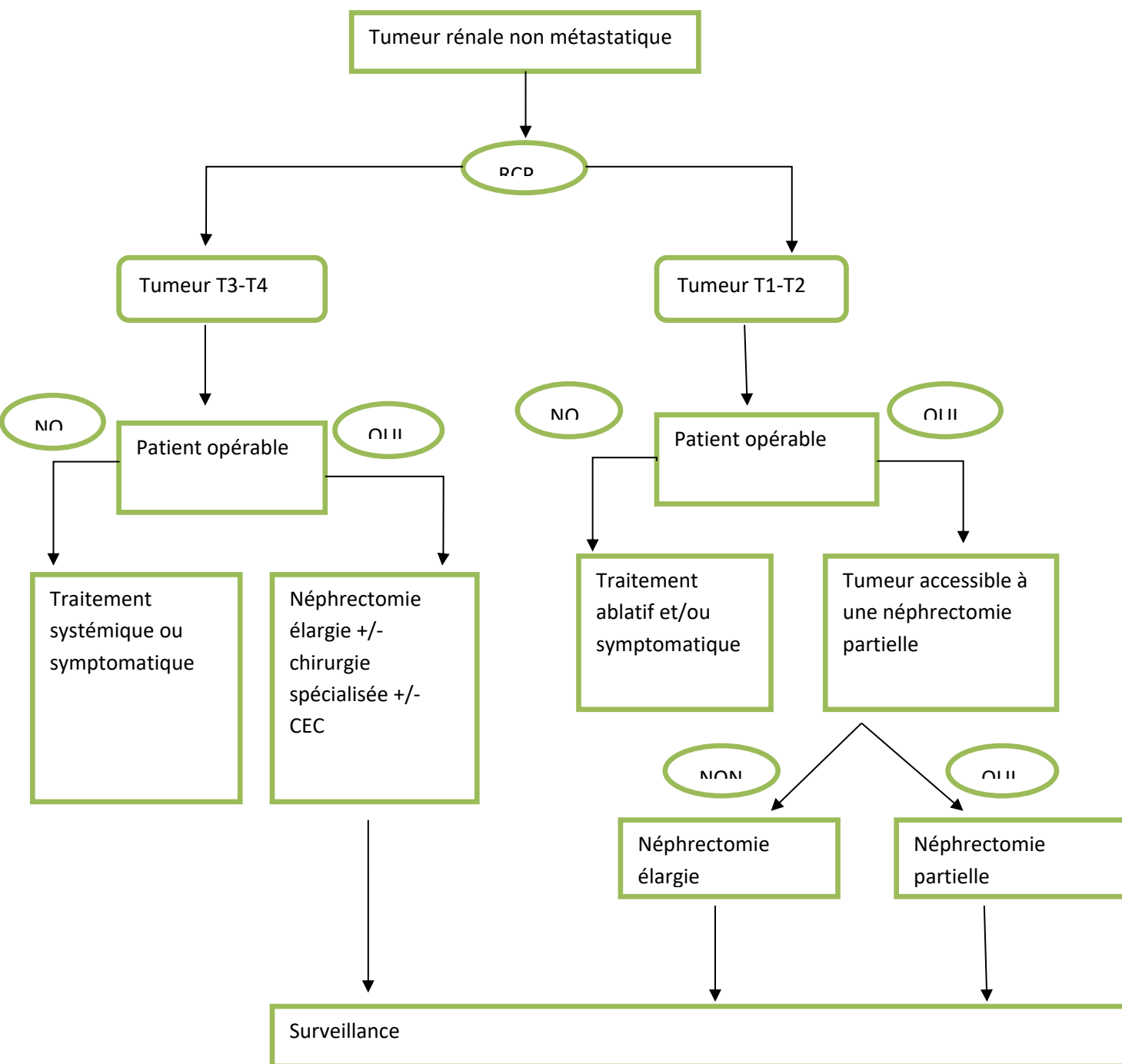
Néphrectomie totale élargie

Le curage ganglionnaire est recommandé en cas d'adénopathies palpables ou identifiées sur l'imagerie préopératoire [5]

En cas d'envahissement d'organes de voisinage : chirurgie à discuter selon l'âge ,l'état général, les comorbidités et la possibilité de résection complète .

En cas de présence d'un thrombus cave (CT3-b ,c) :il est recommandé de faire une néphrectomie élargie associée à une thrombectomie cave ,il nécessite une prise en charge chirurgicale pluridisciplinaire [6]

Traitement adjuvant et néoadjuvant :Aucune molécule à ce jour n'est validée



3. Cancer du rein métastatique :

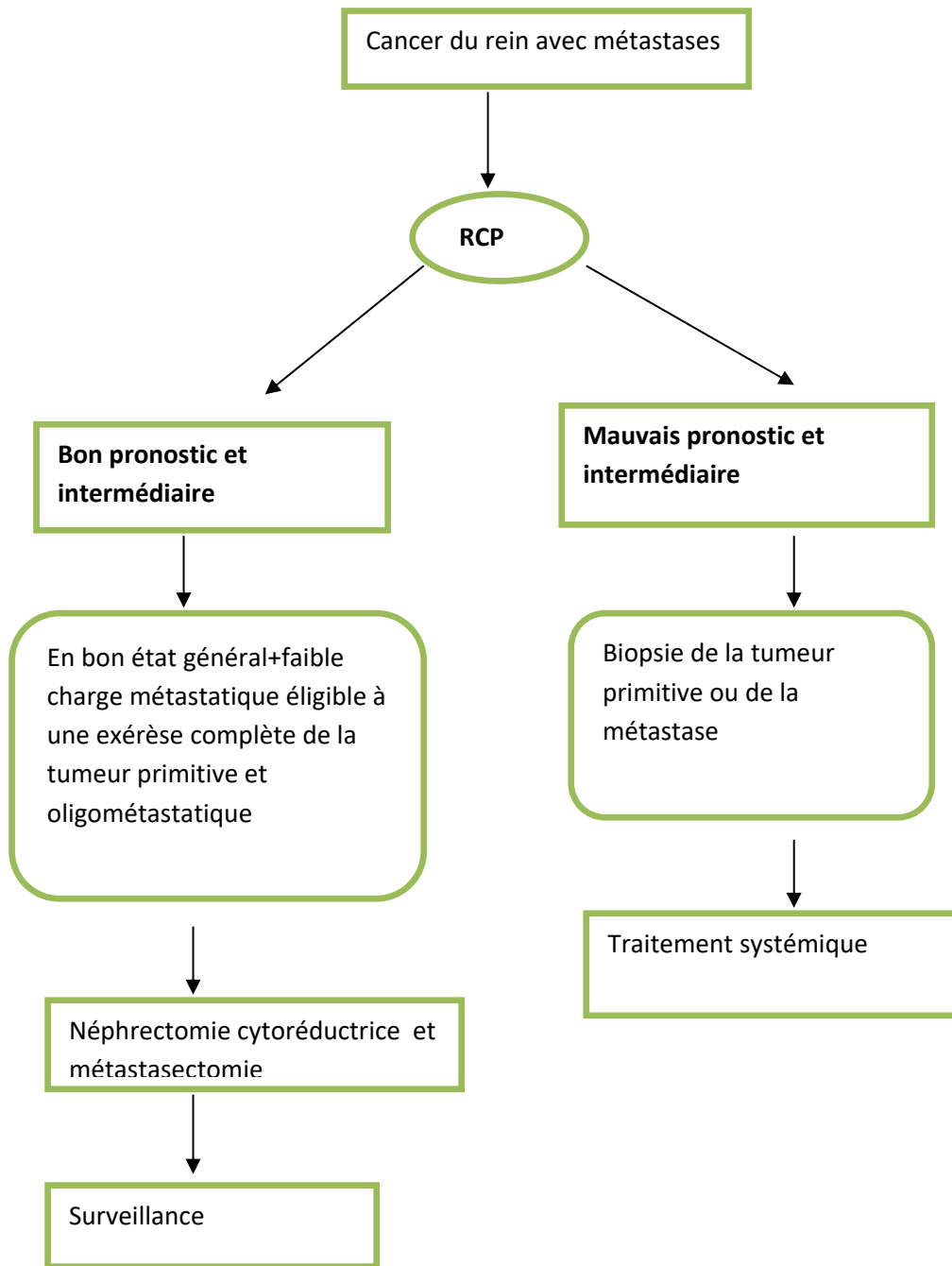
3.1. Traitement chirurgical :

3.1.1. Néphrectomie cytoréductrice :

La néphrectomie cytoréductrice est envisagée chez les patients de pronostic intermédiaire, en bon état général et à faible charge métastatique qui sont candidats à une stratégie initiale d'observation ou éligibles à une stratégie d'exérèse complète de la tumeur primitive et d'oligométastases résécables/accessibles à un traitement focal curatif.[7]

3.1.2. Chirurgie des métastases :

Proposer un geste chirurgical sur les métastases en cas de lésion unique , de maladie oligométastatique et chez les patients en bon état général [8]



3.2. Traitement médical des formes métastatiques :[9]

3.2.1. En 1ère ligne métastatique :

Chez les patients de bon pronostic :[10][11]

Sunitinib

Pazopanib

Axitinib + pembrolizumab

Chez les patients de pronostic intermédiaire : [12][13]

Nivolumab ipililumab pour les patients qui n'ont pas de contre indications à l'immunothérapie

Axitinib pemrolizumab

Cabozantinib

sunitinib et de pazopanib sont optionnelles sinon disponibilité des drogues ci dessus

Chez les patients de mauvais pronostic : [12][14][15][16]

Nivolumab Ipililumab

Axitinib pembrolizumab

Cabozantinib

Everolimus

Axitinib Avelumab

Le sunitinib est une option chez les patients ayant un bon PS

Le temserolimus est une option

3.2.2. En deuxième ligne : [17][18][19]

Après échec des anti VEGFR :

Nivolumab

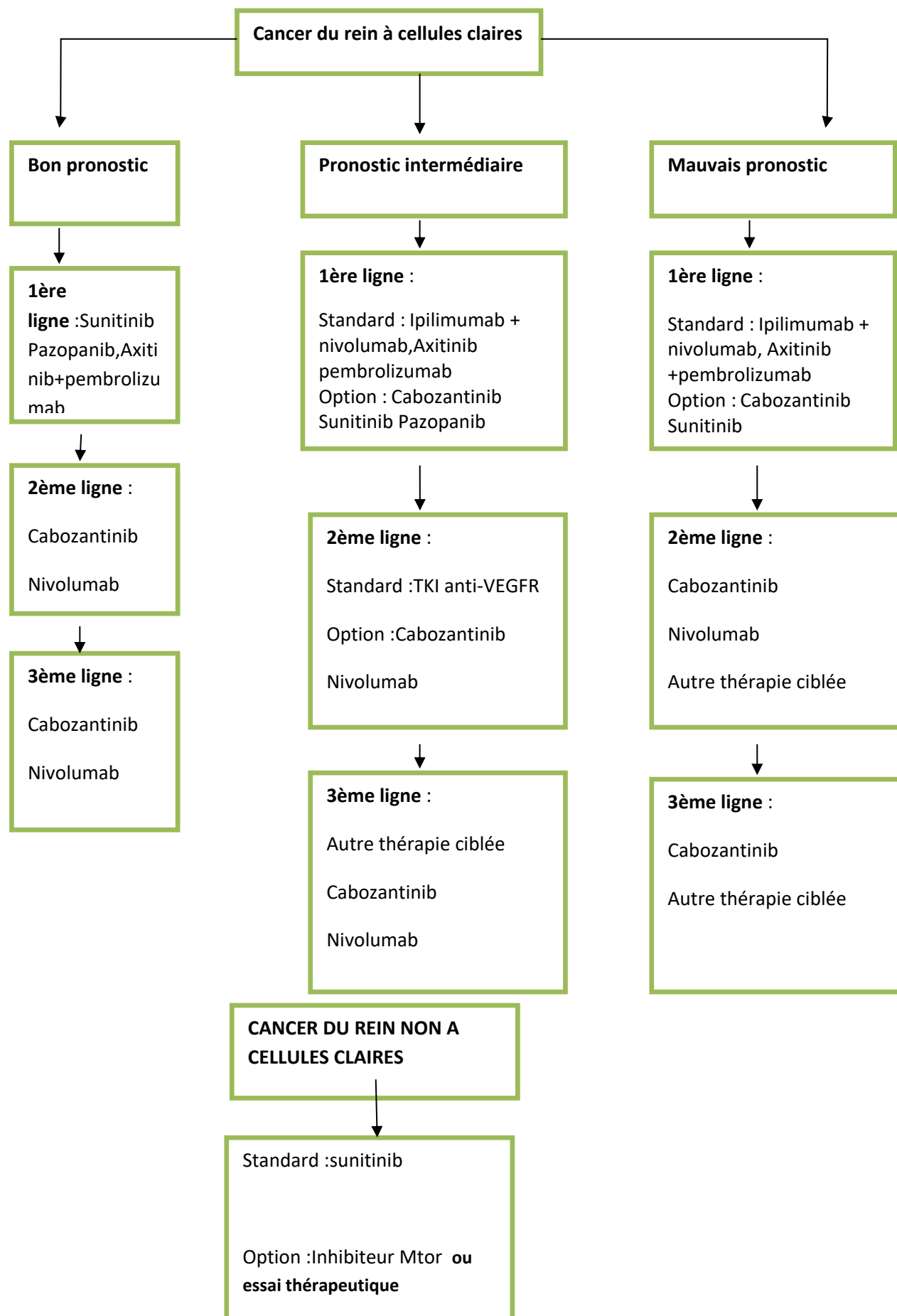
Cabozantinib

Lenvatinib everolimus

Autres : axitinib , sorafenib,axitinib avelumab

3.2.3. En 3 ème ligne :

Après une séquence par anti-angiogéniques suivi du cabozantinib, le nivolumab est la molécule de choix. L'axitinib, le sorafenib et l'éverolimus sont des options.



V. SURVEILLANCE :

Après chirurgie du cancer du rein localisé ou localement avancé

Groupe à risque	Faible	Intermédiaire	élevé
Modalités	TDM TAP Alternance possible avec échographie ou IRM rénale	TDM TAP Ou IRM abdominale et TDM thoracique	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à une TDM thoracique sans injection
Fréquence	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 3 ans Ultime contrôle à 5 ans	Tous les six mois pendant deux ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans	Tous les six mois pendant trois ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans
Durée	5 ans	10 ans	10ans

CAS PARTICULIERS DES TUMEURS KYSTIQUES RENALES :

GRADE	CARACTERISTIQUES	DIAGNOSTIC
I	Kyste bénin avec une paroi fine Pas de cloisons, calcifications ou composante tissulaire Densité hydrique Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Aucune surveillance
II	Kyste bénin pouvant contenir une fine cloison De petites calcifications peuvent être présentes dans la paroi du kyste Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Kyste atypique ne nécessitant aucune surveillance
IIF	Cloisons nombreuses et fines Minime épaissement des parois ou des cloisons Minime rehaussement de la paroi et/ou des cloisons Calcifications régulières de la paroi et des cloisons Kyste hyperdense et entièrement intrarénal et > 3 cm	Probablement bénin Une imagerie en coupe est conseillée tous les ans pendant 5 ans à la recherche d'un rehaussement
III	Paroi épaisse et irrégulière Calcifications épaisses et irrégulières Rehaussement significatif de la paroi et des cloisons	Kyste suspect avec un risque > 50 % de malignité Exérèse du dôme saillant proscrite Chirurgie conseillée selon les règles oncologiques des tumeurs du rein Surveillance possible dans des cas sélectionnés
IV	Kyste avec végétations intrakystiques se rehaussant Paroi épaisse et irrégulière se rehaussant	Kyste malin Indication chirurgicale selon les règles oncologiques

VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES :

Axitinib :

Dose :

La dose initiale d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour

Les comprimés doivent être pris oralement deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas

–Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Adaptation de doses :

Chez les patients qui tolèrent la dose initiale de 5 mg d'axitinib deux fois par jour sans effet indésirable de grade supérieur à 2 pendant deux semaines consécutives, la dose peut être augmentée à 7 mg deux fois par jour, sauf si la pression artérielle du patient est $> 150/90$ mmHg ou si le patient reçoit un traitement antihypertenseur.

Par la suite, selon les mêmes critères, chez les patients qui tolèrent 7 mg deux fois par jour, la dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour.

Si une réduction de dose est nécessaire, la dose d'axitinib peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.

Cabozantinib :

Dose :

60 mg une fois par jour par voie orale

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptation de doses :

En cas d'effets indésirables : il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par

jour, puis à 20 mg par jour. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade ≥ 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable

Everolimus :

Dose :

La dose recommandée d'everolimus est de 10 mg une fois par jour ,avec ou sans aliments , à la même heure chaque jour.

Adaptation de doses :

S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour .

Nivolumab :

Dose :

3 mg/kg, administré en perfusion intra-veineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

Adaptation de doses :

Les augmentation ou diminution de doses ne sont pas recommandées

Pazopanib :

Dosage :

800 mg une fois par jour, par voie orale, une heure avant ou deux heures après un repas.

Adaptation de doses :

La dose devra être ajustée (diminuée ou augmentée) par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables.

La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg.

Effets indésirables :

Nausées ,vomissements ,diarrhées,élévation des transaminases d'où la nécessité de surveiller la fonction hépatique , troubles du rythme cardiaque

Sorafenib :

Dose :

400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg).

1 heure avant ou 2 heures après le repas.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Adaptation de dose

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire, la posologie de Nexavar sera ramenée à deux comprimés de 200 mg de sorafenib une fois par jour

Sunitinib :

Dose :

La dose de Sutent recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (Schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Il peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Adaptation de doses :

Les ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement.

Effets indésirables :

Hypertension artérielle ,nausées ,diarrhées , mucite ,décoloration des cheveux, Teint cutané jaunâtre péri-orbitaire et coloration orangée, syndrome main pied ,hypothyroïdie ,asthénie,neutropénie,thrombocytopénie ,anémie

Temsirolimus :

Dose :

25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Adaptation de doses :

Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

Axitinib Avelumab :

Axitinib 5 mg deux fois par jour

Avelumab :10mg/kg chaque 2 semaines

Axitinib Pembrolizumab :

Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines

Axitinib 5 mg deux fois par jour

Lenvatinib everolimus :

Dose :

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 18 mg (une gélule de 10 mg et deux gélules de 4 mg) en une prise par jour, en association avec 5 mg d'évérolimus une fois par jour. Les doses quotidiennes de lenvatinib et, si nécessaire, d'évérolimus, doivent être modifiées conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

Nivolumab Ipililumab

Dose :

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association à 3 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle

nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse soit à 240 mg toutes les 2 semaines soit à 480 mg toutes les 4 semaines

Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée; – 3 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou – 6 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

REFERENCES :

- [1]. K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, P. Bigota, T. Bodina, R. Boissiera, J.-M. Correasa, P. Gimela, J.-F. Heteta, J.-A. Longa, F.-X. Nouhauda, I. Ouzaïda, N. Rioux-Leclercq, A. Méjeana
Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU
actualisation 2018 –2020
- [2]. AJCC cancer staging manual Eight edition 2017
- [3]. Recommandations en cancerologie urologique
- [4]. Motzer RJ. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752067>> J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454–63.
- [5]. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, Thompson RH, Farrell A, Kim SP, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int 2018;121(5):684—98.
- [6]. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. Eur Urol 2007;52(3):658—62.
- [7]. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. Lancet Lond Engl 2001;358:966—70.
- [8]. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic

- review.Lancet Oncol 2014;15:e549—61,
- [9]. Référentiel régional de prise en charge des cancers urologiques onco hauts de France
- [10]. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722—31.
- [11]. Escudier B, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol 2014;32(14):1412—8.
- [12]. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277—90.
- [13]. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol 2017;35(6):591—7.
- [14]. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22):2271—81
- [15]. Robert J Motzer , Konstantin Penkov , John Haanen , Brian Rini , Laurence Albiges , Matthew T Campbell Balaji Venugopal , Christian Kollmannsberger , Sylvie Negrier , Motohide Uemura , Jae L Lee , Aleksandr Vasiliev , Wilson H Miller Jr , Howard Gurney , Manuela Schmidinger , James Larkin , Michael B Atkins , Jens Bedke , Boris Alekseev , Jing Wang , Mariangela Mariani , Paul B Robbins , Aleksander Chudnovsky , Camilla Fowst , Subramanian Hariharan , Bo Huang , Alessandra di Pietro , Toni K Choueiri .Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

- [16]. Brian I Rini , Elizabeth R Plimack , Viktor Stus , Rustem Gafanov , Robert Hawkins , Dmitry Nosov , Frédéric Pouliot , Boris Alekseev , Denis Soulières , Bohuslav Melichar , Ihor Vynnychenko , Anna Kryzhanivska , Igor Bondarenko , Sergio J Azevedo , Delphine Borchiellini , Cezary Szczylik , Maurice Markus , Raymond S McDermott , Jens Bedke , Sophie Tartas , Yen-Hwa Chang , Satoshi Tamada , Qiong Shou , Rodolfo F Perini , Mei Chen , Michael B Atkins , Thomas Powles , KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma
- [17]. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803—13.
- [18]. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917—27.
- [19]. Robert J Motzer, Thomas E Hutson, Hilary Glen, M Dror Michaelson, Ana Molina, Timothy Eisen, Jacek Jassem, Jakub Zolnierak, Jose Pablo Maroto, Begoña Mellado, Bohuslav Melichar, Jiri Tomasek, Alton Kremer, Han-Joo Kim, Karen Wood, Corina Dutkus, James Larkin. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial

Chapitre 4:

TUMEURS GERMINALES

I. INTRODUCTION :

Les tumeurs germinales du testicule sont des tumeurs rares , elles représentent moins de 1% des cancers de l'homme .Parmi les facteurs de risque on retrouve la cryptorchidie.Ce sont des tumeurs très chimiosensibles d'où la nécessité de démarrer le traitement en urgence .

II. CLASSIFICATION :[1]

1. TNM :2017 :[1]

Tumeur primitive	Description
pTx	Non évaluable
pT0	Pas de tumeur primitive identifiée
pTis	Néoplasie germinale in situ
pT1 pT1a pT1b	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lymphovasculaire < 3 cm ≥ 3 cm
pT2	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) avec invasion lymphovasculaire au sein du testicule ou du cordon OU Tumeur envahissant les tissus mous du hile ou l'épididyme ou pénétrant le feuillet viscéral de la vaginale sur l'albuginée avec ou sans invasion lymphovasculaire
pT3	Tumeur envahissant le cordon spermatique par continuité (un envahissement discontinu serait considéré d'origine lymphovasculaire et relèverait d'un stade M1)
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire

Ganglions rétropéritonéaux	Description
pNx	Non évaluables
pN0	Pas de ganglion pathologique
pN1	Ganglion pathologique unique ≤ 2 cm de grand axe OU ≤ 5 ganglions tous ≤ 5 cm
pN2	Ganglion pathologique unique > 2 cm mais ≤ 5 cm OU > 5 ganglions tous ≤ 5 cm OU extension extra-ganglionnaire
pN3	Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe

Métastases à distance	Description
Mx	Non évaluables
M0	Absence de métastase
M1a	Métastases pulmonaires et ganglions en dehors du rétropéritoine
M1b	Autres sites métastatiques

2. Stades métastatiques : IGCCCG[2]

	Tumeur germinale non séminomateuse (TGNS)	Tumeur germinale séminomateuse (TGS)
BON	Tous les critères ci-dessous -Primitif : testiculaire ou rétropéritonéal -Absence de métastase extrapulmonaire α FP < 1 000 ng/mL HCG < 5 000 UI/L LDH < 1,5 U/L <i>Survie globale à 5 ans : 92 %</i>	Tous les critères ci-dessous -Primitif : quel que soit le site - Absence de métastase extrapulmonaire α FP normale Quel que soit HCG Quel que soit LDH <i>Survie globale à 5 ans : 86 %</i>
INTERMEDIAIRE	Tous les critères ci-dessous -Primitif: testiculaire ou rétropéritonéal -Absence de métastase extrapulmonaire α FP > 1 000 ng/mL et < 10 000 ng/mL ou HCG > 5 000 UI/L et < 50 000 UI/L ou LDH > 1,5 N U/L et < 10 N U/L <i>Survie globale à 5 ans : 80 %</i>	Un critère parmi -Quel que soit le site primitif - Présence de métastase extrapulmonaire α FP normale Quel que soit HCG Quel que soit LDH <i>Survie globale à 5 ans : 72 %</i>
MAUVAIS	Un critère parmi -Primitif médiastinal -Présence de métastases extrapulmonaires α FP > 10 000 ng/mL ou HCG > 50 000 UI/L ou LDH > 10 N U/L <i>Survie globale à 5 ans : 48 %</i>	Pas de patient avec TGS de mauvais pronostic

3. Stadification des marqueurs sériques :

Sx	Marqueurs non disponibles ou non réalisés				
	LDH (U/l)		HCG (mUI/mL)		αFP (ng/mL)
S0	N	Et	N	Et	N
S1	< 1,5 N	Et	< 5 000	Et	< 1 000
S2	1,5 à 10 N	ou	5 000 à 50 000	ou	1 000 à 10 000
S3	> 10 N	ou	> 50 000	ou	> 10 000

		T	N	M	S
Stade 0		pTis	N0	M0	S0, Sx
Stade I		pT1-4	N0	M0	Sx
	Stade IA	pT1	N0	M0	S0
	Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
	Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II		pT1-4	N1-3	M0	Sx
	Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
	Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
	Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III		pT1-4	N0-3	M1a	Sx
	Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
	Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
		pT1-4	N0-3	M1a	S2
	Stade IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
		pT1-4	N0-3	M1a	S3
		pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

III. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1. Interrogatoire : notion d'ectopie testiculaire ,infertilité , ATCD de tumeur germinale dans la famille

2. Signes fonctionnels :

Grosse bourse

Douleur testiculaire

Douleurs lombaires (masse rétropéritonéale)

Gynécomastie

Autres signes :

Hémoptysie ,dyspnée,dysphagie

Syndrome cave supérieur ,oedèmes des membres inférieurs

3. Examen clinique :l'examen doit etre bilatéral et comparatif :

A la recherche :

Masse intrascrotale dure avec conservation du sillon épидидymo testiculaire

Testicule ectopique

Examen général :ADP sus claviculaire gauche

4. Imagerie :

Echographie testiculaire : systématique :

Objective une masse hétérogène hypoechogène et hypervasculaire

Permet d'explorer le testicule controlatéral

5. Biologie :

Marqueurs tumoraux :

BHCG

LDH

AFP

6. Confirmation diagnostique :

La confirmation se fait sur examen anatomopathologique de la pièce opératoire d'orchidectomie réalisée par voie inguinale

7. Bilan d'extension :

Systématique :

TDM TAP : à la recherche de métastases ganglionnaires et pulmonaires

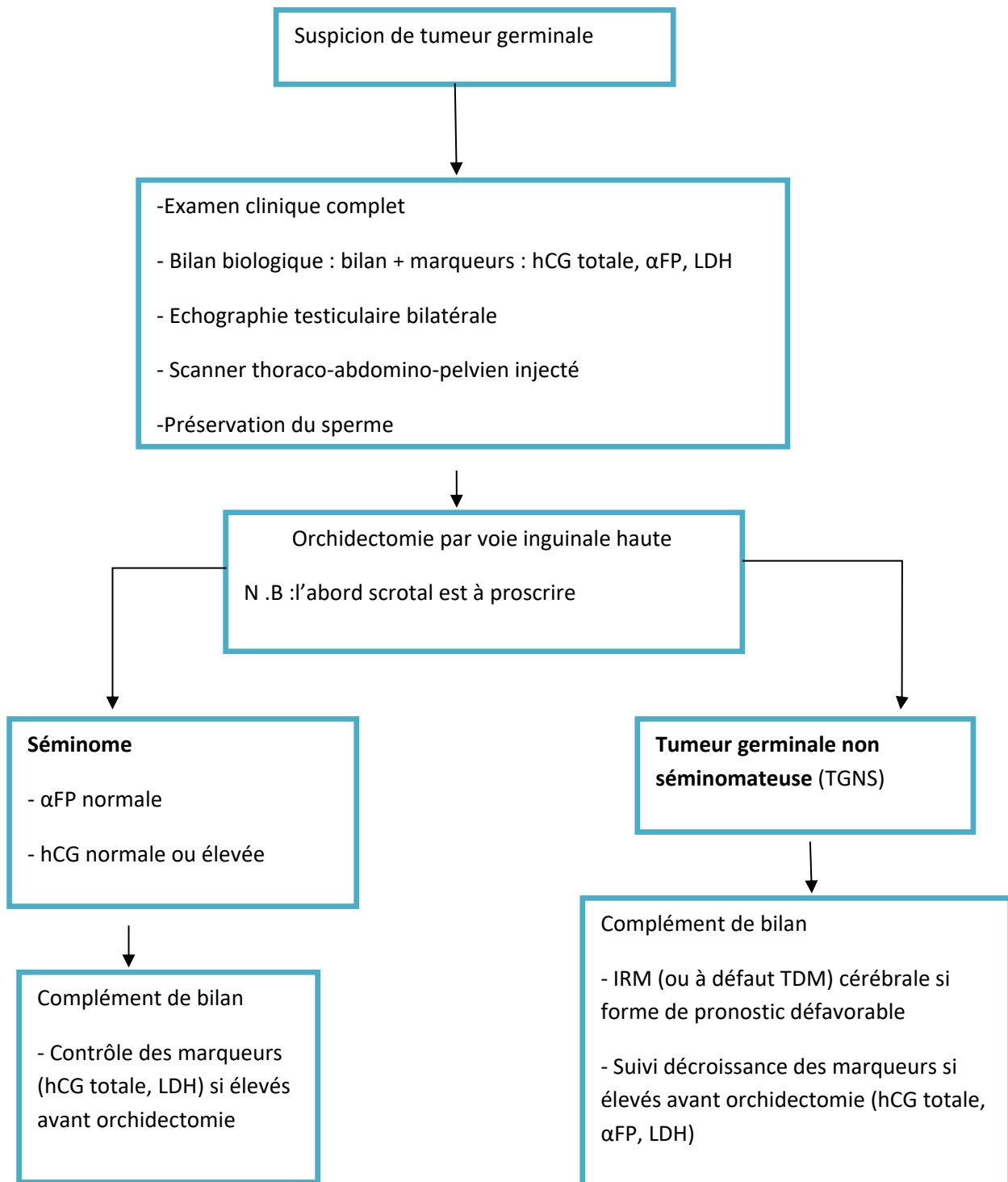
A discuter :

IRM cérébrale : Si signes d'appel , présence de métastases viscérales, maladie métastatique de mauvais pronostic choriocarcinome

Scintigraphie osseuse et TDM rachidienne : si signes d'appel

IRM abdominopelvienne : si contre indication à l'injection d'iode

Cryopréservation de sperme : systématiquement proposée avant tout traitement (médicolégale)



IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

L'orchidectomie par voie inguinale constitue la première étape du traitement

Après orchidectomie , le choix du traitement dépend du type de tumeur (tumeur germinale séminomateuse ou non séminomateuse)

Si menace vitale (maladie métastatique avancée) : une chimiothérapie avant orchidectomie peut être réalisée.

Une chirurgie partielle associée à des biopsies du tissu sain : Si tumeur sur testicule unique ,tumeur testiculaire bilatérale synchrone .

1. Prise en charge des tumeurs germinales séminomateuses :

Stade I :

Le choix du traitement tient compte des facteurs pronostiques taille >4 cm ,invasion du rete testis et du choix du patient

Surveillance active[3]

Ou chimiothérapie :cure unique de carboplatine AUC 7 [4]

OU radiothérapie lomboaortique :20 GY en 10 fractions [5]

Stade IIA ,IIB :

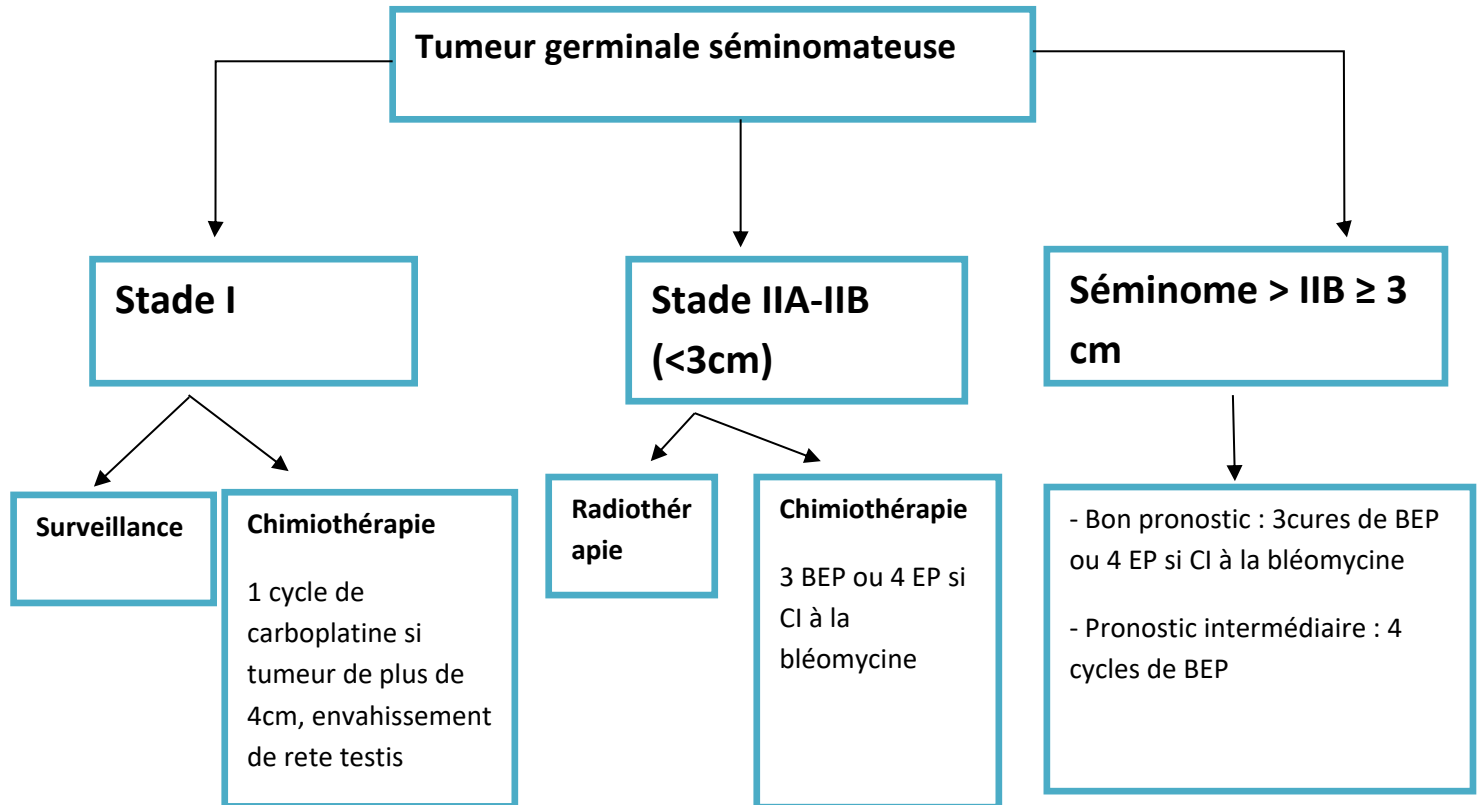
Radiothérapie lomboaortique :20 gy en 10 fractions complément à 30 gy sur les masses ganglionnaires [6]

Chimiothérapie : 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP en particulier si stade IIB [7]

Stade >IIC :[8]

Bon pronostic : 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP si contre indication à la bléomycine

Pronostic intermédiaire :4 cycles de BEP



Masses résiduelles après chimiothérapie :

La régression des masses résiduelles est habituellement retardée .

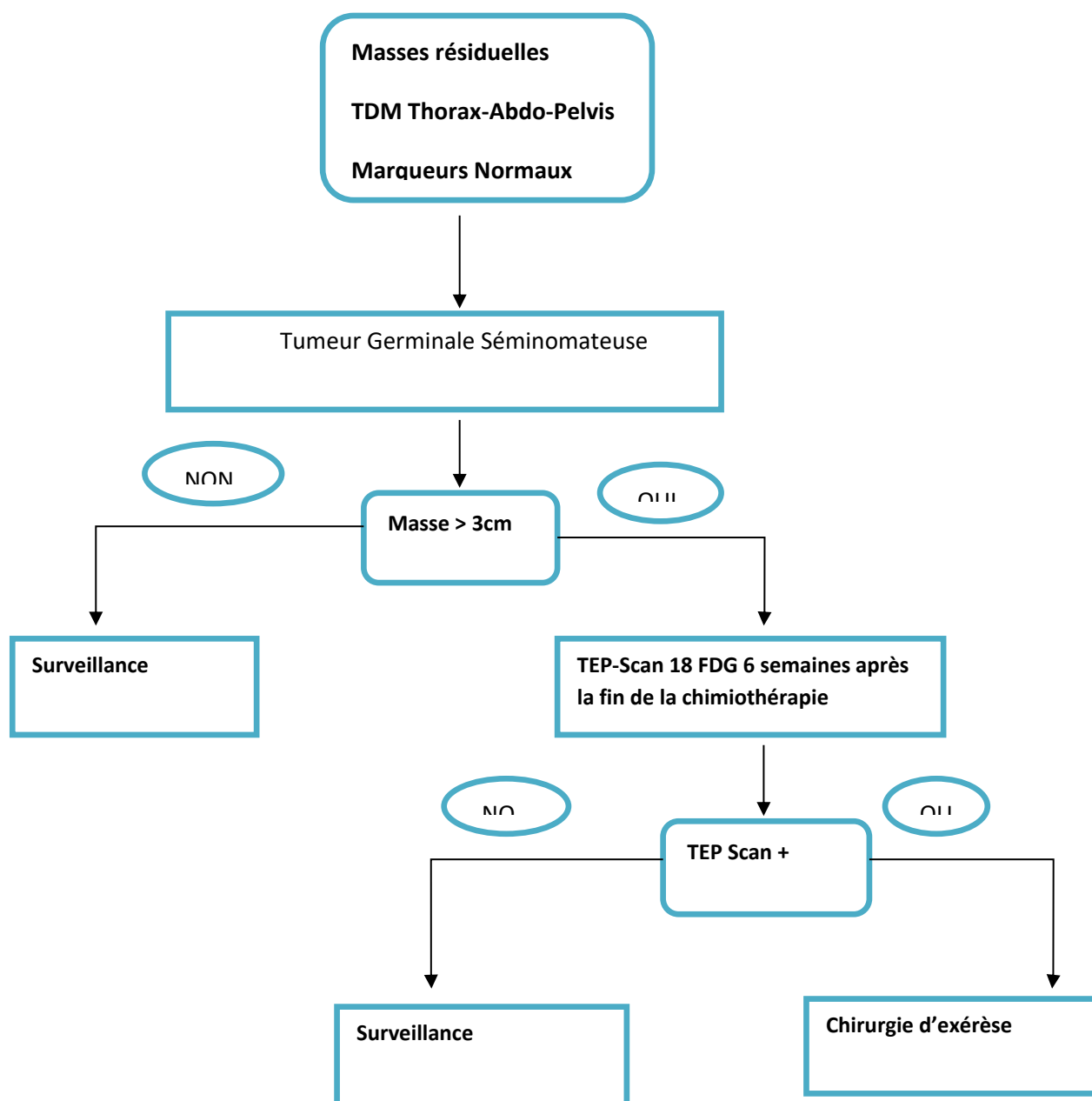
Une évaluation morphologique par une TDM TAP sera faite 4 semaines après la chimiothérapie .Une régression des masses résiduelles se fait habituellement dans 3 à 6 mois

Si masse résiduelle < 3 cm : surveillance [9]

Si masse résiduelle >3 cm : évaluation par TEP TDM au 18 FDG, elle doit être réalisée 6 semaines après la chimiothérapie [10]

Si TEP TDM positive : résection des masses résiduelles

Si TEP TDM négative : surveillance



En cas de récurrence ou progression sous chimiothérapie : Chimiothérapie de rattrapage

2. Tumeur germinale non séminomateuse :

Stade I :

Le choix du traitement tient compte des facteurs pronostiques (invasion vasculaire ou lymphatique) de la balance bénéfice risque et du choix du patient

Surveillance active [11]

Ou chimiothérapie :1 cycle de BEP [12]

Curage gg lomboaortique réservé à des cas particuliers

Stade > ou égal à II :

Bon pronostic : 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP si contre indication à la bléomycine [13]

Pronostic intermédiaire :4 cycles de BEP, en cas de contre indication à la bléomycine ,4 cycles de VIP

Mauvais pronostic :

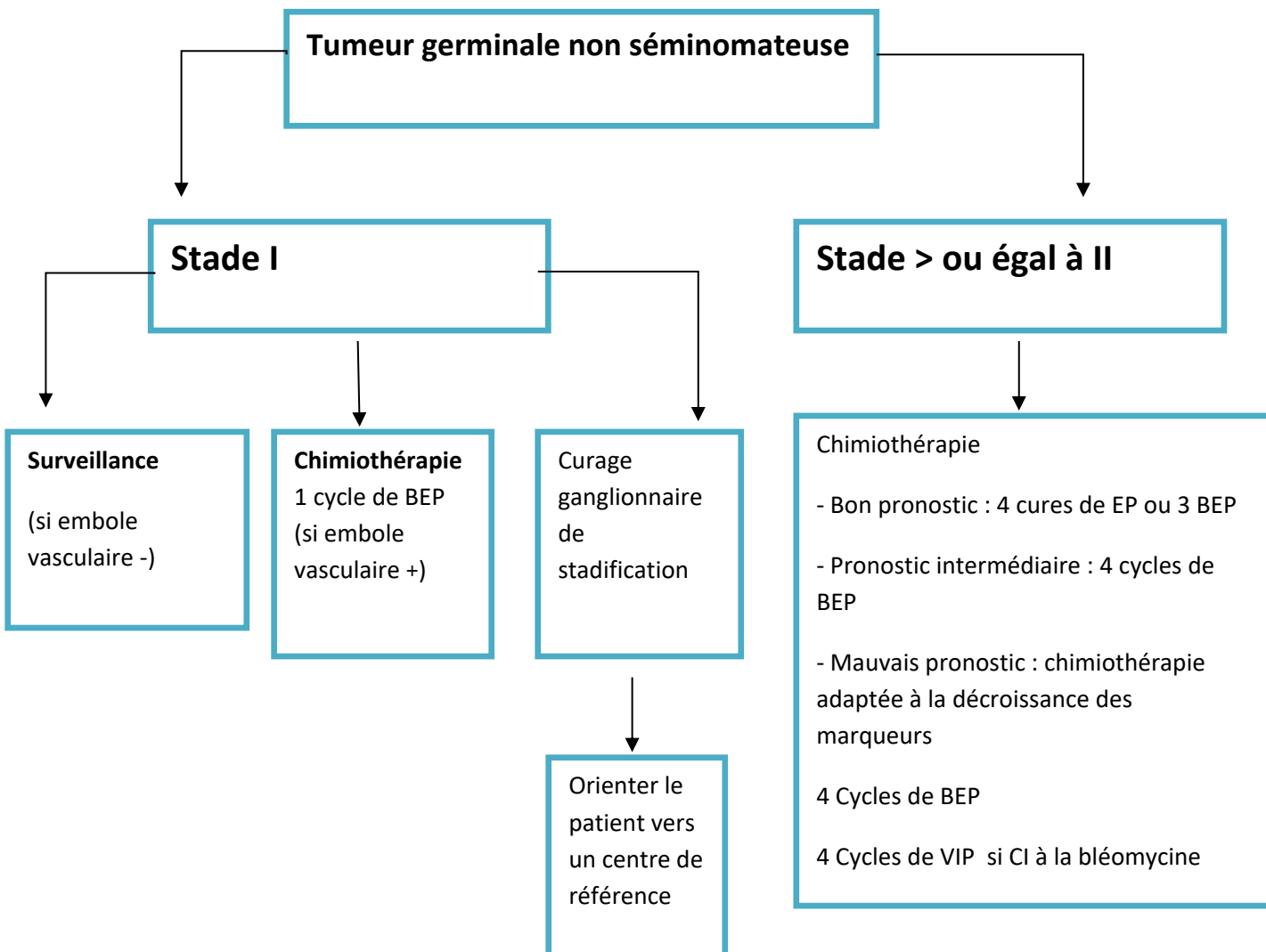
Les patients atteints d'une tumeur germinale non séminomateuse doivent recevoir un cycle de BEP

La décroissance des marqueurs selon leur demi-vie doit être évaluée entre le J18 et le J21 du 1ercycle

En cas de décroissance favorable, on complète par 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire par BEP, soit 4 au total, suivis d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.

En cas de décroissance défavorable, les patients doivent recevoir le protocole intensifié selon les résultats de l'étude GETUG 13 (2 TBEP-oxali + 2 CDDP-Ifo-Bléo)[14]

En cas de contre-indication à la Bléomycine, les patients recevront un traitement par 4 cycles de VIP.



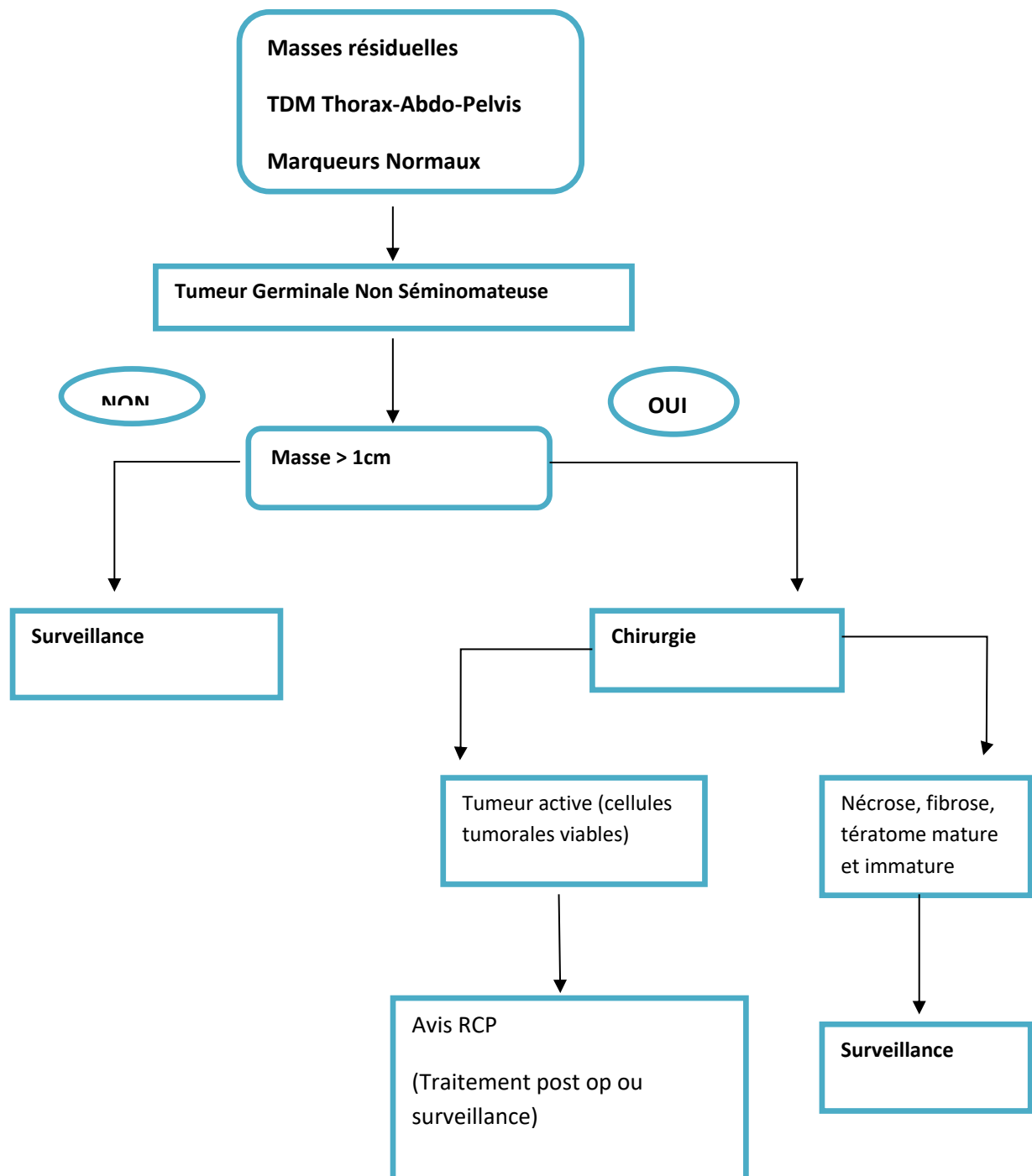
Masses résiduelles après chimiothérapie :[1]

Une évaluation par TDM TAP et marqueurs tumoraux 4 semaines après la chimiothérapie

Si marqueurs normaux et imagerie normale avec masse résiduelle <1cm :surveillance

Si marqueurs normaux et masse résiduelle>1 cm : résection chirurgicale de toutes les masses résiduelles

La TEP-18FDG n'a pas sa place dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNSm du fait des faux négatifs du tératome chimio- et radio-résistant [15]



3. Récidive ou progression sous chimiothérapie :

Chimiothérapie de rattrapage[1] [16]

Les protocoles recommandés sont :

4 VeIP ou 4TIP 4VIP avec GCSF

Récidive tardive des TGS et TGNS : [17]

La récidive tardive est définie comme une reprise évolutive 2 ans après un traitement curatif par une chimiothérapie initialement efficace sur une maladie métastatique

Traitement de référence :

Traitement chirurgical par résection de toutes les lésions si techniquement possible .La chirurgie doit etre complète vu la forte probabilité de présence de composante chimiorésistante

Si lésion inextirpable :[18]

Biopsie de la masse afin d'orienter le traitement de deuxième ligne –Dans le cas du séminome , une radiothérapie peut etre proposée pour les lésions inextirpables limitées

Chimiothérapie si lésions diffuses

V. SUIVI :[1]

Modalité	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
TGS stade I															
Examen clinique, marqueurs															
Scanner TAP															
TGNS stade I ILV-															
Examen clinique*, marqueurs															
Scanner TAP															
TGNS stade I ILV+															
Examen clinique*, marqueurs															
Scanner TAP															
<i>*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois</i>															

Modalité	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
TGTm de pronostic bon ou intermédiaire selon l'IGCCCG, en rémission complète après chimiothérapie, sans lésion active dans les masses résiduelles															
Examen clinique*, marqueurs															
Scanner TAP															
<i>*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois</i>															

Modalité	M2	M4	M6	M8	M10	M12	M16	M20	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
TGTm de mauvais pronostic selon l'IGCCCG ou après lésion active dans les masses résiduelles															
Examen clinique*, marqueurs															
Scanner TAP															
<i>*Le pronostic étant déterminé par l'évolution à distance, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 2 dosages biologiques lorsque ceux-ci restent normaux.</i>															

VI. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES :

CARBOPLATINE

AUC 7 sur 1h00 avec une dose totale maximale de 1000 mg

1 cure

Protocole BEP :

Bléomycine 30 mg DT J1-J8-J15

Cisplatine 20 mg/m²/j de J1 à J5

Etoposide 100 mg/m²/j de J1 à J5

1 cure toutes les 3 semaines

Protocole EP :

Cisplatine 20 mg/m²/j de J1 à J5

Etoposide 100 mg/m²/j de J1 à J5

1 cure toutes les 3 semaines

Protocole VIP :

Ifosfamide 1200 mg/m²/j de J1 à J5

Cisplatine 20 mg/m² de J1 à J5

Etoposide 75 mg/m²/j de J1 à J5

1 cure toutes les 3 semaines

Protocole TIP :

Paclitaxel 250 mg/m² à J1 en continu sur 24 h

Ifosfamide 1500 mg/m² J2 à J5

Cisplatine 25 mg/m² J2 à J5

Protocole Velp :

Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2

Ifosfamide 1200 mg/m² J2 à J5

Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5.

REFERENCES :

- [1]. T. Murez, A. Fléchon, P.-H. Savoie, L. Rocher, P. Camparo, N. Morel-Journel, L. Ferretti, P. Sèbe, A. Méjean
French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: Testicular germ cell tumors.
- [2]. Recommandations en cancerologie urologique
- [3]. Pierorazio PM, Albers P, Black PC, Tandstad T, Heidenreich A, Nicolai N, et al. Non-risk-adapted Surveillance for Stage I Testicular Cancer: Critical Review and Summary. Eur Urol 2018;73(6):899—907.
- [4]. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contra-lateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011;29(8):957—62.
- [5]. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol 2005;23(6):1200—8.
- [6]. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21(6):1110—6.
- [7]. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol

2015;26(4):657—68.

- [8]. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol* 2014;65(2):381—6.
- [9]. Chéry L, Dash A. The Role of Postchemotherapy Surgery in Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):331—42.
- [10]. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1034—9.
- [11]. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminomatous testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(34):3817—23.
- [12]. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma: mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(11):2167—72.
- [13]. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18(5):917—24.

- [14]. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geof-frois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumourmarker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442—50.
- [15]. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emis-sion tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emis-sion tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5930—5.
- [16]. Haugnes HS, Laurell A, Stierner U, Bremnes RM, Dahl O, Cavallin-Ståhl E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer – a report from the SwedishNorwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Acta Oncol Stockh Swed* 2012;51(2):168—76.
- [17]. Chéry L, Dash A. The Role of Postchemotherapy Surgery in GermCell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):331—42.
- [18]. Durand X, Avances C, Flechon A, Mottet N, Sous-comité OGE du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Testicular germ cell tumors late relapses. *Progres En Urol J* 2010;20(6):416—24.

CONCLUSION

Ce référentiel du service , des cancers urologiques ,représente un support permettant à l'oncologue médical de s'orienter et de guider ses choix thérapeutiques en fonction de chaque pathologie sans oublier les réunions de concertation pluridisciplinaire qui constituent la pierre angulaire du traitement de chaque patient .

RESUME

Les cancers urologiques représentent un motif de consultation fréquent dans notre service d'où l'idée de réaliser un guide pratique pour la prise en charge de ces malades.

L'objectif de ce référentiel est de guider les stratégies thérapeutiques et de surveillance des patients présentant les cancers urologiques suivants : le cancer du rein , de la prostate, de la vessie et les tumeurs germinales

Ce référentiel est issu d'une réflexion menée par les oncologues impliqués dans la prise en charge des patients traités pour cancers urologiques dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès .

Il s'agit d'un support servant à guider la prise en charge de ces tumeurs tout en précisant les indications et en se basant sur l'actualisation des recommandations contribuant ainsi à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients, sans oublier les situations impliquant impérativement une discussion au sein d'une RCP .