



Société Marocaine de **Cancérologie**
الجمعية المغربية لداء السرطان

Sous l'égide de
la Société Marocaine de Cancérologie

Manuel de Cancérologie

Connaissances fondamentales et pratiques

Volume II

Coordinateur : **Pr. Tahri Ali**

قال الله تعالى:

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ
لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية 32

N° du dépôt légal

ISBN

3^{ème} Edition

Impression

: 2016 MO 3779

: 978 - 9954 - 38 - 482 - 4

: Novembre 2022

: Imprimerie Adams Graphic - Rabat

Abahssain Halima	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Abarray Laila	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Acharki Abedlkader	: Centre d'oncologie Ryad, Casablanca
Aderdour Lahcen	: Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Afif Mohamed	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Afqir Said	: Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Alami Zenab	: Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Al Harrak Yousra	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Amaadour Lamia	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Ammor Aziz	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Amrani Mariam	: Service d'anatomie Pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat
Amzerin Mounia	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Andaloussi Saghir Khalid	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Andrif Meriem	: Faculté de médecine, Université Mohammed VI des sciences de la santé, Casablanca
Arifi Samia	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Bakiri Imane	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Bakkali Hanae	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bazine Aziz	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Bedoudou Hanae	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Belbaraka Rhizlaine	: Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Belrhali Intissar	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Benameur Lyoubi Meryam	: Centre d'oncologie Al Kawtar, Fès
Benbrahim Zineb	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Benchakroun Nadia	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benhima Nada	: Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Benhmida Salma	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Benider Abdellatif	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benjaafar Noureddine	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bennani Amal	: CHU MOHAMMED VI, Oujda
Ben sgheir Ahmed	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Bensouda Youssef	: Oncologue médical, Centre d'Oncologie Majorelle, Marrakech
Berhili Soufiane	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Berkhli Hayat	: Service d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation, CHU MOHAMMED VI, OUJDA
Berrada Narjiss	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Bouchabaka Yassine	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Bouchbika Zineb	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bouhafa Touria	: Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Bouhout Tariq	: Service de Chirurgie Oncologique, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Bouih Abdellatif	: Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouih Nawal	: Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouras Najib	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Bourhaleb Zouhour	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bourhim Nadia	: Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Boutakioute Badr	: Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech
Boutayeb Saber	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Bsiss Mohammed Aziz	: Service de Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Chenna Hanane	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Cherif Idrissi El Ganouni Najat	: Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech
Cherkaoui Siham	: Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca.
Chibani Hind	: Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Chraïbi Mariam	: Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Tanger
Daoudi Khaoula	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Darfaoui Mouna	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Darif Khadija	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Diffaa Azeddine	: Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Eddaoualline Hanane	: Hopital Privé Fquih Ben Salah
El Ayachi Nabil	: Diététicien, Nutritionniste
El Azhari Asmaa	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Elbouaouidi Kaoutar	: Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
El Ghissassi Ibrahim	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
El Gueddari Brahim Khalil	: Service de Radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaid, Rabat
El Hajjam Mustapha	: Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
El Harroudi Tijani	: Centre d'Oncologie d'Oujda
El Idrissi Moulay Abdessadek	: Professeur en Psychiatrie, pédopsychiatre, Marrakech
El Khannoussi Basma	: Service d'anatomie pathologique, Institut national d'Oncologie, Rabat
El Kholti Youssef	: Cabinet d'Oncologie El Kholti, Marrakech
El majjaoui Sanaa	: Service de radiothérapie, Institut National d'Oncologie, Rabat
El Marjany Mohamed	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Elmatlini Abdelali	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
El Morchid Mohamed	: Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
El Mrabet Fatima Zahra	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
El Omrani Abdelhamid	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Elouarzazi Salma	: Hopital Privé Fquih Ben Salah
Errihani Hassan	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Essadi Ismail	: Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech
Farhane Fatima Zahra	: Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Fetohi Mohamed	: Service d'oncologie médicale, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès
Filali Dounia	: Cabinet d'oncologie de Rabat
Finech Benasser	: Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Guerouaz Mohamed Amine	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Hadadi Khalid	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Haddad Houssam	: Centre International d'Oncologie Boughaz, Tanger
Harif M'hamed	: CHU Tanger Tétouan Al-Hoceima, Tanger
Hassani Wissal	: Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Hessissen Amine	: Clinique Al Farabi, Casablanca
Hommadi Mouhcine	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Ichou Mohamed	: Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Ismaili Nabil	: Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Ismaili Zahi	: CHU MOHAMMED VI, Oujda
Jalil Abdelouahed	: Cabinet de chirurgie oncologique. 18 Rue de Tunis Hassan, Rabat

Jouhadi Hassan	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Kaakoua Mohamed	: Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Avicenne, Marrakech
Kahlain Abdelouahed	: Cabinet d'oncologie, 296, Bd Med Zerktouni, Casablanca
Kaikani Wafaa	: Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Karkouri Mehdi	: Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Casablanca
Kdadri Sanae	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Kebdani Tayeb	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Khalil Jihane	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Kharmoum Jihane	: Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Tanger
Kharmoum Saoussane	: Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Khouchani Mouna	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Kouadio Laurent	: Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat
Kouassi-Aboukoua N'go Nathalie	: Service Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Kouhen Fadila	: Service d'oncologie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Krati Khadija	: Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lahiaouni Soumia	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lahlimi Fatima Zahra	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lakloumi Khaoula	: Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lalya issam	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Lamsyah Oumaima	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Lannaz Saad	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Lkhoyaali Sihame	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Loughmari Saida	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Louzi Abdelouahed	: Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Maghous Abdelhak	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Mahmal Lahoucine	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech. Université privée de Marrakech
Mansouri Hamid	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Marnouch Amine	: Service de Radiothérapie, Hôpital Militaire Med V, Rabat
Masbah Ouafae	: Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Matrane Aboubakr	: Service Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Meliani Meryem	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Mellas Nawfal	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Mesbah Latifa	: médecin spécialiste en radiothérapie, Centre hospitalier régional de Rabat
Mesmoudi Mohamed	: Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Mezouar Loubna	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Mokrim Maha	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Moukhlissi Mohamed	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Mrabti Hind	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Naciri Sarah	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Naim Asma	: Service de radiothérapie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Najem Salma	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Narjis Youssef	: Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Nejjar Ikram	: Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Nouri Hassan	: Cabinet d'ORL, Marrakech, Maroc
Ouali Idrissi Mariem	: Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech

Oualla Karima	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Ouguellit Siham	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Oulmouden Naoual	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rabbani Khalid	: Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Rahhali Rabie	: Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Rais Hanane	: Service d'anatomie pathologie, CHU Mohammed VI de Marrakech
Raji Abdelaziz	: Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Raouah Mehdi	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rbiha Malak	: Service d'Oncologie médicale, Hôpital cheikh Khalifa, Casablanca
Riahi Idrissi Hind	: Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rochdi youssef	: Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sahraoui Souha	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Samba Soumya	: Service d'Onco-Radiothérapie, Centre d'Oncologie HASSAN II, OUJDA
Sbaiti Yassir	: Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Sbitti Yassir	: Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Sellal Nabila	: Centre de Traitement des Cancers, CHU Tanger Tetouan Al hoceima
Semlani Zouhour	: Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sifat Hassan	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Slimani Khaoula	: Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Sqalli Houssaini Mohammed	: Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Tachfine Said	: Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Tahri Ali	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Taleb Amina	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Tamimi Nadin	: Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Tawfiq Nezha	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Tazi El Mehdi	: Clinique spécialisée Ibn Sina, Kénitra.
Tazi Illiass	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Terrab Fatima zahra	: Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Toledano Alain	: Chaire Santé Intégrative, Institut Rafael. Levallois Perret, France
Toughza Jihane	: Hôpital Cheikh Khalifa. Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca
Zaimi Adil	: Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Zakkouri Fatima zahra	: Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Zioui Mohamed	: Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Comité de lecture

Benbrahim Zineb	: Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Bourhaleb Zouhour	: Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
El Marjany Mohamed	: Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Filali Dounia	: Cabinet d'oncologie de Rabat
Ismaili Nabil	: Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Mesmoudi Mohamed	: Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Tahri Ali	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Comité de rédaction

Tahri Ali	: Clinique spécialisée Menara, Marrakech

A la mémoire de

*Feu Professeur
Kanouni Lamia*

*Feu Docteur
Mokaddem Abderrazak*

*Feu Docteur
El Malki El Houssine*

*Feu Professeur
Benjelloun Samir*

Table des matières

Volume II

Deuxième partie : Localisations Cancéreuses (suite)

Préface	11
Avant propos	13

Cancers thoraciques

39-Cancers bronchiques non à petites cellules	17
40-Cancers bronchiques à petites cellules	71
41-Tumeurs médiastinales malignes	92
42-Mésothéliomes pleuraux malins	100

Cancers digestifs

43-Cancers de l'œsophage	115
44-Cancers de l'estomac	130
45-Cancers du colon	153
46-Cancers du rectum	188
47-Cancers du canal anal	227
48-Carcinomes hépatocellulaires	239
49-Cancers du pancréas	267

Cancers gynéco-mammaires

50-Cancers du sein	281
51-Cancers du col utérin	335
52-Cancers de l'endomètre	361
53-Cancers de l'ovaire	373

Cancers urologiques

54-Cancers du rein	389
55-Cancers de la vessie	412
56-Cancers de la prostate.....	433
57-Tumeurs testiculaires	455

Cancers cutanés

58-Carcinomes cutanés	478
59-Mélanomes malins	498

Tumeurs osseuses et des parties molles

60-Ostéosarcome	515
61-Sarcome d'Ewing	527
62-Sarcomes des parties molles	538
63-Tumeurs cérébrales malignes	558
64-Carcinomes à primitif inconnu	580

Hémopathies malignes

65-Lymphome hodgkinien	589
66-Lymphomes malins non hodgkiniens	596
67-Leucémies aiguës	613
68-Myélomes multiples	629
69-Cancers pédiatriques.....	637

Préface

La société marocaine de Cancérologie est fière de vous présenter aujourd'hui la troisième édition. C'est avec grande fierté et honneur que la Société Marocaine de Cancérologie a procédé à l'actualisation du Manuel de Cancérologie Clinique Marocain.

Ces dernières années le domaine de la cancérologie a connu une évolution rapide et un progrès majeur avec apparition de plusieurs thérapeutiques innovantes d'où la nécessité d'une troisième édition.

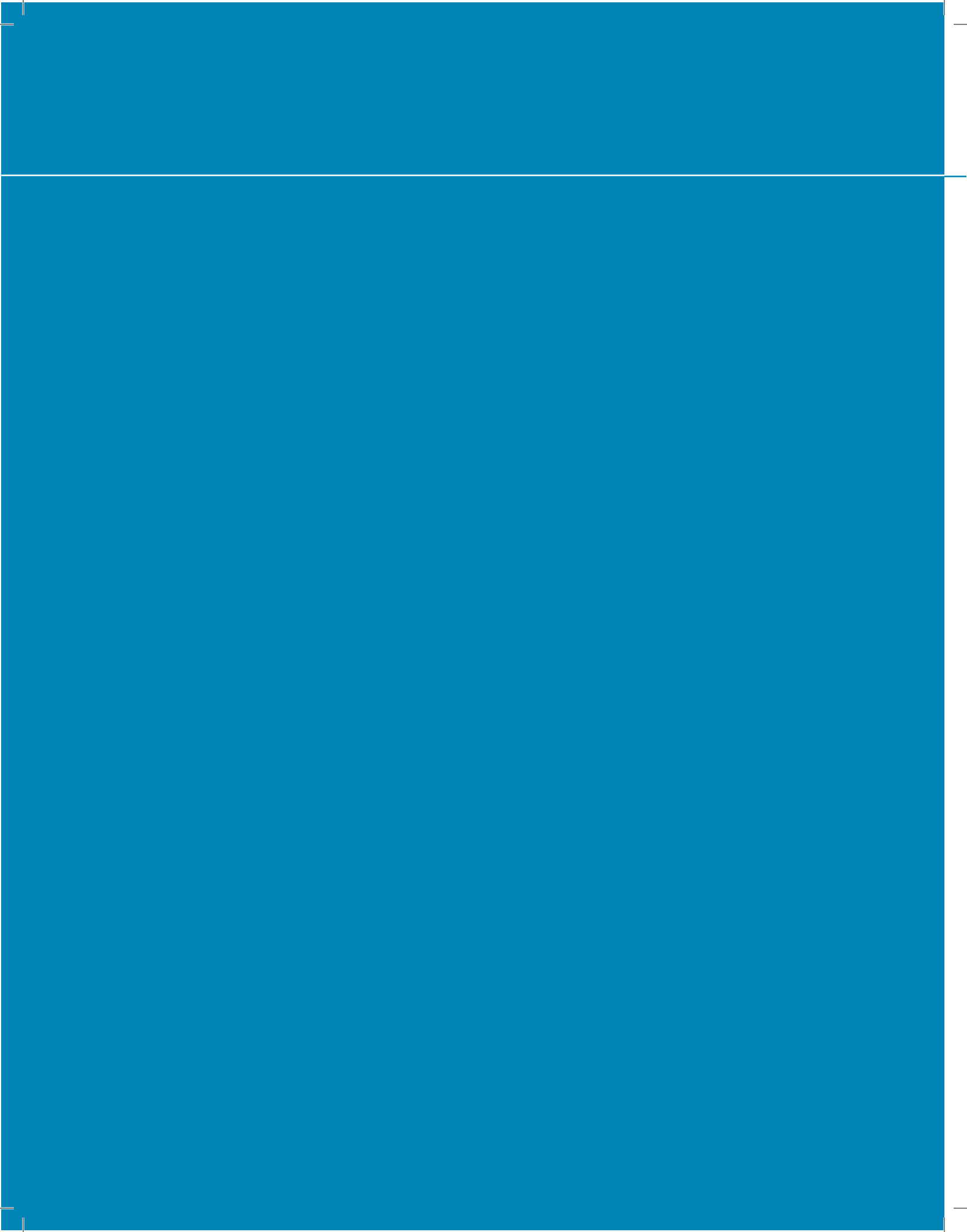
Cet ouvrage national représente la continuité et la mise à jour des chapitres existants dans la première et la deuxième édition.

C'est le fruit d'un travail colossal et multidisciplinaire effectué par les auteurs et leurs collaborateurs de tous les centres du Maroc : Chirurgiens, Oncologues Radiothérapeutes et Oncologues Médicaux.

Nous espérons que les lecteurs trouveront toutes les données recherchées et nécessaires à la prise en charge globale de nos patients dans le domaine de la cancérologie.

Nous remercions tous les auteurs, co-auteurs et tous ceux qui ont contribué à la réalisation et l'actualisation de cet ouvrage.

Dr Filali Benaceur Dounia
Présidente de la SMC



Avant propos

La société marocaine de Cancérologie est fière de vous présenter aujourd'hui la troisième édition du manuel de cancérologie clinique. En effet, après la première édition en 2013 et la deuxième en 2017, une troisième édition était nécessaire après 5 ans vu les progrès majeurs observés dans le domaine de la cancérologie.

Grâce à la mobilisation de tous les auteurs et co-auteurs de différentes spécialités, cette 3^{ème} édition du manuel vient de voir le jour. Ceci reflète la parfaite symbiose entre les oncologues et les différents spécialistes et leur intérêt permanent pour la formation médicale continue ; qu'ils soient universitaires ou non, publiques ou privés.

Il s'agit d'un travail colossal avec 2 tomes de plus de 550 pages chacun. Plus de 150 auteurs ont participé à cet ouvrage avec plus de jeunes qui assurent la relève, ils ont tous travaillé ensemble dans les différents sujets pour nous rédiger des articles complets, actualisés et de haut niveau renforçant d'avantage notre esprit de concertation multidisciplinaire en cancérologie. Nous tenons à les remercier vivement pour leur engagement et leur soutien indéfectible pour actualiser ce travail, fierté de la cancérologie marocaine.

Nous espérons que tous les confrères impliqués dans la prise en charge du cancer trouveront dans cet ouvrage toutes les informations recherchées, actualisées et précises.

Notre souhait avec l'engagement de vous tous et sous l'égide de notre société, est de continuer notre chemin vers l'excellence en actualisant régulièrement cet ouvrage quand le besoin sera ressenti en fonction des progrès de la cancérologie.

Bonne lecture

Pr Tahri Ali
Coordinateur du Manuel de Cancérologie Clinique



Partie 2 :

◆ Localisations Cancéreuses (suite)





Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

N. Mellas ¹, L. Amaadour¹, H. Bedoudou ¹, K. Oualla¹, S. Arifi¹, Z. Benbrahim¹
W. Hassani², FZ. Farhane ², Z. Alami ², T. Bouhafa ²

¹Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

²Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès

Faculté de Médecine et de Pharmacie de FES, université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme. Le diagnostic se fait à un stade métastatique dans 70% des cas.

Le pronostic reste sombre malgré les progrès thérapeutiques majeurs.

- Les données préliminaires du registre de cancer de Fès : c'est le premier cancer chez l'homme, il représente 12 % de l'ensemble des cancers.

B- Facteurs de risque

Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus évident (RR 15-20). La consommation quotidienne, la durée d'exposition, l'inhalation de la fumée, la teneur élevée en goudrons et la précocité du début du tabagisme sont des facteurs aggravants [3].

Le risque relatif diminue après l'arrêt du tabagisme, mais ne revient pas à 1 (RR de l'ordre de 6 à 7 entre 5 et 10 ans, et 2 à 5 entre 15 et 20 ans après l'arrêt).

Le risque relatif lié au tabagisme passif est estimé, suivant les études, entre 0,8 et 3,5. Il est estimé en moyenne à 1,3 (femmes non fumeuses de maris fumeurs).

Les facteurs de risque professionnels reconnus sont l'amiante, l'arsenic, le chrome (acide chromique, chromate et bichromate de zinc), le nickel, le fer (sidérose), le bis-chlorométhyl-éther, et les radiations ionisantes (radon des mines de fer et uranium). Pour l'amiante et probablement pour le radon, les effets de l'exposition se multiplient avec ceux du tabac (amiante + tabac : RR estimé à 80) [3].

Il existe un effet synergique entre l'exposition à l'amiante et probablement le radon, d'une part, et le tabagisme d'autre part (amiante + tabac : RR estimé à 80) [3].

L'alimentation riche en légumes et fruits réduirait le risque de cancer chez les fumeurs. Cet effet protecteur est cependant très limité.

I- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

- Le premier cancer mondial en termes d'incidence avec 1.82 millions de nouveaux cas par an dans le monde [1].
- Aussi la première cause de décès par cancer dans le monde : 1.6 millions de décès par an [1].
- Aux Etats Unis : les décès par cancer du poumon dépassant les décès par cancer de la prostate, par cancer de sein et par cancer colorectal ensemble.
- Chez la femme, la mortalité par cancer du poumon est en augmentation : c'est la première cause de décès par cancer chez la femme aux Etats Unis et la 3ème cause de décès par cancer chez la femme en Europe [2].

Au Maroc, on dispose de deux registres de cancer:

- Le registre de cancer de Rabat : c'est le premier cancer chez l'homme en termes de fréquence : 19,8% cas avec une incidence 7 fois plus élevée que le sexe féminin (8ème rang chez la femme).
- Le registre de Casablanca : c'est le premier cancer chez l'homme, il représente 22.1% de l'ensemble des cancers.

Enfin, le risque de cancer bronchique est 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au premier degré de sujets atteints de cancer bronchique [3].

C- Dépistage

Les conclusions de 4 études prospectives randomisées réalisées dans les années 1970 et utilisant la radiographie thoracique et la cytologie de l'expectoration comme moyen de dépistage des cancers bronchiques, étaient unanimes : des cancers de stades plus précoces étaient diagnostiqués, la proportion de patients opérés était plus importante, la survie était améliorée, mais aucun effet significatif n'était détecté sur la mortalité spécifique, c'est-à-dire par cancer bronchique [4, 5, 6, 7]. Un dépistage de masse utilisant ces méthodes n'est donc pas justifié.

Les résultats décevants de ces études ont proposé l'utilisation du scanner comme un moyen de détection des cancers bronchiques, ceci a permis le lancement d'un ensemble d'essai non contrôlés au Japon, Europe et Etats Unis. Les résultats de ces essais ont confirmé que le scanner est plus sensible que la radiographie standard dans la détection des nodules malins et bénins [8-10, 80].

Une autre conclusion tirée de ces essais concerne la faisabilité du scanner « faible dose » qui utilise un taux d'irradiation 75 à 80 % plus faible que le scanner diagnostique standard.

En termes de survie, le taux de survie à 5 ans était plus important chez les patients dépistés dans ces essais que dans les études historiques ce qui a été expliqué par plusieurs biais dont le « sur-diagnostic » ou la détection d'un cancer qui n'aurait jamais devenu symptomatique.

En se basant sur ces données, une étude américaine NSLT (National Lung Screening Trial) a inclus 53.454 sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs (au moins 30 paquets-année) ou anciens fumeurs (sevrage dans les 15 années antérieures), pour les randomiser en trois bras avec un dépistage annuel (3 cycles). Cette étude contrôlée a confirmé que la radiographie standard n'améliore pas la mortalité par cancer bronchique par rapport au bras sans dépistage. Le scanner « faible dose » par contre a réduit la mortalité chez ces patients par 20 % contre la radiographie standard (247 versus 309 décès par

100.000 patient/année de suivi). Il s'agit d'un bénéfice comparable à celui de la mammographie annuelle chez les patientes de 50 à 59 ans [80-83 ; 104].

Les risques de ce type de dépistage incluent les faux positifs qui ne requièrent qu'une surveillance dans la plupart des cas.

Il est actuellement recommandé d'offrir un dépistage par un scanner « faible dose » pour les fumeurs ou anciens fumeurs, cependant, cette stratégie ne doit pas substituer le recours au sevrage tabagique.

II- Rappel histologique

Approximativement 70 % des cancers pulmonaires sont diagnostiqués sur la biopsie trans-bronchique. Auparavant, l'importance du diagnostic histologique se résumait à distinguer entre un carcinome à petites cellules et un carcinome non à petites cellules. Aujourd'hui, l'anatomopathologiste doit préciser davantage et distinguer, parmi les carcinomes non à petites cellules, s'il s'agit d'un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome non épidermoïde, deux groupes pour lesquels la prise en charge est désormais différente. Le diagnostic histologique précis est établi en majorité sur la base de la morphologie. Toutefois, sur environ 10% à 30% des biopsies de NSCLC, la morphologie seule ne permet pas de déterminer le type histologique. Il est alors nécessaire d'utiliser l'immunohistochimie dont le résultat est intégré dans le diagnostic [11].

Les marqueurs utilisés actuellement sont utilisés d'une manière plus judicieuse [12]:

- TTF1+/p63- = adénocarcinome
- TTF1-/p63+ = carcinome épidermoïde
- TTF1+/p63+ = carcinome adénoquameux
- TTF1-/p63- = CBNPC NOS

Les panels immuno-histochimiques à base de TTF1/napsinA, p63/CK5/6 peuvent être utilisés. La p40 peut remplacer la p63.

L'épidémiologie des différents types histologiques a connu récemment un changement dans les pays occidentaux : le cancer épidermoïde, autrefois le plus fréquent est maintenant devenu moins fréquent que les adénocarcinomes, il présente actuellement

25 à 30% des cancers pulmonaires versus 35 à 40% d'adénocarcinome. Cette modification est probablement secondaire à une modification des habitudes des fumeurs et de la composition des cigarettes.

La nouvelle classification OMS de 2015 [12] est une classification histo-moléculaire intégrant la classification des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS et apportant de nouvelles recommandations pour le diagnostic moléculaire des autres types de cancers pulmonaires

- Adénocarcinome
- Lésions pré invasives
- Hyperplasie adénomateuse atypique
- Adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchiolo-alvéolaire ≤ 3 cm) Non mucineux, mucineux
- Adénocarcinome à invasion minime (tumeur à prédominance lésionnelle : ≤ 3 cm, avec une invasion estimée à ≤ 5 mm ou moins de 10% de la tumeur) : Non mucineux, mucineux
- Adénocarcinome invasif
- Adénocarcinome lésionnel
- Adénocarcinome acineux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome micro-papillaire
- Adénocarcinome solide

Variantes :

- Adénocarcinome mucineux invasif,
- Adénocarcinome colloïde,
- Adénocarcinome fœtal,
- Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)
- Carcinome épidermoïde
- Lésion pré-invasive : Carcinome épidermoïde in situ
- Carcinome épidermoïde kératinisant
- Carcinome épidermoïde non kératinisant
- Variante : carcinome épidermoïde basaloïde
- Tumeurs neuroendocrines
- Carcinome à petites cellules

- Variante : carcinome à petites cellules combiné
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
- Tumeurs carcinoïdes
- Lésion pré-invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire
- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à grandes cellules
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinomes pléomorphe, à cellules fusiformes et à cellules géantes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire
- Autres et carcinomes non classés
- Carcinome de type lympho-épithélial
- Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t(15;9)
- Carcinome de type glande salivaire
- Carcinome muco-épidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélial-myoépithélial

III- Classification moléculaire (figure 1)

A- EGFR

EGFR est une glycoprotéine transmembranaire constituée d'une chaîne polypeptidique. Il est codé par proto oncogène c-erbB1 qui comporte 188307 paires de bases et se situe sur le chromosome 7. Le récepteur a un rôle dans la transduction du signal cellulaire (figure 2). Dans le CBNPC, les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur d'EGFR (figure 3). Les mutations dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux EGFR-TKIs, dont elles prédisent la réponse.

Il existe également des mutations impliquées dans la résistance aux anti-EGFR comme la mutation T790M, et la délétion de l'exon 20.



B- KRAS

Les mutations de KRAS sont retrouvées dans environ 30% des adénocarcinomes et 5% des carcinomes épidermoïdes. Elles engendrent une activation constitutive de la voie de signalisation de l'EGFR. Le statut de KRAS se fait par PCR et séquençage de l'exon 2.

C- ALK

Plus récemment, une nouvelle altération génétique a été décrite dans une minorité d'adénocarcinomes (environ 5% sur l'ensemble mais jusqu'à 20% des stades IV). Elle consiste en une translocation chromosomique induisant une fusion des gènes EML4-ALK et une activation constitutive d'ALK. Elle est retrouvée chez des patients jeunes, de sexe masculin, peu ou non tabagique, et associée à un statut négatif pour les mutations de l'EGFR et KRAS. Cette translocation est détectée par une simple immunohistochimie, les techniques d'hybridation in-situ, ou par les techniques avancées de biologie moléculaire. Les patients peuvent alors bénéficier d'une thérapie par les inhibiteurs d'ALK.

D- Amplification MET

Le récepteur MET est surexprimé dans un grand nombre de tumeurs solides. L'amplification du gène est également impliquée dans la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR chez les patients dont l'EGFR est muté.

E- Mutations Her2

Le human epidermal growth factor (HER/ERBB2) est un récepteur à tyrosine kinase de la famille ERBB. L'altération de HER2 est identifiée comme un driver oncogénique majeur, en étant à l'initiation des voies de signalisation PI3K-AKT et MEK-ERK. Dans le cancer bronchique non à petites cellules, on retrouve la présence d'une mutation HER2 dans 2 % des cas.

F- Mutations BRAF

BRAF est une sérine/thréonine kinase située en aval de RAS dans la voie de signalisation des MAP kinases. Le gène BRAF, situé sur le bras long du chromosome 7 (7q34) contient 18 exons et 17 introns. Les mutations activatrices de BRAF sont retrouvées

dans 1 à 2 % des adénocarcinomes bronchiques, aussi bien chez les fumeurs que les non-fumeurs, et sont généralement mutuellement exclusives avec les mutations EGFR, et les réarrangements ALK et ROS1. Dans plus de la moitié des cas il s'agit d'une mutation V600E.

G- Translocations ROS1

La protéine ROS-1 est un récepteur à activité tyrosine kinase. Le gène codant cette protéine subit une altération génétique nommée translocation dans 1 à 2 % des cas de cancer bronchique non à petites cellules.

H- Réarrangements de RET et de NTRK

D'autres nouvelles cibles moléculaires ont été récemment identifiées dans les adénocarcinomes bronchiques, dont certaines peuvent être inhibées par des traitements ciblés, comme les réarrangements de RET et de NTRK.

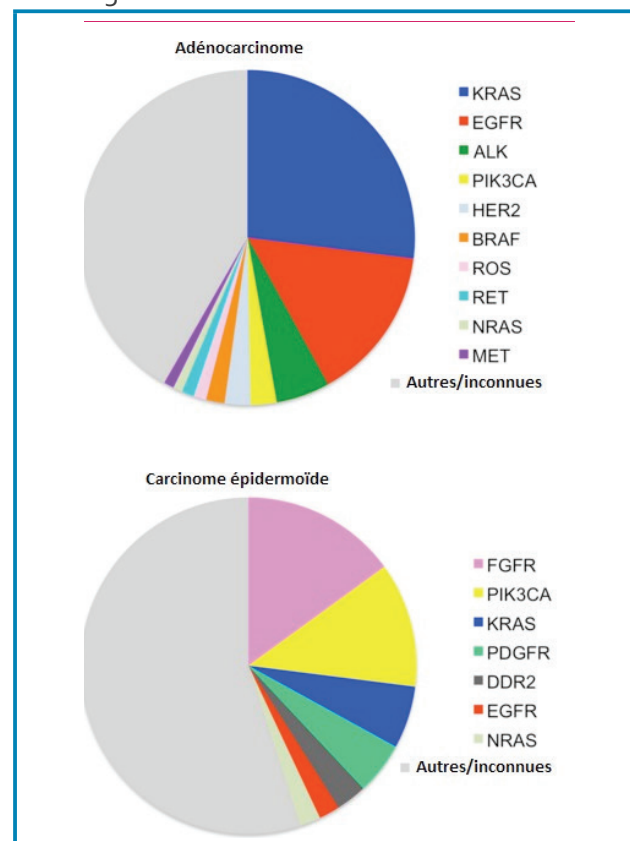


Figure 1 : Profil moléculaire par sous-type histologique

IV- Présentation clinique

Les signes et symptômes cliniques de cancer bronchique (toux, dyspnée, hémoptysie, douleur, amaigrissement, syndrome paranéoplasique...) sont présents chez plus de 90% des patients au moment du diagnostic. On peut distinguer les symptômes liés à la tumeur elle-même (toux, hémoptysie, dyspnée...), à son extension intra thoracique (dysphonie, syndrome cave supérieur, syndrome de Claude Bernard Horner...), ou à la présence de métastases (douleurs osseuses localisées, déficit neurologique, crises comitiales...), ces dernières ayant bien sûr une valeur pronostique défavorable. Un syndrome paranéoplasique (l'hippocratisme digital étant le plus fréquent) est présent dans 10 à 20% des cas, il n'a pas de valeur pronostique.

L'indice d'activité (« performance status »), chiffré en échelle OMS (de « 0 à 4 ») ou en index de Karnofsky (de 0 à 100%), est le facteur pronostique clinique retrouvé dans quasi-totalité des études pronostiques du cancer bronchique.

Enfin, deux éléments purement cliniques ont une importance majeure dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer bronchique potentiellement opérable :

- La douleur thoracique en regard d'une tumeur pulmonaire proche de la paroi est hautement spécifique de son envahissement concernant au moins la plèvre pariétale (T₃). Il ne s'agit pas en soi d'une contre-indication opératoire, mais le chirurgien devra alors envisager une résection pariétale associée à la résection pulmonaire
- La palpation des aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires est un temps fondamental du bilan d'extension d'un patient suspect de cancer bronchique. La palpation d'adénopathies sus-claviculaire fait d'emblée classer la maladie N₃, la palpation d'adénopathies cervicales (jugulo-carotidiennes) la fait classer M₁, rendant le patient inopérable d'emblée dans les 2 cas. De plus, la biopsie de telles adénopathies (biopsie à l'aiguille au lit du patient ou biopsie chirurgicale) constitue parfois le moyen le plus simple pour obtenir un diagnostic histologique chez ces patients.

V- Para-clinique

A- Biologie

Un bilan biologique simple (ionogramme sanguin, numération sanguine, calcémie, albumine bilan hépatique) est recommandé chez tous les patients suspects de cancer bronchique.

Le taux de certains marqueurs tumoraux sériques a une valeur pronostique (ACE, CYFRA...), mais leur dosage systématique n'est pas justifié.

B- L'endoscopie diagnostique

Deux types de lésions peuvent être retrouvées seules ou en association :

- Anomalies de la muqueuse (épaississement, végétations, ulcération).
- Anomalies pariétales (sténoses par infiltration ou compression extrinsèque).

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire ; la sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale (88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques) [13].

C- La ponction trans-pariétale thoracique

Elle est réalisée sous contrôle TDM. Pour les tumeurs périphériques, la sensibilité de la ponction trans-pariétale est meilleure que l'endoscopie bronchique [13].

Contre-indications :

- Patient non coopérant ;
- Suspicion de kyste hydatique ;
- Tumeur sur dystrophies bulleuses ;
- Lésion sur poumon unique ;
- IRC sévère ;
- Troubles de l'hémostase ;
- Lésion vasculaire ;
- Syndrome cave.

Complications :

- Hémoptysies ;
- Pneumothorax (44%) dont 15% seulement nécessite un drainage.



D- Bilan d'extension

1- La Radiographie thoracique

La radiographie thoracique (face et profil) est la première exploration paraclinique devant tout symptôme thoracique, mais aussi devant tout symptôme quel qu'il soit chez un sujet fumeur. Ceci a relativement changé ces dernières années avec l'utilisation croissante du scanner thoracique. Elle est anormale dans plus de 95% des cas de cancer bronchique au moment du diagnostic. Toute anomalie de la radiographie standard conduira à la réalisation d'un scanner thoracique.

La présence d'un épanchement pleural abondant sur la radiographie standard suffit à poser l'indication d'une ponction exploratrice. La présence de cellules tumorales dans le liquide pleural et, a fortiori, sur une biopsie pleurale à l'aiguille (Castelain ou Abrams), suffit à classer la tumeur T4M1a et fait récuser définitivement toute chirurgie autre que palliative (thoracoscopie pour confirmation histologique et/ou talcage pleural pour symphyse)

Dans certaines situations, la radiographie thoracique peut être suffisante pour détecter l'atteinte médiastinale. Par exemple, la présence d'une volumineuse adénopathie médiastinale supérieure ou controlatérale peut être considérée comme une preuve suffisante d'une maladie métastatique sans aucune nécessité d'autres explorations radiologiques. Cela peut être particulièrement acceptable si le patient est très altéré ou refusant une prise en charge thérapeutique quelconque. Cependant, il est recommandé d'avoir une preuve anatomo-pathologique par la méthode la moins invasive [13].

2- Le Scanner thoracique

Le scanner thoracique ou tomодensitométrie thoracique (TDM) sera réalisé, si possible avec injection de produit de contraste, des apex pulmonaires aux aires surrénaliennes chez tous les patients suspects de cancer bronchique. Le scanner apporte des éléments irremplaçables concernant le «T» : taille de la tumeur, invasion pariétale, invasion des structures médiastinales...

Concernant l'invasion des ganglions médiastinaux (N2), la valeur diagnostique du scanner a été étudiée

de façon extensive. Si on retient le diagnostic d'adénopathie médiastinale scannographique pour une valeur seuil >10 mm pour le petit axe des ganglions visibles, la sensibilité et la spécificité du scanner comparé à l'histologie obtenue chirurgicalement sont médiocres, de l'ordre de 55% et 81% respectivement. L'augmentation de la valeur seuil (par exemple, 15 mm pour le petit axe) améliore la spécificité, mais diminue la sensibilité [13]

Le scanner est donc le moyen le moins invasif et le plus disponible pour donner les caractères d'un néoplasme thoracique mais ses limites en matière de nodules médiastinaux exigent parfois une preuve histologique. En effet, chez 5 à 15% des patients ayant une tumeur classée T1No la chirurgie met en évidence une atteinte ganglionnaire [13].

3- L'imagerie par résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax a très peu d'indications dans l'évaluation pré-thérapeutique des cancers bronchiques. Notamment, sa valeur diagnostique n'est pas supérieure à celle du scanner dans l'évaluation des adénopathies médiastinales. L'IRM sera donc réservée à l'évaluation de certains envahissements pariétaux complexes si une chirurgie est envisagée (tumeurs de l'apex, tumeurs confinées au diaphragme, envahissement vertébral ...) [13].

L'IRM en revanche est supérieure au scanner (sensibilité et spécificité) pour le diagnostic des métastases cérébrales [13].

4 - La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

Le 18Fluor est actuellement l'émetteur de positrons le plus facilement utilisable en raison de sa demi-vie de 109 minutes, qui permet son transport depuis son lieu de production au cyclotron, jusqu'à son site d'utilisation.

Le positron, une fois émis, parcourt quelques millimètres dans les tissus et, lors de la rencontre d'un électron du milieu biologique, s'annihile en libérant deux photons de 511 keV émis simultanément et en direction opposée à 180°. Cette propriété permet une localisation du lieu d'émission.

Les perturbations du métabolisme glucidique des cellules tumorales sont connues et sont liées notamment à une augmentation de captation liée à une activation des transporteurs membranaires. Le deoxy-glucose, analogue du glucose, est transporté à l'intérieur de la cellule, puis son métabolisme est bloqué, entraînant son accumulation dans la cellule. Son possible marquage par le ^{18}F permet d'envisager ainsi une imagerie des tumeurs, toute accumulation étant le témoin de la modification métabolique cellulaire.

Les patients doivent être à jeûn depuis au moins 6 heures pour éviter toute interférence glucidique et pour minimiser la fixation physiologique myocardique. Un régime hyper protéique est même conseillé par certaines équipes. Les diabétiques non équilibrés sont habituellement exclus, en raison de la mauvaise pénétration intracellulaire du FDG, responsable d'images de mauvaise qualité. L'intensité de la fixation du glucose, chiffrée par la SUV (Standardized Uptake Value), devrait être rapportée systématiquement dans les comptes rendus : la spécificité d'une hyperfixation augmente avec la SUV, mais l'utilisation d'une SUV élevée diminue la sensibilité de l'examen. La valeur seuil habituellement utilisée en routine clinique pour distinguer une hyperfixation pathologique est de 2,5 [14].

a- impact de la TEP sur le diagnostic positif

La TEP permet une distinction entre lésion maligne et bénigne tant que le nodule dépasse 1 cm avec une grande spécificité et sensibilité. Les faux négatifs peuvent se produire en cas de tumeurs de bas grade vu leur activité métabolique réduite.

Deux revues systématiques des méta-analyses et 7 études prospectives ont revu le rôle de la TEP dans le diagnostic des cancer pulmonaires :

- Les méta-analyses ont trouvé une sensibilité de 96-97% et une spécificité entre 78 et 86%. Les études prospectives ont confirmé ces résultats
- Les faux négatifs correspondaient à des lésions de bas grade de malignité tandis que les faux positifs étaient en lien avec les états d'inflammation.

La TEP doit être réservée pour les cas où la biopsie est non concluante ou contre indiquée.

b- Impact de la TEP sur le bilan d'extension locorégional des cancers bronchiques

L'apport de la TEP dans l'analyse de l'extension tumorale aux organes de voisinage, plèvre, péricarde, œsophage, paroi thoracique, est faible, car la résolution de cette imagerie reste bien inférieure à celle de la TDM ou de l'IRM puisqu'il s'agit d'un examen métabolique et non anatomique.

Il existe des limites du scanner dans la détection de l'extension ganglionnaire du cancer bronchique. La spécificité de la TEP est bien supérieure et permet un staging locorégional plus précis. La combinaison FDG TEP /scanner reste plus performante.

Chin et al a trouvé que la TEP possède une sensibilité de 78% et une spécificité de 81% dans la détection des adénopathies médiastinales la valeur prédictive négative est de 89% [105]. Kernstine et al a comparé TEP au scanner dans la détection des ganglions N2 et N3, la sensibilité était de l'ordre de 70% versus 65% en faveur de TEP [113].

La FDG TEP permet d'éviter des chirurgies inappropriées dans les cancers localisés, elle s'avère intéressante aussi dans le restaging des malades après un traitement adjuvant [114]. Cependant, il est nécessaire de compléter le bilan par une confirmation histologique si le médiastin est positif sur la FDG TEP [152].

Dans ces conditions, la société américaine de cancérologie, les Standards Options Recommandations français et l'American College of Chest Physicians recommandent la réalisation d'une TEP dans le bilan initial d'un cancer bronchique à priori opérable.

c- Impact de la TEP sur l'extension métastatique

La fréquence et la diversité des sites métastatiques dans le cadre du cancer bronchique imposent la réalisation de plusieurs examens. Grâce à l'utilisation de caméras corps entier, la TEP permet en un examen de faire une véritable cartographie tumorale.

Les séries de la littérature rapportent la découverte chez 10 à 29% des patients explorés par la TEP



de lésions métastatiques méconnues par un bilan en imagerie traditionnelle. Toutefois, près de 50% des hyperfixations extra-thoraciques isolées (uniques) révélées par la TEP dans le cadre du bilan d'extension des cancers bronchiques sont des « faux positifs ». Aussi, toute fixation unique en 18FDG-TEP impose une confrontation avec la clinique et l'imagerie traditionnelle, voire un contrôle histologique.

Si on l'analyse site par site, la TEP apparaît la plus instructive au niveau des surrénales : elle permet de rectifier notamment des faux positifs de la TDM où celui-ci met souvent en évidence des hypertrophies bénignes. Les faux négatifs restent les nécroses tumorales et les métastases de petite taille.

Au niveau osseux, la TEP apparaît avoir une meilleure sensibilité (93% contre 74%) et une meilleure spécificité (93% contre 68%) que la classique scintigraphie au 99Technetium, expliquées par le site de fixation du FDG (médullaire et cortical) alors que le Technétium ne se fixe que sur la corticale.

La pratique d'une TEP permet de ne pas réaliser de scintigraphie osseuse, en se souvenant toutefois que le champ exploré par les deux examens n'est pas le même, le risque étant de méconnaître des métastases osseuses distales.

L'exploration de l'encéphale en revanche nécessite une exploration spécifique en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe. L'IRM cérébrale reste la référence [15].

L'ensemble de ces données a conduit à la réalisation d'études de l'impact de cette nouvelle technique sur la prise en charge initiale des cancers bronchiques [15].

5- La Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est un examen facilement accessible, mais dont les performances sont dominées par la fréquence des « faux positifs ». La valeur prédictive négative de cet examen, en revanche, est bonne, de l'ordre de 90% chez les patients asymptomatiques [13].

6- La TDM abdominale

- Avec coupes surrénaliennes à la recherche de métastases surrénaliennes.
- A la recherche de métastases hépatiques.

7- L'échographie trans-oesophagienne

Certaines chaînes ganglionnaires médiastinales peuvent être explorées par échographie trans-oesophagienne. La ponction de ces adénopathies par voie trans-oesophagienne après repérage échographique paraît un complément intéressant par rapport à d'autres méthodes d'imagerie ou d'explorations chirurgicales du médiastin (médiastinoscopie), et devrait permettre de réduire, en précisant le T et le N, le nombre d'explorations chirurgicales inutiles [13,15].

8- Les explorations chirurgicales

La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont deux méthodes d'explorations chirurgicales qui contribuent au bilan d'extension. Leurs indications dépendent des résultats des autres investigations diagnostiques, et tout particulièrement du scanner thoracique et de la TEP [16].

La médiastinoscopie donne accès, par une courte incision sus-sternale, aux chaînes ganglionnaires pré- et latéro-trachéales, pré-carénales, et, parfois, sous-carénales. Elle permet de plus d'évaluer le degré d'envahissement de la trachée, notamment en cas de suspicion d'envahissement du médiastin supérieur [16].

La thoracoscopie, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale avec ventilation à poumons séparés, permet l'exploration du médiastin, de la plèvre, et l'abord éventuel de nodules pulmonaires, notamment en cas de suspicion de métastase pulmonaire homo- ou controlatérale à la tumeur principale [16].

VI- Classification TNM 2015 (8^{ème} édition)

[17, 18]

La nouvelle classification TNM dans sa 8^{ème} édition, proposée par l'IASLC, est actuellement validée pour le CBNPC et le CPC.

• Tumeur primitive (T)

» TX : Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage

broncho- alvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

» To : Pas d'évidence de tumeur primitive

- T1: Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche

» T1a(mi) : Adénocarcinome mini-invasif

» T1a : Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

» T1b : Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

» T1c : Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

» T2 : Tumeur >3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complètement

» T2a : Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension

» T2b : Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

» T3 : Tumeur >5 cm et ≤ 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes: la paroi thoracique, le nerf phrénique, le péricarde pariétal; ou présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe

» T4: Tumeur >7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un autre lobe du poumon atteint.

- Adénopathies régionales (N)

» NX : Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués

» No: Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

» N1 : Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires, péri-bronchiques et/ ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct

» N2: Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires

» N3: Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux.

- Métastases à distance (M)

• MX : La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée

• Mo : Absence de métastase à distance

• M1 : Présence de métastase(s) à distance

• M1a: Nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malins

• M1b : Métastase extra-thoracique unique dans un seul organe

• M1C : Métastases extra-thoraciques multiples dans un seul ou plusieurs organes

Tableau 1 : Classification par stades.

Stade Occulte	TX	No	Mo
Stade o	Tis	No	Mo
Stade IA1	T1a(mi)/T1a	No	Mo
Stade IA2	T1b	No	Mo
Stade IA3	T1c	No	Mo
Stade IB	T2a	No	Mo
Stade IIA	T2b	No	Mo
Stade IIB	T1a-T2b	N1	Mo
	T3	No	Mo
Stade IIIA	T1a-T2b	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T4	No/N1	Mo

Stade IIIB	T1a-T2b	N3	Mo
	T3/T4	N2	Mo
Stade IIIC	T3/T4	N3	Mo
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1a/ M1b
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1c

VII- Facteurs pronostiques [247,248]

A- Facteurs pronostic communs :

1 - Facteurs cliniques

- Perte de poids.
- OMS et Karnofsky.
- Extension de la maladie.
- Age.
- Comorbidités.
- Le sexe.
- Récidive après résection initiale.
- Autres : l'histoire tabagique, maladie symptomatique.

2 - Facteurs biologiques

- LDH élevé.
- Anémie.
- Hyperleucocytose.
- Thrombocytose.
- Hypo albuminémie.
- CRP élevée
- ACE élevé.

3- Facteur métabolique

- Une SUV élevé au PET-CT.

C - Les facteurs pronostiques majeurs par stades:

- Stades avancés :
 - » OMS/Karnofsky
 - » Perte de poids.
 - » Envahissement pleural.
 - » Hypercalcémie.
 - » Facteurs moléculaires :
 - o Mutation activatrice d'EGFR.
 - o Fusion ALK ou ROS1.

o Mutations MET, RET, HER2 et BRAF.

o Statut p53, surexpression VEGF et de BCL-2.

» Statut PDL1.

- Stades localisés opérés :

» pTNM.

» Le type histologique.

» L'invasion lympho-vasculaire.

» L'infiltration lymphocytaire.

» Grade tumoral.

» Marges de résection envahies.

» Envahissement ganglionnaire incluant la présence de cellules tumorales isolées dans les ganglions réséqués.

VIII- Traitement

A - Moyens thérapeutique

1- Chirurgie

La chirurgie est la seule thérapeutique potentiellement curative. Elle doit être réalisée par un chirurgien qualifié dans un établissement autorisé [19].

La mortalité opératoire globale des résections pulmonaires pour CPNPC, définie par la survenue du décès dans les 30 jours suivants la chirurgie ou au-delà au cours de la même hospitalisation, doit être inférieure à 5% [19].

La survie à 5 ans après résection complète d'une tumeur de stade pI doit excéder 60% [19].

La thoracotomie postéro-latérale avec section des muscles larges de la paroi thoracique est la voie d'abord de référence [19].

L'objectif technique de l'exérèse chirurgicale est la réalisation d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète « Ro » [19].

L'étendue de l'exérèse parenchymateuse dépend du volume de la tumeur, de sa topographie et de ses éventuelles extensions ganglionnaires et aux structures de voisinage. Elle est aussi conditionnée par la réserve fonctionnelle respiratoire, l'âge et les éventuelles co-morbidités [19].

Un curage ganglionnaire systématique est

recommandé. A défaut, pour les malades de stade I exclusivement, un curage lobe-orienté avec une exploration minimale telle que définie par l'ESTS (De Leyn, 2014) doit être réalisée (au moins 6 ganglions dont le site sous-carénaire et 3 sites ganglionnaires différents) est une option [20].

Le curage ganglionnaire médiastinal systématique est recommandé chez les malades à risque opératoire standard. Chez les sujets à risque chirurgical majoré par leur âge avancé, et/ou l'existence de co-morbidités sévères, l'échantillonnage ganglionnaire systématique et les curages sélectifs « lobe-spécifiques » sont des options alternatives au curage systématique (accord d'experts).

Le critère essentiel de la qualité d'exérèse est le caractère histologiquement complet de l'exérèse. Il est recommandé que ce critère soit déterminé et validé en RCP après confrontation des données chirurgicales et anatomopathologiques (accord d'experts).

2- La radiothérapie

a- Généralités:

La radiothérapie possède une place importante dans l'arsenal thérapeutique du cancer du poumon. Elle est souvent indiquée dans une approche multimodale associée à la chirurgie, et le traitement médical.

La radiothérapie peut agir à tous les stades du cancer pulmonaire non à petite cellules. Si elle est surtout indiquée dans les stades III, elle est très utile dans les stades IV métastatiques (radiothérapie antalgique, décompression...) et dans la maladie oligométastatique, et trouve actuellement ses indications dans les stades plus précoces au même titre que la chirurgie.

L'irradiation des cancers bronchiques reste toutefois difficile :

- Difficulté balistique : mouvements respiratoires,
- Difficulté dosimétrique : hétérogénéité des tissus traversés.
- Dilemme : délivrer une dose efficace / préserver les organes à risque (faible tolérance des organes à risques voisins (poumon sain, coeur)

b - techniques d'irradiation. :

Historiquement : radiothérapie dite conventionnelle bidimensionnelle 2D utilisant basée sur des clichés radiologiques et sur la prise de repères osseux, mais résultats médiocre en terme de survie et complications.

Actuellement, la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RTC-3D) est la technique d'irradiation standard dont la balistique fait appel à 3 à 5 faisceaux. Compte tenu de ces hétérogénéités et de l'élargissement de la pénombre qui en résulte, des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être recommandés.

Ces dernières années, la radiothérapie a connu le développement de nouvelles techniques qui ont transformé l'objectif thérapeutique de certains cancers, leur permettant de passer d'une situation palliative à curative. Trois techniques essentiellement se sont développées : la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la radiothérapie 3D avec modulation d'intensité (RCMI) et la protonthérapie. Ces traitements ont été possibles grâce à une amélioration des TPS (treatment planning system), de la rapidité des processeurs et du changement de machines.

• radiothérapie conformationnelle 3d avec modulation d'intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une technique de radiothérapie moderne qui permet de traiter des volumes de forme complexe en limitant l'irradiation des tissus sains aux alentours. Elle nécessite des accélérateurs de nouvelle génération munis d'un collimateur multilames et des logiciels de calculs performants grâce aux collimateurs, la modulation du flux de rayonnements est réalisé par interposition entre la source de rayonnement et la tumeur. Deux techniques sont utilisées : l'utilisation de faisceaux stationnaires : le step and shoot et le sliding window ou l'utilisation d'arcthérapie via des faisceaux tournant autour d'un isocentre sous forme d'arc: le VMAT (volumetric modulated arc therapy) ou l'IMAT (intensity modulated arc therapy).

Outre son bénéfice dosimétrique, des analyses secondaires de l'étude du RTOG 0617 ont



suggéré que comparativement à la radiothérapie conformationnelle 3D, la RCMI était associée à une réduction du taux de pneumopathie radique [21] et à une amélioration de la qualité de vie [22]. Dans l'attente de résultats cliniques prospectifs plus robustes, il est raisonnable de privilégier les techniques de modulation d'intensité dès lors qu'elles sont disponibles et maîtrisées, et que le bénéfice dosimétrique escompté par rapport à une technique conformationnelle est jugé significatif.

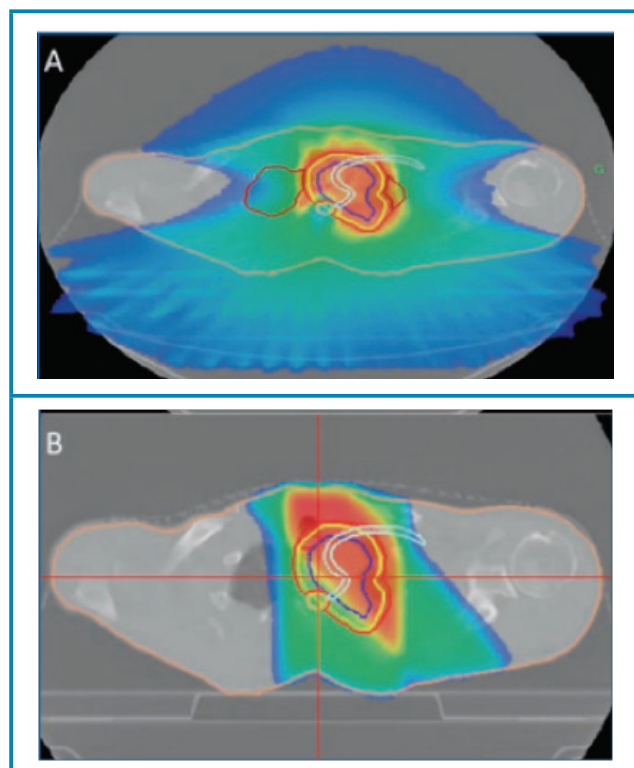


Figure 2 : Comparaison d'un plan de traitement pour une tumeur pulmonaire de l'apex gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par Tomotherapy Hi Art (A) et par radiothérapie conformationnelle 3D (B).

• radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de traitement qui délivre de fortes doses par fraction. Elle s'adresse à de petits volumes cibles. C'est une technique d'une précision millimétrique tant pour la délinéation lésionnelle que pour la délivrance des mini-faisceaux et la mise en place, elle nécessite une contention adaptée du patient. Elle permet alors d'augmenter la dose,

de diminuer les effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients tout en réduisant le nombre de séances de traitement.

Les doses sont supérieures à 6 Gy par fraction et le nombre de fractions est compris entre 1 et 10. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est délivrée à la dose de 48 à 60 Gy, classiquement en trois et cinq fractions (en tout cas moins de dix), en fonction de la localisation tumorale [23].

Les lésions centrales par exemple, situées à 2 cm ou moins de l'arbre bronchique proximal, de l'œsophage, du cœur, des gros vaisseaux, du canal médullaire et du plexus brachial nécessite d'adapter le schéma thérapeutique, en augmentant au-delà de quatre le nombre de fractions (50 Gy en cinq fractions ou 60 Gy en huit fractions) afin de limiter les risques de toxicité de grade 3 ou plus [24]. Une vigilance particulière doit être apportée pour les lésions dites « ultra centrales », c'est-à-dire se situant en contact de l'arbre bronchique et/ou de l'œsophage qui nécessite un fractionnement modéré et spécifique au-delà de cinq fractions.

Toutes les études retrouvent la nécessité de délivrer une dose totale effective biologique (BED) d'au moins 100 Gy pour obtenir les meilleurs résultats

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le traitement de référence des petites lésions pulmonaires de stade T1No ou T2No des patients jugés inopérables en raison de comorbidité ou refusant la chirurgie. Le taux de toxicité tardive y compris pulmonaire est acceptable, inférieur à 10 % [25], avec cependant une prudence particulière chez les patients souffrant de maladies pulmonaires interstitielles.

• radiothérapie asservie à la respiration:

L'irradiation avec asservissement respiratoire permet de mieux adapter les faisceaux d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques.

Il existe plusieurs solutions pour prendre en compte le mouvement respiratoire :

» gating respiratoire : utilisation d'une scanographie quadridimensionnelle, traitement en respiration libre. L'irradiation n'est déclenchée qu'à certains temps respiratoires définis lors de la

scanographie de mise en place. Cette technique conduit à un allongement conséquent de la durée de la séance.

» blocage respiratoire (volontaire ou actif) : le blocage respiratoire est un cas particulier du gating, où le patient bloque sa respiration sur une phase particulière du cycle afin d'en prolonger sa durée et permettre la délivrance d'une importante quantité de dose. Le blocage est réalisé lors de l'acquisition de la scanographie de planification et est reproduit lors du traitement.

» tracking respiratoire : le traitement se fait en respiration libre, et le faisceau suit en temps réel le mouvement de la tumeur (à partir d'un schéma personnalisé de la respiration), adapte de façon continue l'irradiation aux mouvements de la cible par un ajustement du collimateur multilames ou avec des déplacements de table. Le suivi des mouvements de la tumeur est réalisé soit en visualisant directement la tumeur sur l'imagerie, soit en suivant un repère fiduciel radio-opaque implanté dans la tumeur ou à proximité.

Les principales indications de cette technique concernent les tumeurs de petits volumes, très mobiles (proche du diaphragme par exemple) et les patients souffrant d'une importante insuffisance respiratoire.

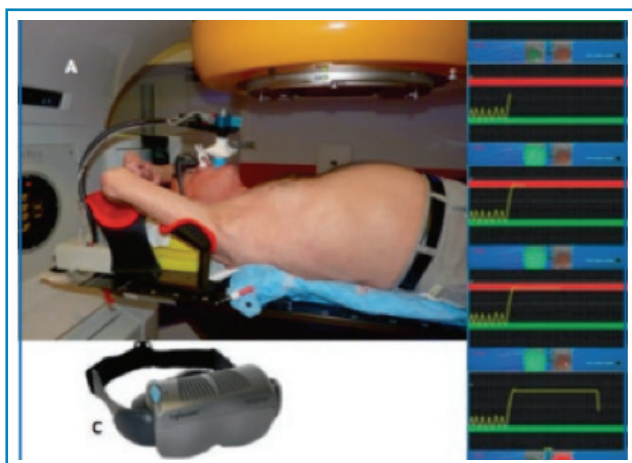


Figure 3 : Gating : A patient allongé avec un spiromètre qui enregistre la ventilation. B : cycle ventilatoire enregistré, le blocage se fait sur une

fenêtrée pré-définie en fonction des capacités du patient. C- lunettes rapportant la ventilation du patient et que ce dernier visualise

• Curiethérapie endobronchique :

La curiethérapie endobronchique consiste à placer dans la lumière bronchique des sources radioactives, de manière à réaliser une irradiation très localisée, préservant au maximum les tissus sains. La mise en place des cathéters vecteurs est réalisée par voie trans-nasale sous contrôle endoscopique.

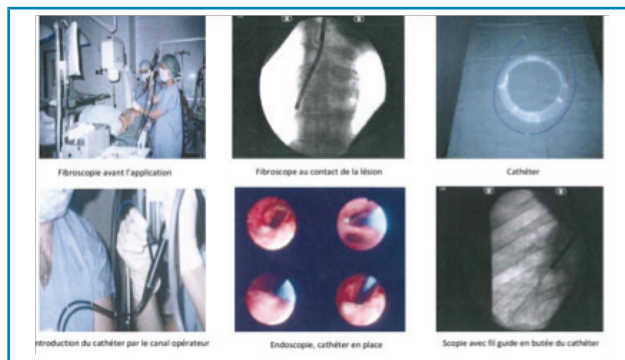


Figure 4 : technique de mise en place curiethérapie endobronchique

Initialement, un débit de dose faible ou intermédiaire a été employé. Plusieurs expériences cliniques ont été rapportées. Cette méthode, qui a obtenu des résultats non négligeables, ne s'est pas généralisée. Cela est essentiellement dû à la durée nécessaire pour délivrer une dose efficace, en effet, le cathéter doit rester en place plusieurs heures, voire plusieurs jours dans l'arbre bronchique et il est souvent responsable alors d'une toux, d'une hypersécrétion de mucus voire d'infections, ce qui conduit à des interruptions de traitement ou à des déplacements de cathéter, nécessitant un repositionnement en cours de traitement et donc une nouvelle endoscopie.

Trois types d'indications sont actuellement reconnus :

- (i) les traitements palliatifs des cancers bronchiques, en association ou non avec le laser. Une amélioration fonctionnelle est notée dans 60 à 80 % des cas ;
- (ii) les traitements à visée curative, pour des lésions purement endobronchiques, chez des patients

préalablement irradiés ou ayant des contre-indications à la chirurgie et à la radiothérapie externe, le taux de contrôle local est alors de 60 à 70 % à 2 ans,

- (iii) l'association de radiothérapie externe et de curiethérapie, dans le traitement initial des carcinomes bronchiques. Deux essais randomisés ont évalué cette association sans retrouver de bénéfice, mais ils incluaient des malades atteints de cancer évolué. Au contraire, cette association apparaît très efficace pour les cancers d'extension limitée. Deux complications tardives ont été rapportées, les hémoptysies, le plus souvent fatales et les bronchites radiques. Leurs facteurs prédisposant sont mieux connus. En particulier, il semble qu'une majorité d'hémoptysies soit due à une progression tumorale plutôt qu'à une toxicité directe de l'irradiation. Le consensus est de délivrer une dose de l'ordre de 5 Gy par séance et une dose totale de 15 à 30 Gy. [24].

C. Préparation du traitement:

- Examens utiles à la préparation de la radiothérapie :

Une tomographie par émissions de positons (TEP) au 18FDG couplée à une scanographie (TEP-TDM-FDG) est recommandée, idéalement en position de traitement, et si possible dans les trois semaines avant le début de la radiothérapie.

Sur le plan respiratoire, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) complètes avec étude de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) doivent être réalisées avant la radiothérapie. Contrairement à l'évaluation préchirurgicale, aucun seuil fonctionnel n'a été validé permettant d'établir si un patient est apte à recevoir une radiothérapie à visée curative; néanmoins, la radiothérapie thoracique (hors radiothérapie stéréotaxique) est généralement contre-indiquée si le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et/ou la DLCO sont inférieurs à 40% de la valeur théorique [25].

- Prescription:

La prescription de la radiothérapie se fait dans des volumes précis définis par l'oncologue

radiothérapeute selon les recommandations. Deux types de volumes sont définis, les volumes cibles (correspondant aux volumes tumoraux) et les organes à risque dont il faut éviter ou du moins minimiser l'irradiation. Les volumes cibles sont le GTV (Gross Tumor Volume) qui correspond à une tumeur visible sur l'imagerie, le CTV (Clinical Target Volume) qui correspond au GTV augmenté de la maladie infraclinique, et est ensuite adapté aux barrières anatomiques.

L'ITV (Internal Target Volume) permet de prendre en compte dans le volume cible le mouvement de la tumeur au cours du cycle respiratoire (tumeur pulmonaire bougeant par la ventilation) et le PTV qui correspond au CTV ou ITV plus une marge de sécurité pour pallier aux incertitudes aléatoires ou systématiques (incertitudes de repositionnement, mouvements internes des organes...)

La dose prescrite en Gy (Gray), est exprimée en dose totale, en dose par fraction, en nombre de fractions par jour et en nombre de fractions par semaine. Ces données sont primordiales car une dose totale ne suffit pas à définir le traitement. Pour comparer les doses, le calcul des doses équivalentes à un traitement classique qui consiste à délivrer une dose par fraction de 1,8 à 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaine est effectué.

Les organes dont les cellules sont à renouvellement rapide sont sensibles à la dose totale (tumeur, muqueuse, peau), responsable d'effets secondaires aigus. A contrario, les organes dont les cellules sont à renouvellement lent sont plus sensibles à la dose par fraction (exp: poumon), responsable des effets secondaires tardifs (fibrose...). Grace aux nouvelles techniques (stéréotaxie notamment), de fortes doses par fraction peuvent être utilisées du fait de la protection devenue possible des organes à risque.

- Simulation

La simulation consiste à effectuer une imagerie en position de traitement. Elle est faite en décubitus dorsale avec les bras disposés au-dessus de la tête, pour les tumeurs apicales, les bras sont disposés le long du corps.

La position de simulation et de traitement doivent être confortables et reproductibles. Pour cela, un

système de contention personnalisé préparé lors de la simulation est utilisé. Il peut comprendre des masques thermoformés, matelas sous vide ou d'autres systèmes conventionnels.



Figure 5 : masque thermoformé 5points

L'imagerie pour délimiter les volumes cibles comprend un scanner dosimétrique avec et sans injection de produit de contraste après vérification de la clairance de la créatinine et de l'absence d'allergie. L'acquisition doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt (poumons en totalité, cœur, œsophage, etc.). Habituellement, la limite d'acquisition supérieure est le cartilage cricoïde et la limite inférieure est l'interligne entre les vertèbres L2 et L3. L'épaisseur des coupes doit être inférieure ou égale à 3 mm.

Un dispositif d'asservissement respiratoire est recommandé notamment pour les lésions tumorales situées à la partie moyenne et inférieure du thorax. Pour les techniques de gating respiratoire en respiration libre ou les techniques basées sur des reconstructions quadridimensionnelles, l'acquisition d'une scanographie quadridimensionnelle est nécessaire. Pour les techniques de blocage inspiratoire, le scanner sera réalisé en inspiration bloquée généralement à l'aide d'un spiromètre.

- **Délinéation :**

Elle consiste à contourer sur chaque coupe du scanner dosimétrique les volumes cibles et les organes à risques. D'autres moyens d'imagerie

peuvent être utilisés pour améliorer la délinéation, comme par exemple l'IRM ou le TEP scanner. Ces images sont alors recalées avec le scanner de dosimétrie. Ces volumes sont visualisables en trois dimensions (3D). À partir de ces volumes la dosimétrie peut être calculée.

o Définition des GTV

Le GTV correspond à la tumeur pulmonaire (GTVT) et aux adénopathies visibles à l'imagerie (GTVN).

Un ganglion est considéré comme pathologique si son petit diamètre est supérieur à 1 cm, s'il fixe sur la TEP-TDM ou si l'atteinte histologique est confirmée.

En cas de chimiothérapie d'induction, le GTVT est basée sur l'imagerie post-chimiothérapie, cependant l'imagerie pré-chimiothérapie doit être prise en compte pour adapter ce volume. Si un GTVN est créé, il doit inclure les ganglions atteints sur la base de l'imagerie d'avant la chimiothérapie.

o Définition du CTV

Le volume cible anatomoclinique ou CTV (Clinical Target Volume)

CTVT : Les expansions à ajouter autour du GTVT doivent tenir compte de l'envahissement tumoral microscopique non visible à l'imagerie. Cet envahissement varie de 5 à 8 mm selon l'histologie.

En cas de radiothérapie en conditions stéréotaxiques, il est classique de ne pas ajouter de marge de CTV, tenant compte du gradient de dose au-delà du volume macroscopique (GTV=CTV).

CTVN : Deux stratégies sont proposées pour la définition du CTVN :

- » Définition d'une marge isotropique autour du GTVN (délinéé sur la base de l'imagerie d'avant la chimiothérapie) de 3 à 5 mm si le plus petit diamètre du ganglion est inférieur à 2 cm et 8 mm au-delà ; cette marge tiendra compte également de l'anatomie.
- » Délinéation des stations ganglionnaires dans leur ensemble (selon la classification de Mountain et Dresler ou selon la classification japonaise, dès lors qu'elles comportent un ganglion tumoral sur la base de l'imagerie d'avant la chimiothérapie).

o Définition éventuelle d'un ITV

En cas d'utilisation d'une scanographie quadridimensionnelle et de traitement en respiration libre, un volume cible d'enveloppe de l'union des CTV sera défini tenant compte du déplacement du volume tumoral au cours du temps, et permettant d'aboutir à l'ITV (Internal Target Volume ou volume cible interne).

o Définition du PTV

Le plus souvent, le volume cible prévisionnel représente une marge de 5 à 10 mm autour du CTV.

En l'absence de stratégie de gestion du mouvement respiratoire, les marges du CTV au PTV doivent être adaptées à la topographie de la tumeur, tenant compte de la différence de mouvement entre les tumeurs lobaires moyennes et inférieures.

En cas d'utilisation de techniques de gestion du mouvement respiratoire qui permettent d'appréhender les mouvements internes, une marge ITV-PTV plus petite adaptée sera ajoutée au volume obtenu selon la technique.

- Cas particulier du Pancoast-Tobias :

En cas de tumeur de Pancoast-Tobias, compte tenu de la proximité au rachis et du risque d'infiltration microscopique du canal médullaire, et a fortiori en cas d'extension canalaire macroscopique, il est proposé d'inclure le segment rachidien en regard de la tumeur dans le premier temps de traitement.

o Définition des organes à risque

Les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent :

- » les deux poumons : l'ensemble des deux poumons doit être délinée ;
- » le cœur : le volume cardiaque doit être contourné jusqu'à l'émergence des gros vaisseaux (aorte et artères pulmonaires) ;
- » l'œsophage ;
- » la moelle épinière ;
- » le plexus brachial : il doit être délinéé pour les tumeurs de l'apex et les doses au-delà de 50 Gy, de l'émergence des racines C5 à T1 jusqu'à leur

croisement avec les arcs antérieurs des 1^{ère} et 2^e côtes.

- Dose totale et fractionnement :

o Radiothérapie exclusive

A partir des années 1970, la radiothérapie thoracique à la dose totale de 40-45 Gy est devenue le traitement classique des cancers bronchiques non à petites cellules inopérables. Sa supériorité en termes de survie globale par rapport aux soins palliatifs a été démontrée par un essai randomisé.

o Fractionnement classique:

deux essais randomisés du Radiotherapy Oncology Group (RTOG) pour les stades IA-III A (RTOG 73-01) et IIIB (RTOG 73-02) [27] ont montré une amélioration du contrôle local avec l'augmentation de la dose jusqu'à 60 Gy.

La radiothérapie de fractionnement classique est devenu alors le standard de traitement en association avec une chimiothérapie concomitante ou séquentielle. La dose totale varie entre 60 et 66 Gy, à raison de cinq séances de 2 Gy par semaine. L'escalade de dose dans le cancer du poumon au delà de ces doses est proscrite. L'étude américaine randomisée de phase III du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617 a en effet posé la question d'une augmentation de dose normofractionnée et a randomisé une chimio-radiothérapie de 60 Gy à 74 Gy dans l'ensemble du volume tumoral : l'irradiation à haute dose était associée à une diminution de la probabilité de survie globale par rapport à la dose standard.

o Fractionnement modifié

La modification du fractionnement a également été une voie de recherche . Plusieurs stratégies ont été testées dans le cancer bronchique :

- La radiothérapie hyperfractionnée pure ou accélérée: sans modification de l'étalement (69,6Gy ,deux fractions de 1,2 Gy par jour sur six semaines avec 29 jours de traitement), dont l'objectif est d'augmenter la dose totale grâce à la protection des organes à risque conférée par le fractionnement n'est pas recommandée, dans la mesure où la faisabilité est complexe pour les services (gestion du bifractionnement).

La radiothérapie hypofractionnée accélérée : peut être utilisée en alternative d'une irradiation normofractionnée, en cas de chimio-radiothérapie séquentielle à la dose de 55 Gy en 20 fractions.

Il est difficile de tirer des conclusions formelles concernant les schémas à fractionnement modifié, car les études sont pour la plupart anciennes, avec des techniques d'irradiation dépassées, et hétérogènes en termes de chimiothérapie. De ce fait, et à ce jour, il n'est pas recommandé de réaliser une stratégie d'augmentation de la dose par rapport à la dose classique de 60-66 Gy.

o Radiothérapie post opératoire

Après une résection complète, la radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée que ce soit chez les patients sans envahissement ganglionnaire médiastinal ou chez les patients avec atteinte médiastinale (de stade pN2), d'après les résultats récents de l'étude Lung-ART IFCT 0503 [28].

En cas de résection R1, une dose de 60 à 66 Gy est proposée dans la zone en excrèse non complète, si elle peut être délimitée précisément [28]. Dans ce cas, si une chimiothérapie adjuvante est également indiquée, on pourra alors discuter d'une chimio-radiothérapie adjuvante concomitante. En cas de résection R2, une chimio-radiothérapie est recommandée selon les mêmes modalités qu'en traitement exclusif. [29]

La méta-analyse PORT a repris les données individuelles de 2128 patients inclus dans 9 essais cliniques randomisés étudiant l'intérêt de la radiothérapie postopératoire après chirurgie d'exérèse complète des CBNPC.

A 2 ans, la radiothérapie entraîne une baisse de la survie de 55 à 48%. L'analyse des sous-groupes démontre que l'effet néfaste de la radiothérapie est plus marqué pour les stades précoces No et N1. L'effet délétère n'a pas été retrouvé pour les N2.

La radiothérapie postopératoire conserve un intérêt dans les situations où le risque de rechute locale est important, notamment lorsque la résection chirurgicale a été incomplète ou lorsque le curage ganglionnaire retrouve des adénopathies en rupture capsulaire

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie adjuvante est de quatre à huit semaines après la chirurgie.

• Cas du syndrome de Pancoast-Tobias

Pour les tumeurs de l'apex de type Pancoast-Tobias, la stratégie habituelle repose sur une chimio-radiothérapie per-opératoire délivrant la dose de 45-46 Gy par fractions de 1,8-2 Gy, cinq fractions par semaine, suivie d'une réévaluation en vue d'une chirurgie si elle est possible. En cas de non-résécabilité, on complètera jusqu'à la dose totale de 66 Gy. On veillera à ne pas interrompre la radiothérapie en planifiant au mieux le bilan d'évaluation et la décision de concertation pluridisciplinaire.

• Objectifs et contraintes de dose

• Objectifs de couverture du volume cible prévisionnel

L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes doses-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc).
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans les différents plans de l'espace (axial, sagittal, coronal).

En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, les recommandations des rapports 50 et 62 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du PTV doivent être comprises entre 95% et 107% de la dose prescrite.

En RCMI, les objectifs de planification suivent les recommandations de l'ICRU 83, classiquement, on s'assure que : 98 % du PTV reçoivent au moins 95 % de la dose prescrite sans que 2% du PTV ne reçoivent plus de 107% de cette dose, 50% du PTV devra recevoir 100% de la dose prescrite.

En radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les modalités de prescription de la dose varient selon les équipes (prescription sur une isodose d'enveloppe ou prescription sur un volume de PTV).

Néanmoins, il est globalement recommandé qu'au minimum 95 % du volume de PTV soient couverts par la dose prescrite, et que la dose maximale du PTV soit inférieure à 125%-150 % de la dose prescrite [58]. Le report de la dose doit être conforme aux recommandations du rapport de l'ICRU 91 et doivent comprendre : la dose moyenne, la dose médiane du PTV et éventuellement du GTV, ainsi que la D2% et D98% du PTV (Dx% : dose dans x % du volume)

Tableau 2 Contraintes de dose aux organes à risque :

Organes	Rapport dose-volume	Dose moyenne	Dose maximale
Poumons ^a	V _{20Gy} ≤ 30-35% V _{30Gy} ≤ 20% V _{13Gy} ≤ 42 % ^b	≤15-20Gy	
Poumon unique (après pneumonectomie)	V _{20Gy} ≤ 20%		
Cœur	V _{30Gy} ≤ 40% ^b	≤10-20Gy ^b	
Oesophage	V _{60Gy} ≤ 30% V _{50Gy} ≤ 35%	≤ 28-34Gy ^b	< 60Gy
Moelle			< 45-50Gy
Plexus brachial			≤ 66Gy

D. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image :

Un protocole d'imagerie 2D ou 3D adapté à la technique et à l'équipement utilisés est établi pour confronter les images de référence reconstruites à partir du scanner (DRR) ou l'imagerie scanographique en coupes aux images en cours de traitement.

L'imagerie embarquée sur l'accélérateur permet de réaliser des images au poste de traitement de basse énergie (kV), afin de corriger la position du patient par le déplacement de la table avant la séance, réalisant un recalage en ligne. Elle peut être utilisée en routine conjointement à une imagerie volumique par tomographie conique (kV CBCT), qui a montré sa supériorité en termes de repositionnement en offrant un meilleur contraste des tissus mous [30]. L'autre intérêt majeur de l'imagerie volumique est de repérer précocement des modifications anatomiques en cours de traitement (levées d'atélectasie par exemple) ou des modifications de volumes traités (fonte tumorale) pouvant conduire à une replanification dans une stratégie adaptative.

Une décorrélation de la position du volume traité par rapport à des organes à risque ou structures considérées comme fixes (baseline shift), peut apparaître entre la planification et le premier jour de traitement ou au cours des séances. Cette dérive peut conduire, en fonction de l'imagerie utilisée à d'importantes différences de dose délivrée dans les organes à risque ou aux volumes traités par rapport au plan de traitement validé médicalement [31]. Une nouvelle imagerie de planification devra être envisagée si le baseline shift est trop important afin d'adapter le traitement.

Les protocoles d'imagerie de positionnement varient selon les centres ; il est proposé de réaliser une imagerie quotidienne (au moins par kV-kV), ainsi qu'une tomographie conique de manière au moins hebdomadaire.

L'imagerie quadridimensionnelle au poste de traitement est encore très peu utilisée en pratique clinique courante, bien que les tomographies coniques quadridimensionnelles, disponibles sur les accélérateurs les plus récents devraient améliorer la précision de repositionnement online

E. Toxicités:

Différentes classifications des toxicités aiguës et tardives ont été proposées. La classification SOMA (Subjective–Objective–Management–Analysis), LENT (Late Effects Of Normal Tissues) est spécifique de la toxicité tardive, elle résulte d'un travail commun entre l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) et le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Elle donne une échelle d'évaluation des toxicités commune à l'Europe et aux États-Unis. Ainsi, toute toxicité peut être classée selon cinq grades : du grade 1, correspondant à des symptômes cliniques légers ne relevant pas d'un traitement médicamenteux, au grade 5, correspondant au décès du patient.

- Les complications aiguës : accentuées par la chimiothérapie :
 - »» Erythème : 3ème semaine.
 - »» Œsophagite : 3ème semaine.
- Les complications tardives :
 - »» Pneumopathie radique : 0% de pneumopathie

radique G3 quand moins de 25% du poumon reçoit 20 Gy + 19% de pneumopathie radique G3 quand moins de 37% du poumon reçoit 20 Gy ou plus.

»» œsophagienne : 6% au-delà de 30 Gy : œsophagites, ulcération, troubles de la motilité, perforation.

»» Myélite : exceptionnelle, évitable.

»» Cardiaque : rare : péricardite tardive.

F. Association radiothérapie-thérapies systémiques:

• Association radiothérapie-chimiothérapie :

Il existe un rationnel solide, en faveur des associations de radio-chimiothérapie, qui repose sur plusieurs concepts.:

Coopération spatiale: décrit une situation où la radiothérapie agirait localement et la chimiothérapie permettrait une action systémique, sans interaction entre les deux traitements. Amélioration de l'oxygénation des cellules tumorales, une synchronisation des cellules en phase G2-M, la plus radiosensible, l'altération des capacités de réparation cellulaire

A partir des années 1990, il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie est supérieure en termes de survie à la radiothérapie seule [32, 33].

• Radio-chimiothérapie séquentielle

L'étude de phase III, RTOG 94-10 [34] a comparé trois schémas : un schéma séquentiel où une chimiothérapie d'induction par cisplatine vinblastine (2 cycles) était suivie d'une radiothérapie mono fractionnée standard (63 Gy), un premier schéma concomitant où la même radiothérapie était réalisée de façon concomitante à la chimiothérapie par cisplatine-vinblastine (CONCO1) et un deuxième schéma concomitant où une radiothérapie bi fractionnée (69,6 Gy) était réalisée de façon concomitante avec une chimiothérapie par cisplatine-étoposide (CONCO 2). Seul le schéma concomitant associant cisplatine-vinblastine et radiothérapie mono fractionnée a montré une amélioration significative de la survie par rapport au schéma séquentiel.

• Radio-chimiothérapie concomitante

Plusieurs essais de phases II évaluant chimio-radiothérapie concomitante, la plupart du temps à base de cisplatine et d'Etoposide, ont montré des résultats encourageants avec des taux de survie à 2 ans d'environ 40%.

Il existe plusieurs façons d'associer de façon concomitante la chimiothérapie et la radiothérapie. On peut utiliser la chimiothérapie comme agent radio sensibilisant, c'est-à-dire à faibles doses non cytotoxiques. De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radiosensibilisants : cisplatine, carboplatine, étoposide, taxanes, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed. La chimiothérapie peut être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

Une étude randomisée de phase III publiée par K. Furuse [39] a montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant au prix d'une toxicité hématologique plus importante. Curieusement, les toxicités pulmonaires et œsophagiennes étaient identiques et faibles.

L'étude française de phase III (GLOT-GFPC NPC 95- 01) a comparé un schéma séquentiel avec traitement d'induction par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine suivis d'une radiothérapie en étalement classique (66 Gy en 33 fractions) et un schéma concomitant où la même radiothérapie était administrée dès le J1 associée à 2 cycles de cisplatine-étoposide suivis d'une chimiothérapie de consolidation par 2 cycles de cisplatine-vinorelbine. Il existe un bénéfice non significatif en faveur du traitement concomitant. La toxicité œsophagienne en particulier dans le schéma concomitant est comparable à celle de l'essai RTOG 94-10, mais le nombre de décès toxiques est trop élevé .

Une méta-analyse des essais comparant chimio-radiothérapie séquentielle et chimio-radiothérapie concomitante a été présentée au World Conference on Lung Cancer à Séoul et a confirmé le bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'association concomitante de l'ordre de 6,6% à 3 ans (18,2% vs

24,8% ; HR = 0,83 ; IC 95% [0,73-0,94], p = 0,0026). Ce gain semble se faire par un meilleur contrôle local

- Association radiothérapie-thérapies ciblées:

Le développement de molécules ciblant les anomalies moléculaires des voies oncogéniques est très rapide. L'avènement de nouvelles thérapies ciblées pose de plus en plus fortement, en pratique clinique, la question de l'association d'une radiothérapie des métastases avec un traitement systémique par une thérapie ciblée. Leur utilisation dans la maladie métastatique devient incontournable dans plusieurs modèles, avec des profils de toxicité intéressants par rapport aux polychimiothérapies s'appuyant sur des agents cytotoxiques.

Suivant les mêmes principes que les associations avec des drogues cytotoxiques, l'association concomitante radiothérapie-thérapie ciblée peut être envisagée soit dans un objectif de potentialisation, pour améliorer le contrôle local, soit en vue d'une coopération spatiale, pour le contrôle de la maladie microscopique en dehors des volumes irradiés. Cette association est le plus souvent mise en œuvre dans le cas d'une maladie bien contrôlée par une thérapie ciblée qui au cours de sa prise en charge nécessite une radiothérapie à haute dose pour :

- » le contrôle local de la tumeur primitive ou d'une maladie oligométastatique ;
- » le contrôle des symptômes pour une radiothérapie palliative à visée antalgique, hémostatique ou décompressive.

Plusieurs molécules ont démontré leur intérêt en phase métastatique pour les tumeurs présentant une anomalie en biologie moléculaire et ont été logiquement testées à un stade plus précoce de la maladie. Morris et Harari [35] répertorient cinq mécanismes d'interaction entre la RT et les thérapies ciblées : la coopération spatiale (la RT traite localement, et la thérapie ciblée assure le traitement systémique), la modulation temporelle (la substance agit entre deux fractions de RT, notamment sur la réparation de l'ADN), la coopération biologique (la substance agit sur les cellules radiorésistantes), la synergie avec augmentation de la cytotoxicité (augmentation de l'apoptose radio-induite) et la protection des tissus sains.

Le cetuximab, un anticorps ciblant la partie extracellulaire du récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR), a démontré son intérêt en association avec la RT dans les carcinomes ORL [36]. Nieder et al. [37] ont revu six essais de phase II : il existe une supériorité de l'association cetuximab-RT vs la RT seule, en association avec une RT-CT concomitante, les médianes de survie sont de 22,7 à 25,2 mois. L'auteur souligne l'intérêt de l'association cetuximab chez des patients trop fragiles pour supporter une RT-CT concomitante. Plus récemment, l'essai de phase III RTOG 0617 [38] ne montre aucun avantage à l'adjonction du cetuximab à l'association carboplatine-paclitaxel hebdomadaire plus RT (survie médiane de 25 vs 24 mois).

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR se lient à la partie intracellulaire de l'EGFR et sont connus pour être de puissants radiosensibilisants. Dans une phase II de RT-CT concomitante et erlotinib [39], Komaki et al. publient des chiffres de survie très prometteurs chez des patients majoritairement non porteurs de mutation de l'EGFR : survie médiane de 36,5 mois et survie à deux ans de 67,4 % avec une toxicité acceptable (2 % grade 4 et 24 % grade 3), qui attendent d'être confirmés en phase 3.

Le géfitinib, connu pour augmenter le risque de pneumopathie interstitielle, a donné des résultats décevants en association à une RT-CT concomitante: médiane de survie de 13 mois chez des patients ayant des facteurs pronostiques favorables, entraînant la fermeture prématurée de l'essai.

Les antiangiogéniques, dont le chef de file est le bevacizumab, sont beaucoup trop toxiques en association avec la RT

- o Radiothérapie et immunothérapie :

Pour une meilleure compréhension de l'apport de la RT à une immunothérapie, les modalités de dissémination des cellules tumorales sont rappelées: les cellules cancéreuses, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine, pénètrent les petits vaisseaux sanguins et sont entraînées par le flux sanguin vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang. La localisation ou la formation de métastases hématogènes (tumor homing des

Anglo-Saxons) dépend donc du mode de drainage veineux de l'organe atteint par la tumeur primitive et du premier filtre capillaire, mais également du microenvironnement spécifique à chaque tissu et de l'expression par les cellules tumorales de molécules d'adhérence qui leur permettent de se localiser spécifiquement dans certains tissus.

Une revue récente des associations RT-immunothérapie détaille les interactions entre ces deux modalités thérapeutiques [40] : la RT provoque des changements qui peuvent augmenter l'efficacité de l'immunothérapie grâce à la normalisation de la vascularisation tumorale, l'amélioration de l'extravasation des cellules T et du homing tumoral, la destruction des cellules stromales immunosuppressives, l'amélioration de la présentation des antigènes (Ag) par les cellules présentatrices d'Ag, la destruction tumorale avec relargage d'Ag tumoraux... Ces effets rendent compte de l'effet « abscopal » : réponse tumorale observée à distance des champs d'irradiation, essentiellement en cas d'utilisation de fortes doses par fraction en stéréotaxie.

Du point de vue clinique, des essais d'immunothérapie adjuvante par inhibiteur de PDL1 (programmed cell death ligand 1) après RT-CT concomitante sont en cours. Le tecemotide est un lipopeptide synthétique qui induit une réponse des lymphocytes T à la mucine 1, laquelle est sur-exprimée (et anormalement glycosylée) dans les cellules tumorales de CBNPC. Il a été testé en adjuvant après RT-CT dans l'essai START, phase III randomisée en double insu, sans augmentation de la survie sur plus de 1 500 patients ; une analyse non programmée en sous- groupe retrouve néanmoins un avantage à l'adjonction du vaccin chez les patients traités par RT-CT concomitante (30,8 vs 20,6 mois; $p = 0,016$), cet avantage n'existant pas en cas de traitement séquentiel.

g- La radiothérapie palliative:

Le but de cette stratégie est de pallier aux symptômes locaux et à distance de la tumeur afin d'améliorer la qualité d'une vie améliorée en survie.

Contrairement à la radiothérapie curative, qui s'étale en général sur plusieurs semaines pour délivrer des doses importantes tout en limitant les

toxicités à long cours, la radiothérapie palliative est délivrée sur une courte période.

• Métastases cérébrales :

La radiothérapie palliative occupe une place prépondérante dans le traitement des métastases cérébrales également. 30 à 50% des patients ayant un cancer pulmonaire développent des métastases cérébrales. En cas de métastase unique, la chirurgie suivie de radiothérapie est une option pour des patients sélectionnés. Pour les métastases multiples (plus de 3) l'irradiation encéphalique totale est une option standard. Le principal dilemme dans cette seconde situation concerne l'altération des fonctions cognitives. Des études suggèrent que la chirurgie suivie de l'irradiation de la cavité résiduelle confère une diminution du risque d'altération neurocognitive. Une récente étude propose l'IMRT comme un moyen efficace pour pallier aux symptômes des métastases cérébrales tout en évitant l'irradiation de l'hippocampe afin de réduire le risque de trouble mnésique.

• Métastase osseuses

La stratégie optimale de la radiothérapie palliative délivrée à des métastases osseuses a été discutée dans plusieurs essais randomisés. Aucune étude n'a confirmé qu'une dose totale en mono-fraction (5 à 15 Gy) est inférieure à la dose multifractionnée (15 à 30 Gy en 3 à 10 fractions). Cependant les taux de réirradiation sont plus importants dans les bras mono-fractions (20% versus 8%) ce qui suggère sa pauvre durabilité

h- Radio chimiothérapie concomitante et sujet âgé :

La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez le sujet âgé est un problème de plus en plus important en raison de l'augmentation de l'incidence du CBNPC et du vieillissement de la population.

Les sujets âgés sont souvent sous-traités alors qu'ils constituent une population hétérogène avec notamment un groupe de patients indépendants qui devrait bénéficier du traitement de référence (radiochimiothérapie concomitante).

Les études évaluant ce traitement chez le sujet âgé sont peu nombreuses.



À l'ASCO 2012, une étude de phase III a été présentée par Okamoto et al menée chez des patients âgés de plus de 71 ans et présentant un CBNPC stade IIIA/IIIB (sauf T3N1Mo) et ayant comparé une radio-chimiothérapie concomitante classique à une radiothérapie seule.

C'est le premier essai montrant un bénéfice en survie globale au profit du traitement combiné chez le sujet âgé (Médiane = 22,4 mois versus 16,5 mois : $p < 0,0033$).

4 - Le traitement médical

4.1- la chimiothérapie conventionnelle

a - La chimiothérapie néo-adjuvante

L'objectif est double :

- Éradiquer les micro-métastases non visibles sur le bilan initial
- Réduire la masse tumorale initiale afin d'augmenter la résécabilité des T3 voire T4 et des N2.

META ANALYSE DE BURDETT (2014) :

- C'est une méta-analyse sur données publiées, ayant colligé 15 essais randomisés et 2385 patients [70].
- Elle montre une diminution de 13% du risque relatif de décès en faveur de la chimiothérapie néo-adjuvante et un gain absolu de 5% à 5 ans.

Aucune donnée n'est rapportée sur la différence en termes de survie en fonction du protocole choisi, du nombre de drogues, du type de sels de platine ou l'administration ou non d'une radiothérapie post-opératoire. De même, l'âge, le sexe, le PS, l'histologie ou le stade Clinique n'ont pas permis de choisir la population qui a tiré le plus de bénéfice de la chimiothérapie préopératoire. Les résultats de la survie sans récurrence (HR 0.85, 95% CI 0.76–0.94, $p=0.002$) et le temps jusqu'à progression à distance (0.69, 0.58–0.82, $p<0,0001$) sont significativement en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante. Cependant, les résultats de la survie sans récurrence loco-régionale, quoiqu'ils sont en faveur du traitement néoadjuvant, ne sont pas significatifs.

Les données de cette méta-analyse favorisent cette stratégie comme une option thérapeutique

valide chez ces patients (majoritairement stade IB-IIIA) sans pour autant pouvoir analyser le profil de toxicité.

b - La chimiothérapie adjuvante

L'amélioration de la survie avec la chimiothérapie adjuvante utilisant des schémas thérapeutiques modernes à base de cisplatine a été démontrée dans les méta-analyses de LACE et du NSCLC group :

- La méta-analyse de LACE a porté sur 5 études randomisées portant sur 4584 patients ont montré un bénéfice en survie à 5 ans de 5,4% ce qui est similaire aux résultats prédits dans la méta-analyse de 1995. Les résultats ont varié en fonction du stade : dommages potentiels dans les stades IA, et bénéfice clair pour les stades II et III (HR 0.83; 95% CI 0.72-0.95 pour les patients avec N positif) [78]. Cette étude est en faveur de chimiothérapie adjuvante pour les stades II et IIIA réséqués mais remet en question le traitement pour les stades I.
- Les méta-analyses du NSCLC group [210] :

La première est basée sur 34 essais (8447 patients) comparant la chirurgie suivie de chimiothérapie versus chirurgie seule. Le bénéfice de l'ajout de chimiothérapie est significativement rapporté ([HR] 0.86, 95% CI 0.81–0.92, $p<0.0001$) avec une amélioration absolue de la survie par 4% (95% CI 3–6) à 5 ans (de 60% à 64%).

La deuxième méta-analyse concerne la comparaison de la chirurgie seule Vs Chirurgie suivie d'une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Elle est basée sur l'analyse de 13 essais (2660 patients). Le bénéfice de la chimiothérapie est significatif (HR 0.88, 95% CI 0.81–0.97, $p=0.009$), cela représente aussi une amélioration absolue de la survie par 4% (95% CI 1–8) à 5 ans (de 29% à 33%).

La chimiothérapie adjuvante améliore donc la survie chez les patients opérables après chirurgie indépendamment de son association ou non avec la radiothérapie.

d- La chimiothérapie palliative

d-1 chimiothérapie versus soins de support

En 1995 le Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group a rassemblé les résultats de

52 essais randomisés comparant le traitement par chimiothérapie première ligne versus soins de support. Le résultat de cette méta-analyse a montré un net bénéfice dans les bras de chimiothérapie contenant un sel de platine [214].

Le rationnel de l'essai Big Lung Trial avait pour objectif la confirmation de ce bénéfice par le recrutement d'un large échantillon contrairement aux petites études incluses dans la méta-analyse du NSCLC group. La médiane de survie était de 8 mois dans le bras chimiothérapie versus 5,7 mois dans le bras sans chimiothérapie, il s'agit d'une différence de 9 semaines statistiquement significative (HR 0.77 95% CI 0.66 - 0.89, $p = 0.0006$). 5% de décès dans le bras chimiothérapie ont été liés au traitement [215].

d-2 intérêt de la chimiothérapie à base de sels de platine

Une méta-analyse incluant plus 2666 patients réalisée en 1993 et mise à jour en 2007 par le Medical Research council et l'Institut Gustave Roussy a permis de confirmer le rôle significatif des chimiothérapies à base de platine avec un gain en survie de 8% à un an [88,89].

En phase métastatique, la CMT à base de platine a permis une amélioration de la survie médiane de 6 à 8 semaines associée à une amélioration de la qualité de vie par rapport aux soins palliatifs [89].

d-3 Les drogues actives

Parmi plus de 50 médicaments testés jusqu'au début des années 80, un taux de réponse supérieur à 15% a été démontré pour les produits suivants :

Cisplatine, vindésine, vinblastine, mitomycine C, ifosfamide.

Depuis 1990, plusieurs molécules dites de «troisième génération» ont démontré une activité: vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, irinotecan, topotecan et pemetrexed. Les essais de phase II avec ces nouvelles drogues ont montré des taux de réponse de 20 à 30%.

Le Southwest Oncology Group et l'Eastern Cooperative Oncology Group ont conduit 2 études de phase III aux Etats Unis comparant ces nouveaux agents associés aux sels de platine. L'activité

anti -tumorale de ces combinaisons s'est révélée identique [95, 96].

• Quel sel de platine ?

La méta analyse CISCA sur données individuelles a porté sur 9 essais randomisés ayant comparé le cisplatine versus carboplatine en association avec la chimiothérapie en première ligne métastatique ayant conclu à [97] :

- Taux de réponse supérieur dans le bras cisplatine.
- Pas de différence de survie pour l'ensemble des études.
- Bénéfice de survie à un 1 an en faveur du cisplatine pour les chimiothérapies de 3ème génération.

d-4 Durée de la chimiothérapie

Trois études randomisées ont comparé un schéma de traitement court (3 ou 4 cycles) à un traitement long (6 cycles pour deux essais ou poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression pour un autre).

Les résultats sont concordants et en faveur d'un traitement court.

f- la deuxième ligne

Docetaxel :

Il existe deux essais de phase III ayant comparé une chimiothérapie par docetaxel à des soins palliatifs pour la première, à un bras ifosfamide et un bras vinorelbine pour la deuxième. Dans ces deux études la survie est améliorée dans le bras docetaxel. Dans la deuxième étude la qualité de vie est meilleure dans le bras docetaxel.

Pemetrexed

Il existe un essai de phase III comparant docetaxel et pemetrexed. Le pemetrexed a démontré une efficacité identique (réponse, médiane de survie) au docetaxel avec un profil de tolérance en sa faveur.

Gemcitabine et paclitaxel ont été largement étudiées dans des essais de phase II et ont montré un certain intérêt.

D'autres molécules sont testées en phase III en 2ème ligne : La vinflunine a montré une équivalence au docetaxel mais au prix d'une toxicité digestive importante (WCLC 2007) [107]



g- Traitement des patients PS 2

La monothérapie par un médicament de 3^{ème} génération (ex : Gemcitabine, Vinorelbine, Taxanes) a montré son efficacité versus les soins palliatifs chez cette population dans plusieurs essais [216].

Les doublets à base de carboplatine ont montré leur efficacité versus la monothérapie avec un profil de toxicité acceptable [217].

h- Traitement des sujets âgés

L'essai IFCT-0501 mené par E. Quoix et al ayant comparé la monothérapie à un doublet à base de Carboplatine a montré la supériorité à base de la bithérapie [122]. Le doublet à base de Carboplatine mensuel et paclitaxel hebdomadaire ont permis de

- Doubler la médiane de survie sans progression (3 mois vs 6,1 mois)
- Augmenter la médiane de survie globale (6,2 mois vs 10,3 mois)
- Augmenter la survie à un an (27 à 45%)
- Augmenter la toxicité qui reste gérable

Les doublets à base de carboplatine sont plus bénéfiques pour les sujets âgés que la monothérapie. Cette dernière est une option pour les patients plus altérés [124].

Il n'existe pas de données de littérature pour préférer une monothérapie à une autre [124].

4.2- La thérapie ciblée

a- Bevacizumab

Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'ensemble des isotopes du VEGF-A.

L'effet de l'ajout de bevacizumab seul aux doublets à base de platine est illustré dans une méta-analyse basée sur quatre essais (2 194 patients), dans laquelle l'ajout du Bévacicumab a significativement augmenté à la fois la SG et la SSP par rapport à la chimiothérapie seule (HR pour le décès ou la progression de 0,90, IC à 95 % 0,81-0,99 et 0,72, IC à 95 % 0,66-0,79, respectivement) [33]. L'effet sur la SG était significativement plus important chez les patients atteints d'adénocarcinome par rapport aux autres histologies [249].

b- les anti- EGFR

Les inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre le facteur de croissance épidermique (EGFR).

b.1- les anti-EGFR de 1^{ère} génération

Erlotinib

1^{ère} ligne : Trois essais phares ont évalué la place de l'erlotinib en première ligne : Optimal, Eurtac et EnSURE. Les trois études ont abouti à une amélioration de la réponse objective, de la SSP sans amélioration significative de la SG du fait du cross-over dans le bras control après progression de la maladie. La tolérance sous erlotinib était excellente avec comme principales toxicités sous erlotinib : la diarrhée (57,3%), l'asthénie (53,3%), et le rash (49,3%).

En association avec le Bévacicumab : Dans un essai de phase III portant sur 224 patients atteints d'un CPNPC avec mutation de l'EGFR, les patients du groupe bévacizumab et erlotinib ont présenté un avantage de SSP par rapport à ceux recevant l'erlotinib seul (médiane, 17 mois contre 13 mois; rapport de risque [HR] 0,61, IC à 95 % 0,42- 0,88) [250]. La SG médiane était de 51 mois dans le groupe bevacizumab-erlotinib et de 46 mois avec l'erlotinib seul (HR 1,00, IC 95 % 0,68-1,48. Les toxicités de grade ≥ 3 étaient plus fréquentes (88 contre 46 %), y compris l'hypertension (23 contre 1 %) et la protéinurie (7 contre 1 %).

2^{ème} ligne : Plusieurs essais phase II ont montré une activité modeste de ces produits en monothérapie chez des patients prétraités.

L'étude phase III BR21 [106] a montré un gain significatif de survie de 2 mois (6,7 mois vs 4,7 mois) Versus placebo pour l'Erlotinib (AMM en France en 2^{ème} ligne en 2005).

L'essai TAILOR a comparé l'Erlotinib versus chimiothérapie en 2^{ème} ligne [244]. Mené sur 222 patients atteints d'un cancer du poumon de stade avancé sans mutation du gène EGFR, cet essai italien compare, du point de vue de la survie globale, l'efficacité de l'erlotinib et du docetaxel en traitement de deuxième ligne. La médiane de survie globale était de 8,2 mois (95% CI 5,8—10,9) dans le bras de chimiothérapie versus 5,4 mois (4,5—6,8)

dans le bras erlotinib (HR 0.73, 95% CI 0.53—1.00; $p=0.05$). La médiane de survie sans progression était meilleure dans le bras docétaxel : 2,9 mois avec docétaxel (95% CI 2.4—3.8) versus 2.4 mois (2.1—2.6) avec erlotinib (adjusted HR 0.71, 95% CI 0.53—0.95; $p=0.02$).

Géfitinib

1^{ère} ligne : L'essai IPASS a été le premier à randomiser en première ligne des patients sélectionnés entre un bras de traitement par ITK-EGFR (géfitinib) [$n = 609$] et un bras chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel) [$n = 608$] [218]. Chez les patients EGFR mutés ($n = 261$), la SSP du bras Gefitinib était significativement supérieure à celle du bras chimiothérapie avec respectivement 9,5 contre 6,3 mois (HR = 0,48 ; $p < 0,0001$). En revanche, chez les patients EGFR non mutés (EGFR sauvages), la meilleure SSP était observée dans le bras chimiothérapie ($n = 176$, 5,5 contre 1,5 mois).

Les résultats de l'essai IPASS en faveur du traitement de première ligne par ITK-EGFR chez les patients EGFR mutés ont été confortés par 2 essais asiatiques encore plus sélectifs. En effet, les essais NEJ 002 et WJTOG 3405 n'ont inclus que des patients EGFR mutés ($n = 230$ et 198) pour les randomiser entre géfitinib et respectivement carboplatine-paclitaxel et cisplatine-docétaxel [219 -221]. Les résultats des 2 essais se sont révélés tout à fait concordants, avec des taux de RO et des médianes de SSP très en faveur du traitement par géfitinib.

En association avec la chimiothérapie : Dans l'essai de phase III NEJ009, au cours duquel 345 patients atteints d'un CBNPC naïf de traitement et avec mutation de l'EGFR ont été randomisés pour recevoir du géfitinib en monothérapie (suivi de carboplatine et de pemetrexed à la progression) ou du géfitinib associé à du carboplatine et du pemetrexed, ceux recevant simultanément du géfitinib et une chimiothérapie ont présenté amélioration de la SSP (21 mois contre 12 mois ; HR 0,49, IC à 95 % 0,39-0,62) et de la SG (51 contre 39 mois ; HR 0,72, IC à 95 % 0,55-0,96), bien que les événements indésirables de grade 3 et plus aient également été plus fréquents (65 contre 31 %) [81]. Les résultats d'un essai de phase III distinct ont également démontré des améliorations

de la SG et de la SSP avec l'ajout de pemetrexed-carboplatine au géfitinib (SG, non atteinte contre 17 mois ; SSP, 16 contre 8 mois, respectivement), mais des taux plus élevés de grade cliniquement pertinent ≥ 3 toxicités, comme prévu (51 contre 25 %, respectivement) mais des taux plus élevés de toxicité grade 3 (51 contre 25 %, respectivement) [82].

2^{ème} ligne : Le géfitinib a montré une équivalence au docétaxel (ASCO 2007) ce qui a donné l'AMM au géfitinib en 2^{ème} ligne [108].

Mécanisme de résistances secondaires aux anti EGFR (tab4)

Les résistances secondaires apparaissent après observation d'une réponse clinique initiale, sous traitement par EGFR-TKi. Elles correspondent à la sélection d'un clone tumoral qui a développé un mécanisme de résistance. A ce jour, deux mécanismes de résistance principaux ont été identifiés.

Environ 50% des patients sélectionnent un clone tumoral résistant en rapport avec une mutation T790M, située au niveau de l'exon 20 de l'EGFR. La mutation T790M se caractérise par un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et aboutit à un changement de conformation de la protéine, empêchant la fixation des inhibiteurs d'EGFR-TKis de 1^{ère} génération (erlotinib, géfitinib).

Tableau 3 : mécanismes de résistance aux TKi

		Fréquence
Mutations acquises	T790M	50%-60%
	D761Y	< 1 %
	T854A	< 1 %
Activation de la voie cMET	Amplification génique Hyperexpression HGF	10 %-20 %
Inactivation de PTEN		<3%
Clones Kras mutés		<1%
Modification histologique		<1%

b-2 Inhibiteurs d'EGFR de 2^{ème} génération :**Afatinib**

Inhibiteur irréversible d'EGFR de 2^{ème} génération.

Dans l'étude randomisée LUX-Lung 3 [221], l'afatinib a surpassé l'association cisplatine pemetrexed dans les adénocarcinomes métastatique EGFR-mutés. La médiane de survie sans progression de l'afatinib versus cisplatine/pemetrexed est de 11.1 versus 6.9 mois (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; P = 0.001). L'amélioration est plus prononcée dans les tumeurs ayant les mutations fréquentes (Del19/L858R; HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; P = 0.001).

La médiane de survie globale d'afatinib versus cisplatine/pemetrexed était de 46.9 vs 35.8 mois (HR, 0.75; 95% CI, 0.40–1.43; P = 0.3791).

Dans l'étude randomisée phase 3 LUX-Lung 6 [222], on a comparé l'afatinib au doublet cisplatine gemcitabine chez 364 patients. La médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le bras afatinib (11 mois, 95% CI 9,7–13,7 versus 5,6 mois 5,1–6,7; HR 0,28, 95% CI 0,20–0,39; p<0,0001).

Cette étude a montré le bénéfice de cette molécule dans la population asiatique avec un profil de toxicité très acceptable.

L'étude phase IIb LUX-Lung 7 a pu démontrer une proportion de réponse plus élevée dans le bras afatinib versus le bras gefitinib en première ligne (70.0% versus 56.0%; p=0.008) la médiane de durée de réponse est de 10,1 mois (95% CI, 7.82-11.10) et 8,4 mois (95% CI, 7.36-10.94) respectivement. Les profils de tolérance sont équitables entre les deux bras.

L'afatinib n'est pas recommandé en 2^{ème} ligne en se basant sur les résultats de l'étude phase 3 LUX-lung 8 [223].

Dacomitinib

Dans un essai multinational de phase III, le dacomitinib a été comparé au gefitinib chez 452 patients atteints d'un CBNPC nouvellement diagnostiqué avec une mutation de l'EGFR. Après un suivi médian de 22 mois, la SSP a été augmentée avec le dacomitinib par rapport au gefitinib (14,7 contre 9,2 mois ; HR

0,59, IC à 95 % 0,47-0,74). Dans un suivi plus long, à une médiane de 31 mois, le dacomitinib a également amélioré la SG (34 contre 27 mois ; HR 0,76, IC à 95 % 0,58-0,99 [251]. Cependant, les dermatites de grade 3 à 4 étaient plus fréquentes avec le dacomitinib (14 contre 0 %), ainsi que les diarrhées de grade 3 à 4 (9 contre 1 %). [245].

b-3 Inhibiteurs d'EGFR de 3^{ème} génération :**Osimertinib**

Chez les patients non préalablement traités: Dans l'essai de phase III FLAURA, 556 patients atteints d'un CBNPC avancé muté de l'EGFR et naïfs de traitement ont été randomisés entre l'osimertinib et un autre TKI de 1^{ère} génération (gefitinib ou erlotinib). L'osimertinib a démontré une amélioration de la survie sans progression (PFS ; 18,9 contre 10,2 mois ; [HR] 0,46, IC à 95 % 0,37-0,57) et de la durée de la réponse (17,2 contre 8,5 mois) par rapport aux TKI standards. Le bénéfice de la SSP était constant dans tous les sous-groupes, y compris les patients avec ou sans métastases cérébrales. Dans le rapport des résultats de survie globale (SG) à 58 % de maturité, l'osimertinib a amélioré la SG par rapport aux TKI standards (38,6 mois contre 31,8 mois ; HR 0,80, IC à 95 % 0,64-0,997) [252]. Les taux de réponse étaient de 80 et 76%, respectivement.

Les avantages de l'osimertinib de première ligne comprennent donc l'amélioration de la SSP et de la SG, une plus grande efficacité intracrânienne, une meilleure tolérabilité. L'osimertinib est associé à un allongement de l'intervalle QTc ainsi qu'à des diminutions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui sont réversibles à l'arrêt du médicament.

Chez les patients prétraités avec mutation T790M: Dans l'essai de phase III portant sur 419 patients atteints d'un CBNPC positif au T790M qui avaient progressé sous TKI première ligne, l'osimertinib a démontré une amélioration de la SSP (10,1 mois contre 4,4 mois ; [HR] 0,30, IC à 95 % 0,23- 0,41) et le taux de réponse objective (71 contre 31 %) par rapport à une combinaison de chimiothérapie à base de pemetrexed et de platine [253]. À un suivi plus long de plus de 20 mois, la médiane de survie globale (SG) était de 27 mois contre 23 mois pour l'osimertinib contre le platine-pemetrexed, respectivement (HR 0,87, IC à 95 % 0,67-1,12). Parmi les 144 patients

métastatiques au niveau cérébral, la durée médiane de la SSP était plus longue avec l'osimertinib qu'avec la chimiothérapie (8,5 mois contre 4,2 mois ; HR 0,32, IC à 95 % 0,21-0,49).

En adjuvant : Dans l'étude Adaura : les patients opérés d'un CBNPC de stade IB à IIIA avec mutation EGFR positive, la survie sans maladie était significativement plus longue chez ceux qui ont reçu l'osimertinib que chez ceux qui ont reçu le placebo.

c - Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'ALK

c-1 Inhibiteurs d'ALK de 1^{ère} génération

• Crizotinib

Le crizotinib (PF-02341066) est un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase d'ALK.

L'essai PROFILE 1014 a randomisé 343 patients ayant un CBNPC non épidermoïde IIIB ou IV ALK-positifs en deux bras : le crizotinib versus chimiothérapie 1^{ère} ligne standard[234]. La PFS était significativement plus longue avec le crizotinib qu'avec la chimiothérapie (médiane de 10.9 mois versus 7.0 mois; HR 0.45; 95% CI 0.35 - 0.60; $P < 0.001$) les taux de réponses objectives étaient de 74% et 45%, respectivement ($P < 0.001$). L'ORR a également été augmenté (74 contre 45%). Dans l'analyse finale de l'essai à 46 mois de suivi, la différence de SG n'était pas significative (HR 0,76, IC 95 % 0,55-1,05) Cependant, 84 % des patients assignés à une chimiothérapie initiale ont ensuite été traités par crizotinib. Après ajustement sur le crossover, le crizotinib a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie (HR 0,35, IC à 95 % 0,08-0,72). Les troubles visuels, les diarrhées, les nausées et les œdèmes sont les effets secondaires les plus rapportés [254]

L'essai phase III randomisé PROFILE 1007 a inclus 347 patients ayant un CBNPC stade IIIB ou IV ALK-positif ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine pour les randomiser en deux bras : crizotinib versus chimiothérapie deuxième ligne standard: pemetrexed ou docetaxel [233]. Le crizotinib a montré sa supériorité versus chimiothérapie avec une médiane de PFS de 7.7 mois versus 3 respectivement ($P < 0.0001$). En plus, le taux de réponse de crizotinib était plus élevé 65.3% versus 19.3% dans le bras de chimiothérapie ($P < 0.0001$). Le profil de tolérance

était acceptable avec une qualité de vie plus importante dans le bras crizotinib ($P < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence de SG (médiane, 20,3 contre 22,8 mois ; HR 1,02). L'absence de bénéfice de la SG serait dû au crossover puisque 64 % des patients traités par chimiothérapie sont passés au crizotinib après avoir progressé sous chimiothérapie.

• Mécanisme de résistance aux inhibiteurs d'ALK

Malgré la bonne réponse au crizotinib , 50 % des patients progressent 10 mois après l'initiation du traitement. Deux mutations ont été mises en évidence par les équipes japonaises : C1156Y et L1196M chez des patients progressant sous crizotinib après réponse initiale. D'autres investigateurs ont confirmé le rôle de ces deux anomalies dans l'émergence de résistance au crizotinib. D'autres études ont démontré que les mutations de Kras et de l'EGFR ou la perte du réarrangement ALK sont aussi responsables de cette résistance [235-238].

c-2 Inhibiteurs d'ALK de 2^{ème} génération

• Ceritinib:

Le céritinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui est environ 20 fois plus puissant que le crizotinib. Dans l'essai ASCEND-4, 376 patients atteints d'un CBNPC ALK-positif naïfs de traitement qui ont été assignés au hasard au bras céritinib (750 mg/jour) ont présenté une amélioration de la SSP (16,6 contre 8,1 mois ; HR 0,55, IC à 95 % 0,42-0,73) , de l'ORR (72,5 contre 26,7 %) et de la durée de la réponse (23,9 contre 11,1 mois) par rapport à ceux attribués au pemetrexed- platine [255]. Les toxicités dose-limitantes sont faites de diarrhées, vomissement, déshydratation, taux élevé d'amino-transférases et hypophosphatémie. [239]. La dose approuvée de céritinib est de 450 mg par voie orale une fois par jour avec l'alimentation suite à un essai d'équivalence des doses [44].

• Alectinib

Dans une étude de 303 patients randomisés entre Alectinib et Crizotinib (ALEX), la SSP médiane était de 35 mois dans le groupe Alectinib versus 11 mois dans le groupe crizotinib (HR 0,43). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte avec l'Alectinib contre 57 mois avec le Crizotinib (RR stratifié 0,67,

IC à 95 % 0,46-0,98), mais les résultats n'étaient pas encore matures. Le délai de progression au niveau du système nerveux central a été amélioré avec l'alectinib (HR 0,16, IC 95 % 0,10-0,28). Les toxicités de grade 3 à 5 étaient moins fréquentes avec l'alectinib (41 contre 50 %). Les événements indésirables survenus à une incidence plus élevée avec l'alectinib qu'avec le crizotinib comprenaient l'anémie (20 contre 5 %), la myalgie (16 contre 2 %), l'augmentation de la bilirubine sanguine (15 contre 1 %), l'augmentation du poids (10 contre 0 %) et les réactions de photosensibilité (5 contre 0 %) [256].

Ces résultats sont similaires à ceux d'un essai randomisé antérieur mené au Japon (J-ALEX), dans lequel la SSP n'était pas atteinte avec l'alectinib et était de 10,2 mois avec le crizotinib (HR 0,34, IC 99,7 % 0,17-0,70) [257].

• Brigatinib

Dans un essai de phase III incluant 275 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif et naïfs de traitement, la SSP a été améliorée dans le groupe brigatinib comparativement au groupe crizotinib (SSP médiane de 24 contre 11 mois, respectivement [HR 0,48, IC 95 % 0,35-0,66 [258]. Des avantages encore plus importants ont été observés chez les personnes présentant des métastases cérébrales. Les taux de réponse objective étaient de 79 % avec le brigatinib contre 75 % avec le crizotinib. Parmi ceux qui présentaient des métastases cérébrales au départ, le taux de réponse intracrânienne était significativement plus élevé avec le brigatinib (78 contre 26 %). Les événements indésirables survenus à une incidence plus élevée avec le brigatinib qu'avec le crizotinib comprenaient une augmentation du taux de créatine kinase (39 contre 15 %), une toux (25 contre 16 %) et une hypertension (23 contre 7 %). Une maladie pulmonaire interstitielle (PID)/pneumonie est survenue chez 4 % des patients du groupe brigatinib et 2 % des patients du groupe crizotinib.

c-3 Inhibiteurs d'ALK de 3^{ème} génération

• Lorlatinib

Dans l'essai de phase III CROWN, 296 patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB/IV, ALK-positif, naïfs de traitement ont été inclus. Lors de la première analyse intermédiaire de l'essai, la SSP médiane pour le lorlatinib n'était pas évaluable

contre 9,3 mois pour le crizotinib (HR 0,28, IC à 95 % 0,19-0,41). Le lorlatinib a également montré une forte activité intracrânienne. Des événements indésirables de grade 3 à 4 sont survenus chez 72 % des patients recevant du lorlatinib et 56 % recevant du crizotinib. Une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie ont été observées chez plus de 70 % des patients, de même que des effets neurocognitifs [259].

d- Inhibiteurs ROS-1:

Ce sont des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le récepteur ROS1.

Dans une étude observationnelle menée auprès de 53 patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif, dont plus de 80 % avaient reçu au moins un schéma de chimiothérapie antérieur, le taux de réponse objective sous crizotinib (ORR) était de 72 % (6 réponses complètes et 32 réponses partielles). La durée médiane de la réponse était de 25 mois, et la SSP et la survie globale (SG) médianes étaient de 19,3 et 51 mois, respectivement [260].

Dans une analyse groupée de trois essais de phase I ou II portant sur 161 patients atteints d'un CPNPC à fusion ROS1, avec ou sans métastases du SNC, le taux de réponse objective sous entrectinib était de 67 %, la SSP médiane était de 15,7 mois et le taux de SG à 12 mois était de 81%. Les réponses semblaient durables, avec une durée médiane de réponse de 15,7 mois. Soixante-trois pour cent des patients avaient reçu au préalable ≥ 1 lignes de traitement systémique [261].

e - Inhibiteurs de MET :

L'amplification de MET est un autre mécanisme de résistance aux EGFR-TKi. La progression est dans ce cas souvent locale et plus lente. Il persiste une certaine efficacité des EGFR-TKi. Capmatinib et Crizotinib sont deux TKI des récepteurs MET ayant montré une activité aussi bien dans les CPNPC mutés au niveau de l'exon 14 que dans les MET amplifiés tandis que le Tepotinib agit dans les MET mutés [275,276].

f - Inhibiteurs du RET :

Selpercatinib et Pralsetinib sont deux potentiels TKI ciblant le récepteur RET, les 2 molécules ayant

démontré des résultats satisfaisants en matière de taux de réponse [277,278].

g - Inhibiteurs du BRAF :

Dans une étude de phase II portant sur 57 patients atteints d'un CBNPC avancé, BRAF V600E mutés, préalablement traités, l'association dabrafenib et trametinib était associée à un taux de réponse de 68 % chez 52 patients évaluable, et le taux de contrôle de la maladie était de 81 %. La SSP médiane était de 10,2 mois [262].

h – Autres TKI :

Pour les patients atteints d'un CPNPC avancé, (NTRK) positif, larotrectinib ou entrectinib sont des options de première ligne appropriées [279,280].

Pour les patients atteints d'un CPNPC avancé avec une mutation G12C du KRAS qui ont progressé sous une ligne antérieure, sotorasib est une option thérapeutique [281].

Pour les patients atteints de CPNPC présentant des mutations de l'HER2, en progression sous traitement, fam-trastuzumab-deruxtecan et l'ado-trastuzumab-emtansine sont des alternatives acceptables.

i- Autres molécules :

• Ramucirumab

Le ramucirumab, un anticorps monoclonal recombinant ciblant le récepteur VEGFR₂, a été testé en association au docetaxel versus docetaxel seul dans une phase III après échec de doublet à base de sels de platine. La survie globale dans le bras ramucirumab était plus prolongée (10.5 vs. 9.1 mois, HR 0.86, IC 95% 0.75-0.98; p = 0.023). L'amélioration de la survie sans progression (4.5 vs. 3.0 mois HR 0.76, 95% IC 0.68-0.86; p < 0.0001) et du taux de réponse globale (22.9% vs. 13.6%, p < 0.001) ont été également atteints [112].

4.3 L'immunothérapie

a- Rappel: les immune checkpoints (fig 4)

Pour se développer en toute impunité, les cellules tumorales apprennent à verrouiller certains points de contrôle immunitaire.

Programmed cell death 1 (aussi désignée PDC1, PD1 ou PD-1) est une protéine de surface

cellulaire encodée par le gène PDCD1 et exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés. Son gène est le PDC1 situé sur le chromosome 2 humain. PDCD1 est aussi désignée sous le terme CD279.

Les ligands de la protéine PD1 désignés PD-L1 (Programmed death-ligand 1) et PD-L2 (Programmed cell death 1 ligand 2) sont exprimés par les cellules tumorales.

La liaison du récepteur (exprimé par les lymphocytes) et de son ligand (exprimé par les cellules tumorales) bloque le système immunitaire du patient qui ne « reconnaît pas sa tumeur ».

Un certain nombre d'anticorps monoclonaux sont développés pour stimuler la reconnaissance des cellules tumorales en se fixant et bloquant le récepteur PD-1.

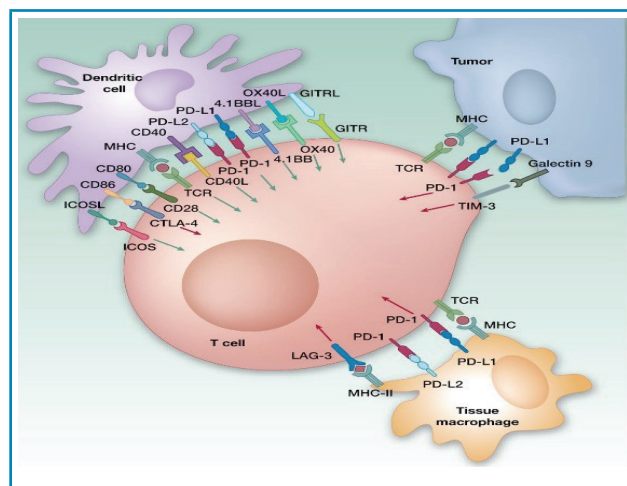


Figure 6 : Le mécanisme de reconnaissance PD-1/PD-L1

b- les anti PD-1

• Nivolumab

Il s'agit d'un anticorps IgG4 humain qui interrompt la cascade de signalisation PD-1 et restaure ainsi la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire.

- Patients non préalablement traités

Cf chapitre association avec Ipilimumab

- Patients préalablement traités

Les résultats prometteurs des études phases I et II ont conduit à deux grandes études phases III du Nivolumab Vs docetaxel en 2ème ligne chez les

patients ayant un CBNPC progressant sous sels de platine : Checkmate 017 dans les carcinomes épidermoïdes et Checkmate 057 chez les patients ayant des CBNPC non épidermoïdes . Dans une analyse combinée de ces deux essais, avec un suivi médian de 70 mois, les taux de SG regroupés sur cinq ans étaient de 13,4 contre 2,6 % pour ceux assignés au nivolumab par rapport au docétaxel, respectivement, et la survie sans progression sur cinq ans (PFS) étaient de 8 contre 0 % [262].

- En néo-adjuvant

En néo-adjuvant, dans les résultats préliminaires de Checkmate 816, parmi plus de 350 patients atteints d'un CBNPC résécable de stade IB à IIIA et sans drive oncogénique, l'ajout de nivolumab au doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de platine a amélioré les taux de réponse pathologique complète (24,0 contre 2,2 %) sans augmenter les événements indésirables de grade ≥ 3 (34 % contre 37 %) [282]. Les survies médianes sans événement avec et sans nivolumab étaient de 32 contre 21 mois ([HR] 0,63, IC à 95 % 0,43-0,91). Une analyse intermédiaire prédéfinie pour la SG a donné un HR de 0,57 (IC à 95 % 0,30-1,07) ; bien que cela n'ait pas franchi le seuil de signification statistique.

• Pembrolizumab

Il s'agit d'un anticorps IgG4 humain qui bloque de manière directe la liaison entre le récepteur PD-1 et ses ligands (PD-L1, PD-L2). Ce blocage rétablit la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T activés

- Patients non préalablement traités

En monothérapie, l'utilisation du pembrolizumab chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % est soutenue par l'essai de phase III KEYNOTE-024, dans lequel 305 patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC avancé présentant au moins 50 % d'expression du PD-L1 au niveau des cellules tumorales ont été assignés au hasard au pembrolizumab (200 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines) par rapport à une double chimiothérapie standard à base de platine [263]. Lors d'un suivi médian de 11,2 mois, la SSP, le critère d'évaluation principal, a été prolongée avec le pembrolizumab par rapport au doublet platine

(SSP médiane, 10,3 contre 6 mois ; HR 0,50, IC à 95 % 0,37-0,68) et ont été améliorés (45 contre 28 %). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab et a été de 6,3 mois dans le groupe chimiothérapie. Les effets indésirables graves ($\geq$ grade 3) liés au traitement étaient moins nombreux chez les patients recevant du pembrolizumab (27 contre 53 %). Une pneumonie de tout grade a été signalée chez 5,8 % des patients traités par pembrolizumab, avec une pneumonie sévère chez 2,6 %. Les résultats à cinq ans de suivi montrent une amélioration de la SG médiane avec le pembrolizumab (26,3 contre 13,4 mois avec la chimiothérapie ; HR 0,62, IC 95 % 0,48-0,81) [263].

Le Pembrolizumab a démontré également une activité très intéressante, en première ligne, en association avec la chimiothérapie.

Dans l'essai de phase III KEYNOTE-189, 616 patients atteints d'un CBNPC avancé non épidermoïde PD-L1 non sélectionné ont été randomisés selon un ratio de 2 : 1 pour recevoir une chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine avec pemetrexed) avec ou sans pembrolizumab [264]. Ceux qui recevaient une chimiothérapie seule pourraient recevoir du pembrolizumab lors de la progression. A un suivi médian de 31 mois, le taux de SG à deux ans chez les personnes recevant une chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab était de 46 contre 27 % [5]. La médiane de survie sans progression (SSP), l'autre critère d'évaluation principal, a également été améliorée avec l'ajout de pembrolizumab (8,8 contre 4,9 mois ; HR 0,52, IC à 95 % 0,43-0,64). Le HR pour la SSP était inférieur à 1,0 dans tous les sous-groupes d'expression de PD-L1. Parmi tous les patients de l'essai, le taux de réponse objective (ORR) a été amélioré avec l'ajout de pembrolizumab (48 contre 19 %). Des événements indésirables graves ($\geq$ grade 3) sont survenus chez 67 % des patients du groupe pembrolizumab-Chimiothérapie et chez 66 % de ceux du groupe placebo- Chimiothérapie, avec une amélioration de la qualité de vie rapportée par les patients [264].

Dans la phase III KEYNOTE-407, 559 patients atteints d'un CBNPC épidermoïde avancé non sélectionné, naïf de traitement, ont été

randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir une chimiothérapie (carboplatine avec paclitaxel ou nabpaclitaxel) avec pembrolizumab ou placebo. À un suivi médian de 7,8 mois, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie a amélioré les critères d'évaluation co-primaires : la SG (15,9 contre 11,3 mois ; HR 0,64, IC à 95 % 0,49-0,85) et de la SSP (6,4 contre 4,8 mois ; HR 0,56, IC à 95 % 0,45-0,70). Dans l'ensemble du groupe, le taux de réponse était de 58 % (IC à 95 % 51,9-63,8) dans le groupe combiné pembrolizumab et de 38 % (IC 95 % 32,7-44,4) dans le groupe combiné placebo [274].

- Patients préalablement traités

L'étude de phase II/III KEYNOTE-010 a inclus 1 034 patients atteints d'un CPNPC avancé préalablement traités et présentant au moins 1 % d'expression des cellules tumorales PD-L1. Les patients ont été randomisés entre pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, ou docétaxel. À environ 3,5 ans, la SG regroupée parmi les personnes ayant une tumeur PD-L1 ≥ 1 % pour les deux groupes de pembrolizumab était de 11,8 mois contre 8,4 mois avec la chimiothérapie (HR 0,69) [265]. Les différences étaient plus prononcées parmi ceux avec PD-L1 $> 50\%$, chez qui la SG médiane était de 16,9 contre 8,2 mois pour les groupes pembrolizumab versus chimiothérapie, respectivement.

c- Les anti PD-L1

• Durvalumab

Dans l'essai PACIFIC, Durvalumab a été comparé par rapport au placebo dans une étude de plus de 700 patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable et sans progression après au moins deux cycles de chimio-radiothérapie à base de platine. Durvalumab a été utilisé toutes les deux semaines pour une durée totale de 12 mois. Après un suivi médian de 25 mois, le Durvalumab a augmenté la SSP médiane (17,2 contre 5,6 mois ; HR 0,51, IC à 95 % 0,41-0,63) et la SG (HR 0,68, IC à 95 % 0,54-0,86) [65]. Des rapports ultérieurs ont révélé des taux de survie à cinq ans de 43 % contre 33 % et une SG médiane de 48 mois contre 29 mois, avec et sans durvalumab, respectivement. Le bénéfice du Durvalumab était plus intéressant chez les patients présentant une

expression de PD-L1 < 1 % [67]. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 31 % des patients qui ont reçu du durvalumab et 26 % de ceux qui ont reçu un placebo, l'événement indésirable grave le plus courant étant la pneumonie. La qualité de vie rapportée par les patients était comparable entre les deux groupes [266].

• Atezolizumab

- Patients non préalablement traités

En monothérapie, IMpower 110 [268], a recruté 572 patients naïfs de traitement atteints d'un NSCLC de stade IV exprimant PD-L1 (PD-L1 exprimé sur ≥ 1 % des cellules tumorales [TC] ou des cellules immunitaires infiltrant la tumeur [IC]). Parmi le sous-ensemble de 205 patients avec un PD-L1 élevé (TC ≥ 50 % ou IC ≥ 10 %), l'atezolizumab a démontré une amélioration de la SG par rapport à la chimiothérapie à base de platine (20 mois contre 13 mois ; HR 0,59, IC à 95 % 0,40-0,89). La SSP médiane était de 8,1 mois avec l'atezolizumab, contre 5 mois avec la chimiothérapie (HR 0,63, IC à 95 % 0,45-0,88) ; l'ORR était de 38 contre 29 %, respectivement. Des événements indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez environ 30 % des patients sous atezolizumab et 53 % sous chimiothérapie, les plus fréquents dans le groupe atezolizumab comprenant la pneumonie (2,4 %) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (1,7 %)

L'atezolizumab a été testé également en association avec la chimiothérapie. Dans l'essai IMpower 150, 1 202 patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde avancé non sélectionné PD-L1 ont été randomisés entre une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) associée à l'atezolizumab (ACP), à l'atezolizumab plus bevacizumab (ABCP) ou au bevacizumab (BCP) [268]. Parmi 692 patients EGFR/ALK non mutés, ceux recevant l'ABCP ont présenté par rapport à ceux recevant le BCP une amélioration de la SSP (8,3 mois contre 6,8 mois ; HR 0,62, IC à 95 % 0,52-0,74) et de la SG (19,2 contre 14,7 mois ; HR 0,78, IC à 95 % 0,64-0,96). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement les plus fréquents étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile et l'hypertension. Des améliorations avec l'ABCP par rapport au BCP ont également été observées chez

les 14 % des patients inclus qui avaient une mutation de l'EGFR ou de l'ALK et qui étaient en progression sous thérapie ciblée.

D'autres essais ont également montré des avantages avec l'ajout d'atezolizumab à la chimiothérapie, notamment à l'association carboplatine plus nabpaclitaxel qui a amélioré à la fois la SSP et la SG dans l'étude IMpower 130, [269].

- Patients prétraités par une chimiothérapie :

Dans l'essai OAK de phase III portant sur 1 225 patients atteints d'un CPNPC avancé non sélectionné, prétraité, l'atezolizumab par rapport au docétaxel a amélioré la SG (13,8 contre 9,6 mois; risque relatif [HR] 0,73, IC à 95 % 0,62-0,87) et la durée de la réponse (16,3 contre 6,2 mois), mais pas PFS (2,8 contre 4 mois) ou ORR (14 contre 13 pour cent) [44,45]. Chez les 55 % de patients ayant des tumeurs avec au moins 1 % de coloration PD-L1, l'atezolizumab a amélioré la survie par rapport au docétaxel (OS médiane, 15,7 contre 10,3 mois ; HR 0,74, IC à 95 % 0,58-0,93), avec des améliorations plus importantes observées chez ceux avec des tumeurs à PD-L1 élevé (20,5 contre 8,9 mois ; HR 0,41, IC à 95 % 0,27-0,64). Les toxicités de grade ≥ 3 étaient moins fréquentes avec l'atezolizumab qu'avec le docétaxel (15 contre 43 %), avec une pneumopathie de tout grade survenant chez 1 % des patients recevant l'atezolizumab et une pneumopathie sévère (grade 3 à 4) chez 0,7 %.

La SG a été prolongée avec l'atezolizumab par rapport au docétaxel, quelle que soit l'histologie du CBNPC (SG médiane, 15,6 contre 11,2 mois dans le CPNPC non épidermoïde ; HR 0,73, IC à 95 % 0,60-0,89 ; SG médiane, 8,9 contre 7,1 mois dans le CPNPC épidermoïde ; HR 0,73, IC à 95 % 0,54-0,98).

- En adjuvant :

Dans l'essai IMpower010, parmi 882 patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA qui avaient subi une chirurgie et jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, ceux randomisés dans le bras 16 cycles d'atezolizumab ont eu une amélioration de la SSM par rapport aux meilleurs soins de support (à un suivi médian de 33 mois, la SSM médiane était de 42 mois contre 35 mois ; HR 0,79, IC 95 % 0,64-0,96). Une plus grande

amplitude de bénéfice a été observée chez les 476 patients avec PD-L1 ≥ 1 %. Les résultats de la SG ne sont pas matures. L'analyse de sous-groupes n'a pas montré d'avantages clairs chez les patients non tabagiques, ceux qui ont des drivers oncogéniques et chez ceux qui ont une expression tumorale de PD-L1 dans < 50 % des cellules.

• Cemiplimab

Le cemiplimab, a également amélioré la SG et la SSP par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC avancé avec PD-L1 ≥ 50 % sans aberration génétique EGFR, ROS1 ou ALK (SG médiane non atteinte pour Cemiplimab contre 14,2 mois pour la chimiothérapie ; HR 0,57, 95 % IC 0,42-0,77 et SSP 8,2 versus 5,7 mois respectivement ; HR 0,54, IC 95 % 0,43-0,68) [270].

c- Les associations IO-IO

L'association Nivolumab plus ipilimumab a démontré une survie supérieure à la chimiothérapie dans l'essai CheckMate-227, quelle que soit l'expression de PD-L1 [271]. La durée médiane de survie globale (SG) était de 17,1 mois avec nivolumab plus ipilimumab contre 13,9 mois avec la chimiothérapie (HR 0,73 ; 95 % IC 0,64-0,84) [26]. La prévalence des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement dans la population globale était de 33 % avec le nivolumab plus ipilimumab et de 36 % avec la chimiothérapie. Les événements indésirables immunologiques les plus fréquents, tous grades confondus, chez les personnes recevant nivolumab plus ipilimumab étaient les réactions cutanées (34 %) et les événements endocriniens (24 %).

Le nivolumab en association avec l'ipilimumab et la doublet de chimiothérapie à base de platine a été évalué dans l'essai CheckMate-gLA, dans lequel 719 patients ont été randomisés pour recevoir soit deux cycles de doublet de chimiothérapie à base de platine plus nivolumab et ipilimumab (jusqu'à progression), soit quatre cycles de doublet de platine chimiothérapie sans immunothérapie [273]. Les patients recevant nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ont présenté une amélioration de la SG médiane (15,6 contre 10,9 mois ; HR 0,66, IC à 95 % 0,55-0,80), de la SSP (6,7 contre 5,0 mois ; HR 0,68, IC à 95 % 0,57-0,86) et du taux de réponse global (38

contre 25 pour cent), par rapport à ceux recevant une chimiothérapie seule.

4.4 Traitement de maintenance

La stratégie de maintenance consiste en la poursuite d'un traitement adapté, peu toxique, dès la fin de la chimiothérapie de première ligne, supprimant ainsi l'intervalle libre de traitement, ceci dans le but de maintenir le bénéfice thérapeutique obtenu et d'éviter une progression rapide de la maladie pouvant être incompatible avec l'administration d'un traitement ultérieur. Les nombreux essais de phase III évaluant la stratégie de maintenance ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses. Une méta-analyse conduite sur un effectif de 4 286 patients montre un bénéfice significatif de survie, avec un HR à 0,86 (IC95 : 0,80-0,92) [274]. Ces études faisant intervenir des traitements de maintenance différents. La maintenance de « continuation » ou maintenance « vraie », consiste à poursuivre l'une des composantes du traitement d'induction initial (cytotoxique en monothérapie ou thérapeutique ciblée), et la maintenance Switch qui est fondée sur l'introduction immédiate d'un nouveau traitement anticancéreux, cytotoxique ou thérapeutique ciblée, dès la fin de la chimiothérapie d'induction.

a- Maintenance « continuation »

a-1 par un agent cytotoxique

Le rôle de la maintenance « continuation » par la gemcitabine a été exploré dans deux essais randomisés [127-129]. La maintenance « continuation » par la gemcitabine a été associée à un allongement significatif du TTP, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significatif de la survie globale.

Le rôle du pemetrexed dans la maintenance « continuation » chez des patients présentant un CBNPC avancé et non épidermoïde après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par cisplatine-pemetrexed a été étudié dans deux grands essais [131]. Les résultats de l'essai le plus large concluent que le pemetrexed en monothérapie prolonge de manière significative à la fois la SSP (4,3 contre 2,6 mois ; HR 0,50, IC à 95 % 0,42-0,61) et la survie globale (13,4 contre 10,6 mois ; HR 0,79, IC à 95 % 0,65-0,95) après la chimiothérapie initiale [273].

• a-2 par une thérapeutique ciblée

• Le bevacizumab

La preuve de l'efficacité du bevacizumab en association avec une 1^{ère} ligne de bi- chimiothérapie à base d'un doublet de platines chez des patients présentant un CBNPC avancé et non épidermoïde, provient de deux grandes études randomisées de phase III [134,135].

Basée sur l'idée que le retrait de l'anti-VEGF peut être associé à une poursuite évolutive rapide, le bevacizumab a été poursuivi en tant que monothérapie jusqu'à progression ou toxicité inacceptable chez les patients ayant terminé les six cycles de chimiothérapie prévus sans progression de la maladie [136]. Toutefois, on ne dispose pas de données randomisées permettant d'élucider réellement le rôle du bevacizumab dans la maintenance « continuation » chez les patients atteints de CBNPC avancé et non épidermoïde.

b- Maintenance « Switch »

b.1 par un agent cytotoxique

• Le docétaxel :

L'efficacité de la Maintenance « Switch » par du docétaxel a été testée dans un essai randomisé incluant 309 patients présentant un CBNPC avancé répondeurs ou stables après 4 cycles de carboplatine+ gemcitabine [139]. La SSP était significativement augmentée avec le docétaxel par rapport à l'observation (médiane, 5,7 contre 2,7 mois). Le traitement par le docétaxel a été associé à une tendance à l'amélioration de la survie prolongée, (médiane, 12,3 contre 9,7 mois avec la chimiothérapie retardée ; p = 0,09).

• Le pemetrexed :

L'efficacité de la Maintenance « Switch » par du pemetrexed a été testée dans un essai randomisé incluant 663 patients atteints de CBNPC avancé, sans progression après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine [140]. Dans la population globale de l'étude, le pemetrexed a été significativement supérieur au placebo en termes de PFS et OS et généralement bien toléré.

b.2- par une thérapeutique ciblée :

• L'erlotinib :

Plusieurs essais randomisés, à ce jour, ont testé le rôle de l'erlotinib en maintenance « Switch » pour des patients ayant terminé leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour un CBNPC avancé [129, 143, 144]. Une étude randomisée de phase III (SATURN) [142] a comparé l'erlotinib par rapport au placebo comme traitement de maintenance chez des patients présentant un CBNPC avancé non progressifs, après 4 cycles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platines. L'objectif primaire était la SSP dans la population globale de l'étude. L'étude SATURN a atteint son objectif principal, montrant un avantage statistiquement significatif en SSP chez les patients recevant l'erlotinib (médiane PFS 12.3 vs. 11.1 semaines, HR 0.71, 95%CI 0.62–0.82, $p < 0.0001$). Les patients recevant l'erlotinib ont une survie globale significativement plus longue que ceux ayant reçu un placebo (médiane SG 12.0 vs. 11.0 mois, HR 0.81, 95%CI 0.70–0.95, $p = 0.009$). Ce bénéfice en SG associé à l'erlotinib était significativement plus élevé chez les patients présentant une maladie stable après la fin de la chimiothérapie de première ligne (médiane OS 11.9 vs. 9.6 mois, HR 0.72, 95%CI 0.59–0.89, $p = 0.002$) comparativement aux patients répondeurs (médiane OS 12.5 vs. 12.0 mois, HR 0.94, 95%CI 0.74–1.20, $p = 0.62$) [145].

• Le gefitinib :

Dans l'essai INFORM, 296 patients chinois, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine, ont été randomisés pour recevoir le gefitinib en maintenance « Switch » versus contrôle jusqu'à la progression de la maladie [149]. Le gefitinib a été associé à une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression qui était le critère principal de l'étude. Fait intéressant, une analyse de sous-groupe menée dans une petite cohorte de 79 patients ayant un statut mutationnel EGFR connu a montré que le bénéfice du gefitinib a été limitée aux patients avec mutation de l'EGFR (médiane SSP 15.6 vs. 2.8 mois, HR 0.17, 95%CI 0.07–0.42), sans aucun bénéfice dans les cas avec EGFR non muté (médiane SSP 2.7 vs. 1.5 mois, HR 0.86, 95%CI 0.48–1.51).

b.3- par l'immunothérapie :

Le progrès de cette approche dans CBNPC a conduit à de multiples études pour les différents usages y compris le domaine de continuation maintenance lorsque celle-ci a été utilisée en association avec la chimiothérapie de première ligne.

B – Indications : recommandations du NCCN2022 et de l'ESMO2021 :

L'attitude thérapeutique sera discutée en RCP. Le statut ganglionnaire médiastinal doit être préalablement évalué par : médiastinoscopie, médiastinotomie, échographie endo-bronchique/oesophagienne ou une biopsie ganglionnaire.

1- Stades IA

Les tumeurs périphériques T1a,b,c No doivent bénéficier d'une exérèse anatomique avec curage ganglionnaire systématique (ganglions interlobaires et scissuraux, hilaires), si malade opérable. Si R1 ou R2, discuter une re-résection (préférable) ou une radiothérapie adjuvante (catégorie 2B).

En cas de malade inopérable, une radiothérapie définitive, de préférence stéréotaxique (SABR) reste une alternative.

Si pN+ médiastinal : cf indications pour les stades III.

2- Stade IB – IIA - IIB

Après une chirurgie Ro, 2 options se discutent : une surveillance ou un traitement médical adjuvant (4 cycles de chimiothérapie comprenant un doublet de platine et une drogue de 3^{ème} génération. Vinorelbine, pemetrexed, gemcitabine ou osimertinib si mutation de l'EGFR) si maladie à haut risque (tumeur peu différenciée, embols vasculaires, Wedge résection, taille > 4 cm, envahissement de la plèvre viscérale, et statut ganglionnaire inconnu Nx).

Si résection R1 ou R2, discuter une reprise chirurgicale (préférée) plus ou moins suivie d'une chimiothérapie, une radiothérapie adjuvante ou une radio-chimiothérapie séquentielle ou concomitante (R2 pour les stades IIB).

Si malade non opérable : une radiothérapie définitive de préférence une SABR est indiquée si

cNo, une chimiothérapie adjuvante est à discuter si maladie à haut risque.

Si N1 : radio-chimiothérapie concomitante exclusive suivie de durvalumab en maintenance en l'absence de progression après RCC, pendant 12 mois (catégorie IIA).

3- Stades IIIA No-1

- Tumeurs résécables:

- chirurgie suivie d'un traitement médical adjuvant.
- Si R1/R2 : re-réséction plus chimiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle.
- En cas de pN2 : traitement médical adjuvant.

- Tumeur non résécable, ou jugée initialement non résécable (parce qu'on va proposer la chirurgie après éventuelle RCC par la suite) :

Option 1 : Chirurgie suivie d'un traitement médical adjuvant. Si R1/R2 : re-réséction plus chimiothérapie, ou radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle.

Option 2 : RCC néoadjuvante (tumeur de Pancoast) ou chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie chez les patients répondeurs.

Option 3 : RCC exclusive suivie de Durvalumab en maintenance pendant 12 mois en l'absence de progression.

4- Stades IIIA N2 – IIIB

L'attitude thérapeutique sera discutée en RCP. Le traitement repose sur une radio-chimiothérapie concomitante définitive suivie du durvalumab en maintenance. Une chimiothérapie d'induction plus ou moins une radiothérapie, suivie d'une éventuelle chirurgie en l'absence de progression et une radiothérapie adjuvante. En cas de progression locale, un traitement médical systémique doit être de mise si tumeur non irradiable.

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés avec la radiothérapie :

Paclitaxel 45-50mg/m²/semaine et carboplatine AUC₂

Cisplatine 50mg/m² J1 ; J8 ; J29 ; J36 et etoposide 50mg/m² J1-J5 ; J29-J33.

Cisplatine 80 mg/m² (J1-J22) + vinorelbine 15 mg/m² (J1-J8-J22-J29).

Cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² (toutes les 3 semaines) pour le type non épidermoïde.

Les doses de radiothérapie comprennent 60 à 70 Gy par fraction de 2 Gy.

6 - Stades IV :

Les indications des stades palliatifs suivent actuellement des facteurs décisionnels bien précis, il s'agit du type histologique, des biomarqueurs moléculaires, du PS et des comorbidités.

a- Présence de driver oncogénique :

- EGFR muté :

» 1^{ère} ligne : l'option préférée est l'osimertinib (catégorie 1). Les autres options préférées sont: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, dacomitinib: (catégorie 1) ; Erlotinib + Bevacizumab (II,B), Erlotinib + Ramucirumab ou Carboplatine + Pemetrexed + Gefitinib (I,B).

» 2^{ème} ligne :

- Progression sous Osimertinib : traitement médical systémique.

- Progression sous les autres anti-EGFR : rechercher la mutation T790M :

- Mutation T790M+ : Le standard est l'Osimertinib.

- Mutation T790M- : traitement médical systémique à base de sels de platines. L'association carboplatine – paclitaxel – atezolizumab – bevacizumab peut être une option (III,A).

- Réarrangement ALK +:

» 1^{ère} ligne : Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib ou Lorlatinib (catégorie 1) sont les standards thérapeutiques dans cette indication.

» 2^{ème} ligne : TKI anti-ALK d'autre génération si disponible :

- Progression sous Crizotinib : Ceritinib, Alectinib (I,A), Brigatinib, Lorlatinib (III,A).

- Progression sous TKI anti-ALK de 2ème génération : Lorlatinib ou traitement médical systémique.

• Réarrangement ROS1 + :

» 1^{ère} ligne : Crizotinib, Entrectinib, Ceritinib.

» 2^{ème} ligne : Lorlatinib si progression sous les traitements sus-cités, ou traitement médical systémique.

• Mutation BRAF V600E + :

» 1^{ère} ligne : Dabrafenib + Trametinib (préféré), Vemurafenib, Dabrafenib ou un traitement médical systémique.

» 2^{ème} ligne : traitement médical systémique.

• Mutation exon 14 MET+ :

» 1^{ère} ligne : Capmatinib, Tepotinib : (préférés), Crizotinib ou traitement médical systémique.

» 2^{ème} ligne : Traitement médical systémique.

• Réarrangement RET + :

» 1^{ère} ligne : selpercatinib, Pralsetinib : (préférés), Cabozantinib ou traitement médical systémique.

» 2^{ème} ligne : traitement médical systémique.

• Fusion NTRK1/2/3 + :

» 1^{ère} ligne : entrectinib ou larotrectinib ou traitement médical systémique.

» 2^{ème} ligne : progression sous anti- NTRK : traitement médical systémique. Si anti-NTRK non reçus en 1ère ligne, considérer leur utilisation après progression sous traitement systémique.

• Mutation K-ras + :

» 1^{ère} ligne : traitement médical systémique.

» 2^{ème} ligne : Sotorasib

b- Absence de driver oncogénique :

En 1^{ère} ligne : si PSo-2 en l'absence de contre indication à l'immunothérapie :

• **PDL ≥ 50% :**

Le traitement standard est l'immunothérapie

seule ou en association à la chimiothérapie.

Les options suivantes ont le même niveau d'évidence selon le NCCN :

- Carcinome non épidermoïde :

» Pembrolizumab.

» Atezolizumab.

» Cemiplimab.

» Platine + Pemetrexed + Pembrolizumab.

» Carboplatine + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab.

» Carboplatine + nab-paclitaxel + Atezolizumab.

» Platine + Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed.

» Nivolumab + Ipilimumab.

Suivies d'une maintenance continue par :

» Pembrolizumab.

» Pembrolizumab + Pemetrexed.

» Atezolizumab + Bevacizumab.

» Atezolizumab.

» Nivolumab + Ipilimumab.

» Cemiplimab.

- Carcinome épidermoïde :

» Pembrolizumab.

» Carboplatine + (Paclitaxel ou nab-paclitaxel) + Pembrolizumab.

» Atezolizumab.

» Cemiplimab.

» Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatine + Paclitaxel.

» Nivolumab + Ipilimumab.

Suivies d'une maintenance continue par :

» Pembrolizumab.

» Atezolizumab.

» Nivolumab + Ipilimumab.

» Cemiplimab.

- PDL1 $\geq$ 1-49% :

PS 0-2 :

- Carcinome non épidermoïde :

- » Platine + Pemetrexed + Pembrolizumab.
- » Carboplatine + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab.
- » Carboplatine + nab-paclitaxel + Atezolizumab.
- » Platine + Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed.
- » Nivolumab + Ipilimumab.
- » Pembrolizumab (catégorie 2B).

Suivies d'une maintenance continue.

- Carcinome épidermoïde :

- » Carboplatine + (Paclitaxel ou nab-paclitaxel) + Pembrolizumab.
- » Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatine + Paclitaxel.
- » Nivolumab + Ipilimumab.
- » Pembrolizumab (catégorie 2B).

Suivies d'une maintenance continue.

PS 3 -4 : soins palliatifs.

- PDL1 < 1% :

PS 0 – 1 : traitement médical systémique avec maintenance continue:

- Carcinome non épidermoïde :

- » Carboplatine/Cisplatine + Pemetrexed + Pembrolizumab.
- » Carboplatine + nab-paclitaxel + atezolizumab.
- » Nivolumab + Ipilimumab.
- » Carboplatine / cisplatine + pemetrexed + nivolumab + Ipilimumab.
- » Si contre indication à l'immunothérapie : Doublet à base de platine +/- bevacizumab, gemcitabine + docétaxel, gemcitabine + navelbine.

- Carcinome épidermoïde :

- »» Carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel + pembrolizumab
- »» Nivolumab + Ipilimumab.

»» Nivolumab + Ipilimumab + paclitaxel + carboplatine.

»» si contre-indication à l'immunothérapie : doublet à base de platine.

PS 2 :

- Carcinome non épidermoïde :

- » Carboplatine en association à : Pemetrexed, nab-paclitaxel, docétaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel.
- » En option : nab-paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed, gemcitabine + docétaxel, gemcitabine + navelbine.

- Carcinome épidermoïde :

- » Carboplatine en association à : nab-paclitaxel, gemcitabine, paclitaxel. Docétaxel, etoposide.
- » En option : nab-paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, gemcitabine + docétaxel, gemcitabine + navelbine.

PS 3 -4 : soins palliatifs.

En 2^{ème} ligne :

- PS 0 - 2

»» Immunothérapie non reçue en 1^{ère} ligne : Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab.

»» Autres options indépendamment de l'utilisation ou non de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne : Docétaxel, Gemcitabine, Ramucirumab/Docétaxel, pemetrexed (type non épidermoïde).

- PS 3 – 4

»» Soins palliatifs.

Conclusion

La survie globale du cancer bronchique est en nette amélioration progressive grâce au progrès diagnostique et thérapeutique, essentiellement dans cette ère de traitement personnalisé et d'avènement de l'immunothérapie. Cependant, les efforts doivent être focalisés sur la suppression des facteurs de risques majeurs et notamment le tabac.

Références

- 1 - Ferlay J. et al. «Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.» International Journal of Cancer 136.5 (2015): E359-E386.
- 2 - Ferlay J. et al. «Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.» European journal of cancer 49.6 (2013): 1374-1403.
- 3 - Alberg A.J., Jean G. F. et al. «Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.» CHEST Journal 132.3_suppl (2007): 29S-55S.
- 4 - Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 561-565.
- 5 - Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. Am Rev Respir Dis 1984; 130 : 549-554.
- 6 - Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan Kettering study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 555-560.
- 7 - KubikA, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986; 57: 2427-2437.
- 8 - Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 2002; 222: 773-81.
- 9 - Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354:99- 105.
- 10 - Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. Cancer 2001;92:153-9.
- 11 - IASLC Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. Vol 6, number 2, February 2011.
- 12 - Travis, William D., et al. «The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification.» Journal of Thoracic Oncology 10.9 (2015): 1243-1260.
- 13 - Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.» CHEST Journal 143.5_suppl (2013): e93S-e120S. e211S-e250S.
- 14 - Gallamini, Andrea, Colette Zwarthoed, and Anna Borra. «Positron emission tomography (PET) in oncology.» Cancers 6.4 (2014): 1821-1889.
- 15 - Lardinois D et al. «Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer.» Journal of clinical oncology 23.28 (2005): 6846-6853.
- 16 - Okada, Morihito, et al. «Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection.» The Annals of thoracic surgery 77.6 (2004): 1926-1930.
- 17 - International Association for the Study of Lung Cancer, 2015 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer
- 18 - Travis WD et al. abstr. PLEN 02.01. WCLC 2015 19 - Thomas P. et al. «Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon : Recommandations de la SFCTCV: pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer du poumon.» Revue des Maladies Respiratoires 25.8 (2008): 1031-1036.
- 20 - De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2014 ;45:787-798
- 22 - Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for

- Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56–62.
- 23- Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017
 - 24- Hennequin, C., Bleichner, O., Trédaniel, J., & Maylin, C. (2003). Curiethérapie endobronchique : technique et indications. *Cancer/Radiothérapie*, 7(1), 33–41
 - 25- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17–41.
 - 26- Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874–81.
 - 27- Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D et al. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503). *Ann Oncol* 2020;31 (suppl4).
 - 28- Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2727–34. doi:10.1200/JCO.2015.61.1517.
 - 29- AURA – Référentiels en oncologie thoracique 2020. <http://referentiels-aristot.com/> (accessed November 24, 2020). Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 239–44.
 - 30- Borst GR, Sonke J-J, Betgen A, Remeijer P, van Herk M, Lebesque J V. Kilo-voltage cone-beam computed tomography setup measurements for lung cancer patients; first clinical results and comparison with electronic portal-imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007
 - 31- Tachibana H, Kitamura N, Ito Y, Kawai D, Nakajima M, Tsuda A, et al. Management of the baseline shift using a new and simple method for respiratory-gated radiation therapy: detectability and effectiveness of a flexible monitoring system. *Med Phys* 2011;38:3971–80.
 - 32- Furuse K, Fukuoka KM, Kawahara M, et al. A phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–9.
 - 33- W. J. Curran, C. B. Scott, C. J. Langer, et al. Longterm benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2499)
 - 34- Machtay M, Bae K, Movsas B, et al (2012) Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcome for locally advanced non-small cell carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:425–34
 - 35- Morris ZS, Harari PM (2014) interaction of radiation therapy with molecular targeted agents. *J.Clin Oncol* 32:2886–93
 - 36- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2006) radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl J Med* 354:567–78.
 - 37- Nieder C, Pawinski A, Dalhang A, et al (2012) A review of clinical trials of cetuximab combined with radiotherapy for non small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 7:3



- 38- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al (2015) standard dose versus high dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatine plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non small cell lung cancer (RTOH 0617): a randomised two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187-99
- 39- Komaki R, Allen PK, Wei X, et al (2015) Adding erlotinib to chemoradiation improves overall survival but not progression free survival in stage III non-small cell lung cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 92:317-24
- 40- Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K (2015) Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 10:1685-93
- Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E. Gaspar, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *J clin Oncol*; 26: 2450-6.
- 41- G. Blumenschein, J. Moughan, W. Curran, et al. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with stage III A/B non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim report of the RTOG 0324 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 [Abstract No: 7531].
- 42- Michel M van den Heuvel, Andrew D. Vincent, et al. A randomized, multicenter phase II study investigating additional weekly cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Reporting on the efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; [Abstract No: 7019].
- 43- M. A. Socinski, T. E. Stinchcombe, J. S. Halle et al. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (Ind) and concurrent (Conc) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; [Abstract No: 7528].
- 44- Antoinette J. Wozniak, James Moon, Charles R. Thomas, et al. SWOG S0533: A pilot trial of cisplatin (C)/etoposide (E)/radiotherapy (RT) followed by consolidation docetaxel (D) and bevacizumab (B) (NSC-704865) in three cohorts of patients (pts) with inoperable locally advanced stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; [Abstract No: 7018].
- 45- Mauceri HJ, Sutton HG, Darga TE, et al. Everolimus exhibits efficacy as a radiosensitizer in a model of nonsmall cell lung cancer. *Oncol Rep* 2012;27:1625-9.
- 46- Sarkaria JN, Schwingler P, Schild SE, et al. Phase I trial of sirolimus combined with radiation and cisplatin in nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:751-7.
- 47- Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T, et al. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:33-47.
- 48- Zhao Y et al. A phase I/II study of bortezomib in combination with paclitaxel, carboplatin, and concurrent thoracic radiation therapy for non-small-cell lung cancer: North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)-N0321. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):172-80.
- 49- Lee JH, Choi KJ, Seo WD, et al. Enhancement of radiation sensitivity in lung cancer cells by celastrol is mediated by inhibition of Hsp90. *Int J Mol Med* 2011;27:441-6.
- 50- Provencio M, Sánchez A. Therapeutic integration of new molecule-targeted therapies with radiotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(2):89-94.
- 51- Kozower, Benjamin D., et al. «Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.» *CHEST Journal* 143.5_suppl (2013): e369S-e399S.
- 52- K. S. Albain, R. S. Swann, V. R. Rusch, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20; [Abstract No: 7014].

- 53- Behera et al. J Thorac Oncol 2015; 10 (suppl 2): ORAL05.05
- 54- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.
- 55- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003; 21: 2004-10
- 56- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755-60.
- 57- Yamamoto S, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7000].
- 58- Everett E. Vokes, James E. Herndon II, Michael J. Kelley, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007; 25: 1698-705.
- 59- Chandra P. Belani, Hak Choy, Phil Bonomi, et al. Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol. J Clin Oncol 2005; 23: 5883-91.
- 60- Komiyama et al. J Thorac Oncol 2015; 10 (suppl 2): ORAL19.05
- 61- C. Locher, N. Pourel, B. Marin, A. Vergnenègre, et al. Radio-chimiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant (Essai GFPC 0806 RACCOSA) : A phase II study of weekly cisplatin plus oral vinorelbine with concomitant radiotherapy in non-dependent elderly patients with localized inoperable non small cell lung carcinoma. Revue des Maladies Respiratoires 2011; 28 : 58-65.
- 62- Okamoto H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7017].
- 63- R Rosell, MNEJ (1994), Lung Cancer (1998). 67- J Roth J N C I (1994), Lung Cancer (1998).
- 68- Depierre et al. J Clin Oncol 2002; 20: 247-53.
- 69- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 172-178.
- 70- Group, NSCLC Meta-analysis Collaborative. «Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data.» The Lancet 383.9928 (2014): 1561-1571.
- 71- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995;311:899-909. Giorgio V. Scagliotti and on behalf of the Adjuvant
- 72- Lung Cancer Project Italy/European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. The ALPI Trial: The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable Non-Small Lung Cancer.
- 73- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-360.
- 74- Le Chevalier T, Arriagada R, Bergman B, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2008;26:398s. Abstract 7507.
- 75- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;352:2589-2597.
- 76- Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients:



- National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol.* 2007;25:1553-1561
- 77- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-727.
 - 78- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* May 27 2008.
 - 79- Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol.* 2006;24:365s.
 - 80- Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low dose helical computed tomography: AntiLung Cancer Association project. *J Clin Oncol* 2002;20:911-20barré
 - 81- National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-53.
 - 82- National Lung Screening Trial Research Team. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1771-9. [Erratum, *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1560.]
 - 83- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
 - 84- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:983-991. Abstract
 - 85- Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:800-808. Abstract
 - 86- Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:570-580
 - 87- Novello et al. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (suppl 2): ORAL04.03
 - 88- Chemotherapy in non small lung cancer: a metanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995: 809-909.
 - 89- Burdet S et al. Supportive care and chemotherapy versus supportive care alone in advanced non small cell lung cancer. *JCO.* 2007; 25:7582.
 - 90- Le Chevalier T et al. Randomized study of Vinorelbine and Cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer. *JCO* 1994, 12 (2): 360-367.
 - 91- Wozniak AJ et al. Randomized study comparing Cisplatin with Cisplatin plus Vinorelbine in advanced non small cell lung cancer. *JCO* 1998 , 16: 2459-2465.
 - 92- Manegold C et al. Single agent gemcitabine versus cisplatin etoposide. early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997, 8: 525-529.
 - 93- Perng RP et al. Gemcitabine versus the combinaison of Cisplatin and etoposide in patient with inoperable non small cell lung cancer in a phase II randomized study. *JCO* 1997,15: 2097-2102.
 - 94- Fossella F et al. TAX 326 study group. *JCO* 2003 ; 21 : 3016- 3024/
 - 95- Kelly K. et al. «Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial.» *Journal of Clinical Oncology* 19.13 (2001): 3210-3218.
 - 96- Schiller Joan H. et al. «Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer.» *New England Journal of Medicine* 346.2 (2002): 92-98.

- 97- Ardizzoni, A., et al. «CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).» ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 24. No. 18_suppl. 2006.
- 98- Scagliotti G et al. «Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): PRS-03.» Journal of Thoracic Oncology 2.8 (2007): S306.
- 99- Sandler A et al. Paclitaxel carboplatine alone or with Bevacizumab for non small cell lung cancer. NEJM 2006, 355: 2542-2550.
- 100- Leighl, N., et al. «9172 Analysis of biomarkers (BMs) in the AVAiL phase III randomised study of first-line Bevacizumab (Bv) with cisplatin-gemcitabine (CG) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC).» European Journal of Cancer Supplements 7.2 (2009): 558.
- 101- Herbst Roy S. et al. «TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer.» Journal of Clinical Oncology 23.25 (2005): 5892-5899.
- 102- Zhou, C., et al. «Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations.» Annals of Oncology. Vol. 21. GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS, 2010.
- 103- Rosell, Rafael, et al. «Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.» The lancet oncology 13.3 (2012): 239-246.
- 104- Michael K. Gould, M.D. Lung-Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography. N Engl J Med 2014;371:1813-20.]
- 105- Chin Jr, Robert, et al. «Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography.» American journal of respiratory and critical care medicine 152.6 (1995): 2090-2096
- 106- Shepherd Frances A. et al. «Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.» New England Journal of Medicine 353.2 (2005): 123-132.
- 107- Krzakowski M. et al. «Phase III study of vinflunine versus docetaxel in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with a platinum-containing regimen.» ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 25. No. 18_suppl. 2007.
- 108- Kim Edward S. et al. «Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.» The Lancet 372.9652 (2008): 1809-1818.
- 109- Herbst Roy S. et al. «Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial.» The lancet oncology 11.7 (2010): 619-626.
- 110- Shaw, Alice T., et al. «Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis.» The lancet oncology 12.11 (2011): 1004-1012.
- 111- Kim, Dong-Wan, et al. «Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial.» ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 32. No. 15_suppl. 2014.
- 112- Garon Edward B. et al. «Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre,

- double-blind, randomised phase 3 trial.» *The Lancet* 384.9944 (2014): 665-673.
- 113- Kernstine, Kemp H., et al. «PET, CT, and MRI with Combindex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma.» *The Annals of thoracic surgery* 68.3 (1999): 1022-1028.].
 - 114- De Leyn, Paul, et al. «Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study.» *Journal of Clinical Oncology* 24.21 (2006): 3333-3339.
 - 115- Spigel D. R. et al. «Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC.» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 29. No. 15_suppl. 2011.
 - 116- Spigel David R. et al. «A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC).» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 33. No. 15_suppl. 2015.
 - 117- Paz-Ares Luis et al. «Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC).» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 33. No. 15_suppl. 2015.
 - 118- Garon Edward B., et al. «Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.» *New England Journal of Medicine* (2015).
 - 119- Rizvi N Chafit J Balmanoukian, A, et al. Tumor response from durvalumab (MEDI4736) + tremelimumab treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is observed regardless of PD-L1 status. [published online November 4, 2015]. *J Immunother Cancer*.
 - 120- Gridelli Cesare. «The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer.» *The oncologist* 6.Supplement 1 (2001): 4-7.
 - 121- Frasci Giuseppe et al. «Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer.» *Journal of Clinical Oncology* 18.13 (2000): 2529-2536.
 - 122- Quoix Elisabeth et al. «Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial.» *The Lancet* 378.9796 (2011): 1079-1088.
 - 123- Abe T. et al. «Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L.» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 29. No. 15_suppl. 2011.
 - 124- Pallis A. G. et al. «Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology.» *Annals of Oncology* 25.7 (2014): 1270-1283.
 - 125- Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: 6251-66.
 - 126- de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011;73:1-10.
 - 127- Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Central European Cooperative Oncology Group CECOG. Cisplatin and gemcitabine firstline chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung*

- Cancer 2006; 52:155–63.
- 128- Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010; 28:15s [Suppl.; abstr 7506].
 - 129- Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. J Clin Oncol 2010; 28(15s) [Suppl.; abstr 7507].
 - 130- Pérol M., Chouaid C., Pérol D., Barlési F., Gervais R., Westeel V., ... & Milleron, B. (2012). Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 30(28), 3516-3524.
 - 131- Paz-Ares LG, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7507].
 - 132- Paz-Ares, Luis G., et al. «PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.» Journal of Clinical Oncology 31.23 (2013): 2895-2902.
 - 133- Barlesi, F., et al. «Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial.» Annals of Oncology 25.5 (2014): 1044-1052.
 - 134- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542–50.
 - 135- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. J Clin Oncol 2009; 27:1227–34 [Erratum in: J Clin Oncol 2009; 27: 2415].
 - 136- Patel, Jyoti D., et al. «PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer.» Journal of Clinical Oncology 31.34 (2013): 4349-4357
 - 137- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009; 373:1525–31.
 - 138- Pirker R, Paz-Ares L, Eberhardt W, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2011 [abstract].
 - 139- Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:591–8.
 - 140- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 study. Lancet 2009; 374:1432–40.
 - 141- Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:18s [Suppl.; abstr CRA8000].
 - 142- Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M,

- Breton JL, Debieuvre D, et al. French Thoracic Oncology Collaborative Group (GCOT). Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:499–506.
- 143- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:521–9.
- 144- Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F. for the ATLAS Investigators; A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27:18s [Suppl.; abstr LBA8002].
- 145- Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu YL, Giaccone G, Brugger W, et al. SATURN Investigators. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2011. May 24 [Epub ahead of print].
- 146- NCCN guideline version 2.2016 Panel Members. Non-small cell lung cancer.
- 147- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-smallcell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–6
- 148- Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010;28: 753–60.
- 149- Zhang L, Shenglin M, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). *J Clin Oncol* 2011;29 [Suppl.; abstr LBA7511].
- 150- Alfonso Sailyn, et al. «A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients.» *Clinical Cancer Research* 20.14 (2014): 3660-3671.
- 151- Nicolson Marianne C., et al. «Thymidylate synthase expression and outcome of patients receiving pemetrexed for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in a prospective blinded assessment phase II clinical trial.» *Journal of Thoracic Oncology* 8.7 (2013): 930-939.
- 152- Darling, Gail E., et al. «Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial.» *Journal of Thoracic Oncology* 6.8 (2011): 1367-1372.
- 153- Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, Wei X, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:94–102
- 154- Liao ZX, Komaki RR, Thames Jr HD, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775–81.
- 156- Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys 2005;63:672–82
- 157- Govaert SL, Troost EG, Schuurbijs OC, de Geus-Oei LF, Termeer A, Span PN, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol* 2012;7:150
 - 158- Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:332–9
 - 159- Salama JK, Stinchcombe TE, Gu L, Wang X, Morano K, Bogart JA, et al. Pulmonary toxicity in stage III non-small cell lung cancer patients treated with high-dose (74 Gy) 3-dimensional conformal thoracic radiotherapy and concurrent chemotherapy following induction chemotherapy: a secondary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 30105. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e269–74.
 - 160- Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I–II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable nonsmall-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318–28.
 - 161- Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:332–9
 - 162- Chen C, Uytendinck W, Sonke JJ, de Bois J, van den Heuvel M, Belderbos J. Severe late esophagus toxicity in NSCLC patients treated with IMRT and concurrent chemotherapy. *Radiother Oncol* 2013;108:337–41.
 - 163- Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang JY, Buchholz TA, Smith BD. Intensitymodulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer* 2013;82:252–9.
 - 164- Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, Le QT, Loo Jr BW, Diehn M. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:872–84
 - 165- Girard N, Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. *Actualités en 2011. Cancer Radiother* 2011;15:522–6.
 - 166- Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:2036–43.
 - 167- Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
 - 168- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6
 - 169- Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623–31.
 - 170- Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007;25: 947–52.
 - 171- Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of riskadapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685–92.
 - 172- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677–82



- 173-Verstegen 1 NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013;24:1543-8
- 174- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47
- 175- Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1092-9.
- 176- Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, Persoon L, Qamhiyeh S, de Ruyscher D, et al. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:165-76
- 177- Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, et al. Protonbeam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-9..
- 178- Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126: 1198-203.
- 179- Sugane T, Baba M, Imai R, Nakajima M, Yamamoto N, Miyamoto T, et al. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;64:45-50.
- 180- Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:786-93.
- 181- Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 750-8
- 182- Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127-40
- 183- Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95:32-40
- 184- Derhem N, Sabila H, Mornex F. Curiethérapie endobronchique : état des connaissances en 2013. *Cancer Radiother* 2013;17:162-5
- 185- Yan D, Lockman D, Martinez A, Wong J, Brabbins D, Vicini F, et al. Computed tomography guided management of interfractional patient variation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:168-79
- 186- Grills IS, Hugo G, Kestin LL, Galerani AP, Chao KK, Wloch J, et al. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1045-56
- 187- Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7:848-58.
- 188- Ramsey CR, Langen KM, Kupelian PA, Scaperoth DD, Meeks SL, Mahan SL, et al. A technique for adaptive image-guided helical tomotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1237-44.
- 189- Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269-82
- 190- Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, Mizowaki T, Araki N, Takayama K, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal

- radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:889-98
- 191- Giraud P, Houle A. Respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits. *ISRN Pulmonology* 2013;2013:519602
 - 192- Giraud P, Houle A. Respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits. *ISRN Pulmonology* 2013;2013:519602
 - 193- Gondi, Vinai, et al. «Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial.» *Journal of Clinical Oncology* 32.34 (2014): 3810-3816.
 - 194- Andrews, David W., et al. «Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial.» *The Lancet* 363.9422 (2004): 1665-1672.
 - 195- Shaw, Edward, et al. «Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05.» *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 47.2 (2000): 291-298.
 - 196- Aoyama, Hidefumi, et al. «Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.» *Jama* 295.21 (2006): 2483-2491
 - 197- No authors listed]: 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up— Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52:111-121, 1999
 - 198- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al: Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97:798-804, 2005
 - 199- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52:101-109, 1999
 - 200- Chow E, Harris K, Fan G, et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423-1436, 2007
 - 201- Wu JS, Wong R, Johnston M, et al: Metaanalysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:594-605, 2003
 - 202- Sze WM, Shelley MD, Held I, et al: Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy—A systematic review of randomized trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15:345-352, 2003
 - 203- Lutz, Stephen, et al. «Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline.» *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 79.4 (2011): 965-976.
 - 204- Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al: Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status: Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 8:167-175, 1996
 - 205- Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U, et al: Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: A national phase III trial. *J Clin Oncol* 22:801-810, 2004
 - 206- Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al: Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A systematic review. *J Clin Oncol* 26:4001-4011, 2008
 - 207- Toy E, Macbeth F, Coles B, et al: Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Am J Clin Oncol* 26:112-120, 2003



- 208- Lester JF, Macbeth FR, Toy E, et al: Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002143, 2006
- 209- Chen, Aileen B., et al. «Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: A Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) study.» *Journal of Clinical Oncology* 31.5 (2013): 558-564.
- 210- Van Meerbeeck, Jan P., Paul EY Van Schil, and Suresh Senan. «Reply: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer.» *Journal of Thoracic Oncology* 2.12 (2007): 1138-1139.
- 211- Group, NSCLC Meta-analyses Collaborative. «Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data.» *The Lancet* 375.9722 (2010): 1267-1277.
- 212- Pirker, Robert, et al. «IALT-Bio: a challenging research to improve adjuvant chemotherapy of completely resected NSCLC: D3-03.» *Journal of Thoracic Oncology* 2.8 (2007): S397-S398
- 213- Seymour, I. K., Et al. «167Oprognostic and predictive biomarkers for act (adjuvant chemotherapy) in resected non-small cell lung cancer (r-nsclc): lace-bio.» *Annals of Oncology* 25.suppl 4 (2014): iv58-iv58.
- 214- Brambilla, Elisabeth, et al. «Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer.» *Journal of Clinical Oncology* (2016): JCO630970.
- 215- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909
- 216- Spiro, S. G., et al. «Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life.» *Thorax* 59.10 (2004): 828-836.
- 217- Gridelli, Cesare, et al. «Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.» *Annals of Oncology* 15.3 (2004): 419-426.
- 218- Lilenbaum, Rogerio, et al. «Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials.» *Journal of Thoracic Oncology* 4.7 (2009): 869-874.
- 219- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-57.).
- 220- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. ; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25): 2380-8.
- 221- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. ; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- 122- Kato, Terufumi, et al. «Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3.» *Cancer science* 106.9 (2015): 1202-1211.
- 123- Wu,Yi-Long, et al. «Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.» *The lancet oncology* 15.2 (2014): 213-222
- 124- Soria, Jean-Charles, et al. «Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial.» *The Lancet*

- Oncology 16.8 (2015): 897-907.
- 225- Jänne, PasiA., et al. «AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer.» New England Journal of Medicine 372.18 (2015): 1689-1699.
- 226- Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 Phase II study. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9; Denver, CO. Abstract 1406.
- 227- Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study Phase II extension cohort. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9; Denver, CO. Abstract 943.
- 228- Ramalingam SS, Yang JC, Lee C, et al. AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC: AURA first-line cohort. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9; Denver, CO. Abstract 1232.-
- 229- Sequist, Lecia V., et al. «Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer.» New England Journal of Medicine 372.18 (2015): 1700-1709.
- 230- Kwak, E.L., Camidge, D.R., Clark, J., Shapiro, G.I., Maki, R.G., Ratain, M.J., Solomon, B., Bang, Y., Ou, S. and Salgia, R. (2009) Clinical activity observed in a Phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. Journal of Clinical Oncology, 27, Abst. 3509
- 231- Kwak, E.L., Bang, Y.J., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Solomon, B., Maki, R.G., Ou, S.H., Dezube, B.J., Jänne, P.A., Costa, D.B., Varella-Garcia, M., Kim, W.H., Lynch, T.J., Fidias, P., Stubbs, H., Engelman, J.A., Sequist, L.V., Tan, W., Gandhi, L., Mino-Kenudson, M., Wei, G.C., Shreeve, S.M., Ratain, M.J., Settleman, J., Christensen, J.G., Haber, D.A., Wilner, K., Salgia, R., Shapiro, G.I., Clark, J.W. and Iafrate, A.J. (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 363, 1693-1703
- 232- Camidge, D.R., Bang, Y.J., Kwak, E.L., Iafrate, A.J., Varella-Garcia, M., Fox, S.B., Riely, G.J., Solomon, B., Ou, S.H., Kim, D.W., Salgia, R., Fidias, P., Engelman, J.A., Gandhi, L., Jänne, P.A., Costa, D.B., Shapiro, G.I., Lorusso, P., Ruffner, K., Stephenson, P., Tang, Y., Wilner, K., Clark, J.W. and Shaw, A.T. (2012) Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a Phase 1 study. Lancet Oncology, 13, 1011-1019
- 233- Crino, L., Kim, D., Riely, G.J., Janne, P.A., Blackhall, F.H., Camidge, D.R., et al. (2011) Initial Phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. Journal of Clinical Oncology, 29, Abst. 7514
- 234- Shaw, Alice T., et al. «Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.» New England Journal of Medicine 368.25 (2013): 2385-2394.
- 235- Solomon, Benjamin J., et al. «First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.» New England Journal of Medicine 371.23 (2014): 2167-2177.
- 236- Zhang, S., Wang, F., Keats, J., Zhu, X., Ning, Y., Wardwell, S.D., Moran, L., Mohemmad, Q.K., Anjum, R., Wang, Y., Narasimhan, N.I., Dalgarno, D., Shakespeare, W.C., Miret, J.J., Clackson, T. and Rivera, V.M. (2011) Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. Chemical Biology and Drug Design, 78, 999-1005.
- 237- Doebele, R.C., Pilling, A.B., Aisner, D.L., Kutateladze, T.G., Le, A.T., Weickhardt, A.J., Kondo, K.L., Linderman, D.J., Heasley, L.E., Franklin, W.A., Varella-Garcia, M. and Camidge, D.R. (2012) Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged nonsmall cell lung cancer. Clinical Cancer Research, 18, 1472-1482.
- 238- Katayama, R., Shaw, A.T., Khan, T.M., Mino-Kenudson, M., Solomon, B.J., Halmos, B., Jessop, N.A., Wain, J.C., Yeo, A.T., Benes, C., Drew, L., Saeh, J.C., Crosby, K., Sequist, L.V., Iafrate, A.J. and Engelman, J.A. (2012) Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. Science Translational Medicine, 4, 120ra17.



- 239- Sasaki, T., Koivunen, J., Ogino, A., Yanagita, M., Nikiforow, S., Zheng, W., Lathan, C., Marcoux, J.P., Du, J., Okuda, K., Capelletti, M., Shimamura, T., Ercan, D., Stumpfova, M., Xiao, Y., Weremowicz, S., Butaney, M., Heon, S., Wilner, K., Christensen, J.G., Eck, M.J., Wong, K.K., Lindeman, N., Gray, N.S., Rodig, S.J. and Jänne, P.A. (2011) A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Research*, 71, 6051-6060
- 240- Kim, Dong-Wan, et al. «Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial.» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 32. No. 15_suppl. 2014. Shaw, Alice T., et al. «Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.» *New England Journal of Medicine* 370.13 (2014): 1189-1197.
- 241- Shaw, Alice T., et al. «Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial.» *The Lancet Oncology* (2015)
- 242- Paz-Ares, Luis, et al. «Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study.» *The Lancet Oncology* 16.3 (2015): 328-337.
- 243- Thatcher, Nick, et al. «Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial.» *The Lancet Oncology* 16.7 (2015): 763-774.
- 244- A. Hallqvist, J. Lund et al. The SPACE Study: abstr. ORAL19.01, actualisé
- 245- Garassino, Marina Chiara, et al. «Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial.» *The lancet oncology* 14.10 (2013): 981-988.
- 246- Ramalingam S. S., et al. «Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials.» *Annals of Oncology* (2016): mdv593.
- 247- Uptodate. 2022.
- 248- F Gester et al. facteurs pronostiques du cancer pulmonaire non à petites cellules. *Rev Med Liège* 2016 ;71 :1 :34-39.
- 249- Soria JC et al. Meta-analysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):20-30. doi: 10.1093/annonc/mds590. Epub 2012 Nov 23. Erratum in: *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1133. Erratum in: *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1133. PMID: 23180113.].
- 250- Maemondo M et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38S:ASCO #9506.].
- 251- Mok TS et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3725. PMID: 29864379.
- 252- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.

- 253- Mok TS et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.].
- 254- Solomon BJ et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Epub 2018 May 16. PMID: 29768118.].
- 255- Soria JC et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):908. PMID: 28126333.
- 256- Mok T et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.
- 257- Hida T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2. Epub 2017 May 10. PMID: 28501140.
- 258- Camidge DR et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Dec;16(12):2091-2108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537440.
- 259- Shaw AT et al; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094.
- 260- Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071; PMCID: PMC6637370.
- 261- Dziadziuszko R et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 10;39(11):1253-1263. doi: 10.1200/JCO.20.03025. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646820; PMCID: PMC8078299.
- 262- Borghaei H et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):723-733. doi: 10.1200/JCO.20.01605. Epub 2021 Jan 15. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Apr 1;39(10):1190. PMID: 33449799; PMCID: PMC8078445.
- 263- Reck M et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
- 264- Paz-Ares L et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.
- 265- Herbst RS et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1>Positive, Advanced Non>Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1580-1590. doi: 10.1200/JCO.19.02446. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078391.
- 266- Antonia SJ et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi:



- 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280658.
- 267- Herbst RS, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346. PMID: 32997907.
- 268- Reck M et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):387-401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922878.
- 269- West H et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):924-937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6. Epub 2019 May 20. PMID: 31122901.
- 270- Sezer A et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2. PMID: 33581821.
- 271- Hellmann MD et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562796.
- 272- Paz-Ares L et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e92. PMID: 33476593.
- 273- Behera M, Owonikoko TK, Chen Z et al. Single agent maintenance therapy for advanced stage non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2012;77:331-8.
- 274- Luis Paz-Ares et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
- 275- Wolf J et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944.
- 276- Paik Pk et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931. Epub 2020 May 29.
- 277- Drilon A et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813.
- 278- Gainor JF et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):959. Epub 2021 Jun 9.
- 279- Drilon A et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731.
- 280- Doebele RC et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271. Epub 2019 Dec 11.
- 281- Hong DS et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1207. Epub 2020 Sep 20.
- 282- Forde PM et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Apr 11. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub ahead of print. PMID: 35403841.

Cancers bronchiques à petites cellules (CPC ou SCLC)

N. Mellas¹, Z. Benbrahim¹, L. Amaadour¹, H. Bedoudou¹, K. Oualla¹, S. Arifi¹
FZ. Farhane², Z. Alami², T. Bouhafa², W. Hassan²

¹ Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Faculté de Médecine et de Pharmacie de FES, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

² Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fes

Faculté de Médecine et de Pharmacie de FES, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1].

L'incidence de cancer bronchique à petites cellules (CBPC) a diminué à 13% [2] de l'ensemble des cancers bronchiques. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme [3].

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- Tumeur d'origine neuro- endocrine.
- Un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours.
- Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et hématogène.
- Une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- Une forte probabilité de rechute (malgré la chimio sensibilité).

Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les distinguent des autres cancers bronchiques [4].

Avant l'avènement de l'immunothérapie, le pronostic des cancers bronchiques à petites cellules était réservé avec une survie à 5 ans inférieure à 5% dans les formes métastatiques [5].

I- Epidémiologie

A - Incidence – Fréquence

Le CBPC représente 13% de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs. Incidence : 10. 7 Nouveaux cas /100000 habitants.

Il existe une diminution de l'incidence depuis quelques années, essentiellement liée aux progrès en anatomopathologie [2]. En effet, l'utilisation systématique de l'immunohistochimie a permis de reclasser certains CBPC en CBNPC.

La première cause de mortalité par cancer dans le monde, avec une incidence de 1. 3 Millions de décès par an à travers le Monde.

Première cause de décès par cancer chez l'homme: 975,000 morts par an [1].

La seconde cause de décès chez la femme : 376,000 morts par an.

Le sex-ratio ne se distingue pas des autres cancers bronchiques (3 hommes pour 1 femme) mais, comme pour les CBNPC, ce rapport devrait tendre vers 1, à mesure que le tabagisme des femmes sera égal à celui des hommes.

L'âge moyen au moment du diagnostic est entre 50 et 60 ans [1].

B - Facteurs de risque

1 - Tabac

Le CBPC survient quasi exclusivement chez les grands fumeurs.

En effet, le tabagisme constitue le facteur le plus incriminé dans la genèse des cancers broncho-pulmonaires en général [3], puisqu'il est responsable de :

- 99 % des cancers épidermoïdes,
- 95 % des CPC
- 90 % des carcinomes à grandes cellules
- 70 % des adénocarcinomes
- Plus de 2000 carcinogènes identifiés, dont les hydrocarbures polycycliques (Benzopyrène) et les Nitrosamines.

Le risque lié au tabagisme dépend :

- de la durée,
- de la quantité quotidienne,
- du type de tabac
- de l'âge de début,
- de l'inhalation ou non.

Le facteur le plus important est la durée : le risque varie comme la puissance 4 de la durée ($\times 16$) ; alors qu'il double si la quantité double.

- L'estimation du risque par Paquet-Année (PA: nombre de paquets/jour $\times$ durée en année) est une estimation pratique mais non fiable.
- Le risque relatif global lié au tabac est de 15
- L'arrêt du tabac diminue le risque mais ne le ramène jamais au risque du non-fumeur.
- Le tabagisme passif augmente le risque de 35 %.

2 - Autres facteurs de risque

• Radiations Ionisantes Naturelles : Essentiellement, le Radon 222 provenant de la dégradation du Radium 226 et de l'Uranium 238. C'est un gaz que l'on trouve dans le sol, les roches, les nappes d'eaux souterraines.

- La pollution atmosphérique.
- La contamination professionnelle : Houille, Nickel...

II - Anatomie pathologique

A - Rappel histologique

Les CBPC sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique [4]

B - Macroscopie

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilare avec extension médiastino-pulmonaire.

Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique [4].

- Le CBPC hilare se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette extension explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie.
- Le CBPC périphérique est de type nodulaire. Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle.

C - Définition histologique des CBPC

Critères diagnostiques des CBPC définis par l'OMS: [4]

Petite taille cellulaire (généralement inférieure au diamètre de 3 petits lymphocytes)

- »» Cytoplasme peu abondant
- »» Noyaux : chromatine finement granulaire, nucléoles absents ou faibles
- »» Index mitotique élevé (plus de 11 mitoses par 2mm^2 (10 champs à fort grossissement), en

moyenne 80 pour 2mm² (10 champs à fort grossissement))

»» Nécrose extensive en carte géographique

Une bonne coloration HES est suffisante dans la plupart des cas. Le panel d'immunohistochimie repose sur la pancytokératine, la chromogranine et la synaptophysine, le TTF1 et le Ki67 [6]. Il est utile au diagnostic des CBPC si l'échantillon de la biopsie est insuffisant, et aussi pour distinguer les CBPC des CBNPC et des autres tumeurs neuro-endocrines.

Si la kératine est négative, il est impératif d'éliminer d'autres tumeurs : lymphome (CD45 et CD20) PNET (CD99) et mélanome (PS100) [6]. 70-80% des CBPC sont TTF1 positif [6].

Le Ki67 permet de distinguer les CBPC des tumeurs carcinoïdes qui ont un faible indice de prolifération contrairement aux CBPC [6].

D - Classification histologique selon OMS 2015

Les CBPC ne doivent pas être confondus avec les autres tumeurs neuroendocrines : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ou carcinoïdes typiques et atypiques.

La nouvelle classification OMS de 2015 [4] est une classification histo-moléculaire intégrant la classification des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS et apportant de nouvelles recommandations pour le diagnostic moléculaire des autres types de cancers pulmonaires

Adénocarcinome

- Lésions pré-invasives : Hyperplasie adénomateuse atypique, adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchiolo-alvéolaire ≤ 3 cm) : Non mucineux, mucineux
- Adénocarcinome à invasion minime (tumeur à prédominance lésionnelle : ≤ 3cm, avec une invasion estimée à ≤ 5mm ou moins de 10% de la tumeur) : Non mucineux, mucineux
- Adénocarcinome invasif
- Adénocarcinome lésionnel
- Adénocarcinome acineux
- Adénocarcinome papillaire

- Adénocarcinome micro-papillaire
- Adénocarcinome solide
- Variantes :
 - Adénocarcinome mucineux invasif,
 - Adénocarcinome colloïde,
 - Adénocarcinome fœtal,
 - Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)

Carcinome épidermoïde

- Lésion pré-invasive : Carcinome épidermoïde in situ
- Carcinome épidermoïde kératinisant
- Carcinome épidermoïde non kératinisant
- Variante : carcinome épidermoïde basaloïde

Tumeurs neuroendocrines

- Carcinome à petites cellules
- Variante : carcinome à petites cellules combiné
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combinées
- Tumeurs carcinoïdes
- Lésion pré-invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire
- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à grandes cellules
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinomes pléomorphes, à cellules fusiformes et à cellules géantes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire

Autres et carcinomes non classés

- Carcinome de type lympho-épithélial
- Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t(15;9)



- Carcinome de type glande salivaire
- Carcinome muco-épidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique

Carcinome épithelial-myoépithelial

E- Diagnostic différentiel

1- Carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes peu différenciés

Les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.

2- Carcinomes à grandes cellules

Carcinome indifférencié non muco-sécrétant, non kératinisant. Pas de pont d'union entre les cellules tumorales. Les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.

3- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

A la différence des CBPC l'architecture est endocrinoïde et les noyaux contiennent une chromatine claire.

4- Lymphomes

Les lymphomes expriment l'antigène commun leucocytaire mais pas les marqueurs neuroendocrines ni la cytokératine.

F - Eléments de biologie tumorale

Dans un tissu sain, la destruction cellulaire naturelle est équilibrée par la prolifération cellulaire de façon à assurer un renouvellement équilibré. Au cours du processus tumoral, cet équilibre est rompu: la prolifération cellulaire dépasse les besoins du renouvellement [4, 6].

On admet que ce déséquilibre est dû :

- Soit à une activation d'oncogène (gène codant pour une protéine favorisant la prolifération cellulaire),
- Soit à une inhibition d'anti-oncogène (gène codant pour une protéine régulant négativement la prolifération cellulaire).

Un certain nombre d'anomalies chromosomiques ont été mises en évidence par les études cytogénétiques.

Trois zones sont particulièrement atteintes et contiennent la séquence d'un gène impliqué dans le contrôle négatif de la prolifération :

- Délétion du chromosome 3p, retrouvé dans 90% des CBPC et où se situe le gène FHIT codant pour une protéine dont le rôle n'est pas bien connu, mais impliqué dans la réplication
- Délétion du chromosome 13q, porteur du gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb), anomalie trouvée dans 90% des CBPC. Le gène Rb code pour une protéine Rb régulant négativement le cycle cellulaire.
- Altérations du chromosome 17q, siège du gène codant pour la protéine p53.

Cette protéine aux multiples facettes a un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire (arrêt du cycle), dans la réparation des lésions de l'ADN et dans l'apoptose. Elle est présente dans 90% des CBPC.

A côté des anomalies cytogénétiques, on trouve en immunohistochimie (IHC) :

- Une hyper expression de la protéine oncogénique c-myc.
- Une réactivation de l'activité télomérasique
- Une absence d'expression de la protéine Rb
- Une hyperexpression de la protéine p53 (Les mutations du gène inactivent la protéine p53 mais la rendent stable, permettant sa visualisation en IHC).
- L'expression des facteurs de croissance par la cellule tumorale et de leurs récepteurs sur la cellule tumorale, créant ainsi une boucle de croissance autocrine, comme par exemple, le GRP (Gastrin-Related Peptide) et l'IGF I et II (Insulinlike Growth Factor) [4,6].

III- Diagnostic

Il est toujours histologique.

A - Circonstance de découverte

Tous les signes décrits pour les CBNPC peuvent se rencontrer dans le CBPC. Cependant, les

caractéristiques de cette tumeur font que deux points lui sont particuliers :

- La rapidité d'évolution et le siège tumoral «central» donnant volontiers un tableau bruyant marqué par l'importance de signes fonctionnels et généraux, la découverte systématique par radiographie étant très rare.
- La fréquence des syndromes paranéoplasiques
Ainsi, comme pour le CBNPC on trouve des :
 - 1- Signes fonctionnels respiratoires particulièrement importants avec fréquence du wheezing, de la toux, de la dyspnée, des douleurs.
 - 2- Signes fonctionnels d'atteinte médiastinales souvent au premier plan en raison de la localisation préférentielle centrale ou médiastinale de ces tumeurs.

Les signes cliniques souvent observés sans qu'ils en soient spécifiques sont : la dysphonie et la toux bitonale (récurrent gauche et trachée), la dysphagie (œsophage), le hoquet (nerf phrénique) et surtout le syndrome cave supérieur (SCS) qui se caractérise par :

- Une installation progressive, rapide.
- 15% des CBPC. 50 à 80% des SCS sont dû à un cancer bronchique.
- Au début vertiges, malaise au relevé de la tête, bourdonnements d'oreilles.
- Puis bouffissure du visage (matin) et empâttement des creux sus-claviculaires.
- À un stade évolué :
 - »» Cyanose de la face et de la partie supérieure du thorax, aspect violacé des lèvres, des lobes d'oreilles, du nez, augmentant à la toux.
 - »» Œdème en pèlerine : œdème de la face, du cou, de la partie supérieure du thorax et des membres supérieurs.
 - »» Turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale de la partie supérieure et médiane du thorax.
 - »» Majoration des signes du début avec céphalées, troubles visuels, somnolence.

3- Les signes fonctionnels d'atteinte pariétale sont plus rares, la tumeur étant rarement périphérique.

4- Les signes extra-thoraciques sont également fréquents :

- »» Soit signes généraux
- »» Soit des signes d'atteinte métastatique (20%).

Deux patients sur trois ont déjà une forme métastatique au moment du diagnostic :

- »» Os (40%) : douleurs, fractures spontanées,
- »» Foie (25%) : ictère, douleur de l'hypochondre droit,
- »» Médullaire (30%) : pâleur, asthénie, malaise, purpura, infection.
- »» Central (20%) : signes neurologiques, céphalées, vomissements, crise comitiale.
- »» Surrénales (20%) : douleurs lombaires.

5- Les syndromes paranéoplasiques sont très fréquents dans le CBPC (15 à 20%)

Il s'agit de la survenue de signes cliniques, biologiques ou radiologiques au cours de l'évolution d'un cancer mais qui sont indépendants du processus métastatique (c'est-à-dire non liés à un phénomène physique d'envahissement ou de compression par le cancer).

Aucun syndrome paranéoplasique n'est spécifique d'un cancer particulier mais leur fréquence est nettement plus élevée dans les CBPC. Le mécanisme de survenue implique généralement :

- soit une sécrétion par la tumeur d'un peptide agissant à distance.
- soit par une réaction auto-immune (similarité d'antigènes tumoraux et d'antigènes normaux).



Tableau 1 : Les syndromes paranéoplasiques associés au CBPC

Syndromes généraux Fièvre (non infectieuse) Anorexie, amaigrissement Endocardite aseptique	Syndromes musculaires Polymyosite Dermatopolymyosite
Syndromes hématologiques Hyperleucocytose Neutrophile Hyperéosinophilie Thrombocytémie CIVD Thrombophlébites Récidivantes	Syndromes endocriniens Hypercalcémie Hyperglycémie Gynécomastie Syndrome de Schwartz-Bartter Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie
Syndromes ostéoarticulaires Hippocratisme digital Ostéoarthropathie Hypertrophie interphalangienne de Pierre-Marie- Bamberger Hypercalcémie	Syndromes rénaux Syndrome néphrotique Glomérulonéphrite
Syndromes cutanés Acanthosis nigricans Thrombophlébites récidivantes migratrices Ichthyose acquise Vascularite	Syndromes neurologiques Polynévrite de Wyburn-Masson Neuropathie de Denny-Brown Syndrome de Lambert-Eaton Dégénérescence cérébelleuse rétinienne Syndrome des Auto-Acanti-HU

B - Examens complémentaires

1 - Radiographie pulmonaire

Peut mettre en évidence :

- Une opacité médiastino-hilaire
- Elargissement du médiastin
- Troubles ventilatoires (atélectasie)
- Un épanchement pleural, une lyse osseuse costale.

2- Scanner thoracique

Précise les lésions notamment l'atteinte médiastinale.

3 - Fibroscopie bronchique

L'aspect évocateur est celui d'une sténose circonscrite irrégulière proximale des axes bronchiques par une compression extrinsèque avec infiltration de la muqueuse.

C - Bilan d'extension

Compte tenu du fort potentiel métastatique des CBPC, leur bilan d'extension doit être exhaustif. Les sites les plus fréquents d'extension métastatique sont: le foie, les surrénales, le squelette et l'encéphale.

Le bilan d'extension minimum comprend :

- Examen clinique complet
- Examens biologiques : NFS, créatinine, bilan hépatique, calcémie, LDH
- TDM thoraco-abdominale prenant les surrénales avec injection
- TDM cérébrale avec injection ou IRM cérébrale
- scintigraphie osseuse

La biopsie ostéo-médullaire n'est systématique que pour certaines équipes.

La TEP n'est pas recommandée en routine dans le bilan des CBPC [7,8].

D - Classification [9]

La classification TNM dans sa 8ème édition, proposée par l'IASLC, est actuellement valable pour le CNBPC et le CBPC selon les NCCN 2022 guidelines. Mais sur le plan pratique, on distingue deux formes de maladie :

- CBPC localisé : Il s'agit de tumeurs localisées à un hémithorax, avec ou sans extension aux ganglions hilaires, médiastinaux et sus-claviculaires, en l'absence d'épanchement pleural, et qui peuvent être incluses dans un champ d'irradiation. Elles représentent environ 25% des cancers à petites cellules

- CBPC extensif : très diffus qu'il ne peut pas être inclus dans un même champ d'irradiation ou métastatique

• Tumeur primitive (T)

TX : Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage broncho-alvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

To : Pas d'évidence de tumeur primitive

T1 : Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche

T1a (mi) : Adénocarcinome mini-invasif

T1a : Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1c : Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur >3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène

- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre le poumon complet

T2a : Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension

T2b : Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur >5 cm et ≤ 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes: la paroi thoracique, le nerf phrénique, le péricarde pariétal; ou présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe

T4 : Tumeur >7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un autre lobe du poumon atteint.

• Adénopathies régionales (N)

NX : Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués

No : Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires, péri-bronchiques et/ ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires

N3 : Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux.

• Métastases à distance (M)

MX : La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée

Mo : Absence de métastase à distance M1 : Présence de métastase(s) à distance



M1a : Nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malins

M1b : Métastase extra-thoracique unique dans un seul organe

M1C : Métastases extra-thoraciques multiples dans un seul ou plusieurs organes

Tableau 2 : Classification par stades

Stade	T	N	M
Stade Occulte	TX	No	Mo
Stade o	Tis	No	Mo
Stade IA1	T1a(mi)/ T1a	No	Mo
Stade IA2	T1b	No	Mo
Stade IA3	T1c	No	Mo
Stade IB	T2a	No	Mo
Stade IIA	T2b	No	Mo
Stade IIB	T1a-T2b	N1	Mo
	T3	No	Mo
Stade IIIA	T1a-T2b	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T4	No/N1	Mo
Stade IIIB	T1a-T2b	N3	Mo
	T3/T4	N2	Mo
Stade IIIC	T3/T4	N3	Mo
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1a/M1b
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1c

VI - Facteurs pronostics

Le pronostic du CBPC est sombre. La durée médiane de survie spontanée des patients non-traités à partir du diagnostic est très courte de l'ordre de 4 à 6 semaines.

Sous traitement : La durée actuelle médiane de survie est de 9 mois en cas de CBPC disséminé et de 16 à 18 mois en cas de CBPC localisé.

Sur sept études pronostiques regroupant plus de 700 patients, le degré d'extension de la maladie et l'indice de performance lors du diagnostic sont les 2 facteurs pronostiques les plus puissants [10].

Les CBPC localisés ont un meilleur pronostic que les CBPC diffus.

En cas de CBPC localisé, l'existence d'un syndrome cave, d'une atteinte médiastinale ou d'adénopathies sus-claviculaires n'apparaît pas comme un facteur pronostic défavorable. De même, lorsque l'atteinte pleurale représente le seul site métastatique, elle n'altère pas significativement le pronostic.

En cas de CBPC diffus, la survie se réduit proportionnellement au nombre des sites métastatiques.

Les variables biologiques pronostiques sont : le taux de LDH et le taux de NSE (Neuron Specific Enolase) qui est très corrélé à la masse tumorale.

L'atteinte médullaire, documentée par une biopsie osseuse et/une cytologie de l'aspiration médullaire, est positive chez près 30% des patients ayant une forme disséminée et sa valeur pronostique

est controversée. L'atteinte médullaire comme seul site métastatique ne se trouve que chez 2 à 9% des patients ayant une forme apparemment localisée qui se révèle en fait disséminée [10].

Les facteurs de bon pronostic correspondent au bon PS, tumeur localisée, le sexe féminin et l'âge inférieur à 50 ans.

V - Traitement

A – stades localisés :

1 - Chirurgie

La plupart des CBPC réséqués concernent des tumeurs sans histologie préalable [10]. La chirurgie n'a pas pu trouver sa place initialement à cause de l'échec de cette modalité dans deux essais randomisés publiés en 1973 et 1994. Les deux essais n'ont pas montré de bénéfice en survie de la chirurgie seule ou en association avec la radiothérapie versus radiothérapie seule. [11;12]. L'essai de 1994 était le seul essai randomisé prospectif, les patients ayant une maladie localisée ont reçu 5 cycles de chimiothérapie type CAV ensuite ils ont été randomisés pour recevoir soit une résection chirurgicale plus radiothérapie ou radiothérapie seule. La survie globale des patients dans les deux bras était équivalente et donc aucun bénéfice de chirurgie n'a été objectivé. Cependant, 19% seulement des patients recrutés ont eu un stade I (T1-2, No, Mo) Une revue récente de ces données a suggéré une probable sous-estimation du bénéfice de la chirurgie

Une analyse rétrospective de la chirurgie des patients I-IIIB au Royal Brompton a objectivé une survie sans progression à 5 ans de 46% [13] Autres séries prospectives ont suggéré qu'après un traitement d'induction, la chirurgie peut donner un taux important de contrôle local dans les tumeurs localisées [14 ; 15]. Pour valider cette hypothèse, plusieurs essais randomisés se sont mis à comparer la chirurgie associée à la chimiothérapie ou radiochimiothérapie versus le traitement standard basé sur la chimiothérapie et radiothérapie.

L'analyse de la database du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) a aussi suggéré

que la chirurgie pourrait se révéler appropriée pour des patients bien sélectionnés sans pour autant donner des informations précises sur l'utilisation de chimiothérapie dans cette database [16 ;17]. Finalement, le rôle de la chirurgie ne peut être défini qu'après les résultats des essais comparant la chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante versus radio-chimiothérapie après un staging rigoureux.

Si une décision de chirurgie première est prise pour un T1-2 No, ce n'est qu'après un bilan ganglionnaire médiastinal exhaustif et pour des patients bien sélectionnés [18]. La résection devrait consister en une lobectomie, les résections segmentaires ou cunéiformes ne sont pas recommandées.

Compte tenu du très faible nombre de cas, la conduite à tenir en post opératoire n'est pas univoque. Un traitement adjuvant par chimiothérapie ou radiochimiothérapie est habituellement indiqué. Une radiothérapie médiastinale post opératoire doit être discutée (N positif ou Résection R1 ou R2) [19 ; 20 ; 21]. Les modalités seront adaptées au geste chirurgical réalisé. Si une simple résection atypique a été faite la prise en charge doit être identique aux formes non réséquées. Une irradiation prophylactique de l'encéphale est indiquée si une rémission complète est obtenue [11].

Aucune place de chirurgie après chimio d'induction pour les maladies N2.

2- Radiothérapie

Bien que la classification TNM ait été proposée pour les carcinomes à petites cellules comme pour ceux non à petites cellules en 2009, la stratégie reste le plus souvent basée sur la classification dichotomique du Veterans Administration Lung Study Group en caractère limité (stades TNM I-III) ou diffus (stade IV TNM) de la maladie. Cette séparation pragmatique historique répond à la possibilité ou non de délivrer une dose à visée curative dans l'ensemble du volume cible.

Dans les stades limités, l'indication de la radiothérapie a été bien établie depuis l'étude du British Medical Research Council (survie globale de 9,9 contre 6,5 mois en cas de chirurgie seule) en 1973, et elle est devenue depuis le standard [11]. Elle doit être associée à une chimiothérapie

concomitante contenant au moins un sel de platine [12]. Le protocole le plus communément utilisé est l'association étoposide-cisplatine.

Différentes modalités d'association sont possibles: concomitantes, séquentielle ou alternée.

a - Radiothérapie précoce ou tardive

Les essais publiés rapportent des résultats discordants probablement par manque de puissance et à cause d'une grande hétérogénéité dans les chimiothérapies utilisées et dans les modalités de la radiothérapie (split course, concomitant ou séquentiel). Une méta-analyse a été réalisée à partir des 7 essais publiés : elle est en faveur d'une radiothérapie précoce, débutant dans un délai de 3 à 5 semaines après la première cure de chimiothérapie [23, 24].

L'essai de Takeda est également en faveur d'une radiothérapie précoce [25].

Trois essais ont évalué l'intérêt d'une radiothérapie de clôture après la fin de la chimiothérapie par rapport à l'absence de radiothérapie [26, 27, 28]. Aucun n'a retrouvé d'intérêt de cette radiothérapie tardive. Le travail du groupe français « Petites Cellules » conclut à un effet délétère de la radiothérapie thoracique de clôture, comparé à l'abstention thérapeutique chez des patients en réponse complète après 8 cures de chimiothérapie [29].

b- séquence de radiothérapie

Le schéma et la séquence d'administration sont importants. Il a été suggéré que la radiothérapie devrait être associée à la chimiothérapie le plus précocement possible, et au mieux, en concomitance avec le 1er ou 2ème cycle de chimiothérapie [30].

Une étude prospective de non-infériorité de phase III a cependant montré que débuter la radiothérapie en concomitance avec le 3ème cycle ne donnait pas des résultats inférieurs en termes de réponse complète par rapport à un début de radiothérapie en concomitant dès le 1er cycle de chimiothérapie [31]. Néanmoins, dans la mesure où il n'y a pas d'autres essais prospectifs en ce sens, et que le critère principal était un critère de substitution, il est recommandé de débuter l'irradiation le plus précocement possible, comme proposé dans les

recommandations récentes de l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) et approuvées par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) [32, 33].

Dans le cas particulier des stades I (non-opérables), des recommandations récentes de l'ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) et de l'ACRO (American College of Radiation Oncology), mais également de l'ASTRO et de l'ASCO supportent la réalisation d'une radiothérapie stéréotaxique précédant la chimiothérapie [32].

c – Dose et fractionnement

Les CBPC sont particulièrement radiosensibles. Récemment, l'étude CONVERT a comparé une chimioradiothérapie de 66 Gy en fractionnement classique au « schéma Turrisi » (45 Gy bifractionnés sur trois semaines) : l'objectif était de montrer la supériorité du schéma de 66 Gy en termes de survie globale. À l'issue de cette étude, il n'a pas été démontré de différence significative entre les deux bras, et la toxicité œsophagienne ou pulmonaire était similaire [33]. En conclusion, le standard reste le « schéma Turrisi », néanmoins, même si l'étude CONVERT n'était pas une étude de non-infériorité, compte tenu des difficultés à organiser le bifractionnement, le schéma à 66 Gy en fractionnement classique peut être recommandé [31, 32].

Actuellement le schéma standard recommandé: 45 Gy en 30 fractions étalé sur 3 semaines en concomitant avec cisplatine etoposide donne des résultats favorables et reste le protocole de référence.

d – Volumes cibles

• Radiochimiothérapie concomitante des stades I-III :

Les règles de délinéation dans le cancer à petites cellules sont similaires à celles du cancer non à petites cellules, et ont fait l'objet de recommandations européennes [35].

Quelques points peuvent être soulignés :

- La chimio-radiothérapie intervient souvent après un ou deux cycles de chimiothérapie

d'induction. Le niveau de preuve pour la délinéation du GTVT sur la base de l'imagerie après la chimiothérapie est plus fort que dans le cancer non à petites cellules. En effet, un essai randomisé de phase 3 a comparé dans le cadre d'une chimioradiothérapie une irradiation du GTVT d'avant contre celui d'après la chimiothérapie (avec dans les deux cas l'inclusion des volumes ganglionnaires d'avant la chimiothérapie). Aucune différence en termes de survie sans récurrence locorégionale ni survie globale n'a été retrouvée.

- En cas de réponse complète du cancer primitif, il est possible de considérer un GTVT basé sur l'imagerie d'avant la chimiothérapie
- Comme pour le cancer bronchique non à petites cellules, il n'y a pas de place pour l'irradiation prophylactique ganglionnaire dans le cas où une TEP-tdm-FDG a été faite au moment du diagnostic, dans la mesure où l'irradiation des seules aires atteintes sur la base de la TEP-tdm-FDG est associée à un taux de rechute ganglionnaire isolée hors volume d'irradiation de 3%. Dans les rares cas où l'on ne dispose pas de la TEP-tdm-FDG initiale, l'omission de l'irradiation prophylactique est associée à un risque de rechute ganglionnaire isolée de 11%, et il est recommandé dans ce cas d'inclure dans les volumes de traitement l'aire sus-claviculaire homolatérale si il existe une atteinte médiastinale supérieure

• Radiothérapie de clôture pour les stades IV

Dans le cas d'une irradiation de clôture pour un stade IV, les mêmes recommandations peuvent être formulées.

Néanmoins, en cas de volume trop important, on pourra tenir compte de la réduction tumorale ganglionnaire et n'irradier que les ganglions résiduels, mais en tenant en compte l'extension crânio-caudale sur l'imagerie d'avant la chimiothérapie.

e-indication de l'irradiation cérébrale prophylactique :

Le risque de développer des métastases cérébrales est élevé, (supérieur à 50% à 2 ans),

dans les carcinomes bronchiques à petites cellules localisés. La chimiothérapie étant peu efficace, la radiothérapie prophylactique cérébrale (IPC) a été proposée dès les années 90.

Dans le contexte d'un carcinome intra-thoracique, une méta-analyse a montré que le taux de métastases et la probabilité de survie globale à 3 ans après radiothérapie prophylactique cérébrale et ceux en son absence étaient respectivement de 33 contre 59% et de 15,3 à 20,7% [36] validant la radiothérapie prophylactique cérébrale chez les patients en situation de réponse complète après la chimioradiothérapie. Les résultats concernant les patients qui présentent une réponse partielle sont plus discordants, l'indication de l'IPC doit être prise au cas par cas en RCP. Néanmoins, il convient de préciser que la réponse dans les essais de la méta-analyse était évaluée par simple radiographie de thorax dans certains essais, et que seuls trois des sept essais prévoyaient une scanographie cérébrale avant la randomisation.

Pour les stades avancés, la radiothérapie prophylactique cérébrale est proposée pour les patients qui présentent une réponse, même partielle, après la chimiothérapie, du fait d'un bénéfice en taux d'incidence de métastases cérébrales et en survie globale sur une étude de l'EORTC [37]. Néanmoins, aucune imagerie n'était faite dans le cadre du suivi en dehors de symptômes neurologiques. Les résultats d'une étude japonaise similaire mais plus récente, intégrant les données de l'IRM cérébrale systématique à l'inclusion et dans le cadre du suivi, n'ont pas retrouvé de bénéfice en survie globale, avec par contre une diminution du taux de métastases cérébrales [38].

L'indication d'une radiothérapie prophylactique cérébrale dans les stades avancés doit donc être posée en RCP. Dans tous les cas, l'âge > 70 ans, des comorbidités vasculaires, un diabète..., doivent être pris en compte du fait des risques de complications neurologiques potentielles.

La protection des hippocampes est une stratégie de protection cognitive dont l'efficacité a été démontrée dans le cadre d'une irradiation pan-encéphalique des métastases cérébrales; néanmoins,

son application dans le cadre de la radiothérapie prophylactique cérébrale est en cours d'évaluation.

La dose recommandée est actuellement de 25 Gy en 10 séances de 2,5 Gy, à raison de cinq fractions par semaine. Des doses plus importantes ne semblent pas être plus efficaces mais augmentent le risque de complications

3- La chimiothérapie

Dans les CBPC, où la dissémination métastatique est précoce et très fréquente, la chimiothérapie occupe une place primordiale dans la prise en charge.

Les études ayant évalué les modalités combinées chez les patients atteints de CBPC localisé utilisaient des protocoles associant trois drogues tels que le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine (CAV) suivis séquentiellement d'une radiothérapie thoracique [42]. Ces protocoles ont été comparés dans un essai clinique chez les patients ayant un CBPC localisé ou diffus. Les patients ont été randomisés entre le protocole CAV, le protocole cisplatine – étoposide (EP) ou le protocole CAV en alternance avec l'EP. Une radiothérapie thoracique fût programmée dans les stades localisés, après 4 cycles de chimiothérapie ; pour les patients atteints de CBPC localisés, les taux de réponse objective étaient significativement plus élevés avec EP (77%) et CAV/EP (88%) par rapport à l'association CAV (51%), la survie globale (SG) était similaire dans les 3 bras. Le protocole EP était associé à une faible myélotoxicité par rapport aux autres protocoles.

Le protocole EP était comparé à une autre association à base d'agent alkylant : cyclophosphamide, épirubicine et vincristine (CEV) dans la même indication [43]. La survie globale était significativement élevée avec l'EP par rapport au CEV. Ainsi, le protocole EP était adopté par plusieurs oncologues comme le régime thérapeutique standard dans les CBPC localisés.

La substitution du cisplatine par le carboplatine doit être réservée aux patients ayant une contre-indication au cisplatine.

4- L'immunothérapie :

La place de l'immunothérapie en maintenance après traitement initiale par une radio-chimiothé-

rapie concomitante reste investigationnelle. L'association nivolumab – ipilimumab dans cette indication n'a pas montré de bénéfice en survie globale ni en survie sans progression selon une étude phase II [87].

B – stades disséminés

Le traitement repose sur la chimiothérapie. Les rares essais comparant une mono-chimiothérapie à une poly-chimiothérapie ont validé l'intérêt des poly chimiothérapies.

1- Chimiothérapie de première ligne

Avant l'utilisation de la chimiothérapie, la survie médiane des patients était de 5 semaines.

Ce pronostique sombre a été amélioré grâce à la poly-chimiothérapie.

Le premier protocole de référence a été le CAV, une association de Cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine, permettant un taux de réponse de plus de 50%.

Les résultats positifs de la chimiothérapie à base de cisplatine et étoposide (EP), chez les patients réfractaires au CAV, ont conduit à son utilisation en première ligne, avec un taux de réponse de 80% dans une première étude phase II [42-45].

Afin d'empêcher l'émergence des clones résistants, l'attitude était de comparer les régimes CAV, EP et leur administration alternée (CAV/EP). L'étude du NCI canadien a trouvé une supériorité du régime alterné sur le CAV, mais il n'y avait pas de bras avec le régime EP seul [46].

Une étude norvégienne, ayant inclus 436 patients a comparé le bras CEV vs EP n'a pas montré la supériorité de l'association EP dans les tumeurs disséminées [44,45].

L'association étoposide-cisplatine reste actuellement le standard thérapeutique en première ligne des CBPC. Il permet également l'administration concomitante de la radiothérapie.

- Protocoles moins toxiques : Chez les patients âgés ou en mauvais état générale ; une chimiothérapie moins toxique a été testée telle que le Carboplatine et l'étoposide par voie orale.

- Carboplatine : Les associations de carboplatine et étoposide donnent des taux de réponse de l'ordre de 60%, avec une survie médiane de 8 à 9 mois. Une comparaison entre EC et EP a montré l'équivalence des 2 traitements dans une petite étude dans les formes localisées et disséminées [47]. Néanmoins, chez les patients ayant un bon état général, sans contre-indication à l'administration de cisplatine, le standard est plutôt l'association cisplatine-etoposide.
- Etoposide per os : En association avec le platine, l'étoposide per os donne les mêmes résultats que le régime EP traditionnel, avec une toxicité hématologique plus importante [42-45].

La comparaison cisplatine etoposide versus cisplatine irinotecan a montré une supériorité de cette dernière combinaison en terme de survie globale mais pas en survie sans progression avec majoration des toxicités digestives dans le bras contenant l'irinotecan et des toxicités hématologiques dans le bras contenant l'Etoposide. Ces études ont été menées essentiellement pour la population asiatique alors qu'aucune autre association n'a vaincu l'EP dans la population caucasienne. Les différences pharmaco-génomiques entre les deux populations sont peut-être à l'origine de ces réponses différentes en fonction du protocole. Pour la population asiatique, le cisplatine irinotecan est devenu le traitement de référence [48,49].

Différentes études ont évalué le bénéfice ou non de poursuivre la chimiothérapie au-delà de 4 cycles à six cycles de chimiothérapie. Cependant, il ne paraît pas utile de prolonger le traitement au-delà de six cycles chez un répondeur [62].

2- L'immunothérapie :

L'immunothérapie a rejoint récemment l'arsenal thérapeutique des CBPC à l'instar de la plupart des cancers solides. En effet, 2 nouveaux standards thérapeutiques ont été établis après les résultats positifs de 2 essais phases III : IMPOWER 133 et CASPIAN. L'étude IMPOWER 133 a comparé l'atezolizumab (anti-programmed cell death-1 ligand 1: PD-L1) ou le placebo en association avec le protocole carboplatine – étoposide pendant 4 cycles, suivi par l'atezolizumab ou le placebo en

maintenance. La survie globale et la survie sans progression médianes étaient significativement meilleures dans le bras EC + atezolizumab versus le bras EC + placebo (12,3 vs 10,3 mois) et (5,2 vs 4,3 mois) respectivement. Ni le statut PDL-1 ni la charge mutationnelle circulante (circulating tumor DNA) n'étaient des biomarqueurs prédictifs d'efficacité. Le taux des toxicités tout grade confondu était similaire entre les 2 bras [79,80].

L'étude CASPIAN a aussi montré que l'association du durvalumab (anti-PD-L1) au protocole platine – étoposide pendant 4 cycles suivis d'une maintenance par durvalumab, améliore significativement la survie globale médiane des patients comparativement à la chimiothérapie seule (12,9 versus 10,5 mois) ; de même pour les taux de réponse objective (68% versus 58% respectivement). La réponse était durable avec le durvalumab (13,5 vs 3,9 % dans le bras contrôle à 2 ans) [81]. Cette étude a aussi évalué l'addition du tremelimumab (un anti-CTLA4) et du durvalumab au protocole EP versus EP seul. Même si non comparé directement, la quadrithérapie ne semble pas accentuer l'activité anti-tumorale du durvalumab [82].

Le pembrolizumab, anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1) était aussi étudié dans cette indication dans l'essai keynote-604 qui a comparé l'association platine – étoposide - pembrolizumab au même protocole associé au placebo. Une maintenance par le pembrolizumab ou le placebo était initiée après 4 cures de traitement. La survie sans progression, co-objectif primaire était nettement améliorée avec le pembrolizumab (PFS à 12 mois était de 13,6% vs 3,1% avec et sans pembrolizumab respectivement). Par contre, la survie globale, quoique élevée dans le bras pembrolizumab, n'a pas atteint le seuil de significativité [83].

C- Traitement des rechutes

Même s'il est considéré hautement chimio et radiosensible, les patients présentent habituellement une rechute dans les 14 à 15 mois en cas de tumeur localisée, et dans les 5 à 6 mois en cas de la maladie disséminée.

Ainsi, la survie médiane en cas de récurrence tumorale varie entre 2 à 6 mois. Les principaux

facteurs influençant le pronostic sont l'état général, l'étendue de la maladie récidivante, et le délai de rechute.

1- Chimiothérapie de deuxième ligne

Le taux de réponse à une chimiothérapie deuxième ligne dépend de l'intervalle libre, il est de l'ordre de 10 % dans les formes résistantes récidivant après moins de trois mois et d'environ 20% dans les formes sensibles récidivant après plus de trois mois.

Chez les patients réfractaires, progressant sous chimiothérapie, ou résistant : progressant dans les 3 mois après la fin de la chimiothérapie, le pronostic est sombre avec un bénéfice incertain de la chimiothérapie deuxième ligne.

Le choix du protocole dépend étroitement du délai de rechute de la maladie. Plus ce délai est important plus le protocole utilisé en première ligne a des chances d'être efficace lors de la rechute.

On distingue de façon habituelle :

- les patients « sensibles » répondeurs à une chimiothérapie de première ligne et qui rechutent plus de trois mois après la fin de cette chimiothérapie de première ligne ou même sous immunothérapie de maintenance : Il convient chez ces patients de reprendre la thérapeutique de première ligne notamment les protocoles à base de cisplatine seuls ou en association à l'immunothérapie si elle n'a pas été utilisée initialement.
- les patients « résistants » : en rechute dans les trois mois après la fin de la chimiothérapie de première ligne : une monochimiothérapie reste le standard thérapeutique.

En effet, la chimiothérapie de deuxième ligne et au delà implique des monothérapies ayant prouvé leur efficacité aux essais phase II : lurbinectidine, topotecan, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, vinorelbine, gemcitabine, ifosfamide, temozolomide et etoposide oral [69,70,71].

Avant le développement du topotecan, les protocoles à base d'anthracyclines, y compris le CAV, ont été largement utilisés. En 1999 un essai comparant topotecan au CAV a montré une efficacité

comparable entre les deux bras avec meilleure tolérance avec topotecan [68].

Le topotecan oral est équivalent en terme d'efficacité au topotecan intra-veineux, et améliore significativement la survie comparativement aux soins de support [69].

La lurbinectidine, agent alkylant reste l'option préférée en 2^{ème} ligne et ce après les résultats positifs d'une étude ouverte de 105 patients qui ont progressé sous ou après chimiothérapie, et dont 8% ayant reçu une immunothérapie. Le taux de réponse objective sous lurbinectidine était de 33%, la durée de réponse médiane était de 5,1 mois, et le bénéfice était maintenu pendant plus de 6 mois chez 25% des patients répondeurs. Chez les patients résistants, le taux de réponse objective était de 22% avec une PFS de 2,6 mois et une SG de 5 mois [73].

On dispose de peu de données sur la durée optimale de chimiothérapie de deuxième ligne qui est d'habitude courte vu les toxicités cumulées et l'état général du patient. Il est habituellement recommandé d'ajouter deux cures après la meilleure réponse.

E - Irradiation cérébrale prophylactique (IPC)

Chez les patients présentant un CBPC, en réponse complète après traitement, des métastases cérébrales surviennent dans 50 à 60% des cas dans les 2 ans. Dans 20 à 30% de ces situations, l'encéphale reste le seul site métastatique. Une méta-analyse a rapporté une diminution de 25% de l'incidence dans 3 ans des métastases cérébrales après administration d'une IPC, elle a également montré un gain de survie de 5,4% à 3 ans pour les patients irradiés et une diminution de 54% du taux de rechute cérébrale. Cette étude montre que l'IPC ne retarde pas uniquement l'heure des métastases cérébrales mais également les prévient [75].

Une étude rétrospective des CBPC localisés a montré une amélioration de la survie à 2, 5 et 10 ans chez les patients ayant reçu une IPC versus les patients non irradiés [78]. L'EORTC a conduit un essai phase III qui a montré le bénéfice de l'IPC chez 286 patients ayant un CBPC disséminé répondant à un traitement initial [77]. Il y a eu diminution des

métastases cérébrales symptomatiques (14,6% Versus 40,4%) avec amélioration du taux de survie à 1 an (27,3% Vs 13,3%).

Les résultats d'un essai japonais phase III suggèrent l'absence de bénéfice de l'IPC chez les patients ayant un CBPC disséminé. Néanmoins, la translation de ses résultats chez la population non asiatique reste inconnu [78]. De même, la place de l'IPC à l'ère de l'immunothérapie reste encore à définir ; malgré que l'IPC était autorisée durant la phase de maintenance dans l'essai IMPOWER133, et optionnelle dans l'essai KEYNOTE-604, aucun détail concernant sa toxicité et son efficacité n'était fourni.

L'IPC doit être proposée à tout patient en bon état général présentant un CBPC localisé ou disséminé en réponse complète ou partielle après chimiothérapie. Elle doit être réalisée le plus tôt possible par rapport à l'obtention de la réponse complète.

L'intérêt de l'augmentation de dose n'est pas démontré et actuellement, la dose recommandée est de 24 à 30 Gy en 8 à 10 fractions sur l'encéphale in toto. La dose par fraction ne doit pas dépasser 3 Gy.

G- La radiothérapie thoracique :

La présence ou non de maladie résiduelle thoracique après un traitement systémique initial dans les stades disséminés est un facteur décisif dans l'indication ou pas d'une radiothérapie thoracique de consolidation. Il est recommandé par certains experts de faire une radiothérapie thoracique après réponse au traitement systémique et une maladie tumorale limitée au thorax et ce vu son bénéfice en terme de survie globale dans cette indication [84,85].

F- Les indications selon les recommandations de l'ESMO 2021 et les NCCN 2022 guidelines :

1- Les formes localisées

- La chirurgie : Chez les patients atteints de la maladie très limitée stades I-II (T1-2, No), la résection chirurgicale peut être considérée suivie de 4 cures de chimiothérapie adjuvante (cisplatine – étoposide) [IV, A] si pT1-2No-1, Ro. La radio-chimiothérapie concomitante thoracique en adjuvant est plutôt recommandée si pN2 et/ ou R1-2 [V, C] et irradiation cérébrale prophylactique [I, A] si PS 0-1 ET âge inférieur à 70 (optionnelle si PS=2 et âge supérieur à 70 [III,C]).

lactique [I, A] si PS 0-1 ET âge inférieur à 70 (optionnelle si PS=2 et âge supérieur à 70 [III,C]).

- Pour les patients de PS 0 ou 1, stades I-III de la maladie tumorale, le traitement de référence est une association concomitante de radiothérapie 1.5x2 par jour en 30 fractions et de 4 cycles cisplatine-étoposide (catégorie 1). Si PS>2 une radio-chimiothérapie séquentielle est une option [IV,B]. En l'absence de progression, les indications de l'irradiation cérébrale sont les mêmes que ceux sus-décrits.
- La radiothérapie doit être délivrée précocement dans un délai de 3 à 5 semaines après le premier cycle de chimiothérapie.

2- Les formes disséminées

- Pour les patients de PS 0 ou 1, le traitement de référence est une chimiothérapie associant carboplatine – étoposide - atezolizumab pendant 4 cycles suivie d'une maintenance par atezolizumab [I, A], ou Platine – étoposide – durvalumab pendant 4 cycles suivi du durvalumab en maintenance [I,A].
- Chez les patients PS =2 à cause de la maladie tumorale: 4 à 6 cures de carboplatine – étoposide [I,A] ou carboplatine - gemcitabine [II,C].
- En cas de contre-indication à l'immunothérapie, les protocoles carboplatine – étoposide [I,A], carboplatine – topotecan oral et cisplatine – irinotecan peuvent être utilisés ou administrés chez les patients PS 0-1. [II,C]
- L'irradiation cérébrale prophylactique : Les patients <75 ans, PS 0-2, avec une réponse au traitement de première ligne, indépendamment du stade, doivent bénéficier d'irradiation cérébrale prophylactique [II, B] (catégorie 1). La radiothérapie thoracique de consolidation est une option [II,C].
- Chez les patients PS =2 à cause des comorbidités : soins palliatifs.

3- Traitement des rechutes

L'indication d'une chimiothérapie de deuxième ligne doit être discutée en fonction du statut de la

maladie (sensible ou réfractaire), de l'âge et du PS du patient.

- Les patients résistants aux platines (<3 mois après la fin de traitement) : si PS = 0-2 : les options de référence sont : le topotecan oral [I,A], ou le protocole CAV [II,B], ou la Lurbinectidine [III,C ;MCBS 1]. Si maladie réfractaire et/ou PS >2 : soins palliatifs [II,C] ou lurbinectidine en monothérapie [III,C]
- Les patients sensibles doivent bénéficier d'un rechallenge des platines, en association éventuellement à l'immunothérapie si non reçue initialement [V, C]. Les monothérapies sus-mentionnées sont aussi optionnelles.

4- Suivi et surveillance

Le sevrage tabagique est la base du suivi du patient.

Une TDM tous les 3 - 6 mois pendant 2 ans puis espacer pour les patients ayant une maladie non métastatique traités dans une stratégie curative [V, C].

Une TDM chaque 2 ou 3 mois est recommandée chez les patients ayant une maladie métastatique et candidats à un traitement ultérieur [V, C].

Références

1. Ferlay J. et al. «Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.» *European journal of cancer* 49.6 (2013): 1374-1403.
2. Govindan Ramaswamy et al. «Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database.» *Journal of clinical oncology* 24.28 (2006): 4539-4544.
3. Pesch Beate et al. «Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies.» *International journal of cancer* 131.5 (2012): 1210-1219.
4. Travis, William D., et al. «The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification.» *Journal of Thoracic Oncology* 10.9 (2015): 1243-1260.
5. Foster NR, Qi Y, Shi Q et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2011; 117: 1262–1271.
6. Travis W. D. «Advances in neuroendocrine lung tumors.» *Annals of Oncology* 21.suppl 7 (2010): vii65-vii71.
7. Thomson D. et al. «The role of positron emission tomography in management of small cell lung cancer.» *Lung cancer* 73.2 (2011): 121-126.
8. International Association for the Study of Lung Cancer, 2015 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer
9. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1067–1077.
10. Stahel R, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119–126.
11. Lad Thomas, et al. «A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.» *CHEST Journal* 106.6_Supplement (1994): 320S-323S.
12. Fox W, Scadding JG. Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus: Ten-year Follow-up. *Lancet* 1973;302:63–5. doi:10.1016/S0140-6736(73)93260-1.

13. Fox W, Scadding JG (1973) Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 2: 63–65
14. Lim E, Goldstraw P (2008) Surgery as primary treatment for limited disease small cell lung cancer: time to re-evaluate. *J Clin Oncol* 25. Abstract 7719
15. Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Terashima M (1997) A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. *Chest* 111: 1089–1093
16. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M, Wilke H, Muller MR, Kolks S, Flasshove M, Schutte J, Stahl M, Schlenger L, Budach V, Greschuchna D, Stuben G, Teschler H, Sack H, Seeber S (1999) Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 81: 1206–1212
17. James, B. Yu, et al. «Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.» *Journal of Thoracic Oncology* 5.2 (2010): 215-219.
18. Schreiber, David, et al. «Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer.» *Cancer* 116.5 (2010): 1350-1357.
19. Inoue, Masayoshi, et al. «Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer.» *The Annals of thoracic surgery* 70.5 (2000): 1620- 1623.
20. Brock, Malcolm V., et al. «Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come.» *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129.1 (2005): 64-72.
21. Shepherd, F. A., et al. «Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung.» *Journal of Clinical Oncology* 6.5 (1988): 832-838.
22. Tsuchiya, Ryosuke, et al. «Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101).» *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129.5 (2005): 977-983.
23. Aupérin Anne et al. «Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.» *New England Journal of Medicine* 341.7 (1999): 476-484.
24. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552.
25. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461–473.
26. Takeda M, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20:3054-3060, 2002.
27. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; issue 1: CD004700.
28. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
29. Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trials and metaanalysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823–3830.
30. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage



- small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837–45. doi:10.1200/JCO.2004.01.178
31. Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J, Ahn JS, Lee S-H, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:2088–92. doi:10.1093/annonc/mdt140.
32. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:158–73. doi:10.1016/j.prro.2020.02.009.
33. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116–25. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2.
34. Daly ME, Ismaila N, Decker RH, Higgins K, Owen D, Saxena A, et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:931–9. doi:10.1200/JCO.20.03364.
35. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, McDonald F, Manapov F, Putora PM, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;152:89–95. doi:10.1016/j.radonc.2020.07.012.
36. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84. doi:10.1056/NEJM199908123410703.
37. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–72. doi:10.1056/NEJMoa071780.
38. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663–71. doi:10.1016/S1470-2045(17)30230-9.
39. Langer CJ, Swann S, Werner-Wasik M, et al. Phase I study of irinotecan (Ir) and cisplatin (DDP) in combination with thoracic radiotherapy (RT), either twice daily (45 Gy) or once daily (70 Gy), in patients with limited small cell lung carcinoma (SCLC): Early analysis of RTOG 0241. *ASCO Meeting Abstracts*. 2006;24(18_suppl):7058.
40. Movsas B, Moughan J, Komaki R, et al. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4553-4559.
41. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):355-359.
42. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):460-468.
43. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(3):701-708.
44. Turrisi, Andrew T., et al. «Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.» *New England Journal of Medicine* 340.4 (1999): 265-271.
45. Schild, Steven E., et al. «Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer.» *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 59.4 (2004): 943-951.

46. Videtic, Gregory MM, et al. «Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC).» *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 72.2 (2008): 327-334.
47. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 329–336.
48. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV et al. Positron emission tomography/ computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e91– e97.
49. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3054- 3060.
50. Gregor, A., et al. «Alternating versus sequential chemo/radiotherapy in Small Cell Lung Cancer (SCLC). Phase III trial of the EORTC Lung Cancer Co-operative Group (08877).» *Lung Cancer* 7 (1991): 151.a
51. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665– 4672.
52. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83: 8–15.
53. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; issue 8: CD006849.
54. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and metaanalysis. *European Lung Cancer Working Party (ELCWP). Lung Cancer* 2000; 30: 23–26.
55. Murray, Nevin, et al. «Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group.» *Journal of clinical oncology* 17.8 (1999): 2300-2300.
56. Kosmidis P. A. et al. «Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: A randomized phase III study.» *Lung Cancer* 1.12 (1995): 146- 147.
57. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/ platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 470–472.
58. Lara PN, Jr, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/ cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27:2530–2535
59. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010; 21: 1810–1816.
60. Fink TH, Huber RM, Heigener DF et al. Topotecan/ cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small cell lung cancer: final results of a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1432–1439.
61. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-



- disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044–2051.
62. Lee SM, James LE, Qian W et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64: 75–80.
 63. Tjan-Heijnen Vivianne CG DJ Theo Wagener and Pieter E. Postmus. «An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn.» *Annals of oncology* 13.10 (2002): 1519–1530.
 64. Pasini Felice et al. «High-dose chemotherapy in small-cell lung cancer.» *Anticancer research* 22.6B (2001): 3465–3472.
 65. Crivellari Gino et al. «Increasing chemotherapy in small-cell lung cancer: from dose intensity and density to megadoses.» *The oncologist* 12.1 (2007): 79–89.
 66. Loehrer PJSr., Ansari R, Gonin R et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2594–2599.
 67. Miyamoto, H., et al. «A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer.» *Oncology* 49.6 (1992): 431–435.
 68. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(4):463–470.
 69. Niell HB, Herndon JE, 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3752–3759.
 70. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):300–308.
 71. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59: 584–590.
 72. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M et al. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A meta-analysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005; 104: –2657.
 73. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230–1240.
 74. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2337–2344.
 75. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer.* 1998;19(2):141–151.
 76. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF, 3rd, Johnson DH. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2114–2122.
 77. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 1 and 427: 658–667
 78. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *Clin Oncol* 2007; 25: 2086–2092.

79. Lammers, Philip E., et al. «Phase II Study of Bendamustine in Relapsed Chemotherapy Sensitive or Resistant Small Cell Lung Cancer.» *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 9.4 (2014): 559.
80. Lee SM, Woll PJ, Rudd R et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1049–1057.
81. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al: Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 25: 3945-3951, 2007.
82. Trigot J et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):645. Epub 2020 Mar 27.
83. Aupérin Anne et al. «Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.» *New England Journal of Medicine* 341.7 (1999): 476-484.
84. Patel Shilpen, O. Kenneth Macdonald and Mohan Suntharalingam. «Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer.» *Cancer* 115.4 (2009): 842-850.
85. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672.
86. SetoTakashi et al. «Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung cancer: Results of a Japanese randomized phase III trial.» *ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 32. No. 15_suppl.* 2014.
87. SetoTakashi et al. «Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung cancer: Results of a Japanese randomized phase III trial.» *ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 32. No. 15_suppl.* 2014.
88. Horn L et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220. Epub 2018 Sep 25.
89. Liu SV et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619. Epub 2021 Jan 13.
90. Paz-Ares LG et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929. Epub 2019 Oct 4.
91. Paz-Ares LG et al. Durvalumab±tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol.* 2020; 38S: ASCO #9002.
92. Rudin CM et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (21) : 2369. Epub 2020 May 29.
93. Slotman BJ et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jan; 385 (9962) : 36-42. Epub 2014 Sep 14.
94. Jeremic B et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7): 2092-9.
95. Peters S. et al. LBA84 consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol.* 2020; 31: S1211



Tumeurs médiastinales malignes

Z. Benbrahim, L. Amaadour, N. Mellas.

Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II - Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès -
Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès, Maroc

Introduction

Les tumeurs du médiastin sont des tumeurs rares, découvertes le plus souvent fortuitement chez des patients asymptomatiques. L'enfant et l'adulte jeune sont les terrains privilégiés de ces tumeurs. L'examen clinique, la biologie et l'imagerie offrent une première orientation diagnostique. Néanmoins, le diagnostic de certitude ne peut être qu'anatomopathologique. Les tumeurs médiastinales constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes dont la majorité concerne le compartiment antérieur. Une meilleure connaissance des différentes pathologies et de leurs moyens d'exploration devrait permettre une prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique plus efficace de ces tumeurs.

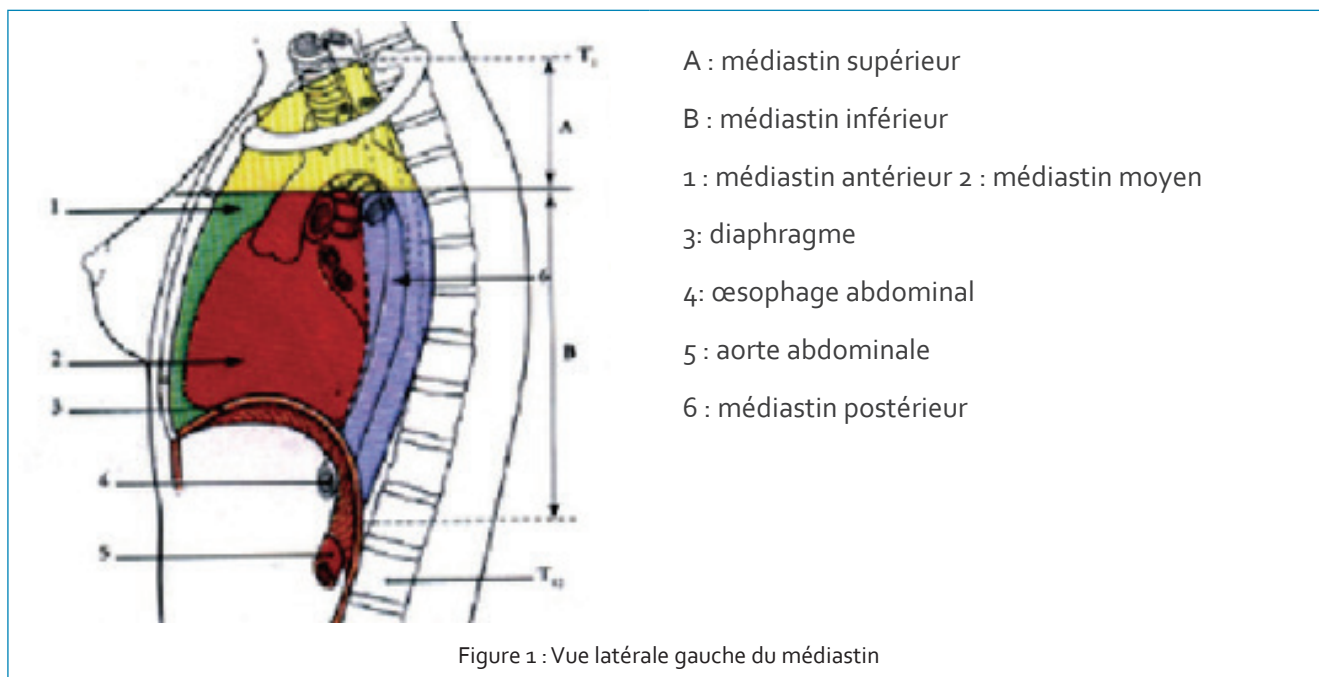
la filière aérodigestive intra-thoracique, le cœur et les vaisseaux supra-cardiaques. La connaissance de l'anatomie de cette région aide à interpréter des syndromes cliniques et à analyser les examens d'imagerie afin de programmer la stratégie chirurgicale.

A- Siège :

Le médiastin est défini comme l'espace extra-pleural situé entre les deux cavités pleurales. Il est limité de chaque côté par la plèvre médiastinale ; sa paroi supérieure correspond à l'orifice supérieur du thorax, sa paroi inférieure correspond au diaphragme. Bien qu'il existe plusieurs systèmes de division du médiastin, les plus fréquemment utilisés en cancérologie le divisent en trois compartiments : médiastin antérieur, moyen et postérieur (figure 1).

I - Rappel anatomique

Le médiastin est une région anatomique complexe concentrant dans un volume restreint



B- Rapports :

Le médiastin antérieur est limité en avant par la table postérieure du sternum ; la paroi postérieure est constituée en haut par la face antérieure de la trachée jusqu'à la bifurcation bronchique, en bas par la face antérieure du péricarde. Elle contient le vestige thymique, des ganglions lymphatiques et plus rarement le tissu thyroïdien et parathyroïdien ectopique.

Le médiastin postérieur est bordé antérieurement par le péricarde et les gros vaisseaux. Il donne passage à l'oesophage, aux nerfs vagues, à l'aorte descendante et à la veine azygos. Il héberge tout un réseau lymphatique constitué des chaînes ganglionnaires sympathiques, et du canal thoracique.

Le médiastin moyen inclut le cœur, le péricarde, les gros vaisseaux proximaux, les voies aériennes centrales, les nerfs phréniques et des ganglions lymphatiques.

Les tumeurs malignes du médiastin peuvent être classées selon la fréquence de leur localisation parmi les 3 compartiments du médiastin (tableau 1)

Tableau 1 : Localisation préférentielle des tumeurs malignes du médiastin en fonction des compartiments médiastinaux:

Médiastin antérieur	Médiastin moyen	Médiastin postérieur
Tumeurs épithéliales thymiques	Adénopathies métastatiques	Tumeurs neurogènes
Tumeurs germinales	Lymphomes	
Lymphomes		
Adénopathies métastatiques		

II- Les tumeurs du médiastin antérieur :

Elles sont largement dominées par les tumeurs du médiastin antéro-supérieur, notamment par les tumeurs de la loge thymique. Mais il peut s'agir tout autant de pathologie lymphomateuse ou de tumeurs germinales extra-gonadique.

A - Type de description : Les tumeurs thymiques (thymomes et carcinomes thymiques)**1- Epidémiologie**

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares, avec une incidence de 250 nouveaux cas par an dans la population française. Cependant, représentent près de 20% de l'ensemble des tumeurs du médiastin et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur. D'un point de vue histopathologique, elles sont classées en thymomes qui en représentent le principal composant (80 % des cas), carcinomes (15 %) et tumeurs neuro-endocrines thymiques (5 %).

Elles concernent les deux sexes de façon identique avec un âge moyen lors du diagnostic d'environ 50 ans [1].

2- Anatomie-pathologie :**a- Macroscopie :**

Le thymome est une tumeur homogène, rose ou grise à la coupe, volontiers polylobée, développée dans le médiastin antéro-supérieur. La taille varie de 2 à 20 cm. Soixante pour cent sont bien encapsulés, 30% non encapsulés et 10% franchement invasifs.

Les carcinomes thymiques se distinguent des thymomes par l'absence de lobulation.

b- Microscopie :

L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004-2014 : [2]

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasique
- Carcinome thymique : malpighiens, neuro-endocrines et autres
- Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées :

carcinoïdes

L'immunohistochimie peut être d'apport utile dans les thymomes et comprend les cytokératines, la p63 et la TdT (Terminal déoxynucléotidyl transférase).

Les carcinomes thymiques expriment le CD117 et le CD5 dans 80% des cas tandis que les tumeurs neuro- endocrines thymiques expriment les marqueurs endocrines (chromogranine, synaptophysine, CD56) [3]

3- Diagnostic :

a - Clinique :

Le diagnostic fait suite à une découverte fortuite dans 40% des cas.

En revanche, 40% des patients consultent pour un syndrome médiastinal (syndrome cave supérieur, douleur thoracique, dysphagie, ou dyspnée liée à une pleurésie ou péricardite)

Les syndromes para-thymiques (paranéoplasique) sont présents dans 20% des cas. Ils sont provoqués par une production d'auto-anticorps par le thymome ; la myasthénie est la manifestation la plus connue et la plus fréquente (présente dans 30 à 60% des cas).

Plus rarement, on observe des syndromes hématologiques : anémie érythroblastopénique dans 5% des cas, hypogammaglobulinémie dans 5% des cas [4].

b- Paraclinique :

a-1- Bilan morphologique et d'extension

La radiographie thoracique montre une opacité médiastinale antéro-supérieure. Des calcifications et des remaniements nécrotico-hémorragiques sont observés dans 20% des cas, et pourraient être plus fréquents en cas de tumeur invasive.

La tomodensitométrie permet de décrire la topographie exacte de la tumeur et de chercher une éventuelle invasion de la graisse péri-thymique ou des structures péri-tumorales. La présence d'une paralysie phrénique doit être recherchée. La recherche des greffes pleurales (« droplets ») doit être méticuleuse.

L'IRM est réservée à l'analyse des rapports et de l'extension péricardique, cardiaque et vasculaire.

La tomographie par émission de positons pourrait être utile dans la stratégie diagnostique des tumeurs thymiques, la SUV (Standard Uptake Value) maximale étant significativement corrélée au sous type histopathologique, avec des valeurs croissantes du type A au type C.

L'octréoscan, apporte des informations intéressantes non seulement pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines thymiques, mais aussi pour celui des thymomes localement évolués ou des carcinomes thymiques, en particulier lors de la rechute [4].

a-2- recherche d'un syndrome para-thymique

Il faut envisager de façon systématique l'électromyogramme et le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, afin de dépister une éventuelle myasthénie frustre.

a-3- Place de la biopsie à l'aiguille

Si la tumeur paraît d'emblée opérable, et la probabilité d'un thymome est élevée, on propose une intervention d'emblée. Si par contre, l'infiltration médiastinale est importante, il faut passer par une étape intermédiaire de biopsie à l'aiguille, par médiastinoscopie ou par vidéo-thoracoscopie.

a-4- Bilan fonctionnel respiratoire et cardiaque

4- Classification

Plusieurs classifications existent, mais la plus communément utilisée est celle de Masaoka :

- stade I : tumeur bien encapsulée sans envahissement capsulaire microscopique.
- stade IIa : capsule ou graisse environnante envahie de façon microscopique.
- stade IIb : capsule ou graisse environnante envahie de façon macroscopique.
- stade III : envahissement macroscopique des organes du voisinage : péricarde, gros vaisseaux, poumons.
- stade IVa : dissémination pleurale ou péricardique
- stade IVb : métastases lymphatique ou hémotogène.

5- Facteurs pronostiques :

- Le stade tumoral est le facteur pronostique le plus significatif.
- La classification histo-pathologique de l'OMS a également une valeur pronostique du fait de sa corrélation au stade : 80 à 90% des thymomes de type A et B1 sont de stade I-II et 60 à 80% des thymomes B3 sont de stade III-IV.
- L'existence d'une myasthénie associée est un facteur pronostique favorable, permettant un diagnostic précoce de la tumeur [6].

6- Traitement :

a - But du traitement :

Pour les tumeurs localisées : augmenter le contrôle local et à distance, augmenter la survie globale avec les moindres complications thérapeutiques possibles

Pour les tumeurs métastatiques : privilégier la qualité de vie et retarder la progression de la maladie

b - Moyens :

b-1- La chirurgie :

Le principe de la chirurgie d'exérèse est la résection en bloc de la tumeur, de la totalité du thymus et de la graisse environnante et des éventuelles structures contiguës envahies.

La voie d'abord de référence reste la sternotomie médiane longitudinale totale. En cas de tumeur volumineuse, il peut être nécessaire d'avoir recours à une bi-thoracotomie antéro-latérale avec section transversale du sternum.

Le type de la résection dépend directement de l'importance du niveau d'invasion tumorale et/ou l'adhérence aux structures adjacentes. La chirurgie consiste typiquement en une thymectomie totale (exérèse en monobloc de la tumeur, la glande thymique résiduelle et la graisse périthymique) avec curage ganglionnaire loco-régional. La résection du péricarde et du parenchyme pulmonaire ainsi que toute autre structure médiastinale adjacente envahie peut être nécessaire pour accomplir une exérèse avec des marges histologiquement négatives. Une attention particulière doit être accordée à la fibrose

inflammatoire réactionnelle qui peut mimer une invasion tumorale et par conséquent, la tumeur peut être adhérente aux structures avoisinantes sans être invasive. Dans ce cas, le chirurgien doit identifier ses zones d'adhésion afin que le pathologiste puisse les analyser.

La thymectomie partielle, représente une option thérapeutique de plus en plus adoptée par certains centres dans les tumeurs de stades I ou II, non associés à une myasthénie.

b-2- Radiothérapie :

► Technique de la radiothérapie

Les principes de la radiothérapie des tumeurs thymiques comportent l'utilisation des techniques tridimensionnelles de planification et de délivrance de dose.

Le volume à irradier est limité à la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques.

L'irradiation des creux sus-claviculaires n'est pas recommandée en l'absence d'études démontrant son utilité.

La dose totale de 45 à 50 Gy délivrée en fractions de 1,8 à 2 Gy est en général recommandée sur quatre à six semaines après une chirurgie complète. Cependant, en cas de résection microscopiquement incomplète, la dose recommandée est de 50 à 54 Gy, avec un surdosage sur les lésions résiduelles. En cas de résection macroscopiquement incomplète (R2), de débulking ou dans les tumeurs non résécables ; des doses supérieures à 60 Gy sont habituellement délivrées

Timing : La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

La radiothérapie thymique expose aux risques de complications tardives (fibrose pulmonaire, péricardite constrictive, coronaropathie et myélite) [5, 6]



► Place de la radiothérapie

Les pratiques actuelles concernant la radiothérapie post-opératoire des tumeurs thymiques sont très variables, compte tenu de l'absence d'étude randomisée. Les données issues d'analyses poolées d'études rétrospectives suggèrent [2,3]:

- 1) l'absence de bénéfice en survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de stade I, quelque soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète
- 2) l'absence de différence en termes de taux de récurrence après résection complète de thymome, que les patients aient reçu ou non une radiothérapie post-opératoire
- 3) un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique.

b-3- Chimiothérapie :

► Drogues et protocoles :

Le protocole CAP : Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²) est le protocole le plus utilisé.

Les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont les associations cisplatine et VP 16, les associations de carboplatine (AUC 5) avec le paclitaxel (175mg/m²) et le protocole VIP : VP16 (75 mg/m² x 4j), ifosfamide (1,2 g/m² x 4j), cisplatine (20 mg/m² x4j). D'autres options thérapeutiques peuvent être utilisées en cas de maladie progressive sous traitement standard de 1ère ligne : le 5-fluorouracile, l'étoposide, le pemetrexed, la gemcitabine +/- la capecitabine, l'ifosfamide.

► Place de la chimiothérapie :

En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résecabilité, une radiothérapie séquentielle. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50%

La chimio-radiothérapie première, (VP16 et platines associé à une irradiation à la dose de 60 Gy) est une option dans les carcinomes thymiques de résecabilité incertaine.

L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante, après résection Ro ou R1, ne repose sur aucune donnée de la littérature.

En situation métastatique, la chimiothérapie permet des taux de réponse plus faibles qu'en situation pré-opératoire variant entre 20% et 60% [2, 3].

b-4- Thérapies ciblées

► Les inhibiteurs de tyrosine kinase

• Sunitinib

Le Sunitinib est un inhibiteur multi-kinases oral de PDGFRalpha, PDGFRβ, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3, ainsi que du CSF-1R et du RET.

Un essai de phase II comprenant 25 patients atteints de carcinome thymique et 16 avec thymome a été mené. Tous les patients étaient en progression après au moins une chimiothérapie à base de platine. Dans les carcinomes thymiques, le taux de réponse partielle et de stabilité de la maladie était de 26 et 65% respectivement. La médiane de survie sans progression était de 7 mois et la survie globale médiane était de 16 mois.

L'activité du Sunitinib était cependant moins prononcée dans les thymomes avec une réponse partielle de 6 % [13].

• Lenvatinib:

Le Lenvatinib est inhibiteur de tyrosine kinase oral des récepteurs de VEGF, FGFR et RET. Dans un essai phase II (REMORA) mené chez 41 patients présentant un thymome ou un carcinome thymique réfractaire à une chimiothérapie à base de platine, des réponses partielles étaient observées chez 16 patients (38%), et une stabilité de la maladie tumorale chez 24 patients (57%) [14].

• Les inhibiteurs de mTOR

Les agents immunosuppresseurs Tacrolimus et Sirolimus, qui inhibent la voie mTOR, ont eu une activité dans un nombre limité de petites séries de patients atteints de maladie progressive après

une chimiothérapie systémique qui comprenait un agent de platine. Un essai de phase II utilisant l'évérolimus chez les patients qui ont progressé après un traitement de 1ère ligne à base de platine, l'évérolimus était associé à un taux de contrôle tumorale de 88% chez tous les patients dont 78% sont atteints de carcinomes thymiques et 94% de thymomes. La survie globale médiane était de 25,7 mois, et la survie sans progression médiane était de 10,1. Par ailleurs, 3 patients ont succombé à une pneumopathie secondaire [7].

b-5- Immunothérapie :

L'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires est désormais une nouvelle option thérapeutique qui est validée dans les carcinomes thymiques réfractaires à une chimiothérapie première. Le pembrolizumab (anti-PD1 : programmed death cell receptor-1) était évalué dans une étude phase II sur 40 patients atteints de carcinome thymique disséminé, ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie. 9 réponses objectives (22,5%) ont été notées, incluant une réponse complète. Les réponses étaient durables avec une durée médiane de survie à 3 ans et 5 ans de 18%. Chez les patients atteints de thymomes réfractaires à une chimiothérapie à base de platine, des taux élevés d'effets secondaires ont été observés avec le pembrolizumab dans un essai phase II ayant inclus 33 patients dont 7 sont atteints de thymomes. Des réponses partielles ont été observées chez 2 patients (29%). Par ailleurs, des effets secondaires immunologiques de grade 3 ou plus ont été observés chez 71 % des thymomes versus 15% en cas de carcinomes thymiques [15].

A noter qu'il n'y a pas encore d'essais randomisés comparant la chimiothérapie à l'immunothérapie.

b-6- Autres moyens thérapeutique :

L'association octréotide - prednisone a été testée chez des patients porteurs de tumeurs épithéliales thymiques fixant à l'octréoscan, avec des taux de réponse objective de l'ordre de 30 % [7].

c- Indications thérapeutiques : selon les recommandations du NCCN 2022 [3] :

- ▶ Tumeurs d'emblée résécables :
- La chirurgie thymique est le traitement de référence :

- ▶ Stade I : surveillance.
- ▶ Stade II – IV : discuter une radiothérapie post-opératoire.
- ▶ Si résection R1 : une radiothérapie post-opératoire est recommandée, +/- une chimiothérapie si histologie type carcinome thymique.
- ▶ Si résection R2 : radiothérapie définitive plus ou moins une chimiothérapie.
- ▶ Tumeurs localement avancées, métastatiques ou récidivantes :
- ▶ Maladie non résécable : radio-chimiothérapie concomitante.
- ▶ Maladie potentiellement résécable (tumeur localement avancée ou associée à une seule lésion métastatique unique ou associée à des métastases pleurales homolatérales): chimiothérapie première suivie d'une chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive et des métastases solitaires si la maladie devient résécable. Dans le cas échéant continuer par une radiothérapie +/- une chimiothérapie.
- ▶ Métastases extra-thoraciques diffuses : traitement médical systémique.

B- Formes anatomo-cliniques

1- Les tumeurs germinales médiastinales :

Les tumeurs germinales malignes de siège médiastinal sont peu fréquentes par rapport aux atteintes gonadiques : 1 à 3 % des cas. Elles surviennent chez l'homme jeune dans 90 % des cas.

Il n'existe pas de facteur étiologique bien défini, mais des anomalies cytogénétiques sont connues. Il a été observé une association entre tumeurs germinales du médiastin et syndrome de Klinefelter ainsi qu'avec les hémopathies malignes : leucémies aiguës, leucémies à mégacaryocytes et syndromes lymphoprolifératifs. [8, 9]

Le diagnostic et le traitement des tumeurs germinales sont sujets d'un autre chapitre de ce manuel

2- Pathologie lymphomateuse

Le médiastin antérieur est un site de prédilection pour la maladie de Hodgkin et les lymphomes



non hodgkiniens. Plus de la moitié des maladies de Hodgkin ont une localisation médiastinale au moment de leur diagnostic ; cependant, seules 5% sont limitées au médiastin. Les lymphomes non hodgkiniens représentent deux tiers des lymphomes médiastinaux [10].

Le diagnostic et traitement des lymphomes seront abordés dans d'autres chapitres de ce manuel.

III- Les tumeurs du médiastin moyen:

Le médiastin moyen a une richesse particulièrement prononcée en relais lymphatiques.

Les groupes particulièrement intéressants en pathologie sont :

- le groupe sous carénaire
- les ganglions para-trachéaux droits ou loge de Baréty
- les ganglions para-trachéaux gauches
- le groupe de la fenêtre aorto-pulmonaire (hile gauche).

Ainsi, la pathologie du médiastin moyen reste dominée par les atteintes ganglionnaires, notamment dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires primitifs avec envahissement ganglionnaire, mais aussi de la pathologie lymphomateuse.

Toute lésion ganglionnaire à ce niveau est une indication formelle à la réalisation d'une endoscopie trachéo-bronchique exploratrice assortie de biopsies transbronchiques. Ces explorations endoscopiques seraient complétées éventuellement par une exploration chirurgicale lorsque le diagnostic n'est pas établi.

L'abord chirurgical est dominé par la médiastinocope cervicale axiale pour les chaînes ganglionnaires latéro-trachéale et sous-carénaire, et la vidéo-thoracoscopie gauche pour biopsies au sein de la fenêtre aorto-pulmonaire [10].

IV- Les tumeurs du médiastin postérieur:

Elles sont essentiellement représentées par les tumeurs neurogènes (15—25 % de l'ensemble des

tumeurs du médiastin). Ces tumeurs neurogènes dérivent essentiellement de trois origines: les gaines des nerfs myélinisés, les cellules nerveuses sympathiques, et les cellules chromaffines. Elles se développent typiquement dans la gouttière paravertébrale, au contact de l'articulation costo-vertébrale [11].

Deux fois sur trois, les tumeurs neurogènes du médiastin postérieur sont quiescentes sur le plan clinique, et leur découverte se fait à l'occasion d'un examen systématique. Le symptôme le plus fréquent est la douleur par irritation d'un ou de plusieurs nerfs intercostaux. La topographie de ces tumeurs explique très facilement ce symptôme.

Les tumeurs neurogènes malignes du médiastin postérieur se présentent habituellement, en tomodensitométrie, comme des masses arrondies, à limites nettes, pouvant envahir les structures médiastinales ou osseuses adjacentes. Elles peuvent présenter des zones d'hypodensité en rapport avec une hémorragie ou une nécrose centrale. Des calcifications peuvent leur être associées. Il n'existe pas de critères de certitude de malignité en dehors des signes indirects représentés par l'envahissement des structures de voisinage, la présence d'une lyse osseuse ou de métastases à distance. L'IRM médiastinale apporte une meilleure délimitation des rapports de la tumeur aux structures adjacentes notamment les gros vaisseaux et permet de préciser une éventuelle extension intra-canaulaire. Sur le plan thérapeutique, ces tumeurs nécessitent une approche thérapeutique agressive. L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète possible, ce qui n'est pas souvent le cas, ces tumeurs étant souvent de grande taille et proches d'éléments vitaux. La qualité de l'exérèse est appréciée par l'absence d'envahissement tumoral des berges. Cette réséction sera, d'une part, à visée diagnostique histopathologique et, d'autre part, à visée thérapeutique. La place des traitements associés est très variable d'une série à l'autre. Certains auteurs insistent sur l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire notamment par radiothérapie dans le cadre des tumeurs étendues. Elle est indiquée dans les tumeurs inopérables ou dont l'exérèse est incomplète afin d'éradiquer les

résidus tumoraux et diminuer le risque de récurrence locale.

L'apport de la chimiothérapie est mal connu. Elle semble efficace dans les formes métastatiques et permettrait une réduction de la taille tumorale en vue d'une chirurgie secondaire.

Le principal facteur de risque identifié de récurrence locale est le siège de la tumeur et l'incapacité d'avoir des marges saines lors de la résection [11, 12]

V- Conclusion :

Les tumeurs du médiastin sont des tumeurs rares dont la majorité se localise au niveau du compartiment antérieur. Ces tumeurs regroupent une grande variabilité histologique de tumeurs, dont chacune requiert une stratégie thérapeutique particulière.

Bibliographie :

- [1] Ruffié P, Gory-Delabaere G, Fervers B, Lehmann M, Regnard JF, Resbeut M. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Groupe de travail SOR. Bull Cancer 1999;86: 365—84.
- [2] Référentiel du réseau RYTHMIC Tumeurs épithéliales thymiques. (2016). http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/Thymomes_2016.pdf
- [3] N. Girard, E. Ruffini, A. Marx, C. Faivre-Finn & S. Peters. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v40–v55, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv277
- [4] Jacot W, Quantin X, Pujol JL. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques, vers une prise en charge pluridisciplinaire. Rev Mal Respir 2006;23:3S35—13S.
- [5] Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, van Schil P. Thymoma: a focus on current therapeutic management. J Thorac Oncol 2009;4:119—26.
- [6] N. Girard, P. Ruffié, J. Margery, J.F. Cordier. Tumeurs thymiques. Tumeurs malignes rares. Edition Springer. 2010. P :385-390
- [7] Zucali PA et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy.
- [8] Lemarié E. Formes cliniques des cancers Thoraciques Tumeurs du médiastin. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 16S170-16S176
- [9] B. Chetaille, G. Massard, P.-E. Falcoz, B. Lestumers germinales du médiastin : anatomopathologie, classification, tératomes et tumeurs malignes. Revue de Pneumologie clinique 2010 : 66, 63—70
- [10] D. Trousse, J.-P. Avaro. Introduction aux tumeurs du médiastin. Revue de Pneumologie clinique, 2010 : 66, 3—16
- [11] Takeda S, Miyoshi S, Minami M, Matsuda H. Intrathoracic neurogenic tumors — 50 years experience in a Japanese institution. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:807—12.
- [12] A. Zehani, A. Ayadi-Kaddour, H. Daghfous, I. Ridene, A. Marghli, T. Kilani, F. El Mezni. Les sarcomes primitifs du médiastin. Revue des Maladies Respiratoires 2011 : 28, 14—24.
- [13] Thomas A et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):177. Epub 2015 Jan 13.
- [14] Itoh S et al. Durable anti-tumor activity of the multi-targeted inhibitor lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma: Preliminary results from a multicenter phase II (REMORA) trial. Ann Oncol. 2019;30:5S.
- [15] Cho J et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2019;37(24):2162. Epub 2018 Jun 15.



Mésiothéliomes pleuraux malins (MPM)

M. Amzerin, K. Darif, M. Meliani, F.Z. El M'rabet

Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima, Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger
Université AbdelmAleK Essaadi.

Introduction :

Le mésiothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur rare et agressive, développée aux dépens des surfaces mésiothéliales de la cavité pleurale.

C'est une tumeur caractérisée par une incidence croissante et un pronostic défavorable.

Le facteur de risque le mieux établi est l'exposition antérieure à l'amiante.

Son diagnostic histologique reste difficile ; et sa prise en charge thérapeutique, parfois controversée, doit être pluridisciplinaire.

Le choix du traitement médical qui est resté longtemps limité, regagne actuellement de l'intérêt avec l'avènement de l'immunothérapie qui s'intègre dans l'arsenal thérapeutique, et ouvre une fenêtre d'espoir pour cette maladie orpheline.

I – Epidémiologie

1- Descriptive

- Rare.
- Age moyen: 76 ans (1).
- L'incidence est nettement plus élevée chez l'homme que chez la femme avec une augmentation proportionnelle des cas féminins et un sex-ratio : 5/1(1).
- L'incidence cumulative mondiale était estimée à 0.03%1 en 2020 (2).
- En Afrique du Nord, l'incidence est comparable à l'incidence mondiale (2).
- 31^{ème} maladie à déclaration obligatoire : indemnisation FIVA (3).

2- Analytique :

L'analyse des facteurs de risques du MPM n'est pas aisée, en raison de sa faible prévalence, du délai important entre l'exposition à l'amiante et les premiers signes cliniques non spécifiques de la maladie.

L'erionite, la fluoro-edenite, les fibres céramiques réfractaires ainsi que les radiations ionisantes restent tous des facteurs de risque causaux possibles, mais non encore prouvés. Tandis que l'exposition à l'amiante reste un facteur de risque avec niveau de preuve absolu (4).

L'amiante ou asbeste, est une fibre minérale naturelle largement utilisée, durant de longues années dans divers secteurs industriels, pour ses propriétés physiques, chimiques et son faible coût.

On distingue deux variétés principales d'amiante: la serpentine (le chrysotile) et les amphiboles.

La toxicité de l'inhalation de poussières d'amiante sur les organes respiratoires a été suspectée dès le début du XX^{ème} siècle (1906). L'association entre cette exposition et le MPM est clairement affirmée depuis 1960 (5).

La relation dose-effet a été démontrée, sans qu'il soit possible de déterminer un seuil au-dessous duquel il n'existe pas d'excès de risque de MPM.

Le rôle carcinogène de ces fibres s'explique par leurs propriétés physiques, principalement pour celles qui font plus de 5mm de long et moins de 0,25mm de diamètre. Elles peuvent en effet, migrer à la périphérie du poumon vers la plèvre et les ganglions médiastinaux, soit directement, par les espaces alvéolaires sous-pleuraux, soit par le système lymphatique.

Certains auteurs, ont évoqué un effet direct des fibres d'amiante sur l'ADN et la transcription par l'induction de cassures et de lésions de l'ADN responsables de délétions ou d'une mauvaise séparation chromosomique lors de la mitose.

L'hypothèse principale repose sur le rôle pro-inflammatoire des fibres d'amiante, à l'origine d'une inflammation chronique, au niveau de la plèvre pariétale, aboutissant à la génération de réactifs oxygénés (ROS) mutagènes, mais là encore les données expérimentales sont limitées (6).

L'utilisation de l'amiante a été interdite dans 67 pays(7). Au Maroc, il existe une réglementation d'usage avec des recommandations strictes relatives au type d'exposition, à sa durée et à la surveillance médicale des professionnels (8).

II- Présentation clinique :

Les signes d'appel cliniques, sont malheureusement peu spécifiques et apparaissent souvent, à un stade avancé de la maladie.

- ▶ Formes à début : insidieux (60% des cas)
 - Toux irritative.
 - Douleurs thoraciques type pleural ou neuropathique.
 - Dyspnée d'aggravation progressive (secondaire à une atélectasie, épanchement pleural, dysfonction diaphragmatique...).
- ▶ Forme à début brutal (40% des cas :)
 - Pleurésie purulente, Pneumothorax ou Hémothorax.
 - D'autres symptômes cliniques peuvent aussi exister, comme signes d'extension péritonéale (constipation, des syndromes occlusif, ascite..), des signes. en faveur d'une extension au péricarde (des palpitations..), signes de compression médiastinale (des dysphagies, dysphonie, syndrome cave supérieur), une asthénie et une perte de poids.

IV- Para-clinique :

A-Radiographie pulmonaire : apport minime

- Plaques neurales 40-50% des cas.
- Epanchement pleural.
- Aspect de rétraction hémithoracique plus tardivement dans l'évolution de la pathologie.

B-La cytologie pleurale :

La cytologie pleurale : Seule les formes mésotéliales épithélioïdes peuvent donner une cytologie positive. Et même si positive, elle doit être confirmée par une biopsie pleurale. Pratiquée seule, elle n'a de place que pour confirmer une rechute.

C-Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique de haute résolution, avec injection de produit de contraste, réalisé préférentiellement après évacuation du liquide pleural, est l'examen clé en imagerie dans la prise en charge du MPM (9).

En effet, dans une étude regroupant 40 patients, la sensibilité du scanner thoracique était de 84 % et la spécificité de 100% (10).

Il permet de visualiser les plaques pleurales, d'apprécier l'extension locorégionale et d'évaluer la réponse thérapeutique.

D- Le scanner abdomino-pelvien : dans le cadre du bilan d'extension tumorale.

E- Thoracoscopie: (11)

Représente l'examen de choix, avec un rendement atteignant 98% dans les centres de référence.

Elle a un double intérêt :

- Diagnostique : Par réalisation de biopsies pour éventuelle confirmation anatomopathologique.
- Thérapeutique : Talcage et traitement intracavitaire.

Elle permet aussi :

- D'apprécier l'aspect macroscopique évocateur: en « grains de raisin ».
- De classer la tumeur.

F- Echo-endoscopie et médiastinoscopie :

Elle est réalisée s'il y'a un doute sur l'envahissement ganglionnaire chez patient qui serait candidat à un traitement multimodal.

G- IRM :

Elle a un intérêt pour la recherche de signes d'envahissement pariétal, diaphragmatique ou péricardique, aidant ainsi à déterminer le caractère résécable de la tumeur.

H- la tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons couplée, pourrait aider à différencier le MPM des tumeurs pleurales bénignes avec une Standardized Uptake Value (SUV) plus élevée dans les cas de MPM.

V- Diagnostic histologique :

Le MPM est une tumeur pleurale mésothéliale diffuse avec différents sous types :

- le mésothéliome épithélioïde : le plus fréquent (70 % des cas) ;
- le mésothéliome sarcomatoïde (10 % des cas) inclut une sous-variante fibrosante de mauvais pronostic dite « desmoplastique » ;
- le mésothéliome mixte ou biphasique comportant des contingents épithélioïdes et sarcomatoïdes (20 % des cas).

Cette variabilité morphologique explique les difficultés du diagnostic histologique.

Il existe, en effet, un risque élevé de confusion entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et MPM épithélial, ou encore entre hyperplasie mésothéliale, pachypleurite réactionnelle et MPM desmoplastique.

Ces ambiguïtés potentielles justifient ainsi un examen complémentaire par immunohistochimie.

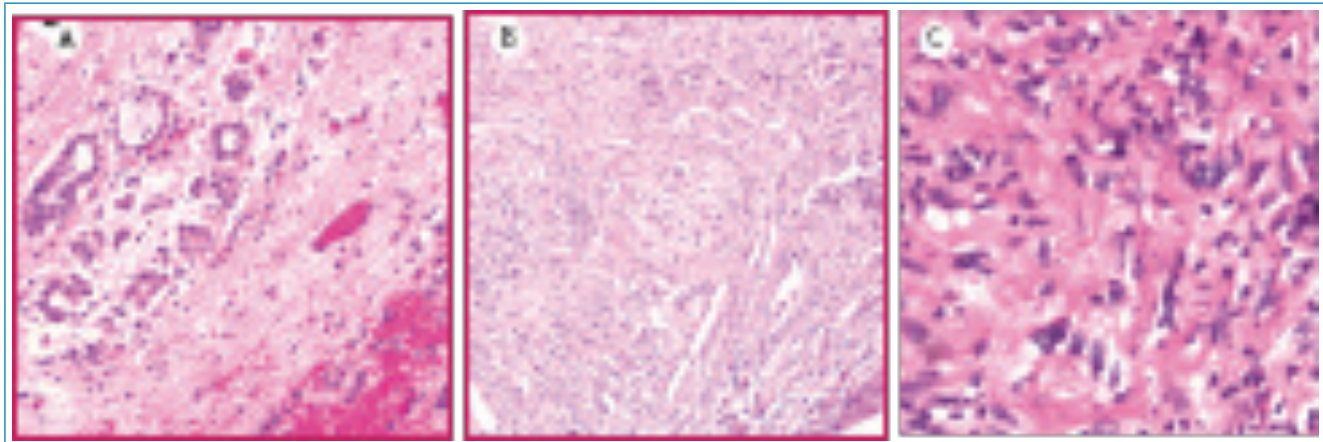


Figure 1: aspect histologique du mésothéliome pleural malin (A-Epithélioïde -B-Biphasique -C-Sarcomatoïde).

Pour différencier un mésothéliome épithélioïde d'une métastase pleurale d'un adénocarcinome bronchique, il est recommandé de réaliser deux marqueurs à valeur positive pour le diagnostic de mésothéliome (Calrétinine, marquage nucléaire et cytoplasmique ; Antigène 1 de la tumeur de Wilms WT1 ; marquage nucléaire et cytoplasmique ; Antigène e anti-épithélial EMA ; cytokératine 5/6 CK 5/6) et 2 marqueurs glandulaires à valeur négative (TTF1 ; Ber EP 4, antiB72-3 ; anti-MOC-31 ; anti EMA cytoplasmique ; ACE).

L'apport de certains marqueurs sériques (mésothéline, 5 cyfra 21.1, fibulin-3) a été évalué mais leur absence de spécificité fait qu'ils ne sont pas recommandés pour le diagnostic du mésothéliome.

Pour différencier le carcinome épidermoïde du mésothéliome de type sarcomatoïde, ce dernier exprime la cytokératine et la vimentine et moins constamment l'actine et la desmine, et il est négatif pour le CD34. Il est donc recommandé de réaliser 2 antiCK et la carétinine et deux marqueurs au moins à

valeur négative (CD34, desmine, PS 100, Bcl2, CD 99, HBM45, STAT6).

VI- Classifications TNM du mésosothélium pleural malin : (12)

8^{ème} édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (2017)

Tableau 1 : Classification TNM du mésosothéliome pleural malin

T =	Tumeur primitive
Tx	Tumeur dont la présence ne peut être affirmée.
To	Pas de signes de tumeur primitive.
T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : *Atteinte du muscle diaphragmatique. *Atteinte du parenchyme pulmonaire.
T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : *Atteinte du fascia endothoracique. *Extension à la graisse médiastinale. *Extension nodulaire isolée, à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale résécable. *Atteinte péricardique non transmurale.
T4	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : *Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale. *Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine. *Extension directe à la plèvre controlatérale. *Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.

N =	Adénopathies régionales :
Nx :	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte ganglionnaire.
No	Pas de signes d'envahissement ganglionnaire lymphatique régionale.
N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions susclaviculaires homo- ou controlatéraux.

M =	métastase à distance
Mo	absence de métastase à distance
M1	présence de métastases à distance

Stade I	IA :T1NoMo. IB :T2NoMo ; T3NoMo.
Stade II	T1N1Mo ; T2N1Mo
Stade III	IIIA : T3N1Mo. IIIB : Tout T N2Mo ; T4No-1Mo
Stade IV	Tout T tout N M1

VII- Facteurs pronostiques:

Le pronostic du MPM reste sombre. Le PS et le type histologique (Epithélioïde versus composante sarcomatoïde) sont les deux facteurs pronostiques les plus importants.

L'EORTC et le CALGB ont développé deux scores pronostiques, essentiellement pour les essais cliniques, et ont inclus des patients à des stades avancés. Ils ont inclus : le PS élevé, l'hyperleucocytose, le sexe masculin, le doute diagnostique et le type sarcomatoïde, définissant ainsi deux groupes : bon pronostic (≤ 2 facteurs) et mauvais pronostic (> 3 facteurs).

VIII- Traitement :

La prise en charge du MPM doit être hautement spécialisée.

La chirurgie à visée curative (pleuro-pneumectomie élargie) est exceptionnelle et ne concerne que les stades très précoces et résécables.

Ces tumeurs sont considérées peu chimio-sensibles.

Malgré la radiosensibilité des cellules tumorales mésothéliales, la possibilité d'une irradiation reste limitée par l'anatomie proche de certains organes critiques.

L'immunothérapie représente la nouvelle modalité thérapeutique avec de hautes perspectives.

A-moyens thérapeutiques :

1-chirurgie :

Malgré la non faisabilité d'une résection Ro, la chirurgie permet la cytoréduction tumorale, le contrôle des épanchements pleuraux récidivants et l'administration des traitements locaux intrapleuraux (13, 14).

La survie est inversement proportionnelle au volume tumoral résiduel. Il est donc primordial de toujours discuter la chirurgie de cytoréduction dans l'optique d'une chirurgie macroscopiquement complète, même si R1.

Deux types de chirurgie ont été proposés pour le traitement du MPM :

- La pleuro-pneumectomie élargie (PPE), est une chirurgie radicale lourde, consiste en l'ablation en un bloc du poumon, de la plèvre viscérale, pariétale, de l'hémi-diaphragme et d'une partie du péricarde (19). Elle est associée à une mortalité non négligeable (15 % à 3 mois), une morbidité importante (environ 50 %)(15) et une médiane de survie de 13 à 35 mois dans les études publiées depuis 2000.

Ce type de chirurgie est entrain d'être abandonné en raison de la morbi-mortalité élevée, en contre partie d'un bénéfice limité aux tumeurs <T3 et No et ce, uniquement si la PPE est inscrite dans le cadre d'un traitement multimodal.

L'essai MARS, Le seul essai randomisé ayant comparé les résultats en survie, après une chimiothérapie d'induction à base de platine, entre PPE + RTH vs pas de PPE, n'a pas montré de bénéfice significatif en survie avec une qualité de vie altérée (16).

- la pleurectomie ± décortication (P/D) est une chirurgie qui permet une exérèse extensive mais incomplète (17). Elle intéresse les plèvres pariétale et viscérale et épargne le poumon et le diaphragme, offrant ainsi de meilleurs résultats fonctionnels avec une moindre morbi-mortalité. Elle ne doit pas être discutée en dehors des stades I.

Cette technique n'a pas non plus été évaluée de manière adéquate, notamment dans une optique curative.

Une méta-analyse, a comparé la PD à la PPE révélant sa supériorité en survie globale (HR=0,53, IC95%[0,31-0,91]) et en morbidité péri-opératoire (H>R=0,44 IC95%[0,30-0,963]) (18).

L'apport de la PD dans le cadre d'une stratégie multimodale sera évalué dans l'essai MARS2, qui compare l'association PD-chimiothérapie à la chimiothérapie seule (19).

Quelque soit le type de la chirurgie, elle ne doit être proposée que pour des cas sélectionnés (petit stade, bon état général et faibles co-morbidités), uniquement dans le cadre d'un traitement multimodal et par des équipes multidisciplinaires dans des centres de référence pour ce cancer rare.

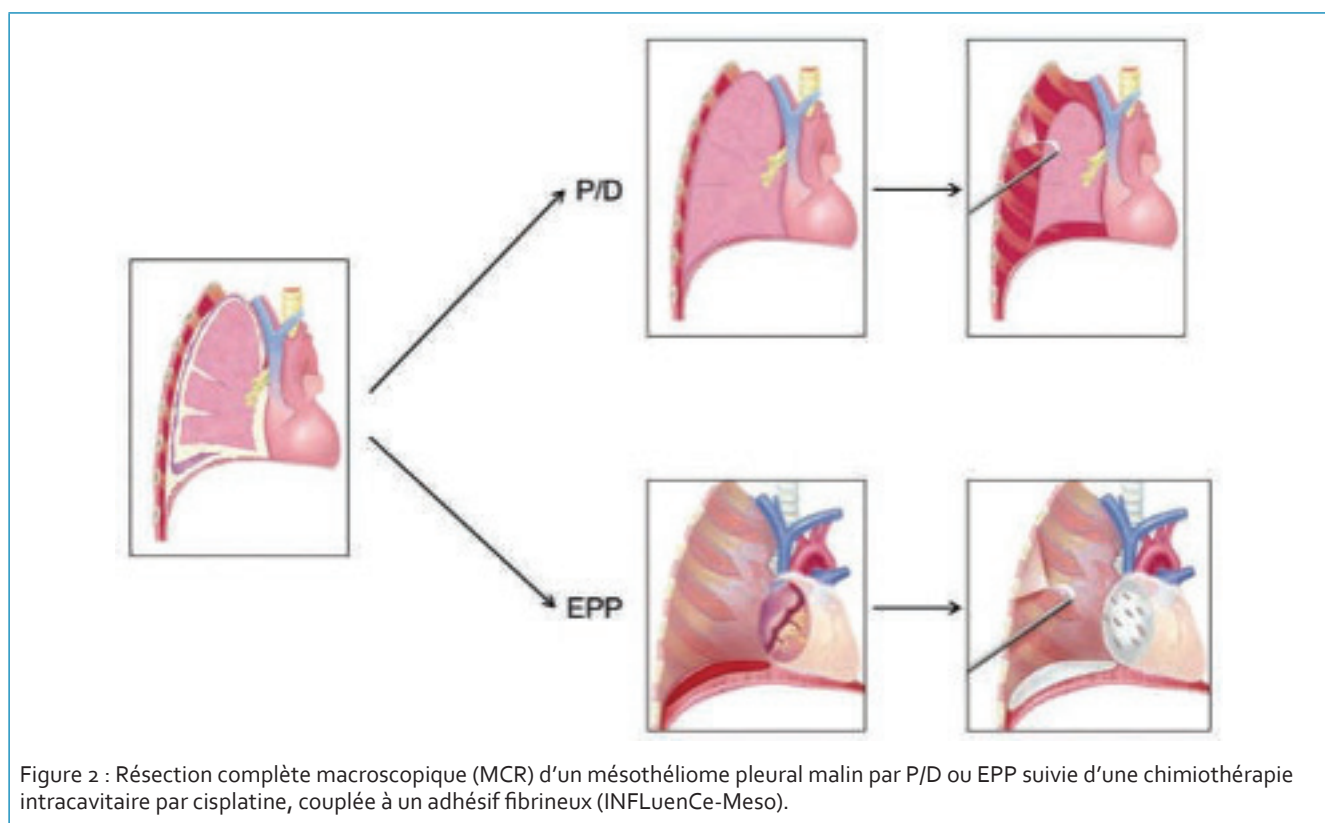
- La symphyse pleurale SP (talcage pleural), doit être proposée devant tout patient, non candidat à une PD, et qui présente un épanchement pleural. Elle se fait sous thoracoscopie. L'essai MesoVATS, avait comparé la SP à la pleurectomie partielle PP. Il n'y avait pas de différence en survie, mais la PP offrait une meilleure qualité de vie persistante pendant 12 mois contre un coût et une morbidité moindre avec la SP (20).

Enfin, il a été proposé différents traitements intra-pleuraux, per opératoires, afin d'améliorer le devenir des patients : chimiothérapie intrapleurale,

potentiellement plus efficace mais aussi plus toxique ; traitements immunostimulants (cytokines, thérapies génique ou cellulaire encore à l'essai. . .) et la thérapie photodynamique (PDT).

La PDT est un traitement relativement récent basé sur le rationnel que les cellules tumorales, si elles sont traitées de manière préliminaire par certaines drogues photosensibilisantes, mourront quand elles seront exposées à une lumière laser à une fréquence particulière.

De manière intéressante, la PDT pourrait aussi stimuler la réponse immunitaire antitumorale. Une étude réalisée par Friedberg et al. [24] a trouvé des résultats très prometteurs de survie dans le MPM par la combinaison d'une PR, mais pas de la PEP, d'une PDT intra-opératoire et d'une chimiothérapie (cisplatine pemetrexed), avec une survie globale médiane de 2,1 ans. Cette technique est en train d'être testée en une phase II et ne doit être proposée que dans le cadre d'essai clinique.



2- La radiothérapie :

a) La radiothérapie radicale (exclusive) :

Elle se basait sur des études anciennes. Les doses délivrées sur l'hémithorax et l'hémi-diaphragme étaient >40Gy sans pouvoir démontrer un impact sur la survie ni sur l'évolution naturelle de la maladie. Ce type de radiothérapie a été abandonné (21).

b- La radiothérapie adjuvante :

Après PPE : Avec les techniques conformationnelles, la définition du champ est difficile surtout avec une irradiation non négligeable des aires cardiaque et viscérale. Avec des doses 40-GoGy, La RTH adjuvante est ressortie dans une étude rétrospective comme facteur pronostique indépendant (22). Mais ce bénéfice n'a pas été démontré dans une étude

randomisée à faible effectif évaluant la place de la RTH adjuvante après chimiothérapie et PPE (3D ou IMRT). La dose moyenne délivrée était 55,9Gy . (23)

Après PD : La radiothérapie conformationnelle ne doit pas être réalisée en dehors d'essais cliniques. Les nouvelles techniques comme l'IMRT ou la tomothérapie ont permis de diminuer la fréquence des toxicités de haut grade. Dans une étude restrospective, la RTH adjuvante à la PD par IMRT a donné un bénéfice supplémentaire en survie de 26 mois avec une pneumopathie radique de grade 3 chez 20% des patients. Ceci a conduit à un essai phase II ayant évalué la toxicité de l'IMRT dans le cadre d'un traitement multimodal. Sur 27 patients ayant eu l'IMRT, 8 patients ont eu une pneumopathie radique dont 2 grade 3, sans décès toxique et ayant bien évolué sous corticothérapie (24). La tomothérapie est en cours d'évaluation.

c- La radiothérapie palliative :

En situation palliative et à visée antalgique, elle est utilisée en cas d'envahissement de la paroi thoracique ou encore en cas de présence de nodule de perméation, à des doses de 1×10 ou 3×8 Gy. Son effet antalgique est probable, mais non documenté par des essais prospectifs randomisés.

Des données rétrospectives font état d'un effet antalgique obtenu dans 50 à 68 % des cas(26).

d- La radiothérapie prophylactique :

Le rôle de la radiothérapie consiste en la prévention des ensemencements pariétaux le long des trajets de drainage. Son indication ne fait pas l'unanimité des auteurs, en particulier les britanniques, ayant conduit deux essais phase III randomisés. La différence notée entre l'apparition des métastases sur les trajets de biopsie/ponction était en faveur de la RTH prophylactique mais n'était pas statistiquement significative.(28,29) Ces deux essais, ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a finalement conclut à une différence significative en faveur de la radiothérapie prophylactique avec un HR 0,55 ; IC95%, 0,32-0,95. Il s'agit donc d'une option à discuter en RCP et à réaliser dans les 3-6 semaines après le drainage ou la thoracoscopie.

La dose recommandée est 7Gy/j pendant 3jours consécutifs (30).

Pour limiter le risque d'ensemencement des trajets de ponction, il est recommandé de limiter les ponctions pleurales (et privilégier la thoracoscopie première) en cas de suspicion de mésiothéliome (pleurésie chez un sujet exposé à l'amiante) ainsi que de marquer systématiquement (« tatouage ») le ou les points de ponction en vue d'une irradiation précoce, lorsque le diagnostic est confirmé (31).

3- La chimiothérapie :

La chimiothérapie doit débuter dès le diagnostic de la maladie sans attendre l'apparition des symptômes pour augmenter les chances d'un meilleur contrôle de la maladie (25).

Pour l'évaluation radiologique de la réponse tumorale, il est recommandé d'utiliser le RECIST 1.1 version spéciale Mésiothéliome publiée en 2018 (26).

a- Chimiothérapie de 1^{ère} ligne :

La place de la chimiothérapie est restée longtemps sous-évaluée jusqu'à l'introduction des antifolates dans l'arsenal thérapeutique, rendant l'association pemetrexed-cisplatine un standard thérapeutique.

Les sels de platine sont des drogues majeures dans le traitement du MPM. En particulier le cisplatine . Ce dernier n'a jamais été comparé aux soins de support exclusifs[28]. La polychimiothérapie est supérieure à la monothérapie (30).

En effet, deux essais de phase III ont démontré que la combinaison cisplatine – antifolate (pemetrexed ou raltitrexed) offrait un gain en médiane de survie globale de l'ordre de 3 mois en comparaison au cisplatine seul(12,1 vs 9,3 mois ou 11,4 vs 8,8 mois, respectivement. Voir tableau3) (32,33). L'amplitude du bénéfice paraît être plus importante avec le pemetrexed versus le raltitrexed.

	ESSAI EMPHACIS		ESSAI EORTC	
	Pemetrexed- CDDP	CDDP	Ralitrexed- CDDP	CDDP
N	226	222	126	124
RO %	41,3	16,7	23,6	13,6
P	<0,0001		0,56	
SG (MOIS)	12,1	3,9	11,4	8,8
HR	0,77		0,76	
P	0,02		0,048	
TJP (MOIS)	5,7	3,9	5,3	4
HR	0,68		0,78	
P	0,001		0,058	

Tableau 2 : résultats de 2 études phase III comparant une 1^{ère} ligne à base de CDDP avec ou sans anti- folates dans le traitement des MPMs.

La substitution du cisplatine par le carboplatine étant moins toxique, peut se discuter chez des patients non fit pour le cisplatine. Trois études phase II, ont rapporté que la combinaison carbo-pemetrexed était aussi efficace avec une survie sans progression de l'ordre de 7 mois et une SG de 14 mois ; (33 ; 34 ; 35). Une méta-analyse rassemblant des études de phase II a conclu à la supériorité des combinaisons à base de cisplatine en terme de réponse objective, sans différence ni en terme de contrôle de la maladie, ni en SSP ni en SG(36).

L'association cisplatine-gemcitabine, a été testée dans 2 essais phases II, suggérant ainsi que cette association est aussi efficace que le cisplatine – pemetrexed, (34,35) mais devant l'absence de preuve de phase III cette association reste utilisée en cas de contre-indication au pemetrexed.

La vinorelbine a été également évaluée dans des phases II en combinaison avec le cisplatine ou le carboplatine et a montré une activité-antitumorale intéressante, rendant cette combinaison une option thérapeutique (37).

b- Chimiothérapie de maintenance :

Deux types de maintenance ont été évalués dans le MPM après traitement de 1^{ère} ligne par Pemetrexed-cisplatine/carboplatine.

La maintenance par pemetrexed après son utilisation en 1^{ère} ligne avec un sel de platine a été évaluée versus les soins de support dans une étude phase II randomisée et elle n'a pas montré de bénéfice en SSP (38).

La switch maintenance a été étudiée à base de Gemcitabine dans l'étude randomisée NVALT19 et montré un bénéfice en SSP sans impact sur la survie globale (39).

Vu l'absence de bénéfice clair de la stratégie de maintenance, elle n'est pas recommandée en dehors d'essai clinique.

a- Chimiothérapie de 2^{ème} ligne et delà :

Il n'existe pas de standard cytotoxique en 2^{ème} ligne après échec d'un traitement par anti- folates.

Une étude phase3 randomisée avant la généralisation de l'usage du pemetrexed en 1^{ère} ligne, l'avait testé versus des soins de support et avait établi sa supériorité en réponse objective et en SSP (40). La réintroduction du pemetrexed reste une option thérapeutique non négligeable pour les MPMs récidivants ou rechutant, après un délai supérieur à 12 mois de son arrêt (40).

La vinorelbine a également été évaluée en monothérapie dans une étude de phase II montrant une RO aux alentours de 16% avec une SM de 9,6 mois (41).

4- Les thérapies ciblées:

La compréhension des mécanismes moléculaires est nécessaire, pour le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques telles que les thérapies ciblées.

Ainsi le MPM a été caractérisé, comme dû à une perte de gène suppresseurs de tumeur plutôt que dû à un gain des mutations génomiques (42).

Une série de 123 échantillons (biopsie de tissus envahis par un MPM) était analysée par séquençage, pour déterminer leur profil génomique. Les gènes les plus fréquemment mutés étaient: BAP1, APC, FLT3, P53, KDR, KIT, PIK3CA, avec association de deux mutations ou plus qui était aussi fréquente et s'accompagnaient d'un risque de progression de la maladie (42).

Le MPM, est une tumeur très angiogénique, ce qui a conduit au testing des antiangiogéniques dans les tumeurs avancées. Le bévacicumab, un anti VEGF, a démontré son efficacité en 1^{ère} ligne. Un essai randomisé de phase 3 comparant chez les

patients de moins de 75 ans ayant un PS :0, le triplet bévaccizumab à 15 mg/kg –cisplatine- pémétréxed (CP) au doublet de CP dans les MPM (IFCT-GFPC-0701 MAPS) : a été en faveur de l'adjonction du bévaccizumab vu l'amélioration significative de la survie globale, devenue de l'ordre de 18,8 versus 16,1 mois ($p=0,016$) avec un profil de toxicité acceptable, sans impact délétère sur la qualité de vie.

De ce fait, ce triplet représente, le nouveau traitement de référence du mésosothéliome avancé. (43)

Les autres ITK anti-angiogéniques, malgré des résultats prometteurs initialement, n'ont pas montré de bénéfice des études de phase2.

5 - Immunothérapie et MPM :

Le grand nombre de modifications génétiques et épigénétiques responsables des cancers, fait qu'il existe un certain nombre d'antigènes de la cellule tumorale, ne pouvant être reconnus par le système immunitaire de l'hôte.

A l'état normal, les récepteurs des lymphocytes T sont capables de reconnaître les antigènes des cellules tumorales grâce au complexe majeur d'histocompatibilités.

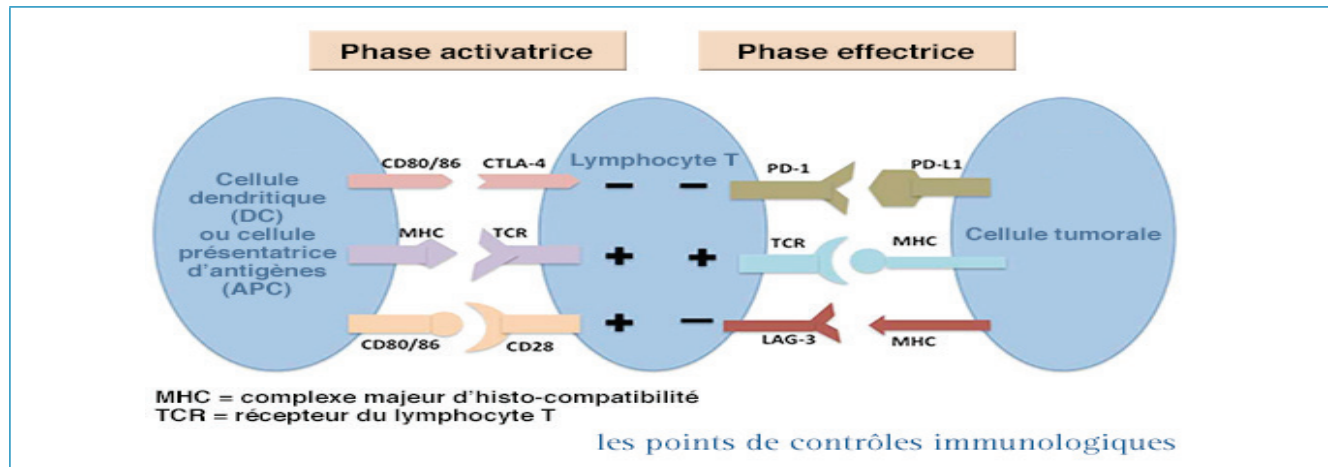
Ainsi ces LT seront activés, et permettront par une cascade de réactions l'activation et l'expression de médiateurs comme le CTLA-4 (T-lymphocyte-associated protein 4) et le PD-1 (programmed cell death-1) exprimés à la surface des LT activés.

Le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) : est une glycoprotéine homologue du CD28 exprimée à la surface des lymphocytes T CD8+ activés.

Elle permet d'inhiber la production de l'IL2 et d'arrêter la progression du cycle cellulaire. Le traitement doit donc bloquer l'attachement du CTLA-4 au récepteur B7 : Cette stratégie active devrait permettre de maintenir l'action antitumorale des cellules T qui pourraient, en retour, s'attaquer aux cellules tumorales.

Le PD-1 (programmed cell death-1) ou (CD279) est une protéine humaine exprimée à la surface des cellules permettant (après liaison au PDL-1 OU PDL- 2) l'inhibition de la réponse immunitaire pour une meilleure tolérance des cellules du soi. (38) L'expression tumorale de PD-L1 apparaît plus importante dans les mésosothéliomes d'histologie non-épithélioïde et semble ainsi corrélée à un pronostic plus sombre.

Figure 3 :



AC anti –PD1

Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui bloquent l'interaction entre le PD-1 et ses ligands : le PD-L1 et le PD-L2. En se liant au récepteur PD-1 et en bloquant l'interaction avec ses ligands, les anti-PD1

lèvent l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par le PD-1, y compris la réponse immunitaire antitumorale.

Deux molécules ont donné des résultats intéressants : le pembrolizumab et le Nivolumab.

Le pembrolizumab a été au début évalué dans l'essai KEYNOTE 028, qui est une étude panier multi-cohorte continue et non-randomisée de phase 1b, une conception qui permet l'étude de plusieurs sous-populations de différentes tumeurs ou types histologiques dans une seule étude. Elle évalue l'innocuité, la tolérabilité et l'activité anti-tumorale de Pembrolizumab en monothérapie (10 mg/kg administrés toutes les deux semaines) chez plus de 450 patients dans 20 différents types de cancer. L'étude a été conçue pour évaluer les patients avec des tumeurs solides avancées qui expriment le PD-L1 et qui n'ont pas répondu à la thérapie actuelle ou pour lesquels la thérapie actuelle n'est pas appropriée.

Parmi les patients inclus dans cet étude, 25 présentaient des MPMs localement avancés ou métastatiques résistants aux traitements de 1ère ligne. Le taux de réponse globale était de 28% pour les tumeurs exprimant le PDL-1. 48% des patients ont présenté une stabilité de la maladie avec un taux de contrôle arrivant à 76 % (44).

Le pembrolizumab a été comparé à une chimiothérapie de 2ème ligne type vinorelbine ou gemcitabine dans l'étude phase 3 PROMISE-MESO. Sa supériorité en terme de RO ne s'est pas traduite en SSP ni en SG, même après ajustement selon le cross over et le statut PDL1 (45).

Le nivolumab, a également fait preuve d'activité dans des études de phase II avec des RO aux alentours de 18%. Il a été ensuite comparé aux soins de support en 2ème ligne et delà, dans l'essai phase 3 CONFIRM, montrant une supériorité significative en survie globale (9,2 vs 6,6 mois HR=0,72 p:0,018), plus marqué dans le sous type épithélioïde et indépendamment du statut PDL-1, et sans majoration des toxicités grade 3 ce qui en a fait une option en 2ème ligne thérapeutique (46).

Sa place en 1ère ligne a été surtout affirmée en association thérapeutique.

Ac anti-CTLA4 :

Le tremelimumab un anti-CTLA4, était la 1ère molécule à être testée dans le MPM, dans le cadre d'une étude phase II chez les patients avec MPM

résistant à la chimiothérapie. La stabilité était notée chez 9 patients et le taux de survie à 1 an était de l'ordre de 48.3% et à 2 ans de 36.7% : ces résultats furent considérés remarquables.(47) Mais ils étaient heurtés à une étude comparant un schéma plus intensifié (10 mg/kg toutes les 2-3 semaines) aux soins de supports exclusifs. L'analyse en sous groupe a suggéré que le type sarcomatoïde bénéficierait plus du tremelimumab(38). Vu ces données, le tremelimumab n'est pas recommandé en dehors d'essais cliniques (48).

Les associations Anti PD-1-Anti CTLA4 :

Ces données, suggérant une activité intéressante, mais qui reste modeste, ont mené à tester certaines associations, d'abord dans des phases 2 puis dans des phases 3 pour les plus prometteuses.

Le tremelimumab a été évalué en association avec le durvalumab dans l'essai phase 2 Nibit-MESO-1 résultant en un taux de RO à 25%, SGm à 16,6 mois. L'activité anti-tumorale était indépendante du statut PDL-1 (49).

Le Nivolumab a été comparé à l'association nivolumab dans l'essai phase 2 randomisé MAPS2 ayant inclus des patients en 1ère et en 2ème ligne et il a été démontré que l'association est supérieure en RO et en survie globale. Il y avait également moins d'hyperprogression avec l'association (50).

Ces résultats ont conduit à tester cette association intéressante en première ligne face au traitement standard à base de pemetrexed-sel de platine dans l'essai phase 3 randomisé Checkmate 743 qui était à l'origine de l'AMM de l'association Nivo-Ipi en 1ère ligne. Le Nivo était administré à la dose de 3mg/Kg/2sem et l'ipilimumab à 1mg/Kg/6sem pendant un maximum de 2 ans. Malgré le cross over, la survie globale était meilleure (18,1 vs 14,1 mois HR=0,74 p=0,002) ainsi que la SSP à 12 mois (30 vs 24%) Il n'y avait pas de différence significative en RO qui avoisinait 40% (51).

Les associations Immunothérapie-Chimiothérapie :

Les résultats des phase 2 sont encourageants, mais Le verdict sera donné par des essais phase III en cours (Tableau) (52).

Tableau 3 : Essais en cours évaluant l'association chimiothérapie-immunothérapie

Identifiant	Nom	Phase	Bras contrôle	Bras expérimental	Objectif primaire
NCT02784171	CCTG-IND227	III	Pem-CDDP	BC+ Pembrolizumab	SG
NCT03762018	BEAT-meso	III	Pem-CDDP-Béva	BC+Pembrolizumab	SG
NCT04334759	DREAM3R	III	Pem-Sel de platine	BC+ Durvalumab	SG

B- les indications : ESMO 2021

Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de ses co-morbidités, du stade TNM et de la situation sociale.

La prise en charge d'un nouveau patient porteur d'un MPM doit obligatoirement comporter : la confirmation du diagnostic histologique, la réalisation d'une irradiation prophylactique des orifices de drainage ou de thoracoscopie dans un délai acceptable jusqu'à 2 mois après la procédure diagnostique, la réalisation d'une enquête professionnelle, une évaluation initiale des symptômes portant prioritairement sur la dyspnée et la douleur. Puis en fonction du projet de vie, l'indication d'une chimiothérapie peut être discutée.

Le traitement médical doit être démarré dès le diagnostic sans attendre l'apparition des symptômes.

En première ligne, l'association Nivolumab-Ipilimumab pour une durée maximale de 2 ans est actuellement considérée comme le traitement de référence. Les options en première ligne sont : Pemetrexed-cisplatine-bévacizumab, pemetrexed-cisplatine, gemcitabine-cisplatine, vinorelbine-cisplatine.

En cas d'utilisation de bévacizumab, une maintenance par ce dernier est considérée jusqu'à progression ou intolérance.

Le carboplatine est une alternative acceptable en cas d'intolérance ou de contre-indication au cisplatine.

La monothérapie par pemetrexed seule est une option thérapeutique pour les patients non éligibles pour la bithérapie. La vinorelbine ou la gemcitabine sont également des options chez les patients âgés ou ceux qui présentent une contre-indication au Pemetrexed.

En deuxième ligne, il n'y a pas de standard. Les options sont : Pemetrexed si non utilisé en première ligne, ou si le délai de rechute/progression dépasse les 12 mois, la gemcitabine, la vinorelbine, le nivolumab.

Du fait des incertitudes sur le bénéfice de la chirurgie dans le MPM, la proposition d'un traitement multimodal avec pleuro-pneumonectomie élargie associée à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et/ou radiothérapie adjuvante doit être réservée à des patients hautement sélectionnés et uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche clinique mené au sein d'une équipe pluridisciplinaire entraînée.

Conclusion :

Le mésiothéliome pleural malin est une pathologie rare, mais son incidence est en augmentation continue. L'amiante est le facteur de risque principal. Le pronostic reste sombre, et la prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire reposant sur une stratégie multimodale associant la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. L'avènement de l'immunothérapie a amélioré le pronostic de certains patients dont le profil exact reste à définir par la recherche active de biomarqueurs.

Références

- (1) Royal College of Physicians. National Mesothelioma Audit Report 2020 (Audit Period 2016-18). London: RCP; 2020.
- (2) <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/18-Mesothelioma-fact-sheet.pdf>. Accédé le 28/03/2022.
- (3) Chérié-Challine L, Imbernon E. Déclaration obligatoire des mésoséliomes : contexte, résultats de la phase pilote, perspectives. BEH Web 2012 ; <http://www.invs.sante.fr/behweb/2012/01/index.htm>.
- (4) Rodrigo Gopar-Nieto Malignant Pleural Mesothelioma: Accuracy of CT Against Immunohistochemical Test Among the Mexican Population Archives of Medical Research 46 (2015) 107e111.
- (5) J. Ameille Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante : définitions, épidémiologie et Evolution. Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 1035-1046.
- (6) Metintas M, Metintas S, Ak G, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. Respirology 2008 ; 13 : 117-21.
- (7) http://www.ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php
- (8) décret 2001 ; décret 2011 ; décret 2012
- (9) Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. Cancer 2007 ; 109 : 1454-61.
- (10) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010;35:479-95.
- (11) Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. Clin Radiol 2001;56:193-6.
- (12) Rice D, Chansky K, Nowak A, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 sept 2016;
- (13) Yan T D, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine E A, Moran B J, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant pleural mesothelioma Using outcome analysis Of a multi-institutional database. Cancer 2011;117: 1855-63.
- (14) Francisco Rodríguez Panadero a Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma EMC : Arch Bronconeumol. 2015;51(4):177-184.
- (15) Nelson DB, Rice DC, Niu Jet al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3354-3362
- (16) Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. Lancet Oncol 2011;12:1093-4.
- (17) Van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78:92-111
- (18) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwistle J, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extrapleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 2011;12:763-72.
- (19) Lim E, Darlison L, Edwards J et al; MARS 2 Trialists. Mesothelioma and Radical Surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. BMJ Open. 2020 Sep 1;10(9):e038892
- (20) Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. MesovATS Collaborators. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy



- versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014 Sep 20;384(9948):1118-27.
- (21) Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2006 Jul;80(1):13-8(22) Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. 1999 Nov;68(5):1799-804
- (23) Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. déc 2015;16(16):1651-8.
- (24) Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, Woo KM, Shen R, Ginsberg MS, Yorke ED, Rice DC, Tsao AS, Rosenzweig KE, Rusch VW, Krug LM. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):276
- (25) O'Brien ME, Watkins D, Ryan C et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):270-5
- (26) Armato SG 3rd, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). *J Thorac Oncol*. 2018 Jul;13(7):1012-1021.
- (27) C. Hennequin, G. Zalcman, H. Porte, C. Le Péchoux, D. Lerouge place de la radiothérapie dans le mésiothélium pleural *Revue des Maladies respiratoires* Vol 23,N° 4-C3-septembre 2006 pp.71-75 .
- (28) Clive AO, Taylor H, Dobson L al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1094-1104.
- (29) Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1200-1208.
- (30) Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: A systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–156.
- (31) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. nov 2002;38(2):111-21.
- (32) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
- (33) Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis Of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008;99:51-6.
- (34) Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, et al. Carboplatin plus pemetrexed as first-line

- treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11:30-5.
- (35) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac. Oncol* 2008;3:756-63.
- (36) Srour SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *ASCO* 2016, #8554
- (37) Sørensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 8 juill 2008;99(1):44-50.
- (38) Dudek AZ, Wang X, Gu L et al Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer*. 2020 Nov;21(6):553-561.e1.
- (39) De Gooijer CJ, van der Noort V, Stigt JA et al NVALT19 study group. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):585-592.
- (40) Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011;72:73-7.
- (41) Stebbing J, Powles T, McPherson K et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth. janv 2009;63(1):94-7.*
- (42) Scagliotti GV, Lo Lacono M, Novello S, et al. Next-generation sequencing in malignant pleural mesothelioma a retrospective study. *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl; abstract 7530).
- (43) G. Zalcman, J. Mazières, J. Margery, L. Greillier, C. Audigier-Valette, D. Moro-Sibilot Essai randomisé de phase 3 comparant le triplet bévaccizumab à 15 mg/kg associé au cisplatine et au pémétrexed (CP) au doublet de CP dans les mésothéliomes pleuraux malins (MPM): résultats de l'essai IFCT-GFPC-0701 MAPS *Revue des Maladies Respiratoires Volume 33, Supplement, January 2016, Pages A22-A23.*
- (44) Hyun Cheol Chung 1, Sarina A Piha-Paul 2, Jose Lopez-Martin 3, Jan H M Schellens 4, Steven Kao 5, Wilson H Miller Jr ; Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. 2020 Apr;15(4):618-627.doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.109. Epub 2019 Dec 20.
- (45) S. Popat, A. Curioni-Fontecedro et al. A multicenter randomized phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM) – results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *ESMO 2019, #LBA91_PR*
- (46) Fennell, D.; Ottensmeier, C.; Califano et al. PS01.11 Nivolumab Versus Placebo in Relapsed Malignant Mesothelioma: The CONFIRM Phase 3 Trial. *J. Thorac. Oncol.* 2021,16 (Suppl. 62)
- (47) Calabro, L.; Morra, A.; Fonsatti, E.; Cutaia, O.; Amato, G.; Giannarelli, D.; Di Giacomo, A.M.; Danielli, R.; Altomonte, M.; Mutti, L.; et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 1104–1111.



- (48) Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):301-9.
- (49) Calabrò L, Morra A, Giannarelli Det al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):451-460
- (50) Scherpereel, A.; Mazieres, J.; Greillier, L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): A multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019, 20, 239–253.
- (51) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
- (52) Banerji, S.; Meyers, D.E.; Harlos, C et al. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Curr. Oncol*. 2021, 28, 4542–4551.

Cancers de l'œsophage

A. El Omrani, M. Darfaïou, H. Riahi, M. Khouchani,
* K. Rabbani, A. Louzi ** Z. Semlani, K. Krati *** A. Tahri

Service d'Oncologie Radiothérapie

* Service de Chirurgie viscérale

** Service de Gastro-Entérologie CHU Mohamed VI – Marrakech

*** clinique spécialisée menara- Marrakech

Introduction :

Le cancer de l'œsophage est un processus tumoral malin développé aux dépens de différentes tuniques de la paroi de l'œsophage.

Il représente le 8ème cancer et la 6ème cause de mortalité par cancer dans le monde

Le type histologique épidermoïde lié à l'intoxication alcoolo-tabagique reste le plus fréquent, cependant nous constatons une augmentation de la fréquence des adénocarcinomes dans les pays occidentaux et plus récemment même dans les pays de l'est de forte incidence.

Le traitement repose sur un traitement multimodal obligatoirement dans le cadre d'une RCP prenant en considération les données scientifiques et l'expertise locale.

Malgré les avancées (moyens diagnostiques, anatomopathologie, biologie moléculaire, et thérapeutiques), le pronostic reste sombre du fait d'un diagnostic souvent tardif, des comorbidités et l'âge avancé limitant les possibilités d'une stratégie curative.

I- Rappel anatomique

A- Anatomie descriptive :

L'œsophage est un conduit musculo-membraneux étendu du pharynx au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde (bouche de Killian) au cardia à hauteur de D10 – D12 sur une longueur moyenne de 25 cm. Il comporte trois segments :

- Œsophage cervical : s'étend du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée du thorax à 19 cm des arcades dentaires. Il a des rapports avec la trachée et la thyroïde en avant, le rachis cervical en arrière et les nerfs récurrents latéralement.

- Œsophage thoracique : divisé classiquement en 3 segments
- Tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale (25 cm des arcades dentaires)
- Tiers moyen : sous la bifurcation trachéale (25 à 32 cm des arcades dentaires)
- Tiers inférieur : incluant l'œsophage abdominal (32 à 40 cm des arcades dentaires).

Il répond en avant à la bifurcation trachéale et à l'aorte descendante, en arrière aux rachis dorsal, l'aorte descendante et l'oreillette gauche et latéralement aux poumons.

L'œsophage présente quatre rétrécissements physiologiques qui sont le siège de prédilection des cancers :

- La jonction pharyngo-œsophagienne, au niveau de C6 ;
- Le rétrécissement aortique au niveau de T4, lié à l'empreinte de la crosse de l'aorte
- Le rétrécissement bronchique au niveau de T6, marqué par l'empreinte de la bronche souche gauche.
- Le rétrécissement diaphragmatique au niveau de T10.

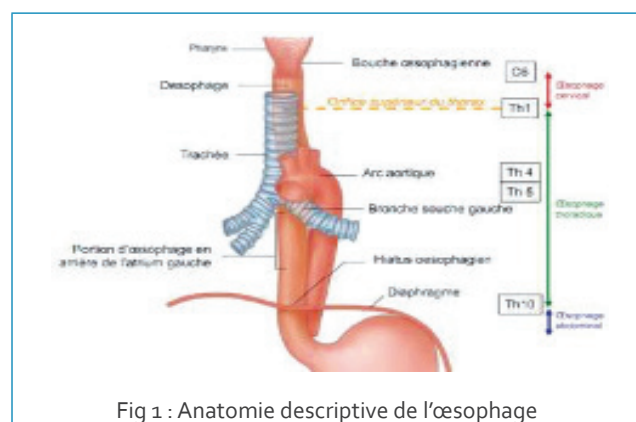


Fig 1 : Anatomie descriptive de l'œsophage

B- structure :

L'œsophage est constitué de plusieurs tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur :

- La muqueuse : épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisé.
- La sous-muqueuse : qui renferme des glandes essentiellement au niveau du tiers inférieur (ce qui explique la fréquence des adénocarcinomes à ce niveau)
- La musculuse : faite de 2 couches, circulaire interne et longitudinale externe.
- L'adventice : tunique fibreuse. L'absence de séreuse explique la précocité de l'envahissement des organes de voisinage.

C- Drainage lymphatique :

Il se fait d'abord vers le réseau lymphatique sous-muqueux très développé et qui a un drainage essentiellement vertical mais anarchiques expliquant les possibilités de skip métastatique ganglionnaire à distance du site primitif.

Les aires ganglionnaires lymphatiques de drainage sont celles du médiastin postérieur et moyen, prolongées par les aires sus-claviculaires et cervicales vers le haut et gastriques supérieures puis cœliaques vers le bas.

II- Epidémiologie

A- Incidence – fréquence:

Le cancer de l'œsophage est le 3ème cancer digestif après le colorectal et l'estomac. la base de données GLOBOCAN sur l'incidence et la mortalité mondiale de ce cancer montre: variabilité géographique importante d'incidence jusqu'à 16 fois entre les pays de haute incidence (ceinture du cancer de l'œsophage : Chine, Asie centrale, Iran) et les pays de faible incidence (Amérique, Europe, Moyen orient et Afrique de l'ouest).

Aux États-Unis, on estime que 20 640 nouveaux cas de cancer de l'œsophage seront diagnostiqués chaque année avec 16 410 décès ce qui reflète la létalité de ce cancer même dans les pays les plus développés.

Au Maroc les données récentes du registre des cancers de Casablanca 2013-2017 (RCRC), rapporte une fréquence de 0,5% chez l'homme avec une incidence standardisée de 0,4 nouveau cas/100 000 habitants et de 0,6 nouveau cas/100 000 habitants chez la femme. Les données du registre de Rabat de 2009-2012 montrent une fréquence de 1,3% et une incidence standardisée de 1,98 nouveau cas/100 000 habitants chez l'homme et 0,43 nouveau cas/100 000 habitants chez la femme.

B- Age – Sexe

L'Age de prédilection du cancer de l'œsophage est de 65 à 70ans. Il atteint surtout les hommes avec un sex-ratio pouvant varier entre 3,5 et 12 selon les pays. Il est très réduit en cas forte incidence.

C- Facteurs de risque

- 1- Tabac : Le tabac augmente le risque de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage de 5 à 10 fois par rapport aux patients non tabagiques et de 1,5 à 4 fois pour les adénocarcinomes.
- 2- Alcool : De nombreuses études ont pu établir la relation entre alcool et carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- 3- Reflux gastro-œsophagien (RGO): Prédispose à l'œsophage de Barret qui est une métaplasie de la muqueuse œsophagienne, il constitue un précurseur de l'adénocarcinome de l'œsophage.
- 4- Poids : l'obésité augmente le risque d'adénocarcinome à l'inverse aucun lien n'a été établie avec le carcinome épidermoïde.
- 5- Le régime alimentaire : La consommation des fruits et légumes et des antioxydants réduit le risque de cancer de l'œsophage par contre les nitrosamines augmentent ce risque.
- 6- Niveau socio-économique : l'incidence est plus élevée en cas de niveau socio-économique bas.
- 7- Médicaments : Une méta-analyse récente a montré que la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens réduit le risque de cancer de l'œsophage.
- 8 - Autres facteurs de risqué:

- La consommation de boissons chaudes augmente le risque de cancer de l'œsophage (bouche de l'œsophage)
- Le syndrome de Plummer-Vinson/Kelly Paterson caractérisé par une anémie sidéropénique est un facteur de risque du carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- L'achalasie (affection caractérisée par le mauvais fonctionnement des nerfs qui contrôlent les contractions rythmiques normales de l'œsophage et du sphincter inférieur de l'œsophage) accroît le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- L'ingestion de caustiques favorise la survenue des carcinomes épidermoïde de l'œsophage.
- La tylose (maladie héréditaire rare) est également un facteur de risque du cancer de l'œsophage.
- Les antécédents de cancer ORL : Les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer ORL sont à risque de développer un carcinome épidermoïde de l'œsophage
- L'exposition à un rayonnement ionisant (thérapeutique ou accidentelle) augmente le risque de cancer de l'œsophage, en particulier le carcinome épidermoïde.

	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde
Facteurs de risque	- Œsophage de Barrett (RR : 30) (RGO chronique) - RGO - Obésité : RGO - Tabagisme	- Tabagisme - Alcool - Achalasie (RR : 16) - Sd Plummer-Vinson - Tylosis type A (absence du gène suppresseur de tumeur : 17q25.1) - HPV/HIV - Diverticules œsophagiens - Facteurs alimentaires (alimentation chaude, nitrosamine, pauvre en fruit et légumes)

III- Anatomo-pathologie

A- Macroscopie :

Le cancer peut se présenter sous trois formes : bourgeonnante, ulcérée ou infiltrante mais la forme habituelle est ulcéro-bourgeonnante (également dénommée ulcéro-végétante). Le siège est variable en fonction du type histologique : pour le carcinome épidermoïde la tumeur siège au niveau de l'œsophage cervical dans 15% des cas, 50% au niveau du 1/3 moyen de l'œsophage thoracique et 35% au-dessous de l'arbre trachéo-bronchique. A l'opposé les adénocarcinomes sont plus fréquents au niveau de la partie distale de l'œsophage (75 à 90% des cas).

B- Microscopie :

Le carcinome épidermoïde représente 70 à 90% des cas: il est bien ou peu différencié. L'adénocarcinome est de plus en plus fréquent surtout dans les pays à faible incidence : 70% aux États-Unis et 43% au Maroc. Il est parfois difficile à le différencier d'un cancer du cardia infiltrant l'œsophage.

Les autres types sont exceptionnels : indifférencié à petites cellules, sarcomes, lymphome, mélanome, ou métastases

C- Recherche des statuts Her2, MMR et PDL1 :

En plus des différences morphologiques entre le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome des travaux récents sur les caractéristiques génomiques et moléculaires ont confirmé la nature très proche du CE de l'œsophage et ceux de la sphère ORL avec

identification de 3 sous-types moléculaires ayant des amplifications génomiques du CCND1, SOX2 et/ou TP63, alors que l'instabilité chromosomique de l'adénocarcinome de la JOG ressemble à celle du cancer gastrique ce qui suggère qu'il s'agit d'une seule entité malgré quelques différences comme l'hyper méthylation importante d'ADN et l'amplification fréquente d'ERBB2 et VEGFA. L'étude du statut Her2neu est recommandé pour l'adénocarcinome comme le cancer de l'estomac. Une meilleure classification et compréhension de cette maladie létale peut aider à identifier de nouvelles approches thérapeutiques et améliorer son pronostic.

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral pour tous les adénocarcinomes œso-gastriques, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient à visée thérapeutique essentiellement et oncogénétique également. La détermination du score CPS doit être effectuée pour toutes les tumeurs œso- gastriques non résécables. Le score TPS doit être déterminé pour les carcinomes épidermoïdes pour l'indication d'une immunothérapie par nivolumab.

D- Modalités d'extension:

1- Loco-régionale :

L'extension se fait en trans-pariétale, facilitée par l'absence de séreuse vers les structures de voisinage telles que l'arbre trachéo-bronchique, la plèvre, le péricarde, les nerfs récurrents. A travers la sous muqueuse, des cellules néoplasiques peuvent être retrouvées à plus de 5 ou 6 cm de la tumeur principale. Ceci explique la marge utilisée pour le CTV en radiothérapie.

2- Ganglionnaire :

La diffusion ganglionnaire des cancers de l'œsophage est précoce vue la richesse en vaisseaux lymphatique de la sous muqueuse et peut atteindre l'ensemble des sites ganglionnaires déjà décrits ; vers le haut (ganglions cervicaux et sus-claviculaires), vers le bas (ganglions coronaires stomachiques et coeliaques) et vers les groupes inter-trachéo-bronchiques et récurrentiels quelque soit le site initial de la tumeur car le drainage lymphatique n'est pas systématisé.

3- Générale :

L'extension métastatique est présente dans environ 30% surtout en cas d'adénocarcinome de la JOG. Elle se fait au niveau du foie, poumon et os.

IV- Etude clinique

A- Diagnostic positif : Forme de description : carcinome épidermoïde de l'œsophage

1- Circonstances de découverte :

Dans 90% des cas, C'est un patient qui consulte pour une dysphagie progressive et permanente (d'abord aux solides puis aux liquides jusqu'à l'aphagie) avec amaigrissement. La symptomatologie se complète progressivement par des régurgitations, une hyper-sialorrhée (syndrome œsophagien), et parfois des fausses routes responsables d'infections pulmonaires.

Autres signes peuvent également se voir selon le siège de la tumeur et ses extensions loco-régionales (syndromes médiastinaux) et/ou métastatiques :

- Salves de hoquet au moment de la déglutition,
- Eructation,
- Sensation de gêne ou douleurs rétro sternales.
- Dyspnée
- Dysphonie (envahissement du nerf récurrent)
- Toux en rapport avec une fistule, fausse route.
- Syndrome de Claude-Bernard-Horner : par lésion du sympathique cervicale
- Compression cave ou péricardique
- Hémorragie : invasion vasculaire
- Douleurs osseuses en rapport avec des métastases

2- Examen clinique :

En raison du siège profond de l'œsophage l'examen clinique est peu contributif néanmoins il faut évaluer :

- Le retentissement sur l'état général et l'état nutritionnel
- L'extension ganglionnaire cervicale et/ou sus-claviculaires,

- L'extension métastatique à distance.

3- Examens paracliniques pour le diagnostic :

La fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) est l'examen de première intention à réaliser dans les 2 semaines devant une dysphagie ou un amaigrissement chez un patient âgé de plus de 55 ans.

En plus des biopsies multiples pour préciser la nature maligne d'une lésion œsophagienne, La FOGD doit aussi préciser :

- La distance de la lésion par rapport aux arcades dentaires et cardia
- L'aspect macroscopique et la présence de lésions multifocales
- Le pourcentage de circonférence atteinte et si la lésion est franchissable,
- L'existence ou non d'un endobranchy-œsophage.

Une coloration vitale (Iugol, bleu de Toluidine) est recommandée à la recherche d'autres localisations œsophagiennes et pour mieux apprécier les lésions superficielles et les limites tumorales.



B- Diagnostic différentiel :

En pratique clinique. La FOGD permet de résoudre la majorité des difficultés posées par les diagnostics différentiels évoqués devant une dysphagie:

- Cancer de la sphère ORL ou du cardia ;
- Tumeur bénigne ;
- Œsophagite peptique, infectieuse, médicamenteuse ou radique ;
- Compression extrinsèque par une tumeur médiastinale ou ADP ;
- Anneau ou un diverticule.

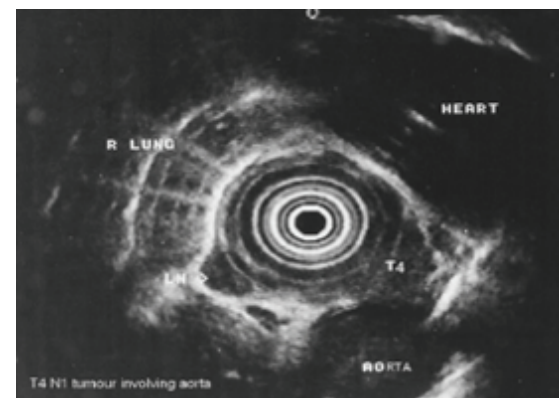
- Maladies motrices œsophagiennes (méga œsophage, spasme diffus, sclérodermie.)

V- Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan du Cancer :

1- Bilan d'extension locorégional :

- Fibroscopie œso-gastro-duodénale :+++
- Echo-endoscopie : Examen capital en cas de cancer non sténosant et non métastatique. Elle permet d'apprécier l'infiltration pariétale, visualiser les adénopathies médiastinales ou cœliaques avec possibilité de réaliser des biopsies et surtout les rapports avec les organes de voisinage : vaisseaux, péricarde, arbre trachéo-bronchique.

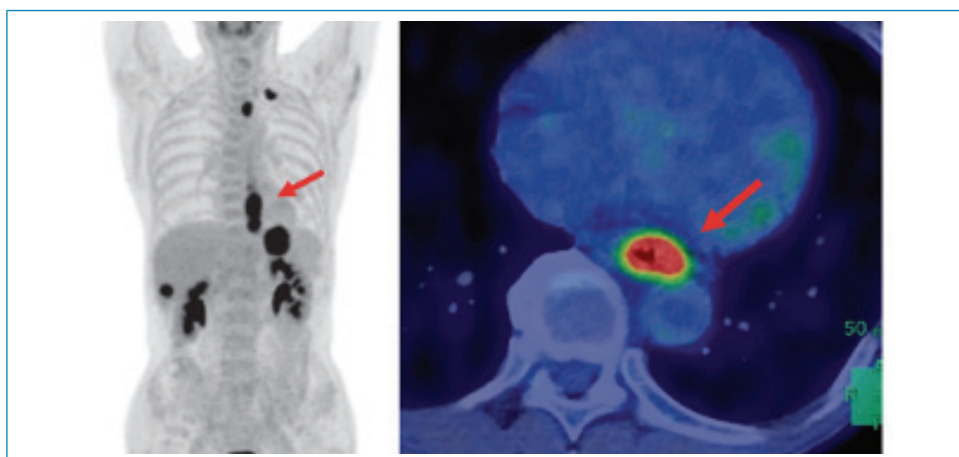


- Scanner cervico-thoraco-abdominale : Apprécie la taille tumorale, l'extension aux organes de voisinages (aorte, arbre trachéo-bronchique...) et suggère la résectabilité. Il permet aussi de rechercher des adénopathies locorégionales et à distance et aussi des métastases viscérales quoique rares.
- Tomographie par émission de positons (TEP) : C'est une imagerie fonctionnelle du métabolisme glucidique de la cellule, plus sensitive que le scanner. Il a une place de plus en plus importante dans le bilan d'extension pour :
- Eliminer une maladie métastatique lorsque le scanner et l'écho-endoscopie concluent à une

tumeur non métastatique, et qu'une résection est envisagée.

- Le TEP scanner permet un upstaging dans environ 15% et un changement de la décision thérapeutique dans 20% des cas

- Une évaluation précoce de la réponse à la radiothérapie et la chimiothérapie
- Meilleure précision des volumes cibles en radiothérapie surtout ganglionnaire



- T.O.G.D : son utilité est limitée aux tumeurs sténosantes pour Localiser la tumeur, mesurer sa longueur, apprécier les dimensions de l'estomac et confirmer la présence d'une fistule œso-respiratoire.
- Fibroscopie bronchique : Explore l'arbre trachéo-bronchique à la recherche d'un envahissement direct ou une deuxième localisation.
- Examen ORL avec laryngoscopie indirecte : à la recherche d'une paralysie récurrentielle, d'un cancer ORL synchrone

2- Bilan d'extension général :

A la recherche des métastases à distance, il repose sur l'examen clinique (hépatomégalie, épanchement pleural) et sur les bilans paracliniques (scanner thoraco-abdominal et Pet scan)

B- Bilan de l'hôte :

L'évaluation de l'état général selon l'indice de l'OMS ou de Karnofsky, est fondamentale de même que l'appréciation de l'état nutritionnel (perte de poids, index de masse corporelle IMC, protidémie, albuminémie, pré albumine) car en plus du cancer ce sont généralement des patients âgés et alcoololo-

tabagiques. Le bilan du terrain comprend également un bilan d'opérabilité :

- L'évaluation de la fonction respiratoire (EFR, gaz du sang)
- Un bilan cardio-vasculaire (ECG, Echo cœur)
- Un bilan hépatique et rénal

VI- Classifications

A- Classification TNM (UICC 2017)

T- Tumeur primitive

Elle est classée à l'aide d'un examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie (incluant une bronchoscopie) et/ou de l'exploration chirurgicale.

Tx : Tumeur ne peut être évaluée

To : Pas de signe de tumeur primitive Tis : Dysplasie de haut grade

T1 : Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous muqueuse

T1a : La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae

T1b : La tumeur envahit la sous-muqueuse

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T₃ : Tumeur envahissant l'adventice

T₄ : Tumeur envahissant les structures adjacentes

T_{4a} : La tumeur envahit la plèvre, le péricarde, le diaphragme, veine azygos ou péritoine

T_{4b} (non résécable): La tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée.

N- Adénopathies régionales

Les ganglions régionaux sont ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe coélique et les ganglions para-œsophagiens du cou, mais pas les ganglions sus-claviculaires.

NX : Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué

No : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N₁ : Métastases dans 1-2 ganglions lymphatiques régionaux

N₂ : Métastases dans 3-6 ganglions lymphatiques régionaux

N₃ : Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus.

Il est recommandé d'étudier au moins 10 ganglions pour une tumeur classée pT₁, 20 pour T₂ et 30 pour T₃/T₄

M- Métastases

M₀ : Pas de métastases à distance

M₁ : Présence de métastase(s) à distance

G-Grade histologique :

G₁ : Bien différencié

G₂ : Moyennement différencié

G₃ : Peu différencié

Stage Grouping (AJCC 8th)

Note that the AJCC 8th Edition includes a pathologic TNM and postneoadjuvant pathologic TNM which are not displayed here.

Squamous Cell Carcinoma		Adenocarcinoma	
Clinical Stage	Clinical TNM	Clinical Stage	Clinical TNM
0	Tis N0	0	Tis N0
I	T1 N0-1	I	T1 N0
II	T2 N0-1 T3 N0	IIA	T1 N1
		IIB	T2 N0
III	T3 N1 T1-3 N2	III	T2 N1 T3 N0-1 T4a N0-1
IVA	T4 N0-2 T any N3	IVA	T1-4a N2 T4b N0-2 T any N3
IVB	T any N any M1	IVB	T any N any M1

B- Classification de Paris des lésions œsophagiennes superficielles

1- Classification morphologique

- Ip : lésion en relief, pédiculée
- Is : lésion en relief, sessile
- IIa : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillères d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)

- IIb : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique

- IIc : lésion plane légèrement déprimée

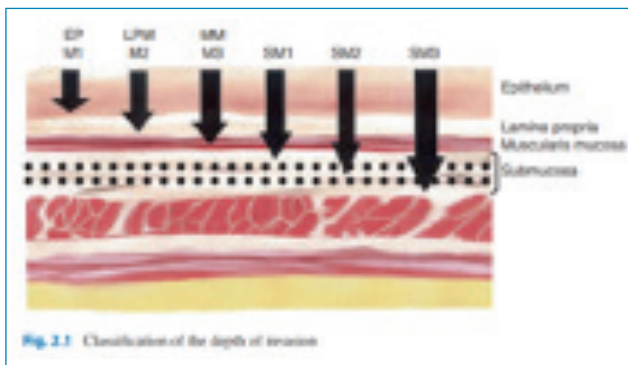
- III : lésion creusante

2- Classification histologique

- m₁ : intra épithélial (= in situ)
- m₂ : atteinte de la lamina propria
- m₃ : atteinte de la musculaire muqueuse

- sm1 : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 200µ pour les lésions épidermoïdes, à 500µ pour l'adénocarcinome superficiel sur endobrachyoesophage (EBO)
- sm2 : atteinte du 2ème tiers de la sous muqueuse
- sm3 : atteinte du 3ème tiers de la sous muqueuse

Pour les lésions épidermoïdes, la limite pour un risque ganglionnaire quasi nul est m2 inclus. Pour l'adénocarcinome superficiel sur Barrett, la limite est sm1 inclus.



VII- Traitement

A- But

Pour les stades localisés le but du traitement est d'assurer le contrôle locorégional alors que pour les formes localement avancées ou métastatiques l'amélioration la qualité de vie est une priorité.

B- Moyens

1 - Chirurgie :

a - But :

Curatif : assurer le contrôle locorégional (exérèse de la tumeur et curage ganglionnaire)

Palliatif : améliorer la qualité de vie (jéjunostomie, gastrostomie)

b- Préparation à la chirurgie :

La préparation des patients qui vont bénéficier d'un geste d'exérèse œsophagienne doit comporter :

- L'arrêt de l'intoxication tabagique
- Kinésithérapie respiratoire préopératoire.

- Hygiène buccale et dentaire est obligatoire pour réduire le risque infectieux
- Nutrition parentérale ou mieux entérale en cas de dénutrition (perte de plus de 10 % du poids)

c -Techniques :

Les principes d'une chirurgie carcinologique pour cancer de l'œsophage sont l'œsophagectomie subtotale avec plastie gastrique, une marge d'exérèse longitudinale de 5 à 8 cm et la lymphadénectomie cœliaque et médiastinale. Le choix d'une technique dépend du siège de la tumeur, du stade, du grade histologique, des facteurs histo-pronostiques et aussi de la fonction respiratoire :

- Intervention de Lewis-Santy : Pour les tumeurs situées au-dessous de la bifurcation trachéale et comprends une double voie abdominale et thoracique droite avec anastomose intrathoracique.
- Intervention d'Akiyama : Pour les tumeurs de la moitié supérieure du thorax ; elle comprend triple voie (abdominale, thoracique droite et cervicale) avec anastomose cervicale de l'estomac.
- Autres techniques :
- La pharyngo-laryngectomie associée si la tumeur est située à moins de 2 cm de la bouche œsophagienne
- L'œsophagectomie sans thoracotomie en cas d'insuffisance respiratoire.
- L'œsophagectomie mini invasive : chirurgie guidée par laparoscopie ou thoracoscopie, parfois une mini thoracotomie qui s'adresse à des cas localisés et très sélectionnés.
- Mucosectomie: réalisée par voie endoscopique, c'est une alternative à la chirurgie en cas de carcinome in situ (Tis ou T1m1) ou micro invasif bien différencié (T1a, T1m2 ou T1m3). La résection doit passer en zone saine avec une marge d'au moins 2 mm. La lésion doit être limitée à la muqueuse, bien différenciée sans embolus veineux ou lymphatique.

d- Complications :

Le taux de complications varie entre 15 à 50% en fonction du terrain, du type d'intervention

de l'expérience du chirurgien et de la séquence thérapeutique (traitement néoadjuvant). La mortalité post-opératoire peut atteindre 2 à 10 %.

Les principales complications sont :

- Plaies trachéales ou bronchiques ou vasculaires.
- Complications pulmonaires (les plus fréquentes) : pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), encombrements bronchiques, atélectasies, défaillances respiratoires
- Fistules
- Paralysie récurrentielle
- Sténoses anastomotiques.

2- Radiothérapie externe:

a- But :

Elle est réalisée soit dans un but curatif afin d'assurer le contrôle locorégional de la tumeur ou à visée palliative pour améliorer la qualité de vie (douleur, dysphagie)

b- Technique :

- Position/contention :

La simulation et le traitement radiothérapique sont réalisés en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête ou le long du corps pour les tumeurs de l'œsophage cervical. La contention est assurée à l'aide d'un repose genoux, cale pieds, repose bras et un masque thermoformé pour les tumeurs cervicales.

- Acquisition des données anatomiques :

A l'aide d'un scanner dosimétrique, réalisé en position de traitement avec le matériel de contention, l'acquisition des données anatomiques comprends la mastoïde en haut (tumeurs cervicales ou atteinte sus claviculaire) à L3 (prenant la totalité des reins) en coupes jointives de 3 mm et injection de produit de contraste.

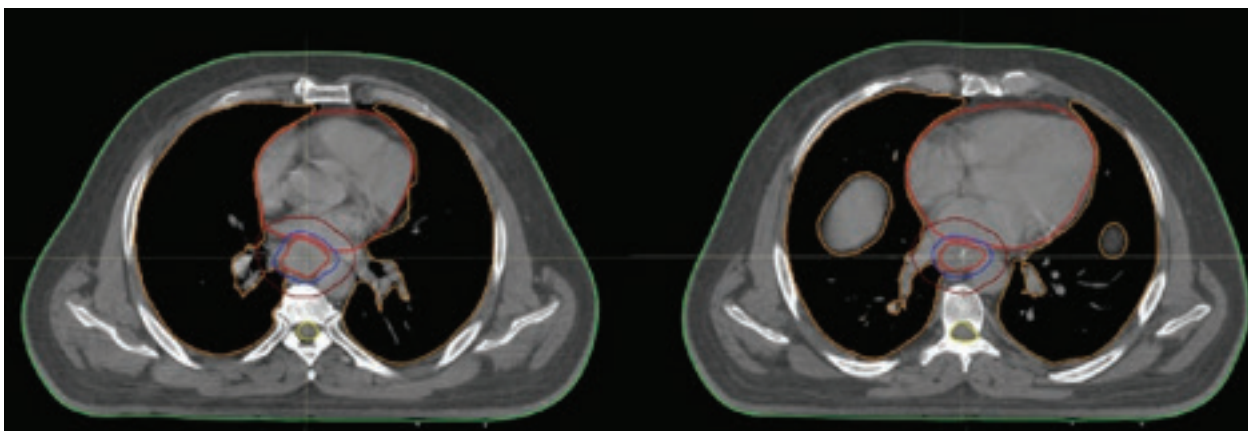
- Définition des volumes d'intérêt :
- Volumes cibles : radiothérapie exclusive

Volume tumoral macroscopique (GTV) : comprend la tumeur et les adénopathies mises en évidence sur le scanner, l'écho-endoscopie et le Pet scan.

Volume cible anatomo-clinique (CTV) : doit comprendre le GTV avec une marge de 4 à 5 cm dans le sens cranio-caudal et de 1 cm dans l'axe antéro-postérieur et latéralement en tenant compte des extensions tumorales. Les aires ganglionnaires sus claviculaire sont inclus pour les tumeurs cervicales et les cœliaques pour les tumeurs de la jonction OG.

Volume cible prévisionnel (PTV):

- PTV : correspond au CTV avec une marge de 1-2cm en cranio caudal et 1cm pour les autres directions.
- En post opératoire : en l'absence d'un GTV l'imagerie pré opératoire (Pet scanner, endoscopie +/- echo-endoscopie) est utilisée pour préciser le lit tumoral et les aires ganglionnaires à risque (CTV post opératoire).



- Organes à risque et contraintes de dose:

Organ	Constraints
Lung	V20 $\leq$ 30% V10 < 40% Mean < 20 Gy
Spinal cord	Dmax (0.03 cc) $\leq$ 50 Gy
Heart	Max dose (0.03 cc) $\leq$ 52 Gy V40 < 50% Mean < 26 Gy
Liver	Mean dose $\leq$ 28 Gy
Kidneys (bilateral combined kidneys)	Mean < 15–18 Gy Max dose (0.03 cc) $\leq$ 45 Gy V20 $\leq$ 32% V23 < 30% V28 < 20%

• **Dose – Etalement – Fractionnement :**

- En cas de radiochimiothérapie exclusive la dose est de : 50.4 Gy avec un fractionnement de 1.8Gy par séance, 5 séances par semaine
- En cas de radiothérapie exclusive la dose est de 60 à 66 Gy.
- En cas de radiochimiothérapie pré-opératoire la dose délivrée est de 41.4 – 50.4 Gy suivie d'une évaluation scanographique et endoscopique au moins 1 mois après la fin de la radiothérapie et une chirurgie dans les 8 à 12 semaines.

- En post opératoire : 45 -50.4 Gy

• **Dosimétrie :**

La dosimétrie permet de réaliser un plan de traitement optimal. La balistique utilise généralement des photons X de 6 à 25 MV et doit permettre une meilleure couverture du volume prévisionnel (95% < PTV < 107%) tout en respectant les contraintes de dose au niveau des organes à risque. Après la validation du plan de traitement les données sont transférées à l'appareil de traitement.



Figure 2 : Dosimétrie d'un cancer de l'œsophage

• **Mise en place :**

Le bon positionnement du patient est vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle (IP/CBCT) au cours des trois premières séances du traitement puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du

plan de traitement. Le patient est vu en consultation de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement afin d'évaluer la tolérance, programmer un traitement concomitant et rechercher les complications.

- Complications :

Aigues : Le risque de complication grave est plus important avec la radio-chimiothérapie concomitante sous forme de radiomucite selon le niveau d'atteinte et le volume irradié.

- La mucite œsophagienne débute généralement après 20 Gy. Elle accentue la dysphagie déjà présente.
- Trachéite, pneumopathie aigue.
- Epithélite parfois intense peut se développer vers 30-40 Gy, elle est plus marquée en cas d'irradiation des régions cervico-sus-claviculaires.

Tardives :

- Sténose œsophagienne liée à la cicatrisation fibreuse de la paroi œsophagienne. Elle impose en cas de dysphagie trop importante, des dilatations itératives, voire la mise en place d'une prothèse.
- Pneumopathie radique
- Cardiopathie par atteinte coronarienne ou myocardique

3- Curiethérapie :

a- But :

Réalisée dans un but curatif, elle permet de délivrer un complément de dose après la radiothérapie externe. A visée palliative elle permet d'améliorer la qualité de vie (en cas de sténose œsophagienne).

b-Technique :

- Source : iridium, Cobalt 60
- Volume cible : la tumeur en se référant aux données de l'endoscopie initiale avec une marge de 2 cm.
- Application :
- Introduction du fibroscope et repérage de la lésion par rapport aux arcades dentaires.
- Mise en place de fil guide après franchissement de la lésion, l'applicateur est positionné sur ce fil guide.
- Mise en place d'un repère plombé en fonction de la hauteur de la lésion.

- Mise en place dans l'applicateur d'un tube en plastique qui servira de vecteur à la source de traitement.

- Réalisation de clichés radiologiques orthogonaux ou d'un scanner dosimétrique avec délimitation du volume cible et matérialisation du dispositif et de la source.

- Dosimétrie : le VC doit être couvert par l'isodose 85%

- Dose: 15 à 20 Gy

- Contre-indication : T > 12 cm; ulcération profonde ou fistule/T4/ moins de 3cm par apport au sphincter œsophagien

4- Chimiothérapie :

a- But :

Potentialiser l'effet de la radiothérapie par son action radio-sensibilisante.

Diminuer le volume tumoral.

Traiter précocement les micrométastases

Palliatif dans les formes localement avancées ou métastatiques.

b- Modalités :

Opératoire : pour les adénocarcinomes.

Concomitante à la radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes..

Palliative : dans les formes métastatiques

c- Molécules et protocoles :

Association : radio chimiothérapie :

- 5 Fluorouracile / Cisplatine
- Paclitaxel / carboplatine
- FOLFOX4 : 5FU/ Oxaliplatine

Autres protocoles : (néoadjuvant ; péri-opératoire ou palliatifs) :

- ECF: Epirubicine, cisplatine et 5 Fluorouracile
- FLOT :5FU/Oxaliplatine/Docetaxel
- EOX : Epirubicine, oxaliplatine et capécitabine
- DCF : Docetaxel, cisplatine et 5 5 Fluorouracile.

5- Immunothérapie

a- But :

Traiter précocement les micrométastases Palliatif dans les formes localement avancées ou métastatiques.

b- Modalités :

Post- opératoire après RCC et chirurgie en absence de réponse histologique complète.

Palliative :

- Dans les carcinomes épidermoïdes métastatiques TPS ≥ 1 %
- Dans les cancers de l'œsophage (carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes Her2 négatif), métastatiques CPS ≥ 10 .
- Dans les cancers de l'œsophage MSI ou dMMR

c- Molécules et protocoles :

- Nivolumab en monothérapie en adjuvant (en cas de réponse incomplète après RCC)
- Nivolumab en association avec la chimiothérapie aux cas métastatiques dans les carcinomes épidermoïdes TPS ≥ 1 % et les adénocarcinomes Her2 négatif CPS ≥ 5
- Pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine dans les adénocarcinomes Her2 négatif, métastatiques CPS ≥ 10 .

6 - Traitement palliatif

Il s'adresse à la majorité des patients et a pour objectifs d'améliorer la qualité de vie en palliant la dysphagie :

- Dilatations de la sténose par bougies ou ballonnet.
- Photocoagulation par Laser.
- Electrocoagulation au plasma argon
- Mise en place d'endoprothèse œsophagienne trans tumorale.
- Gastrostomie per cutanée

7- Traitement non spécifique :

Traitement de la douleur selon les paliers de l'OMS.

Alimentation parentérale ou entérale (apport nutritionnel > 1500 calories/jour) +++.

Traitement des infections et de l'anémie.

C - Indications :

1- Cancers superficiels (in situ ou T1m1 ou m2)

- Mucosectomie endoscopique pour les lésions polypoïdes ou planes bien différenciées de moins de 2 ou 3 cm.
- Si sur la pièce de mucosectomie, la lésion est T1m3 ou sm 1, 2, 3 ; Une oesophagectomie est réalisée chez les patients opérables ou une radio-chimiothérapie concomitante chez les patients inopérables
- Si la mucosectomie est impossible : Œsophagectomie, radio-chimiothérapie ou curiethérapie peuvent être proposés

2- Cancer de l'œsophage invasif opérable:

- T1-T2 No :
 - » Chirurgie
 - » Une radiothérapie post-op est indiquée en cas de marge envahie (R2).
- T3 T4 N1-N3 Mo:
- Carcinome épidermoïde
 - » Radio-chimiothérapie préopératoire suivie de chirurgie et d'une immunothérapie adjuvante par Nivolumab si réponse histologique incomplète.
 - » Radio-chimiothérapie concomitante exclusive. Si persistance tumorale prouvée après la fin de la chimio-radiothérapie ou récurrence locorégionale après une réponse clinique complète : chirurgie de rattrapage dans un centre expert.
- Adénocarcinomes:
 - » Chimiothérapie péri opératoire type FLOT

» Radio-chimiothérapie pré opératoire suivie d'une chirurgie puis d'une immunothérapie adjuvante par Nivolumab si réponse histologique incomplète.

3- Cancer de l'œsophage non métastatique inopérable :

Radiochimiothérapie concomitante exclusive

4- Cancer de l'œsophage métastatique:

Chimiothérapie palliative en fonction de l'état général :

- OMS 0-1 : Chimiothérapie palliative
- En cas de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome HER-2 négatif (Siewert 1) avec CPS PD-L1 ≥ 10 : pembrolizumab en association à chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine
- En cas d'adénocarcinome HER-2 négatif avec CPS PD-L1 ≥ 5 : nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine
- En cas de carcinome épidermoïde avec une expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (TPS) $\geq 1\%$: chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine et nivolumab
- En cas de carcinome épidermoïde avec un TPS $< 1\%$ ou d'adénocarcinome HER-2 négatif avec un CPS < 5 : chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine
- En cas d'adénocarcinome HER-2 positif : chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine et trastuzumab
- En cas d'adénocarcinome dMMR/MSI ou POLE muté : immunothérapie (pembrolizumab)
- OMS > 2 : traitement symptomatique et soins de support

Questions et revue de littérature :

- La radio-chimiothérapie concomitante est supérieure à la radiothérapie seule pour les tumeurs T1-T3 NoN1 non résécable et/ou patient non opérable. (RTOG 8501)
- Pas de bénéfice de l'escalade de dose au-delà de 50.4 en association avec la chimiothérapie concomitante (RTOG 94-05/INT 0123)

- La radiothérapie ganglionnaire prophylactique et élective : une seule étude ayant montré que la radiothérapie ganglionnaire élective n'est pas supérieure à la radiothérapie des sites envahis au près d'une toxicité supérieure (NCT01551589, CSWOG 003). Ma RTOG recommande une radiothérapie élective selon le niveau de risque
- Le traitement tri-modal (radio-chimiothérapie + chirurgie) améliore le contrôle local par rapport à la radio chimiothérapie exclusive mais sans amélioration de la survie globale (FFCD 9102, Stahl I)
- Place des nouvelles techniques de radiothérapie : si le bénéfice théorique et dosimétrique a permis de réduire la toxicité et la mortalité, il n'a pas démontré de réduction de la mortalité spécifique du cancer. Malgré l'absence d'amélioration de survie globale l'IMRT est recommandé pour le traitement du cancer de l'œsophage (MDACC; PCR05-0207). Plusieurs études en cours sur la proton-thérapie, la proton chimiothérapie et l'escalade de dose.
- La place de curiethérapie dans une stratégie curative n'est pas approuvée car n'améliore pas la survie globale, par ailleurs elle peut être utilisée comme traitement palliatif en cas de dysphagie (RTOG 9207 ; Dutch SIREC)

D - Résultats

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre. La survie à 5 ans tous stades confondus ne dépasse pas 15%. Cette survie est de l'ordre de 40% pour les formes localisées et quasi nulle pour une maladie métastatique.

E - Facteurs pronostiques :

- Stade TNM: Extension pariétale et envahissement ganglionnaire.
- L'invasion lymphatique et vasculaire
- La Qualité de résection +++
- Le Statut du ganglion coélique:
- SUV on FDG-TEP après RCT: standardized uptake values
- SUV < 4 : survie à 18 mois: 77 %
- SUV ≥ 4 : survie à 18 mois : 34 %

- La réponse histologique complète:
- L'état général : Ik, PS, âge et l'intoxication alcool-tabagique

VIII- Surveillance

A- But

Le but de la surveillance est de rechercher les complications liées au traitement et détecter les récurrences loco régionales ou à distance.

B- Moyens

Clinique : permet d'évaluer le poids, et de rechercher une dysphagie des adénopathies, une hépatomégalie ou une ascite.

Examens paracliniques :

- Fibroscopie œsogastroduodénale
- Scanner thoraco-abdominale +/-cervical
- Examen ORL annuel
- Fibroscopie bronchique

C- Rythme

Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis de façon annuelle.

Conclusion

Malgré le traitement multimodal associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre.

La fréquence des formes localement avancées, le terrain, la morbidité des traitements limitent les résultats thérapeutiques et exigent un bilan exhaustif avant de proposer un traitement curatif.

L'identification d'une classification moléculaire et de nouvelles cibles thérapeutiques ainsi que le développement de nouvelles techniques de radiothérapie permettrait d'améliorer les résultats thérapeutiques et réduire la mortalité et la morbidité.

Références

- 1 - A. Herskovic, K. Martz, M. al-Sarraf, L. Leichman, V et al. ; Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992; 326:1593-8.
- 2 - A.V. Gaast, P. van Hagen, Hulshof M et al. ; Effect of preoperative concurrent chemotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol 2010; 28(15S), 302 S.
- 3 - C.J. Lightdale; K.G.Kulkarni ; Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. J Clin Oncol 2005; 23:4483-9
- 4 - C. Mariette, J.-P. Triboulet ; Traitement du cancer de l'œsophage Management of oesophageal cancer ; EMC-Chirurgie 1 (2004) 643-661
- 5 - J. Boyer, E. Coron ; Endoscopie curative du cancer de l'oesophage : résection ou destruction?; Post'U FMC-HGE 2010 : 221-232.
- 6 - JD Urschel, H Vasan.; A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003; 185:538-43.
- 7 - Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol, 2007 ; 25, 18S (Suppl. Part I) : résumé 4512.
- 8 - Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1727-33
- 9 - M. Stahl, V. Kataja, J. Oliveira; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of esophageal; cancer. Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:i26-7.

- 10 - M. Van Heijl et al.; Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous Cancers de l'œsophage Manuel de Cancérologie Société Marocaine de Cancérologie Janvier 2017 127 cell carcinoma of the esophagus (CROSS). BMC Surgery 2008 Nov 26;8:21
- 11- O. Dupuisa, G. Ganema, G. Bérab, Y. Pointreaub, O. Pradierc, P. Martind, X. Mirabele, F. Denisa; Cancer de l'œsophage ; Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S74-S83 12 - P. G. Thirion, S. Michiels, A. Le Maître, J. Tierney, on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group.
- 13 - RK. Wong, RA. Malthaner, L. Zuraw, RB. Rumble.; Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:930-42.
- 14 - R. S. Holmes, MD and T. L. Vaughan MD, MPH; Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer; Seminars in radiation oncology
- 15 - The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions : esophagus, stomach, and colon : november 30 to december 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58 (6 Suppl): S 3-43.
- 16 - Van Westreenen et al.; Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol, 2004;22: 3805-12

Cancers de l'estomac

T. El Harroudi*, A. Bennani**, Z. Ismaili**, L. Mezouar*, Z. Bourhaleb***, S. Afqir*

*Centre d'oncologie d'Oujda

**CHU Mohamed VI Oujda

***Centre Mohamed VI pour le Traitement des Cancers - Chu Ibn Rochd, Casablanca

Introduction

Bien que son incidence soit en diminution, le cancer de l'estomac est le 2ème cancer digestif au Maroc. Le diagnostic repose sur l'endoscopie et la biopsie. Le traitement curatif reste l'exérèse chirurgicale. Les traitements adjuvants ont permis une amélioration du pronostic qui reste sombre, puisque la survie globale, tous stades confondus, est de 15-20% à 5 ans.

Dans ce chapitre il ne sera traité que l'adénocarcinome de l'estomac qui représente 90% des cancers de l'estomac. Les autres types histologiques à savoir les tumeurs stromales, lymphomes, tumeurs endocrines sont rares..

I- Rappels anatomiques

A- Siège, Rapports (Figure 1)

L'estomac est un réservoir mobile en forme de «J» situé entre deux points fixes, le cardia, zone de jonction avec l'œsophage abdominal, et le pylore, zone de jonction avec le duodénum. La description la plus simple de l'estomac permet de le diviser en une partie verticale et une partie horizontale. La partie verticale se projette à gauche de la colonne vertébrale. Elle comprend la grosse tubérosité et le corps de l'estomac. La portion horizontale croise la ligne médiane et se dirige vers la droite. L'estomac se prolonge au-delà du pylore par le duodénum. On distingue, sur le plan chirurgical, deux portions du premier duodénum. La première portion n'est pas accolée au pancréas. Elle en est séparée par le prolongement droit de l'arrière cavité des épiploons qui s'étend jusqu'à l'artère gastroduodénale. Cette portion duodénale est intéressée dans la plupart des gastrectomies pour cancer. La description anatomique de l'estomac diffère de sa description

physiologique, qui distingue l'antré, qui est une zone acide, et le fundus. La limite de ces deux zones fonctionnelles ne correspond pas à la jonction entre les parties horizontale et verticale de l'estomac.

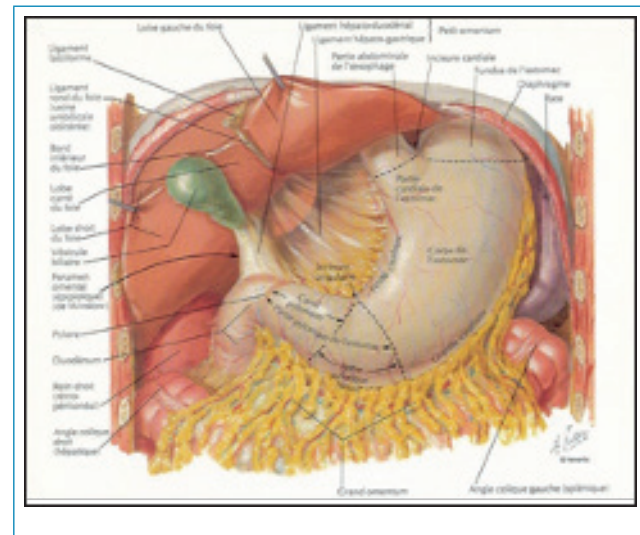


Figure 1 : Siège et rapports de l'estomac

B- Vascularisation (figure 2)

L'irrigation artérielle de l'estomac provient du tronc coélique et se répartit en quatre pédicules, deux au niveau de la petite courbure et deux au niveau de la grande courbure. Ces pédicules se rejoignent au travers d'un riche réseau anastomotique, permettant une suppléance vasculaire en cas d'oblitération ou de ligature d'un des troncs principaux. La description de l'anatomie vasculaire de l'estomac est envisagée sous l'angle topographique, abordant successivement la vascularisation portée par le petit épiploon, le grand épiploon et le ligament gastro-splénique.

1- Vascularisation de la petite courbure

Le petit épiploon forme la limite supérieure droite de l'arrière-cavité des épiploons. Son ouverture permet d'aborder le tronc coélique. Celui-ci

vascularise le foie, l'estomac, le grand épiploon, la rate et une partie du pancréas. Il naît de la face antérieure de l'aorte au-dessus du bord supérieur du pancréas, a une longueur de 1 à 3 cm et se termine en se divisant en trois branches : l'artère gastrique gauche, l'artère hépatique commune et l'artère splénique.

- Artère gastrique gauche

L'artère gastrique gauche naît dans 90% des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l'aorte, d'une artère diaphragmatique inférieure, d'un tronc gastro-splénique ou d'un tronc hépatico-gastrique. Elle décrit une crosse qui l'amène le long de la petite courbure à deux travers de doigt sous le cardia. Lors de la réalisation d'une gastrectomie, elle est ligaturée à son origine en cas de pathologie cancéreuse ou au bord de l'estomac en cas de pathologie bénigne. Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquées le long de la petite courbure. Elles se terminent en s'anastomosant avec les branches terminales de l'artère gastrique droite ou artère pylorique. L'artère gastrique gauche donne plusieurs branches : une artère hépatique inconstante et fonctionnelle dans 30% des cas; des artères cardio-oesophagiennes antérieures et postérieures vascularisant le cardia et l'oesophage abdominal.

- Artère gastrique droite

L'artère gastrique droite naît habituellement de l'artère hépatique propre, plus rarement des artères hépatique commune, gastroduodénale ou hépatique gauche. Elle rejoint le pylore en donnant une de ses principales branches terminales puis se divise en branches gastriques antérieure et postérieure. Leurs portions terminales s'anastomosent aux terminaisons de l'artère gastrique gauche au niveau de l'angle de l'estomac, jonction des parties verticale et horizontale.

Les artères gastriques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la petite courbure.

2- Vascularisation de la grande courbure

La grande courbure de l'estomac est bordée par le grand épiploon et le ligament gastro-splénique. Le grand épiploon représente les deux feuillets du

péritoine viscéral gastrique. Il s'étale sur le côlon transverse qu'il dépasse largement vers le bas au niveau du corps et de la portion horizontale de l'estomac et constitue le ligament gastro-splénique au niveau de la grosse tubérosité. Le feuillet antérieur du grand épiploon contient une arcade vasculaire composée des vaisseaux gastro-épiploïques droits, gauches et des vaisseaux courts.

- Artère gastro-épiploïque droite

L'artère gastro-épiploïque droite naît de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénale inférieure droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac, dont elle est toujours distante d'environ 1 cm. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

- Artère gastro-épiploïque gauche

L'artère gastro-épiploïque gauche est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastro-colique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite.

Les artères gastro-épiploïques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

- Vaisseaux courts

Les vaisseaux courts sont constitués de branches terminales de l'artère splénique. Ils peuvent se détacher du tronc de l'artère splénique ou de ses branches terminales. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastro-splénique. L'un d'eux, plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia: il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardio-tubérositaire postérieure.

Entre le dernier vaisseau court et l'origine de l'artère gastro-épiploïque gauche existe une fenêtre avasculaire constituée uniquement de deux feuillets péritonéaux. Leur effondrement permet d'entrer dans l'arrière-cavité des épiploons en regard de l'artère splénique.

3- Vascularisation veineuse

Le système veineux est satellite du réseau artériel, avec une veine pour une artère. Le réseau veineux gastrique droit rejoint directement la veine porte. Le réseau veineux gastro-épiploïque droit rejoint la veine colique supérieure droite pour former le tronc veineux gastro-colique (ou tronc de Henle) et se jeter dans la veine mésentérique supérieure avant son aboutissement dans la veine porte. Le réseau veineux gastrique gauche rejoint la veine splénique après son passage dans le ligament gastro-splénique où il est satellite du réseau artériel.

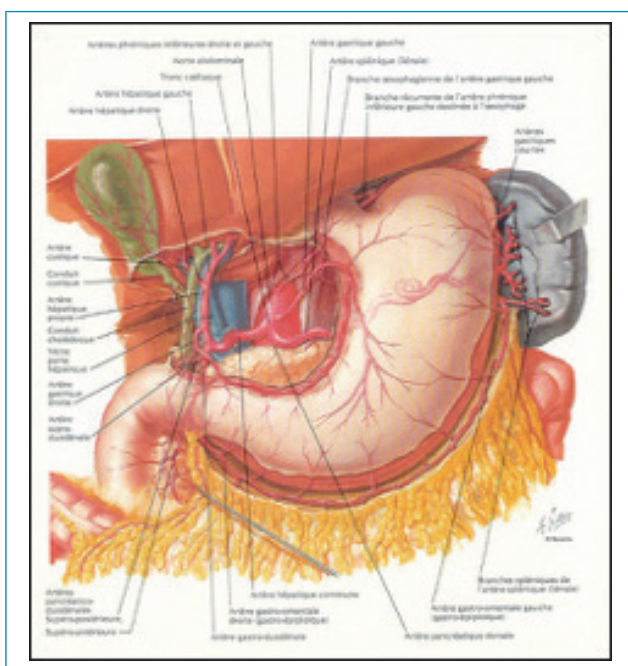


Figure 2 : La vascularisation gastrique

C- Drainage lymphatique

La description actuelle du drainage lymphatique gastrique a une orientation chirurgicale et suit les recommandations de la « Japanese Research Society for Gastric Cancer » (JRS GC) éditée en 1962. Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac, définissant des groupes d'envahissement ganglionnaire de gravité croissante en fonction de la localisation de la tumeur primitive de l'estomac. Nous décrivons dans ce chapitre les 16 sites de drainage ganglionnaire gastrique tels qu'ils sont définis par la classification de la JRS GC. Elle

est adoptée aujourd'hui par la majorité des équipes chirurgicales (figure 3).

La classification des relais ganglionnaires gastriques (tableau I) permet de distinguer les relais locorégionaux (N1 et N2) et les relais métastatiques (N3 et N4). Parmi les relais « régionaux », il est possible de distinguer les relais ganglionnaires « de proximité : N1 », qui sont toujours réséqués lors de la réalisation d'une gastrectomie pour cancer, des relais « distaux : N2 ». Ainsi, les groupes 1, 2, 3 et 4 sont considérés de proximité (N1) pour les cancers du cardia et du corps de l'estomac, et distaux (N2) pour les cancers de l'antra. De la même façon, les groupes 3,4,5 et 6 sont de proximité (N1) pour les tumeurs antrales et distaux (N2) pour les tumeurs du cardia. Les autres groupes ganglionnaires distaux sont les groupes 7, 8, 9, 10,11 (N2). Enfin, les ganglions à distance situés au-delà de ces limites définissent des atteintes métastatiques lorsqu'ils sont envahis : ce sont les groupes 12,13 (N3) et 15,16 (N4) (tableau I).

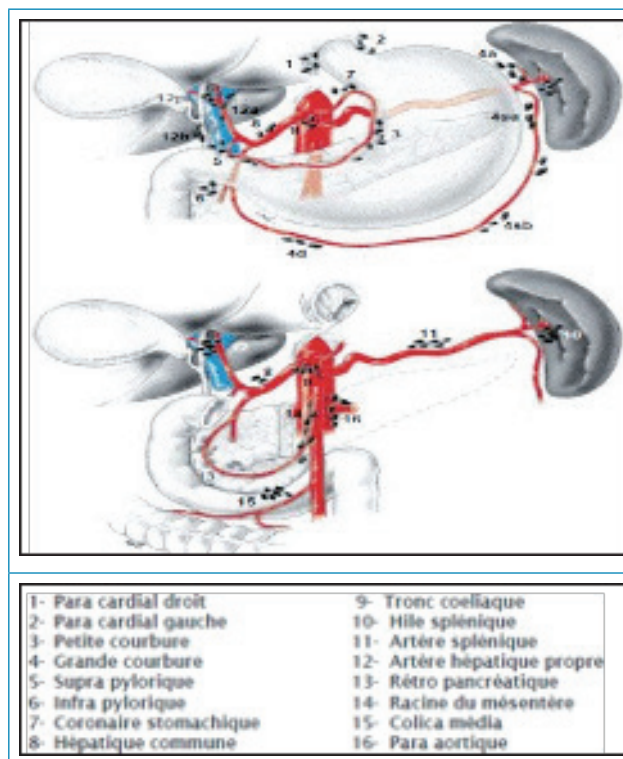


Figure 3 : Les relais ganglionnaires de l'estomac selon la Classification Japonaise

Groupe	Localisation de la tumeur primitive			
N1	CMA	A, AM	MA, M	C, CM, MC
N1	1	3	3	2
	2	4	4	3
	3	5	5	4
	4	6	6	
	5		7	
	6			
N2	7	7	2	5
	8	8	7	6
	9	9	8	7
	10	10	9	8
	11		10	9
			11	10
N3	12	2	12	12
	13	10	13	13
	14	11	14	14
		12		
		13		
		14		
N4	15	15	15	15
	16	16	16	16

Tableau I : Classification des relais ganglionnaires gastriques selon la localisation de la tumeur

C: tumeur du tiers supérieur

M: tumeur du tiers moyen

A : tumeur du tiers inférieur

N1 et N2 : ganglions régionaux

N3 et N4 : métastases

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

À l'échelle mondiale, le cancer de l'estomac est le premier cancer digestif chez les deux sexes et la seconde cause de décès par cancer dans le Monde.

L'incidence du cancer de l'estomac est l'objet de grandes variations géographiques. C'est au Japon qu'elle est la plus élevée (100 nouveaux cas/ 100000 habitants/an), suivi de la Chine, de l'Amérique du Sud, de l'Europe de l'Est et du Sud. L'Europe Occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen et l'Afrique à risque faible.

On note une baisse très nette de l'incidence de ce cancer dans la plupart des pays depuis 20 ans pour les formes distales; alors que l'incidence des adénocarcinomes du cardia et de la partie toute proximale de l'estomac est stable voire en légère hausse.

Au Maroc, et selon les deux registres régionaux existants, le cancer de l'estomac est le 2ème cancer digestif après le Cancer colo-rectal aussi bien chez l'homme que chez la femme avec respectivement une fréquence de 4,3% et 2,2% de tous les cancers (22,8% et 17,2% des cancers digestifs) selon les dernières données du registre du grand Casablanca.

B- Age- sexe

Le cancer de l'estomac survient rarement avant l'âge de 40 ans. Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, la classe d'âge allant de 55 à 59 ans avait enregistré le plus grand nombre de cas incidents aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Par ailleurs, l'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. La sex-ratio homme/ femme est de 1.5 aussi bien à Rabat qu'à Casablanca.

C- Facteurs de risque

Des facteurs environnementaux, génétiques et un certain nombre d'affections ont été incriminés dans le développement des cancers gastriques. On distingue :

Les conditions pré-cancéreuses : état clinique qui prédispose à un risque accru de cancer (exemple : PAF / Lynch/ Biermer)

Les lésions pré-cancéreuses : anomalie histologique qui peut aboutir à un cancer (exemple : atrophie gastrique, métaplasie).

Les lésions et conditions précancéreuses

- Infection à *Helicobacter pylori*
- Gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale
- Maladie de Biermer
- Gastrectomie partielle
- Maladie de Ménétrier
- Polype gastrique adénomateux

1- Facteurs exogènes et d'environnement

La responsabilité des facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par des études chez les migrants révélant que dès la deuxième génération, le risque de cancer gastrique se rapproche de celui de la population d'accueil. Parmi les facteurs environnementaux, les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans la carcinogenèse gastrique.

a- Facteurs alimentaires

- Facteurs favorisants :

Alimentation riche en sel : Le sel ainsi que les aliments salés, fumés ou frits (alimentation asiatique) sont incriminés dans la genèse des cancers de l'estomac.

Nitrates alimentaires : Les nitrites gastriques proviennent essentiellement des nitrites alimentaires contenus en quantité importante, soit du fait des procédés de fabrication (salaison, fumaison, conserve), soit en raison de la conversion de nitrate en nitrite par les bactéries. Cette dernière réaction ne se produit pas à moins de 2 °C. La quantité de nitrites alimentaires a considérablement diminué dans les pays développés du fait de la modification du stockage des aliments ce qui est une des explications avancées pour expliquer la diminution de l'incidence du cancer de l'estomac dans ces pays

La consommation de viandes rouges favoriserait également la survenue d'un cancer de l'estomac

- Facteurs protecteurs :

A l'inverse, une alimentation riche en fruits frais, en légumes crus ou en vitamine C joue un rôle protecteur. Les antioxydants contenus dans ces

aliments inhibent les radicaux libres potentiellement carcinogènes.

b- Le tabac et le reflux gastro-œsophagien sont probablement des facteurs de risque important dans les cancers du cardia (RR=4. 2 pour les fumeurs).

Le RGO n'est pas en lui-même un facteur de risque, mais les lésions histologiques entraînées notamment l'EBO avec dysplasie

c- Le rôle pathogène de l'alcool n'est pas formellement démontré.

2- Facteurs génétiques

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est suggérée par l'existence d'un risque multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint. Cependant, les cas où une origine génétique peut être suspectée ne représentent que 5% des cancers de l'estomac. La survenue notamment d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans justifie une consultation d'oncogénétique.

La susceptibilité génétique individuelle peut être impliquée à différentes étapes de la carcinogenèse.

a- Oncogène : la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine, liée à des mutations germinales du gène CDH1 de transmission autosomique dominante, provoque l'apparition de cancer gastrique de type diffus avec une très forte pénétrance. Cependant, cette mutation constitutionnelle est rare et ne concernerait que moins de 3% des cancers gastriques. Lorsqu'elle est présente, un conseil génétique et la discussion d'une gastrectomie prophylactique sont nécessaires.

b- Syndrome de Lynch II : L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer): adénocarcinome du rectum ou du colon qui se transmet de façon autosomique récessive, et qui n'est pas associé à une polypose. On distingue le Type 1 ou isolé et le Type 2 : associé à d'autres adénocarcinomes, comme l'endomètre, l'estomac, la vessie, l'ovaire et les voies biliaires. Les patients atteints de syndrome de Lynch II présentent

des mutations sur certains gènes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ont un risque accru de développer un cancer gastrique (risque relatif de 19).

c- Polypose adénomateuse familiale (PAF) avec mutation du gène APC : à un moindre degré, les patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale avec mutation du gène APC ont un risque de transformation maligne des polypes gastriques

d- Apparentés au 1er degré : En cas d'antécédent familial de cancer de l'estomac, le risque de développer un cancer de l'estomac est multiplié par 2 ou 3 pour les apparentés.

3- Conditions pré-néoplasiques

Une grande variété de conditions pathologiques est associée à un risque accru de cancer gastrique. Malgré ces associations, le rôle du dépistage reste controversé.

a- *Helicobacter pylori* (HP)

H. pylori: reconnu par L'OMS comme carcinogène gastrique de type 1 depuis 1994. HP est un facteur de risque certain de cancer de l'estomac distal (risque multiplié par 2 à 6), en favorisant le développement de la gastrite chronique atrophique par les altérations de la muqueuse qu'il provoque.

L'acquisition d'*Helicobacter pylori* pendant l'enfance représente un facteur important. Les individus infectés plus tard au cours de leur existence sont plus à risque de développer des ulcères gastriques que des cancers.

L'éradication d'HP a permis une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac distal mais cette éradication ne permet qu'une prévention partielle du cancer gastrique. Le cancer pouvant apparaître des décennies après éradication surtout chez les sujets ayant des lésions ou conditions pré-cancéreuses.

b- La gastrite atrophique métaplasique

Majoré le risque de cancer gastrique (risque multiplié par 2 à 3)

c- Maladie de Biermer

Ou anémie pernicieuse par gastrite chronique atrophique, majore le risque de cancer gastrique

(risque multiplié par 2 à 3). D'où l'intérêt d'une surveillance endoscopique

d- Ulcère gastrique

La corrélation entre un ulcère et un cancer est classique (Risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé) et impose une biopsie systématique lors de sa mise en évidence (biopsies de l'ulcère et de ses berges) ; bien que la filiation de l'ulcère vers le cancer n'ait jamais été prouvée avec certitude. Un contrôle endoscopique de la cicatrisation d'un ulcère gastrique après traitement est systématique (avec biopsies sur la cicatrice).

e- Maladie de Ménétrier

Gastrite chronique hypertrophique caractérisée par un épaississement de la muqueuse; dégénérerait dans 10% des cas.

f- Polypes

Les polypes de l'estomac sont le plus fréquemment des polypes hyperplasiques qui comportent une dégénérescence maligne que dans 2% des cas. Les polypes adénomateux, plus rares, sont plus fréquemment le siège d'une dégénérescence surtout si >2cm. Quant aux polypes glandulo-kystiques, les plus fréquents, le risque de dégénérescence est quasi-nul sauf s'ils surviennent dans le cadre de PAF.

g- Moignon de gastrectomie

Après gastrectomie partielle, une méta-analyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel de 1,5 après 15ans. Il est majoré si la gastrectomie avait été effectuée pour un ulcère gastrique. Cet antécédent devient rare avec l'abandon de cette chirurgie.

Le bénéfice d'un dépistage endoscopique systématique des patients ayant un antécédent de gastrectomie n'a cependant pas été démontré.

III- Anatomie pathologique

Les cancers de l'estomac sont, dans environ 90% des cas, des adénocarcinomes développés aux dépens de l'épithélium gastrique.

Les autres tumeurs sont des lymphomes (5%), des tumeurs neuroendocrines (3%) et des tumeurs stromales.

L'adénocarcinome de l'estomac est une tumeur dont le centre est à plus de 2 centimètres en dessous de la jonction œso-gastrique. On doit ainsi le distinguer des cancers du cardia.

Histologiquement, les adénocarcinomes gastriques sont très polymorphes, les classifications les plus utilisées étant celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 5ème édition 2019) et de Lauren.

Le cancer superficiel de l'estomac ne dépasse pas la sous-muqueuse, son bon pronostic impose de bien connaître ses aspects macroscopiques et histologiques.

L'anatomie pathologique joue un rôle important dans la prise en charge des cancers de l'estomac : rôle diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques et rôle pronostique par la détermination du degré d'extension tumorale sur la pièce opératoire. La détermination du stade clinique intervient dans la décision d'éventuels traitements complémentaires.

A- Aspects macroscopiques

60% des cancers siègent dans l'antrum, 20% sur la petite courbure verticale et 20% de façon égale sur les faces, la grande courbure et le cardia.

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polypoïdes, des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcéreux appelés par certains «ulcères malins» et qui se présentent comme des ulcérations à bord taillé à pic, sans bourrelet net, les plis radiés venant au contact de la perte de substance.

Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner le cancer en «lobe d'oreille»; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet irrégulier.

Les cancers du cardia et de la portion verticale de l'estomac sont le plus souvent végétants polypoïdes;

les cancers de l'antrum sont souvent en «lobe d'oreille» ou ulcéreux.

B- Aspects microscopiques

D'une façon générale, l'adénocarcinome gastrique est constitué de structures tubulaires, acinaires ou papillaires, tapissées de cellules de type gastrique ou intestinal.

- Classification de l'OMS :
- La dysplasie gastrique : Classée par l'OMS en dysplasie de bas grade et de haut grade en fonction du degré d'atypies et stratification nucléaire
- L'adénocarcinome gastrique : classé en bien, moyennement ou peu différencié. En dehors du degré de différenciation et en fonction des données cytologiques et architecturales, quatre sous-types peuvent être isolés :
 - » L'adénocarcinome papillaire, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux;
 - » L'adénocarcinome tubuleux, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux;
 - » L'adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine; il se présente souvent macroscopiquement comme une «galette» bien limitée;
 - » L'adénocarcinome à cellules peu cohésives comprenant l'adénocarcinome à cellules en «bague à chaton» et les autres sous-types. Il constitue la forme histologique habituelle de la limite plastique.

En dehors des adénocarcinomes, l'OMS distingue des formes rares : le carcinome adénosquameux ; associant des aspects glandulaires et épidermoïdes et ayant un pronostic plus défavorable que l'adénocarcinome pur, l'adénocarcinome gastrique avec stroma lymphoïde, l'adénocarcinome hépatoïde, l'adénocarcinome micropapillaire; l'exceptionnel carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié.

- Classification de Lauren et variante de Mulligan:

Elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de mode d'extension. Deux formes sont distinguées :

- » La forme intestinale (53%) présente la structure d'un adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte, bien limité en périphérie;
- » La forme diffuse (33%) est surtout faite de cellules indépendantes mucosécrétantes; elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.

- Linite plastique :

Elle représente la forme typique des cancers infiltrants. La paroi gastrique est épaissie (10 à 20mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antré; les plis sont effacés ou épaissis par l'infiltration carcinomateuse.

Histologiquement, il s'agit habituellement d'un adénocarcinome à cellules indépendantes en « bague à chaton » ; l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi, dissocie la musculature sans la détruire, et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant.

Le pronostic de la linite plastique est très défavorable et dépend de la hauteur de la tumeur et de l'invasion en profondeur de la paroi gastrique.

C- Dissémination

1- Extension locale :

En dehors du cancer superficiel, l'extension transpariétale du carcinome gastrique est précoce.

L'extension régionale se fait aux organes de voisinage (pancréas, côlon, foie, vésicule), ce qui peut poser des problèmes diagnostiques sur l'origine de la tumeur.

L'atteinte d'autres segments du tube digestif est possible par diffusion des cellules par contiguïté le long de la paroi digestive, en particulier l'atteinte de l'œsophage à partir de cancers du cardia et celle du duodénum à partir des cancers de l'antré.

2- Extension lymphatique :

Les ganglions régionaux sont d'abord envahis, dans le territoire de drainage de la tumeur ou de façon plus diffuse. Plus tard, l'extension se fait aux ganglions des chaînes abdominales, parapancréatiques, lombosacrées, du hile hépatique et périœsophagiennes. L'adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice. Les métastases ganglionnaires sont précoces.

3- Extension hématogène :

Les sites préférentiellement atteints étant, par ordre décroissant de fréquence, le foie (particulièrement dans les formes intestinales), les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.

4- Extension péritonéale :

Les diffusions péritonéales du cancer de l'estomac sont fréquentes. La tumeur ovarienne de Krukenberg peut être précoce, elle est uni- ou bilatérale, l'ovaire étant infiltré par une prolifération généralement constituée de cellules indépendantes en « bague à chaton ». Son origine gastrique et sa diffusion par voie péritonéale sont probables, une diffusion par voie sanguine ne peut être exclue.

IV- Classification moléculaire

4 sous types moléculaires ont été définis par the cancer Genom Atlas (CGA) :

- EBV positif : 10% des cas, correspond souvent à un carcinome gastrique avec stroma lymphoïde et présente un phénomène d'hyperméthylation des îlots CPG (CIMP) sans instabilité microsatellitaire.
- MSI : 20-25% des cas, sans particularité histologique, avec un phénotype CIMP et MSI-H
- Genomiquement stable : 20% des cas, correspond au cancer de type diffus, avec rarement un phénotype CIMP ou MSI
- Chromosomiquement instable : 50% des cas, correspond au type intestinal. Rarement de phénotype CIMP ou MSI

V- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de description : Adénocarcinome Antro-pylorique

a- Circonstances de découverte

- Découverte fortuite à l'occasion d'un examen systématique ou du bilan d'une autre maladie...
- Les signes fonctionnels : il s'agit de deux symptômes classiques qui sont la douleur épigastrique et la perte de poids.

La douleur abdominale est le plus souvent épigastrique, à type de brûlure ou de pesanteur : elle peut être rythmée par les repas et donc évocatrice d'un ulcère, ou alors constante et atypique. Parfois, il s'agit simplement de dyspepsies (nausées, ballonnements, satiété précoce) peu spécifiques.

La perte de poids est fréquente (60 à 80% des cas), et son importance est souvent corrélée à la taille de la tumeur. Elle s'associe à une altération de l'état général, une asthénie, une anorexie.

Les autres symptômes sont plus rares :

Ils peuvent être liés à un saignement de la tumeur : celui-ci se manifeste sous forme de melæna, et plus rarement d'hématémèse. L'anémie microcytaire et sidéropénique est un mode de révélation fréquent.

Devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire (dans le cas d'un syndrome paranéoplasique)

b- Examen clinique

L'examen clinique est le plus souvent normal.

Une anomalie détectable au cours de l'examen clinique traduit une lésion évoluée ou déjà des métastases à distance.

Il peut s'agir :

- d'une masse épigastrique dure, irrégulière, sensible, plus ou moins fixée;
- de nodules pariétaux de carcinose péritonéale, également retrouvés au toucher rectal;
- d'une ascite néoplasique (matité des flancs, signe du flot);

- d'une hépatomégalie en cas de métastases hépatiques;
- d'un ganglion de Troisier (sus-claviculaire gauche), témoin de métastases lymphatiques à distance.

c- Examens paracliniques pour le diagnostic

- Endoscopie gastrique :

Examen clé dans le diagnostic positif en montrant les aspects macroscopiques sus-décrits. L'aspect endoscopique ne pose habituellement pas de problème de diagnostic positif dans les formes invasives végétantes, nodulaires ou ulcéro-végétantes. Les biopsies dirigées et multiples permettent habituellement le diagnostic dans ces formes.

La forme invasive infiltrante n'est pas toujours facile à repérer dans sa forme localisée. La muqueuse est épaissie, donnant un aspect en marche d'escalier. A un stade plus avancé, l'estomac prend un aspect rigide, indilatable, figé et immobile malgré une insufflation suffisante. Cette forme correspond, en histologie, à la limite gastrique. Les biopsies peuvent être négatives, un recours aux macrobiopsies peut s'avérer nécessaire.

Le cancer superficiel revêt plusieurs aspects, pouvant donner le change à une pathologie bénigne. Il peut s'agir de lésions surélevées, de diagnostic facile, planes ou ulcérées, de diagnostic beaucoup plus difficile car pouvant ressembler à un ulcère bénin. Le diagnostic positif de ces tumeurs superficielles repose sur l'utilisation d'endoscopie haute définition avec de la chromo-endoscopie réelle (Indigo carmin) et virtuelle (NBI, I scan).

» Les biopsies et les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore. Au moins 8 biopsies doivent être faites sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Les biopsies sont utilisées pour la définition du type histologique, de la différenciation et la classification de Lauren, mais également pour la recherche d'une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie. Des biopsies antrales à la recherche d'une infection à *Helicobacter*

pylori sont utiles. Dans la forme linitique, les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50%.

- Transit baryté œso-gastro-duodénal :

Le transit baryté œso-gastrique n'est plus réalisé en première intention en raison des progrès de l'endoscopie.

- » Le cancer gastrique ulcéré se caractérise par une ulcération plus ou moins creusante entourée d'un bourrelet créant un aspect de " niche " ou en "ménisque".
- » Dans le cancer gastrique infiltrant, l'estomac est transformé en un tube atone franchi rapidement par la baryte, conséquence de l'incontinence cardiale et pylorique.
- » Dans les formes de début, l'image radiologique est celle d'une raideur segmentaire à laquelle s'associent un rétrécissement du segment atteint et une absence de contractions.

2- Formes cliniques

- Formes topographiques :

- » Cancer du cardia : il se révèle par des signes œsophagiens avec dysphagie basse, régurgitation et éructation douloureuse. Le diagnostic est souvent difficile et tardif. Son extension se fait vers le bas œsophage.
- » Cancer antro-pylorique sténosant : c'est la forme la plus fréquente, il se révèle par un syndrome de sténose pylorique posant le diagnostic différentiel avec une sténose d'origine ulcéreuse.

- Formes Anatomiques ou Linite Plastique :

Se révèle par une induration muqueuse à la fibroscopie, son diagnostic est surtout radiologique donnant l'aspect d'un estomac tubulisé. Le pronostic est sombre.

B- Diagnostic différentiel

1- Ulcère gastrique bénin

Le diagnostic différentiel principal est l'ulcère gastrique bénin.

Le plus souvent, seule l'absence de cellules suspectes sur les biopsies multiples réalisées au cours de l'endoscopie permet d'écarter le diagnostic de cancer gastrique.

En effet, on connaît la possibilité de cancer ulcéroforme, et la dégénérescence possible des ulcères gastriques.

2- Autres tumeurs malignes de l'estomac

Elles sont reconnues sur leur aspect endoscopique et surtout histologique.

- Les lymphomes gastriques peuvent se présenter sous de multiples aspects (associations de plusieurs ulcérations, de plusieurs tumeurs plus ou moins visibles modifiant peu le revêtement superficiel muqueux) et donner de ce fait un aspect de compression extrinsèque. Les types histologiques les plus fréquents étant le lymphome du MALT et le lymphome B diffus à grandes cellules.

Une hypertrophie des plis muqueux, parfois monstrueuse, pouvant évoquer une maladie de Ménétrier, ou encore un aspect enraidit, rigide sous la pince, évoquant une linite adénocarcinomateuse, peut également se rencontrer.

- Les carcinoïdes gastriques sont souvent multiples, de petite taille, de couleur rouge, le plus souvent au niveau du fundus, ils surviennent sur une gastrite atrophique avec ou sans anémie de Biermer.
- Les léiomyosarcomes et schwannosarcomes sont des tumeurs solitaires volontiers volumineuses et hémorragiques se développant en « iceberg ».

L'aspect est celui de nodules sous-muqueux, ulcérés au sommet. Les biopsies superficielles sont habituellement négatives.

- Le sarcome de Kaposi se présente sous la forme de plaques érythémateuses ou de nodule, unique ou multiple. Une ombilication centrale ou une ulcération est habituelle. Les biopsies peuvent entraîner une hémorragie.
- Les métastases gastriques : l'aspect endoscopique est habituellement celui de nodules

sous- muqueux avec ulcère central parfois très creusant.

Ces métastases peuvent être dues à une extension à distance d'un mélanome, d'un cancer du sein, du pancréas, des bronches ou du côlon.

3- Tumeurs des organes de voisinage (pancréas ou plus rarement côlon)

Elles peuvent envahir la lumière gastrique et prendre l'aspect d'un cancer gastrique.

4- Tumeurs bénignes

Les lipomes et les angiomes ne sont pas des lésions précancéreuses à l'inverse de certains polypes qui peuvent dégénérer.

Les léiomyomes et les schwannomes, à développement souvent exogastrique, parfois volumineux, peuvent évoluer vers la malignité.

VI- Bilan d'extension et pré- thérapeutique

A- Bilan du Cancer

- Echo-endoscopie : elle est utile pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite, pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de résection endoscopique (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) et pour déterminer l'infiltration pariétale d'une tumeur ou une cytoponction des ganglions suspects loco-régionaux. Elle n'est pas indiquée pour les tumeurs T₃ ou T₄ à la TDM.
- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) : nécessaire pour le bilan de résécabilité et la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'écho-endoscopie. La dilatation gastrique à l'eau sensibilise l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies péri-gastriques
- Laparoscopie exploratrice : elle peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résécabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer

une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques.

- Echographie abdominale : non systématique. Elle peut aider à caractériser des images hépatiques dépistées au scanner. Elle peut mettre en évidence des signes directs (nodules) ou indirects (minimes épanchements péritonéaux) de carcinose.
- IRM abdominale : elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco régional mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Tomographie par Emission de Positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas.
- Marqueurs tumoraux : leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique. L'ACE peut voir son taux augmenter. Il n'a pas de valeur de spécificité et n'est corrélé ni à la taille ni au stade de la tumeur. Le CA 19-9 est également peu spécifique des cancers gastriques.

B- Bilan de l'hôte

Il est composé d'une évaluation : De l'état général (échelle OMS ou Karnofsky), d'une évaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans).

- Nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, bilan biologique comportant protidémie et albuminémie). Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.
- Cardiologique (ECG, échocardiographie), pulmonaire (EFR) en fonction du terrain et des traitements envisagés (chimiothérapie cardio-toxique)

VII- Classification

La classification Tumor-Nodes-Metastases (TNM) des cancers de l'estomac définie par l'Union internationale contre le cancer (UICC) est la plus couramment utilisée.

Classification UICC 2016 (8ème Edition)

TNM :

T :

- Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria
- T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
- T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
- T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse
- T2 : Tumeur étendue à la musculuse
- T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
- T4 : Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage
- T4a : Tumeur perforant la séreuse
- T4b : Tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)

L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

N :

- No : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
- Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
- N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
- N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3 : Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3a : 7 à 15 ganglions métastatiques

- N3b : Plus de 15 ganglions métastatiques

M :

- Mo : Pas de Métastase
- M1 : Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus claviculaires).

Stades/Groupes pronostiques :

- Stade 0 : Tis No Mo
- Stade IA : T1NoMo
- Stade IB : T1N1Mo, T2NoMo
- Stade IIA : T1N2Mo, T2N1Mo, T3NoMo
- Stade IIB : T1N3 Mo, T2N2Mo, T3N1Mo, T4a NoMo
- Stade IIIA : T2N3Mo, T3N2Mo, T4aN1Mo
- Stade IIIB : T3N3Mo, T4a N2Mo, T4b No, N1Mo
- Stade IIIC : T4a N3Mo, T4b N2, N3 Mo
- Stade IV : Tous T, tous N, M1

VIII- Traitement

A- But

Réaliser une exérèse ne laissant en place aucun résidu tumoral (résection de type Ro).

Diminuer le taux de récurrence. Améliorer la survie.

Eviter les complications (hémorragie, sténose.....)

B- Moyens

1- Chirurgie

a- Chirurgie curative

La chirurgie carcinologique est le seul traitement éventuellement curatif du cancer de l'estomac. Le geste chirurgical dépend de la localisation de la tumeur et de son extension.

La chirurgie est contre-indiquée si l'exérèse ne peut pas être complète ou si l'état de santé du patient ne permet pas de réaliser cette intervention avec un risque post-opératoire satisfaisant.

Principe : Gastrectomie (totale ou des 4/5) avec curage ganglionnaire et rétablissement de la continuité (Anastomose gastro-jéjunale ou oeso-jéjunale).

Voie d'abord : laparotomie médiane. Les exérèses par voie laparoscopique ne peuvent s'envisager que dans le cadre d'études prospectives.

Temps opératoires : L'intervention débute après un dernier bilan lésionnel qui doit confirmer les possibilités d'exérèse. La gastrectomie comprend toujours l'exérèse du grand épiploon. Le premier temps opératoire doit séparer l'épiploon de ses attaches coliques et aborder l'arrière-cavité. La grosse tubérosité est mobilisée par une libération complète de l'épiploon de l'angle colique droit à l'angle colique gauche, laquelle est poursuivie jusqu'au hile splénique. Les temps suivants sont successivement la ligature de l'artère gastro-épiploïque droite à son origine, la ligature de l'artère gastrique droite, puis une libération et une section du duodénum. La dissection du petit épiploon et la ligature de l'artère gastrique gauche terminent le geste avant de réaliser la section de l'estomac.

Etendue de l'exérèse :

- » Pour les cancers de l'antra non linitique, une gastrectomie des 4/5 est la référence. La marge de sécurité macroscopique in situ doit être au moins de 5 centimètres.
- » Pour les limites antrales, la gastrectomie totale, avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale, est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche.
- » Pour les cancers proximaux, la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure.
- » Pour les cancers du corps gastrique, la gastrectomie totale est l'intervention de référence.
- » Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4 une splénectomie doit être discutée.

» Pour les cancers envahissant les organes de voisinage, l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.

» Rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien.

Etendue du curage ganglionnaire :

Si le type d'exérèse gastrique à réaliser est aujourd'hui bien codifié, l'étendue du curage ganglionnaire est encore discutée.

Un curage D1 correspond à l'exérèse du groupe N1, emportant au moins 15 ganglions. Il est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé.

Le curage appelé « D1,5 » (D1+ curage Ganglionnaire coeliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions.

L'allongement de la survie par le curage D2 (exérèse du groupe N1 et N2) par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré.

Un curage plus étendu au-delà de D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques.

b- Chirurgie palliative

La chirurgie palliative de l'estomac ne doit être envisagée, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation quand elle est techniquement possible. Dans les autres cas, les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.

La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée.

Pour les cancers localement évolués, lorsque la résection est macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.

La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) peut être discutée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal limité chez des patients en bon état général.

2- Endoscopiques

Traitement de choix pour les tumeurs superficielles respectant la sous muqueuse (Tis, T1a).

Deux techniques de résection endoscopique de ces tumeurs :

- ▶ Mucosectomie endoscopique : pour les tumeurs de moins de 2 cm.
- ▶ Dissection sous-muqueuse : pour les tumeurs de plus de 2cm.

Pour garantir le caractère curatif de ce traitement endoscopique, la tumeur doit être non ulcérée, bien ou moyennement différenciée, ne dépassant pas la sous-muqueuse, sans invasion lympho-vasculaire et avec des marges latérales bien limitées.

L'éradication de l'*helicobacter pylori* est toujours indiquée

- ▶ traitements endoscopiques palliatifs (prothèses œsophagiennes surtout pour les cancers du cardia, destruction tumorale par laser ou Argon) sont possibles pour les formes non opérables.

3- Radiochimiothérapie concomitante

La radiothérapie des cancers gastriques demeure une irradiation complexe, du fait de la position intra-abdominale de l'estomac et de la proximité de nombreux organes critiques adjacents.

La radiothérapie peut être délivrée en situation adjuvante, uniquement en l'absence de chimiothérapie-péri-opératoire.

La radiothérapie préopératoire est toujours en cours d'investigation. Les évolutions techniques

de la radiothérapie, en particulier la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et l'arcthérapie volumétrique modulée permettent de diminuer l'irradiation cardiaque et pulmonaire, et semblent réduire la morbidité de ce traitement.

Avant de démarrer le traitement, le conseil diététique personnalisé est nécessaire. Il consiste en la prise en charge précoce des patients, avant tout traitement, avec un suivi hebdomadaire jusqu'à la fin du traitement et une évaluation un à trois mois après la fin de la radiochimiothérapie. Ce conseil donné par un diététicien a pour objectif de prévenir ou traiter la dénutrition avec des apports équilibrés par voie orale, plus ou moins enrichis de façon à couvrir l'ensemble des besoins du patient (environ 30 à 35 kcal/kg par jour et 1,2 à 1,5 g de protéine/kg par jour).

Le conseil diététique personnalisé améliore de façon significative les apports protéino-énergétiques, le statut nutritionnel, la qualité de vie et réduit les toxicités secondaires au traitement.

Qu'elle soit pré, postopératoire ou exclusive, la radiothérapie est réalisée suivant des modalités conformationnelles et avec des photons de haute énergie (au moins égale à 10 MV) selon la technique suivante :

- Patient en décubitus dorsal, bras relevés.
- Acquisition scannographique des données anatomiques.
- Définition du volume cible anatomo-clinique et des organes à risque : en se basant sur les données de la FOGD, la tomодensitométrie préopératoire, postopératoire, les clips chirurgicaux, le compte rendu opératoire et anatomo pathologique.
- Dosimétrie
- Dose :

En situation de radiothérapie exclusive, la dose est de 50 à 50,4 Gy, à raison de 1,8 à 2,0Gy par fraction. Dans le cas d'une contre-indication à la chimiothérapie concomitante, la dose est de 64 à 66 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction.

En situation postopératoire (schéma de Mac Donald), la dose est de 45 Gy, à raison de 1,8 Gy par fraction.

a- Radio-chimiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante se justifie par la fréquence des récidives locorégionales après chirurgie curative des cancers gastriques, allant jusqu'à 93% pour la série autopsique de l'université du Minnesota.

Ces récidives se retrouvent avant tout au niveau du lit tumoral (25 à 50 %) mais aussi au niveau ganglionnaire (10 à 50 %) et sur l'anastomose. Ces récidives locorégionales s'accompagnent souvent d'un essaimage péritonéal et de métastases à distance. Cependant, elles restent isolées dans plus d'un tiers des cas.

Comme les résultats de la radiothérapie adjuvante exclusive ont été décevants (amélioration du contrôle local par rapport à la chirurgie seule mais aucune différence de survie n'a été observée), les investigateurs ont tenté d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie en utilisant de façon concomitante la chimiothérapie avec du 5FU en tant que radio-sensibilisateur.

Ainsi, une étude américaine multicentrique randomisée (SWOG-9008) a comparé un bras contrôle par chirurgie seule à une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie selon le protocole Macdonald. Avec un suivi médian de 5ans, le groupe ayant reçu un traitement adjuvant a bénéficié d'une amélioration de la survie globale à 5 ans (40% versus 28,4% : $p < 0,001$) et de la survie sans récidive à 5ans (31% versus 25% : $p < 0,01$).

Une chimioradiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, qu'elle qu'en soit la raison, de chimiothérapie péri-opératoire:

- S'il s'avère que le curage est Do et que la tumeur est de stade supérieur à I (T3 et/ou N+);
- Si l'envahissement ganglionnaire est N2 ou N3 quelque soit le type de curage réalisé.

b - Radio-chimiothérapie néoadjuvante :

Une approche prometteuse en cours d'évaluation déjà utilisée dans le traitement des cancers du

rectum et de l'œsophage localement évolués, la radio-chimiothérapie préopératoire, dans le cancer de l'estomac, fait l'objet de plusieurs essais en cours avec comme rationnel l'amélioration de l'observance thérapeutique par rapport au traitement adjuvant, la possibilité d'obtenir un effet de downsizing/ downstaging au niveau de la tumeur, d'augmenter le taux de résection avec des marges saines.

Plusieurs études ont montré que la chimiothérapie suivie d'une chimio radiothérapie préopératoire améliore la réponse histologique complète chez patients atteints d'un cancer. Cette approche est faisable et peut être adaptée pour certains patients. Cependant, elle doit faire l'objet d'une évaluation plus approfondie dans le cadre d'essais cliniques randomisés de phase III.

c -Radiothérapie externe exclusive

L'irradiation externe exclusive n'a à présent, que peu de place dans les choix thérapeutiques, essentiellement à but palliatif (hémostatique ou antalgique). Elle vise à apporter une amélioration symptomatique rapide à des patients douloureux (sur adénomégalias coeliaques compressives) ou présentant des troubles hémorragiques, sans possibilités chirurgicales. Elle reste cependant souvent mal tolérée (nausées, vomissements, troubles sub-occlusifs ou diarrhées, etc.) chez ces patients dont l'état général est souvent altéré et on peut alors lui préférer un traitement médicamenteux.

4- Traitement systémique :

Malgré les progrès en matière de chimiothérapie et thérapie ciblée, le pronostic des tumeurs de la jonction oeso-gastrique et de l'adénocarcinome gastrique reste médiocre.

a. Chimiothérapie :

► Chimiothérapie péri-opératoire

L'essai MAGIC (2006) est le premier essai historique de phase III qui a montré l'intérêt de la chimiothérapie péri opératoire dans les cancers de l'estomac stade II et III résécables. Les patients ont reçu 3 cycles d'ECF/ECX en pré et post-opératoire. Cet essai a démontré un gain significatif en survie sans maladie et en survie globale par rapport à la chirurgie seule (survie globale à 5 ans de 23% dans le bras

chirurgie versus 36% dans le bras chimiothérapie). Un essai français ultérieur (2011) a rapporté des résultats similaires en utilisant le cisplatine et 5-FU avec une survie globale à 5 ans de 24% dans le bras chirurgie versus 38% dans le bras chimiothérapie. Ce bénéfice semble s'appliquer à tous les sous-groupes. Une étude rétrospective de l'AGEO suggère que le remplacement du 5FU-cisplatine par le FOLFOX est une alternative.

En 2017, l'essai allemand phase 2/3 FLOT-AIO comparant le protocole FLOT (fluorouracil + leucorvin, oxaliplatine et docétaxel) avec ECF (ou ECX) a démontré la supériorité du FLOT en matière de réponse pathologique (15.6% vs 5.8%). Les patients du bras FLOT ont présenté une amélioration de 9 % des taux de SG à 5 ans (45 % contre 36 %) avec une médian de survie de 50 mois vs 35 mois

La chimiothérapie péri opératoire par FLOT est ainsi devenue le nouveau standard, avec une préférence pour les protocoles contenant le doublet 5FU et sel de platine pour les patients inaptes au FLOT.

► Chimiothérapie post-opératoire :

La chimiothérapie post opératoire pour les patients opérés d'emblée a démontré son efficacité. En effet, une méta-analyse (2010) de 17 essais établie à partir des données de 3 838 patients montre un bénéfice pour la chimiothérapie post-opératoire à base de 5FU (HR 0,82 IC 95% : 0,76-0,90, $p < 0,001$). L'essai randomisé CLASSIC (2012) comparant XELOX versus surveillance a montré un bénéfice en survie globale significatif dans la population asiatique avec une survie sans maladie à 3 ans de 74% contre 59% pour la chirurgie seule. L'essai ITACA-S (2014) dont le but était de comparer une chimiothérapie intensifiée postopératoire séquentielle (FOLFIRI suivi de docétaxel associé au cisplatine) au protocole Lv5FU n'a pas démontré de bénéfice par rapport au 5FU seul.

Dans les pays où la fluoropyrimidine orale S-1 (association de tegafur, gimeracil, et oteracil) est approuvée, un traitement adjuvant par le S-1 en monothérapie ou en association avec le docétaxel peut être envisagé. Dans l'essai randomisé de phase 3 ACTS-GC, la prise de S-1 en adjuvant pendant 1

an a démontré un bénéfice en termes de survie par rapport à la chirurgie seule (SG à 5 ans, 72 % contre 61 %). Dans l'essai JACCRO GC-07, les patients atteints d'un cancer gastrique de stade 3 qui ont subi une chirurgie curative avec lymphadénectomie D2 ont été randomisés pour recevoir soit S-1 plus docétaxel, soit S1 seul. La survie sans récurrence à 3 ans était meilleure dans le groupe avec le docetaxel (66% vs 50%).

► Chimiothérapie palliative :

Il existe plusieurs drogues actives en monothérapie dans le cancer gastrique : 5 Fluoro-Uracil (5FU), capécitabine, adriamycine, epirubicine, etoposide, cisplatine, oxaliplatine, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, mitomycine, trifluridine-tipiracil.

Le choix du traitement dépendra de l'état du patient et des comorbidités ainsi que du profil de toxicité de chaque protocole. Les polychimiothérapies offrent des taux de réponse plus élevés et une survie améliorée par rapport à la monothérapie. En pratique, on privilégiera les associations de fluoropyrimidine et de sel de platine. L'oxaliplatine est aussi efficace que le cisplatine, il est considéré comme traitement de choix dans la plupart des régimes actuels.

En polychimiothérapie, ils existent différents protocoles associant ces drogues :

– ECF = Epirubicine, Cisplatine et 5FU en perfusion continue pendant 20 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

– ECC = Epirubicine, Cisplatine et Capécitabine

Traitement reproduit tous les 21 jours.

– EOX = Epirubicine, Oxaliplatine et Capécitabine

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOF = Epirubicine, Oxaliplatine et 5FU

Traitement reproduit tous les 21 jours.

– DCF = Docétaxel, Cisplatine et 5FU

Traitement reproduit tous les 21 jours.

– EPITAX = Epirubicine, Docétaxel

Traitement reproduit tous les 21 jours.



- LV5FU2 = Acide folinique, 5FU en bolus, 5FU en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

- LV5FU2-Cisplatine = Cisplatine, Acide folinique, 5FU en bolus, 5FU en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

- 5FU-Cisplatine = 5FU en bolus, Cisplatine
- Traitement reproduit tous les 28 jours
- FOLFOX4 = Oxaliplatine + LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

- FOLFIRI = Irinotécan + LV5FU2 simplifié
- Traitement reproduit tous les 14 jours.

- Fluroropyrimidine et sel de platine :

Historique des protocoles :

Avant 1993, la médiane de survie du cancer de l'estomac métastatique était de 3 à 4 mois avec simplement des soins palliatifs ou BSC (Best supportive care).

Après 1993, plusieurs essais positifs ont comparé des protocoles de polychimiothérapies avec BSC : (tableau 2).

Par la suite, d'autres essais thérapeutiques ont comparé différents protocoles de chimiothérapies entre eux, à la recherche du protocole le plus efficace et le mieux toléré, ainsi le protocole ECF a montré sa supériorité au FAMTX.

L'ECF étant difficile à utiliser (vue la perfusion continue du 5FU sur 20 semaines), des essais thérapeutiques ont essayé d'optimiser ce protocole pour le rendre au moins aussi efficace et mieux toléré, ainsi on a substitué le 5FU par la capécitabine et le CDDP par l'oxaliplatine dans l'essai REAL 2 qui a comparé les 4 protocoles suivants entre eux : ECF vs EOF vs EOX vs ECX.

Pour ce qui est de l'efficacité, les 4 protocoles étaient équivalents, par contre leurs profils de toxicités étaient différents, l'EOX étant le mieux toléré.

Cet essai a démontré l'équivalence 5FU / Capécitabine et CDDP/Oxaliplatine dans le cancer de l'Estomac.

Tableau 2 : quelques essais positifs montrant l'intérêt de la polychimiothérapie dans le cancer de l'estomac métastatique

	Protocole	Médiane survie	P
Murad Cancer 93	FAMTX Vs BSC	FAMTX Vs BSC	P=0,001
Pyrronen Br j cancer95	FEMTX Vs BSC	12 3	P=0,0005
Glimelus Ann onco 97	ELF/ FUFOL Vs BSC	8 5	P=0,003

Qu'en est-t-il des Taxanes et de l'Irinotecan ?

- Irinotecan :

L'Irinotecan a démontré son efficacité en monothérapie. En polychimiothérapie, l'association Irinotecan + 5FU est meilleure en terme de survie et en tolérance par rapport à l'association Irinotecan + Cisplatine.

En seconde ligne, un essai allemand de phase III a démontré un bénéfice significatif en survie globale de l'Irinotecan en monothérapie par rapport aux soins de support seuls (SG : 2,4mois versus 4mois HR: 0.48)

- Docetaxel :

Le protocole DCF a montré sa supériorité en termes de survie par rapport au protocole CF dans une étude randomisée mais avec une toxicité hématologique plus importante. Une administration fractionnée du Docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique.

Il n'y a pas eu jusqu'à présent de comparaison entre l'ECF et le DCF. Le Docetaxel en seconde ligne en monothérapie à 75 mg/m² a démontré un bénéfice significatif en survie globale dans un essai anglais de phase III: survie médiane 5,2 contre 3,6 mois pour les soins de support avec un HR : 0,67 ; p=0,01.

- trifluridine-tipiracil :

L'agent cytotoxique oral trifluridine-tipiracil, qui associe un antimétabolite (le trifluridine) à un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (tipiracil), a démontré dans le cadre d'essai phase 3 un bénéfice en survie par rapport au placebo (5,7 vs 3,6 mois) dans le cancer gastrique après échec de plus de deux lignes de chimiothérapie. Il est approuvé désormais comme traitement de troisième ligne.

b. Thérapie ciblée :

- Trastuzumab :

Depuis la publication en 2010 des résultats de l'Essai TOGA, Le cancer de l'estomac a bénéficié de l'utilisation d'un traitement par un anticorps monoclonal humanisé (Trastuzumab).

Cet essai randomisé a comparé chez des patients présentant un cancer de l'estomac métastatique avec une surexpression d'HER2 un traitement par chimiothérapie seule (association 5FU + Cisplatine) à un traitement par Bio-chimiothérapie (association 5FU + Cisplatine + Trastuzumab), et il a montré la supériorité de ce dernier en terme de survie avec un profil de toxicité acceptable. Selon l'essai phase III JACOB, l'ajout du pertuzumab n'a pas montré d'efficacité ni d'ailleurs le recours à l'association lapatinib et chimiothérapie.

Dans l'essai randomisé de phase 2 PETRARCA, l'ajout du trastuzumab et du pertuzumab au FLOT en péri opératoire a amélioré le taux de réponse pathologique complète (35 % contre 12 %) et le taux de négativité ganglionnaire (68 % contre 39 %) chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastro-œsophagien exprimant l'HER2 et d'emblée résécable. En dépit de l'essai JACOB négatif, ce résultat encourageant a justifié le recours à des phases 3.

- Ramucirumab :

Le Ramucirumab est un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur VEGF-2 (VEGFR-2), bloquant l'activation du récepteur. Utilisé en monothérapie en seconde ligne métastatique, il a démontré dans une étude internationale randomisée de phase III REGARD son efficacité en survie globale contre placebo : survie médiane 5,2 contre 3,8 mois, $p=0,047$

Le Ramucirumab a également montré en seconde ligne son efficacité dans l'essai randomisée de phase 3 RAINBOW. Son association avec le paclitaxel en deuxième ligne était supérieure au paclitaxel seul avec une survie médiane de 9.6 contre 7.4 mois pour le bras paclitaxel seul avec un HR :0,8 (0.67-0.96).

Dans la phase 2 randomisée de l'essai RAMSES/FLOT7, l'ajout du ramucirumab au FLOT a amélioré les taux de résection Ro (97 % contre 83 %) mais n'a pas eu d'impact sur la réponse pathologique.

c. Immunothérapie :

Au cours de la dernière décennie, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont devenus une stratégie de traitement prometteuse pour un large éventail de tumeurs malignes. Cela comprend des anticorps monoclonaux qui inhibent la protéine de mort cellulaire programmée 1 et sont ligand (PD-1/PD-L1) et l'antigène cytotoxique des lymphocytes T 4 (CTLA-4).

Les immunothérapies adjointes testées jusqu'à présent ne sont pas validées, par contre dans les formes avancées ou métastatique des caps ont été franchis.

- Pembrolizumab :

Le pembrolizumab (anti PD1) a été évalué dans 3 cohortes non randomisées. Les résultats montrent des résultats encourageant en première ligne (18) avec un taux de réponse objective ORR de 15.5% et une durée de réponse médiane de 16.3 mois chez les patients avec un score CPS > 1. Ces résultats ont été à la base de l'approbation par la FDA du pembrolizumab pour le traitement en troisième intention de l'adénocarcinome gastrique PD-L1 positif (CPS ≥ 1) **.

En revanche, l'étude de phase III KEYNOTE-061 (population asiatique : 30%) n'a pas montré de supériorité en terme d'efficacité du pembrolizumab versus paclitaxel en deuxième ligne de traitement chez les patients surexprimant PD-L1 (> 1% des cellules tumorales) en immunohistochimie.

- Nivolumab :

Le nivolumab (anti PD1) a été évalué dans l'étude asiatique ATTRACTION-2. Chez des patients



progressant après deux lignes de chimiothérapie, le traitement était randomisé entre nivolumab et placebo. La durée médiane de survie globale était respectivement de 5,32 et 4,14 mois (HR 0,61 IC95% 0,50-0,75) démontrant une différence statistiquement significative en faveur de l'anti PD1 (Boku 2017). L'efficacité du nivolumab était indépendante du degré d'expression tumoral de PD-L1, il est actuellement approuvé au Japon pour le traitement des cancers gastriques réfractaires.

- Ipilimumab :

Le nivolumab seul et en association avec l'ipilimumab (un anticorps monoclonal inhibant CTLA-4) a été étudié dans des populations occidentales atteintes d'un adénocarcinome gastro-œsophagien réfractaire à la chimiothérapie et s'est avéré avoir une activité anti tumorale encourageante avec un profil de toxicité acceptable.

CheckMate-649 est un essai de phase 3 évaluant nivolumab plus chimiothérapie ou nivolumab plus ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de première ligne du cancer gastrique métastatique HER2-négatif. Les deux bras d'association avaient amélioré la SG (14,4 contre 11,1 mois) et la SSP (7,7 contre 6,1 mois) par rapport à la chimiothérapie seule. Cette étude a ouvert la voie aux associations chimiothérapie immunothérapie pour être dans un futur proche le nouveau régime standard utile dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques HER2 négatif.

C- Indications thérapeutiques

1- Traitement des formes localisées

Le dossier du malade doit être discuté en RCP avant tout traitement.

Pour les formes superficielles, la mucosectomie peut être discutée.

La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA. Elle est devenue ainsi un standard notamment en Europe.

La chimiothérapie de référence est 4 cures de FLOT pré et postopératoire (Docétaxel, Oxaliplatine,

Ac folinique et 5FU continu sur 24h). En cas de contre-indication à l'utilisation du Docetaxel, les schémas ECF ou ECX (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie) peuvent être utilisés.

La résection chirurgicale et le curage ganglionnaire doivent être proposés selon les modalités décrites ci-dessus.

Une radio-chimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, qu'elle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet.

Une chimiothérapie post-opératoire à base de 5FU peut être indiquée chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pré-opératoire et ne pouvant supporter de radio-chimiothérapie adjuvante. La durée de la chimiothérapie proposée est de 6 mois.

2- Traitement des formes localement évoluées et métastatiques

a- En première intention

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge, de l'état général du patient et du statut HER de la tumeur. Peuvent donc être proposés en première intention :

- Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :

5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capécitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC2+ et FISH+ ou SISH+) avec surveillance de la fraction d'éjection du ventricule gauche par échographie cardiaque tous les 3 mois.

- Cas des Tumeurs sans hyperexpression de HER2:

Le schéma de référence est L'ECF (associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu). Les protocoles 5FU-cisplatine (FUP), ECC (épirubicine, cisplatine, capécitabine), EOF (épirubicine, oxaliplatine, 5FU) et EOX (épirubicine, oxaliplatine, capécitabine), docetaxel et 5FU ou capécitabine et DCF (docetaxel, cisplatine, 5FU) peuvent remplacer le schéma ECF.

Pour les patients âgés, les protocoles FOLFOX ou capecitabine seule peuvent être utilisés.

Le FOLFIRI peut être proposé hors essai après validation de l'indication en RCP.

b- En deuxième ligne

Chez les patients en bon état général progressant après une première ligne de chimiothérapie, un traitement de seconde ligne peut être discuté en RCP. Plusieurs molécules ont montré un bénéfice en survie globale :

- Docetaxel monothérapie (75 mg/m²/3 semaines)
- Irinotecan monothérapie (350 mg/m²/3sem)
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem-paclitaxel 80 mg/m² J1,8,15 .

Les schémas FOLFIRI, FOLFOX ou Paclitaxel monothérapie peuvent aussi être proposés. Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne. La résection des métastases hépatiques et de la tumeur primitive, si elle est en place, doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner thoraco abdominal. Elle ne doit être proposée que si :

- 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle soit complète,
- 2) la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité).

En cas de tumeur primitive symptomatique, le traitement le plus efficace est la gastrectomie. En cas de contre-indication opératoire, on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les obstructions.

D- Résultats

Après chirurgie curative, le site de récurrence après résection Ro était locorégional dans 20% des cas, péritonéal dans 34% des cas, à distance dans 26% des cas et multiple dans 20% des cas.

Le taux global de survie est de 15 % à 5ans et de 8,5 % à 10 ans. Il passe à plus de 30 % de survie à 5 ans pour les patients opérés et atteint 50 % pour les meilleures séries hospitalières.

E- Facteurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants sont : l'âge (> 70 ans), la localisation proximale, la présence d'un résidu tumoral macro- (R2) ou microscopique (R1), la découverte de métastases (Survie à 5ans <5%), la présence de ganglions envahis, le ratio ganglions envahis/ nombre total prélevé (> 20%), le degré d'invasion transpariétale (T3-T4), la taille tumorale (> 4 cm) et le type diffus de la classification de Lauren.

La limite gastrique est particulièrement de mauvais pronostic.

Enfin, la présence de cellules néoplasiques ainsi qu'un taux élevé d'ACE dans le liquide de lavage péritonéal sont des éléments prédictifs de la survenue de récurrence péritonéale et de mauvais pronostic pour la survie.

Les biomarqueurs prédictifs et en cours d'étude :

- Récepteurs thyrosine kinase : amplification de l'EGFR est un facteur indépendant dans les stade II et III , le statut C met peut également correspondre à un facteur pronostique indépendant en cas de cancer gastrique non résécable ou récurrent après chimiothérapie
- MSI et EBV : les cancers gastriques EBV positifs ou avec instabilité microsatellitaire sont de bon pronostic.

IX- Surveillance

A- But

- Détecter les récurrences locales ou à distance.
- Détecter les effets indésirables tardifs liés au traitement.
- Détecter précocement des signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est possible

B- Moyens/Rythme

Le suivi des patients, traités pour un cancer de l'estomac, est au moins de 5 ans. Ce suivi est clinique et radiologique. Les examens complémentaires sont guidés par les symptômes et dépendent de chaque situation clinique. Il inclut :

- ▶ Si gastrectomie totale : Vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- Folates
- ▶ Si splénectomie :
 - » Vaccinations Pneumo 23 (si pas réalisées en préopératoire) avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A + C avec rappel tous les 3 ans;
 - » Antibiotrophylaxie par Oracilline 1 comprimé à 1MUI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibiotrophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines;
 - » Conseils classiques aux splénectomisés (antibiotrophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé...);
 - » Un examen clinique tous les 3-6 mois pendant 1-3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la 5ème année, puis une fois par an, comportant notamment une évaluation nutritionnelle ;
 - » Une échographie abdominale ou une TDM thoraco-abdominopelvienne tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans.
 - » Une endoscopie s'il persiste un moignon gastrique et des lésions pré-néoplasiques associées ou la présence d'*Helicobacter pylori* sur les biopsies initiales ;
 - » Le dosage des marqueurs ACE et CA 19-9 n'a pas d'intérêt dans le suivi.

X- Perspectives d'avenir

- Développement des programmes de prévention et dépistage basés sur les profils des populations à risque notamment HP, facteurs environnementaux et génétiques. En effet, le

pronostic est directement lié à la précocité du diagnostic.

- Traitement optimal du cancer de l'estomac. En effet, hormis le cancer de l'estomac précoce, la chirurgie seule n'est pas suffisante. Seule la poursuite des essais thérapeutiques randomisés peuvent confirmer la valeur des traitements complémentaires ;
- Prédiction de la réponse individuelle à la chimiothérapie péri-opératoire dans le cancer de l'estomac pourrait épargner un traitement inutile et ses effets indésirables aux patients chez qui la chimiothérapie sera un échec ;
- Introduction de nouveaux médicaments : nouvelles drogues de chimiothérapie et de thérapie ciblée et d'immunothérapie
- Mise en place d'un vaccin contre *Helicobacter Pylori* ;
- Place de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas encore définie ;
- Développement de marqueurs tumoraux qui pourront être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique.

Conclusion

A l'exception des formes précoces, le cancer de l'estomac reste de mauvais pronostic, d'où l'intérêt de la concertation pluridisciplinaire et la poursuite des essais thérapeutiques afin de proposer les meilleures stratégies thérapeutiques

Références

- 1- Registre des cancers de la région du Grand Casablanca : Rapport d'incidence 2013-2017
- 2- Thésaurus National de Cancérologie Digestive ; Cancer de l'estomac : 2019
- 3- Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. GASTRIC (Global

- Advanced/Adjuvant StomachTumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, et al. JAMA. 2010 May 5;303(17):1729-37
- 4- Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. Cunningham D et al. N Engl J Med. 2006; 355 (1):11-20.
 - 5-Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. Wagner AD, et al. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2903-9.
 - 6-Macdonald JS, Smalley SR, et Al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001; 345(10):725-30.
 - 7- Macdonald JS. Gastric cancer--new therapeutic options. N Engl J Med. 2006;355(1):76-7.
 - 8- Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro- oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial Yung-Jue Bang, et al. Lancet 2010; 376: 687-97
 - 9- Mutter D et Marescaux J. Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-330-A, 2001.
 - 10- Mutter D et Marescaux J. Gastrectomie pour cancer. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-330-B, 2001.
 - 11- Gastric Cancer: NCCN Guidelines version 2.2022
 - 12- Nutrition clinique et métabolisme 26 (2012) 197-218
 - 13- Gastric Cancer: Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology
 - 14- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-esophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 11-20.
 - 15- Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC an FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29: 1715-1721.
 - 16- Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. doi: 10.1016/j.dld.2016.07.022. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27623185.
 - 17- Meiler J et al. 36LBA: Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl. S3): 756.
 - 18- Al-Batran, S.-E. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1) (2019)
 - 19- GASTRIC Group, Paoletti X et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010 May 5;303(17):1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534. PMID: 20442389.
 - 20- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:315-321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873 -4.
 - 21- Bajetta E et al; ITACA-S Study Group. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1373-1378. doi: 10.1093/annonc/mdu146. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24728035.

- 22- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4387-4293. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908
- 23- Yoshida K, Kadera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1296-1304. doi:10.1200/jco.18.01138
- 24- Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1437-1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
- 25- J. Tabernero et al. Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). Abstracts Gastrointestinal tumours, non-colorectal| Volume 28, SUPPLEMENT 5, v209, September 01, 2017. DOI:https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369
- 26- Lapatinib in Combination with Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 10; 34(5):443-51. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598. Epub 2015 Nov 30.
- 27- Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO [abstract]. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):4502. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4502
- 28- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- 29- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224-1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
- 30- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES / FLOT7): results of the phase II-portion—a multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM [abstract]. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (15 suppl):4501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4501
- 31- KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. V. Catenacci Daniel, Zev Wainberg, S. Fuchs Charles, Minori Koshiji, P. Dalal Rita, Yoon-Koo Kang. doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdx302.008
- 32- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:1571-1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370
- 33- Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, et al. CheckMate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018

Cancers du colon

N. Tawfiq, Z. Bouchbika, N. Benchakroun, H. Jouhadi, S. Sahraoui, A. Benider

Centre Mohammed VI de Traitement des cancers, CHU Ibn Rochd- Casablanca, Maroc

I. Introduction

Avec 18.1 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde, le cancer colorectal représente le troisième cancer chez les 2 sexes soit 10.2% de l'ensemble des cancers et la seconde cause de décès par cancer (9.2%). Le cancer du côlon représente 6.1% (1.1 million) des nouveaux cas et 5.8% (551000) des décès par cancer dans le monde. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, Australie, la nouvelle Zélande et Est de l'Asie (Chine, Japan, Corée du Sud et les femmes à Singapour). Une tendance à l'augmentation de l'incidence a été observée au Japan, Chine, Corée, Singapour Malaisie Taiwan et Inde. Des études récentes montrent que 50% des nouveaux cas, de décès de cancer colorectal sont répertoriés en Asie. ESMO 2020 (7).

Au Maroc, le cancer du côlon est passé de 3.6% des cas enregistrés selon le registre des cancers de Casablanca 2008 – 2012 à 5% sur la dernière

version de 2013 - 2017. Il touche les 2 sexes de façon équivalente.

Cette modification de l'incidence reflète le changement de mode de vie et des habitudes en rapport avec l'occidentalisation tel l'obésité, la sédentarité, la consommation de tabac et d'alcool, l'excès de consommation de viande rouge (7). La tranche d'âge la plus touchée est de 50 - 54 ans chez la femme et 65 - 69 ans chez l'homme (figure 1).

La mortalité par cancer colo-rectal a diminué progressivement ces dernières années en Europe de l'ouest. Ceci est dû en grande partie aux programmes de dépistage, ablation des adénomes, la disponibilité de traitements efficaces essentiellement pour les stades précoces (7). En Europe, la survie globale à 5 ans est différente en fonction des pays : elle varie de 28.5% à 57% chez l'homme et de 30.9% to 60% chez la femme.

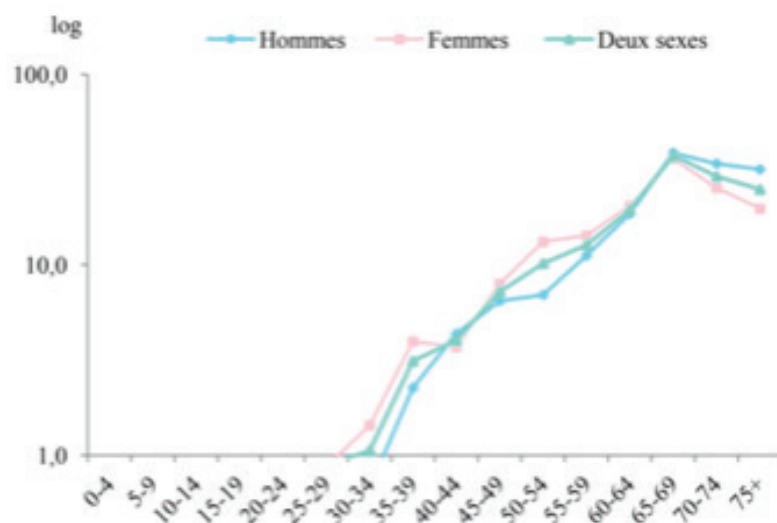


Figure 39 : Incidences spécifiques du cancer du colon selon le sexe pour la période 2013-2017. RCGC

La majorité des cancers du côlon sont des adénocarcinomes. D'autres types histologiques plus rares peuvent se voir telles les tumeurs carcinoïdes, les tumeurs stromales et les lymphomes. Le traitement et le pronostic de ces tumeurs rares différent de celui des adénocarcinomes et ne sera pas traité dans ce chapitre.

La prise en charge du cancer du côlon fait appel à une équipe multidisciplinaire de professionnels à savoir le gastro-entérologue, l'anatomo-pathologiste, le chirurgien, le radiologue, l'oncologue, et le stomathérapeute. Tous les dossiers doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire incluant les spécialistes suscités.

II- Rappels anatomiques (1)

A - Siege

La continuité du tube digestif après le grêle s'appelle le côlon, lui-même constitué de plusieurs portions (2). Le côlon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée (de profil au-dessus du promontoire) (5). Il débute dans la fosse iliaque droite et fait le tour de la cavité abdominale, constituant ainsi le cadre colique qui se termine au niveau du rectum. Sa longueur est en moyenne de 150 centimètres, mais elle varie beaucoup d'un individu à l'autre. Il paraît utile de décrire séparément les différentes portions du côlon étant donné la présence de différences importantes. Ce sont successivement (1) :

1- La paroi musculaire colique : Elle est plus faible aux endroits où traversent les vaisseaux, ce qui explique que les diverticules coliques se retrouvent, en général, dans le mésocôlon ou alors ils peuvent être associés aux appendices épiploïques.

2- La valvule iléo-caecale : c'est un épaississement localisé de la paroi du grêle au niveau où il pénètre latéralement dans la paroi colique.

3- Le coecum Le début du gros intestin est une poche borgne qui se projette plus bas que la valvule iléocaecale, dans la fosse iliaque droite. Ses trois tænias convergent vers la base appendiculaire et

c'est à ce niveau que la lumière colique est la plus large. Elle va ensuite en diminuant progressivement de calibre au fur et à mesure qu'on se rapproche du rectum.

4- Le colon ascendant Longe la paroi abdominale vers le haut et tourne au niveau de l'angle hépatique pour se poursuivre dans le côlon transverse. Il est complètement rétropéritonéal et forme, avec le péritoine pariétal, une gouttière paracolique droite qui va de la fosse iliaque droite à le hiatus de Winslow

5- Le colon transverse Il s'étend de l'hypochondre droit à l'hypochondre gauche. Avec le sigmoïde, c'est la seule portion du côlon qui est complètement entourée de péritoine (se sont donc les 2 seules portions du côlon qui ont un mésocôlon). Il est suspendu au duodénum et au pancréas par le mésocôlon transverse. Il est recouvert et fixé par le grand épiploon qui provient de la grande courbure gastrique. Sa longueur est variable et, dans certains cas, il peut descendre jusqu'au pubis.

6- Le colon descendant Il va de l'angle splénique jusqu'au sigmoïde en suivant la paroi abdominale. Il est rétropéritonéal dans tout son trajet.

7- Le sigmoïde Il est en forme de S, mobile, intra-péritonéal et suspendu par son mésocôlon. Sa longueur est assez variable, allant de 15 à 80 centimètres, mais il mesure en moyenne 30 centimètres. Il se continue dans le rectum au niveau du promontoire sacré et cette charnière représente une zone rétrécie. Au niveau du rectum, les tænias s'étalent sur toute la circonférence de la paroi rectale.

Comme la lumière colique est large et la consistance des selles plutôt liquides au niveau du côlon ascendant, un cancer du coecum donne rarement une occlusion intestinale. Par contre, un cancer sigmoïdien se manifeste surtout par une occlusion colique étant donné que le calibre de sa lumière est plus petit et que la consistance des selles y est plus ferme. En cas d'occlusion distale sur le côlon et en présence d'une valvule iléo-caecale compétente, il se forme rapidement une anse borgne dans laquelle le chyme intestinal peut pénétrer sans jamais pouvoir sortir. L'augmentation continue de la pression intra-colique amène rapidement sa perforation par gangrène anoxique. Ce phénomène

se produit en général au niveau du coecum, car c'est à ce niveau que la lumière colique est la plus large (Loi de Laplace).

B - Rapports anatomiques

Les côlons gauche et droit sont rétro- péritonéaux et en contact direct avec les muscles psoas et iliaques, les nerfs cruraux et abdomino-génitaux de même qu'avec les uretères correspondants.

Un cancer colique ou une diverticulite compliquée peuvent atteindre et bloquer les uretères, provoquant ainsi une hydronéphrose du rein correspondant. La proximité des uretères et du côlon est également responsable des lésions urétérales survenant lors d'une chirurgie colique.

Le côlon transverse est accolé à la grande courbure gastrique dans une grande partie de son trajet. Il peut occasionnellement être assez long pour descendre jusqu'au pubis.

Un cancer du côlon transverse envahit l'estomac et vice-versa.

Le sigmoïde est au contact de la vessie, de l'utérus et de ses annexes. Il peut parfois être assez long pour atteindre la fosse iliaque droite et même le creux épigastrique.

C - Projection en surface

Le cadre colique, comme son nom l'indique, fait le tour de la cavité abdominale en suivant ses limites extérieures et supérieures. Le sigmoïde se palpe en principe dans la fosse iliaque gauche, mais peut être occasionnellement assez long pour atteindre la fosse iliaque droite ou le creux épigastrique. Le transverse est, en principe, dans le haut abdomen, mais il peut descendre aussi bas que le pubis.

D - Vascularisation

L'irrigation artérielle se fait par les mésentériques supérieure et inférieure, lesquelles sont connectées par l'artère marginale de Drummond, une arcade vasculaire qui longe la paroi colique. Il peut en outre exister une arcade vasculaire à la base du mésocôlon transverse, l'arcade de Riolo. Le coecum et le côlon ascendant sont irrigués par l'iléo-colique et le transverse, par la colique moyenne. Ces deux

vaisseaux sont des branches de la mésentérique supérieure. Le côlon descendant et le sigmoïde sont irrigués, quant à eux, par la mésentérique inférieure qui se subdivise en artères colique gauche et sigmoïdiennes. Les veines suivent un trajet parallèle aux artères du même nom. La veine mésentérique inférieure rejoint la veine splénique au bord inférieur du corps pancréatique pour former avec la veine mésentérique supérieure la veine porte.

Note clinique : La double irrigation du côlon lui permet de rester viable même en cas d'occlusion d'une des deux mésentériques. Par exemple, on peut ligaturer impunément, dans la plupart des cas, la mésentérique inférieure lors d'une greffe de l'aorte abdominale. La présence des vaisseaux marginaux permet également d'utiliser le côlon comme remplacement œsophagien après avoir pédiculiser le segment colique nécessaire sur la colique moyenne ou la colique gauche par exemple.

F - Innervation

Elle est double, sympathique et parasympathique, comme le reste du tube digestif. Les fibres nerveuses accompagnent les vaisseaux mésentériques supérieurs et inférieurs. Les fibres nerveuses proviennent des plexus pré-aortique et mésentérique supérieur (nerfs splanchniques T10 - T12) pour le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. L'innervation du côlon gauche dépend du plexus mésentérique inférieur ou hypogastrique (ganglions sympathiques lombaires L1 à L3) et des nervi erigentes (parasympathique sacré S2 à S4).

Les douleurs du côlon gauche sont ressenties dans la partie basse de l'abdomen, alors que les douleurs du côlon droit sont perçues dans la région péri-ombilicale.

G. Drainage lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques accompagnent les vaisseaux correspondants.

Il est nécessaire de réséquer des portions importantes de côlon en cas de résection à visée curative pour des cancers coliques, car on veut enlever en bloc la tumeur et le territoire de drainage lymphatique correspondant.



III– Épidémiologie

A - Incidence

Selon le registre des cancers de Casablanca 2013 2017 le cancer du côlon représente 56% des cancers colorectaux. Les stades III et IV représentaient 18 et 19% des cas parmi les cas où le stade était renseigné.

B - Facteurs de risque

1- Facteurs alimentaires

Le cancer colon survient le plus souvent de façon sporadique. Il est héréditaire dans seulement 5 % à 10 % de cas. Des études sur des populations immigrées indiquent que chez les personnes qui se déplacent d'une zone de faible risque (par exemple. Le Japon) à une zone à haut risque (par exemple les USA), l'incidence augmente rapidement dans la première génération de migrants. Le régime est certainement le facteur exogène le plus important identifié jusqu'ici dans l'étiologie de cancer colorectal. Il inclue la consommation excessive de viande rouge et moins de végétaux et d'aliments riches en fibres. La sédentarité, le surpoids, l'obésité, la consommation de tabac et d'alcool sont autant de facteurs de risque pour le cancer du côlon ESMO 2020. Récemment, le Fonds de Cancérologie Mondial et l'Institut américain pour la Cancérologie dans leur rapport sur le régime, l'activité physique et la prévention de cancer ont conclu que le cancer colorectal est surtout évitable par une alimentation adaptée A (7).

2 - Facteurs non diététiques (7)

Les facteurs non-diététiques établis du cancer du côlon incluent le tabac, l'utilisation chronique d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAIDS).

Fumer a successivement été associé aux grands adénomes colorectaux, qui sont généralement admis comme des précurseurs pour le cancer colique. Une mise à jour des études épidémiologiques a suggéré un modèle temporel compatible avec une période d'induction de trois à quatre décennies entre l'exposition au tabac et le diagnostic de cancer colorectal. Aux USA, un cancer colorectal parmi cinq peut être potentiellement attribuable à l'utilisation de tabac.

Une revue systématique a été conduite pour déterminer l'effet d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAIDS) pour la prévention ou la régression d'adénomes colorectaux et le cancer : trois essais randomisés ont démontré que l'aspirine réduit de façon significative la rechute des polypes adénomateux sporadiques [1, A]. Par contre, pour la polypose adénomateuse familiale, il y a des essais à court terme qui ont démontré la régression, mais pas l'élimination ou la prévention, de polypes colorectaux.

Des maladies inflammatoires de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique) augmentent le risque de cancer du côlon : une méta-analyse récente a annoncé un risque accru de développer le cancer du côlon chez les personnes affectées par la maladie de Crohn (le risque relatif : 2.59 ; intervalle de confiance de 95 % 1.54-4.36). Une autre revue systématique a établi une relation plus importante entre la rectocolite ulcéro- hémorragique et le cancer colorectal : le risque existe après 10 ans d'évolution de la maladie et il est plus élevé en cas d'atteinte pancolique (7)..

Les patients qui ont eu un cancer colo-rectal ont un risque élevé de développer un deuxième cancer colorectal (7).

Le syndrome métabolique (l'hypertension artérielle, la circonférence abdominale élevée, l'hypertriglycéridémie, bas niveau de cholestérol HDL ou le diabète /hyperglycémie) a une association modeste, positive avec l'incidence de cancer colorectal parmi les hommes, mais pas parmi les femmes (7).

L'utilisation d'oestro-progestatif en postménopause est associée à une diminution significative de l'incidence du cancer colorectal. Ce bénéfice n'est pas retrouvé avec l'utilisation de l'estrogène seul.

3 - Facteurs génétiques

On estime que 10 % des CCR surviennent sur une prédisposition génétique.

a - La polypose adénomateuse familiale (FAP syndrome)

Elle est transmise sur le mode autosomique dominant. Elle est responsable de 0,5 % des CCR, et

se caractérise par l'apparition de centaines, voire de milliers d'adénomes colorectaux après la puberté. La transformation cancéreuse des adénomes survient dans 100 % des cas après 50 ans si la pénétrance est complète (forme la plus fréquente) (2). Des manifestations extra-coliques sont présentes chez de nombreux patients tel des polypes gastriques et duodénaux, des tumeurs desmoides, des tumeurs thyroïdiennes et cérébrales, des ostéomes, l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté rétinien, des dents surnuméraires et des kystes épidermoïdes, parmi d'autres (3). Elle peut s'associer à des lésions extra-coliques dans le cadre de syndromes :

- Syndrome de Gardner : kystes épidermoïdes, tumeurs desmoides, ostéomes mandibulaires.
- Syndrome de Turcot : tumeur nerveuse ou cérébrale associée (médulloblastome) (2).

Le gène muté (gène APC) est un gène suppresseur localisé sur le bras long du chromosome 5, 5q. Le gène APC intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Sa mutation entraîne l'accumulation de caténines dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire (c-Myc par exemple) (2). Les mutations du gène APC sont retrouvées chez > 70 % des patients avec FAP classique et chez 25 % avec la forme atténuée de FAP. Il y a une corrélation de phénotype et de génotype avec des implications potentielles dans la prise en charge clinique. Dans 30 % - 40 % des cas, aucune histoire familiale de FAP n'est présente, suggérant ainsi l'origine de novo. Le test génétique devrait concerner l'individu touché. Si la mutation causale est détectée, on peut proposer le diagnostic présymptomatique aux membres de la famille à risque (3).

a1 Diagnostic

Le diagnostic clinique de FAP classique est basé sur l'identification de > 100 adénomes colorectaux. La FAP atténuée est caractérisée par la présence d'adénomes moins nombreux et un âge plus tardif au diagnostic de la maladie ; les critères suggérés étant : (i) au moins deux patients avec 10-99 adénomes à un âge > 30

ans; ou (ii) un patient avec 10-99 adénomes à un âge > 30 ans, un parent du premier degré avec CRC et peu d'adénomes et aucun membre de la famille avec > 100 adénomes avant l'âge de 30 ans (3).

a2 Dépistage (3)

Le dépistage du CRC est justifié par la forte pénétrance de la maladie, puisque pratiquement tous les patients développeront un carcinome à l'âge de 40-50 ans si le colon est laissé en place. Le test génétique permet d'avoir le meilleur rapport bénéfice/cout du dépistage en concentrant les examens colorectaux chez les porteurs du gène muté. Cependant, quand la mutation causale n'est pas identifiée, tous les membres de la famille à risque devraient bénéficier du dépistage du cancer colorectal.

Dans les familles avec FAP classique, la sigmoïdoscopie souple est une technique adéquate du fait de la distribution presque universelle des adénomes. Cet examen devrait être exécuté tous les 2 ans, commençant à 12-14 ans et être poursuivi à vie chez les porteurs de mutation. Chez les individus à risque issus de famille ou la mutation du gène APC n'a pas été identifiée, la surveillance devrait être réalisée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 40, tous les 3-ans entre 40-50 ans et peut s'arrêter à 50 ans si aucun polype ne s'est développé. Dès que les adénomes sont détectés, la coloscopie devrait être annuelle.

Quand une forme atténuée est soupçonnée, la coloscopie totale est nécessaire. Dans ce contexte, l'examen devrait être réalisé tous les 2 ans jusqu'au diagnostic de la polyposé. Le dépistage devrait commencer à 18-20 ans et continuer à vie du fait de la pénétrance plus hétérogène de la forme atténuée. Une fois que les adénomes sont détectés, la coloscopie devrait être réalisée de façon annuelle (voir la Surveillance) [III, B].

Le dépistage pour les manifestations extra-coliques devrait commencer quand la FAP est diagnostiquée ou à 25-30 ans, quel que soit la première manifestation de la FAP.

La fibroscopie digestive haute utilisant la vision directe et latérale avec une attention particulière pour la papille devrait être réalisée tous les 5 ans



jusqu'à ce que les adénomes soient détectés. Puisque des adénomes gastro-intestinaux peuvent aussi se développer dans le jéjunum et iléon, il a été suggéré que le dépistage se fasse par le lavement baryté à double contraste ou la vidéo- capsule. Le développement de tumeurs desmoides est principalement corrélé à une histoire familiale positive et une chirurgie abdominale. Dans ce contexte, l'examen clinique régulier et la TDM abdominale devraient être réalisés. Le dépistage pour les autres manifestations extra-coliques n'est pas justifié du fait de leur fréquence faible et de l'impact clinique limité (3).

a3 Traitement (3)

Le but du traitement est de prévenir la survenue du CRC et inclut tant la chirurgie que la polypectomie endoscopique. Autant la résection chirurgicale est le standard chez les patients avec FAP classique, autant la polypectomie peut être proposée pour des patients avec une forme atténuée.

La résection chirurgicale inclut tant la colo-protectomie avec anastomose iléo-anale et réservoir que la colectomie totale avec anastomose iléo- rectale. Le choix du type de chirurgie dépend de nombreux de facteurs incluant l'âge, la sévérité de la polypose (c'est-à-dire l'atteinte du rectum), le risque de développer des tumeurs desmoides et le site de la mutation. Quand une distribution diffuse ou un phénotype sévère est présent, la colo-protectomie totale est proposée. Au contraire, quand les adénomes sont rares ou absents au niveau du rectum et le phénotype familial est peu agressif, y compris les formes atténuées, la colectomie totale avec conservation rectale peut être proposée. Dans ce contexte, la surveillance endoscopique du rectum est obligatoire. Les patients qui ne peuvent se soumettre à cette surveillance endoscopique devraient avoir une colo-protectomie totale [V, D] (3).

Les adénomes duodénaux sont d'habitude réséqués par polypectomie endoscopique. Au stade de Spigelman IV (voir ci-dessous) la duodéno-pancréatectomie peut être proposée [V, D].

Du fait du risque élevé de rechute des tumeurs desmoides, la résection chirurgicale devrait être retardée jusqu'à l'apparition de complications. La première ligne de traitement pour les tumeurs volumineuses évolutives intra-abdominales ou pariétales est le sulindac (300 mg), associé habituellement au Tamoxifène (40-120 mg) ou le Toremifène (180 mg). En cas d'échappement à ce traitement, la chimiothérapie (par exemple doxorubicine et dacarbazine ou méthotrexate et vinblastine) ou la radiothérapie est indiquée [III, C] (3).

a4 Surveillance (3)

Le risque d'adénome et de cancer au niveau du rectum après colectomie et même sur le réservoir après protectomie persiste. Par conséquent, la surveillance endoscopique régulière après la chirurgie est nécessaire pour détecter la rechute d'adénome de façon précoce. Quand la colo-protectomie est réalisée, la surveillance du réservoir peut être répétée tous les 1-2 ans, mais si le rectum est en place l'intervalle entre les examens devrait être réduit à 6-12 mois [V, D] (3).

Pour les patients avec FAP atténué une attitude conservatrice est possible avec résection endoscopique des polypes et une surveillance endoscopique annuelle pour explorer le colon et le rectum [V, D].

La surveillance des manifestations duodénales dépendra de son extension. Pour les stades Spigelman I ou II, l'endoscopie supérieure peut être réalisée tous les 5 à 3 ans, respectivement, tandis que pour les stades plus avancés l'intervalle entre les examens devra être raccourci à 1-2 ans (Spigelman III) ou 6 mois (Spigelman IV) [V, D] (3).

b - Le cancer héréditaire sans polypose (HNPCC syndrome)

Représente 2 à 4 % des CCR, transmis sur le mode autosomique dominant. On suspecte la possibilité d'une maladie familiale HNPCC sur les critères d'Amsterdam :

Tableau 4. Critères d'Amsterdam II¹³

Au moins trois apparentés avec un cancer associé au syndrome HNPCC^a et :

1. Un des patients est apparenté au premier degré avec les deux autres
2. $\geq$ deux générations successives sont atteintes
3. $\geq$ un des cas est diagnostiqué < 50 ans
4. Une polypose adénomateuse familiale est exclue
5. Les diagnostics sont confirmés par un examen histopathologique

^a Cancers associés au syndrome HNPCC : cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer de l'intestin grêle, cancer des voies urinaires excrétrices (uretère, bassin).

Remarque : parents du premier degré : père/mère, frère(s)/sœur(s), fils/fille(s).

Tableau I : critères d'Amsterdam II (4)

b1 Génétique

Lors de la réplication normale du DNA, une erreur (mismatch) peut survenir. Les gènes de réparation corrigent l'erreur. Si la mutation touche ces gènes, la réparation n'est pas faite et l'anomalie peut s'immortaliser. Les gènes cibles sont K-ras (oncogènes) ou APC ou P53. Le phénotype correspondant à cette anomalie peut être reconnu, il est dit RER+ (erreur de réplication positive) (2).

Plusieurs gènes dits « gènes de réparation » appelés MMR (mismatch repair (MMR) gènes) sont concernés avec des mutations au niveau de MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2. Ces altérations entraînent l'instabilité de l'ADN de la tumeur au niveau des microsatellites (MSI) et favorisent des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeur contenant des microsatellites (c'est-à-dire. TGF- β et BAX). Les mutations dans les gènes MMR peuvent mener à la perte d'expression de protéines correspondantes et être détectées par techniques immunohistochimiques (IHC) (3).

En général les porteurs de mutation ont principalement un risque absolu élevé de CRC (30% - 70%) et de cancer endométtrial (30% - 60%). D'autres

tumeurs extra-coliques observées avec un risque élevé (5% - 15%) sont les tumeurs des voies urinaires, de l'intestin grêle, de l'ovaire, de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, des tumeurs cérébrales et cutanées. Une corrélation de phénotype et de génotype a été observée dans laquelle des porteurs de mutation MLH1 ont un risque plus élevé de CRC du sujet jeune, MSH2 au risque plus élevé de cancers extra-coliques, MSH6 au risque élevé du cancer endométtrial et des porteurs de PMS2 ont un risque absolu plus faible de CRC et de cancer endométtrial (15 %-20 %) comparé avec les porteurs des autres mutations (3).

Le syndrome de Turcot est attribué aux patients avec des mutations de gènes MMR et des tumeurs cérébrales et le syndrome Muir-Torre aux patients avec des tumeurs de glandes cutanées (kérato-acanthomes, des adénomes sébacés ou adénocarcinomes) (3).

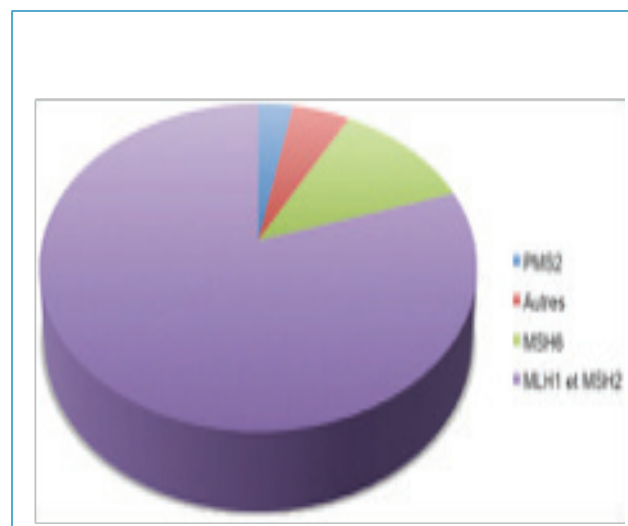


Figure n°1 : Mutations génétiques retrouvées dans le syndrome de Lynch (CRC Familial ESMO) (3)

b2 Diagnostic

La recherche de MSI devra être faite sur la tumeur à chaque fois qu'il y a au moins un critère parmi les critères de Bethesda révisés : (4)

Tableau 5. Critères de Bethesda révisés¹⁴

1. Patient avec un cancer colorectal < 50 ans ou
2. Patient avec un cancer colorectal synchrone, métachrone ou associé à un autre cancer du spectre HNPCC élargi,^a indépendamment de l'âge ou
3. Patient avec un cancer colorectal < 60 ans et histologie évoquant la présence d'une instabilité des microsatellites (MSI)^b ou
4. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 1 parent du premier degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi,^a un de ces cancers diagnostiqué < 50 ans ou
5. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 2 parents du premier ou du deuxième degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi^a

^a Cancers associés au syndrome HNPCC (spectre élargi) : côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires excrétrices (uretère, bassinets), estomac, ovaires, pancréas, voies biliaires, SNC (glioblastome dans le syndrome de Turcot) ; adénomes ou carcinomes des glandes sébacées et kératocanthomes (syndrome de Muir-Torres).

^b Infiltration lymphocytaire, réaction inflammatoire de type Crohn, différenciation mucineuse ou présence de cellules de type «bague à chaton».

Remarques :

Parents du premier degré : parents, fratrie, enfants.

Parents du deuxième degré : grand-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s).

Tableau II : Critères de Bethesda révisés (4)

Il est préférable pour identifier ces patients de faire de façon systématique des tests sur les tumeurs. Deux tests sont actuellement :

- Le marquage immunohistochimique des tumeurs pour les protéines MLH1 et MSH2. L'avantage de cette technique est de reconnaître directement la mutation génétique à analyser puisque l'absence d'expression d'une protéine est suggestive de la mutation génétique qui en est responsable.
- La biologie moléculaire à la recherche d'un phénotype de type MSI.

Ces deux techniques ne sont pas sensibles à 100% mais chacune complète l'autre (3).

b3 Surveillance

La surveillance par colonoscopie tous les 3 ans a permis de réduire l'incidence et la mortalité liée au CRC. Toutefois des cancers de l'intervalle ont été observés. L'ESMO recommande de faire la colonoscopie dès l'âge de 20 à 25 ans et de la répéter tous les

1 à 2 ans (III, C). La surveillance pour le cancer de l'endomètre et de l'ovaire doit être annuelle à partir de 30 à 35 ans. Elle inclut un examen gynécologique, une échographie pelvienne, le dosage du CA125 et curetage biopsique de l'endomètre [III, C]. La surveillance pour les autres cancers associés au Lynch syndrome dépend des antécédents familiaux et peut inclure la fibroscopie digestive haute, l'échographie abdominale et la cytologie urinaire à partir de 30 à 35 ans tous les 1 à 2 ans [III, C] (3).

b4 - Options chirurgicales prophylactiques pour la réduction du risque (3)

- Colectomie prophylactique

Il n'y a aucune donnée pour soutenir la réalisation d'une colectomie prophylactique chez les porteurs sains de mutation et on ne la recommande pas [C].

- Hystérectomie prophylactique et salpingo-ovariectomie bilatérale

Une étude rétrospective a montré l'absence de cancers gynécologiques chez les femmes avec syndrome de Lynch qui ont subi l'hystérectomie prophylactique et/ou la salpingo-ovariectomie bilatérale, comparée avec 33 % et 5 % de cancer endométrial et de cancer des ovaires, respectivement, parmi les femmes qui n'avaient pas eu de chirurgie [III]. La chirurgie gynécologique prophylactique pourrait être une option chez les porteurs sains féminins dès l'âge 35 ans et après avoir eu des enfants [C] (3).

- Chirurgie colorectale

Dans le syndrome de Lynch il y a un risque accru de CRC synchrone et métachrones. Un risque de 16% de développer un second CRC après 10 ans de suivi a été rapporté. Donc, la nécessité de la surveillance intensive après la chirurgie contre l'option de colectomie subtotale devrait être discuté au moment du diagnostic d'un CRC, particulièrement chez les sujets jeunes [C] (3).

c - MUTYH Associated polyposis (3)

MUTYH-ASSOCIÉ polyposis est transmise sous forme autosomique récessive avec une forte pénétrance. Cliniquement, elle ressemble à la forme atténuée du syndrome FAP, avec un âge moyen de début autour du milieu des années 50, souvent < 100

adénomes et, par conséquent, la prise en charge des patients est pareille pour la FAP (3).

c1 - Génétique

La mutation bi-allélique dans le gène MUTYH (autrefois connu sous le nom de MYH) est responsable de cette polyposse. Les mutations sont trouvées chez 25% - 30% des patients avec 10-100 adénomes et chez 5% - 30% des patients avec > 100 adénomes.

Dans des populations Caucasiennes, plus de 80% des mutations correspondent au G382D et Y165C missense. Le test génétique devrait intéresser l'individu atteint. Si la mutation causale est détectée, le diagnostic présymptomatique peut être élargi sans danger aux membres de la famille (c'est-à-dire les enfants de mêmes parents, du fait de la nature récessive de la maladie) (3).

c2 - Dépistage

Du fait de la similitude avec la FAP atténuée, les individus devraient bénéficier de la coloscopie totale tous les 2 ans, commençant à 18-20 ans et se poursuivant à vie. Le test génétique permet un bon rapport bénéfice/coût pour le dépistage en concentrant les examens colorectaux seulement sur les porteurs de la mutation. Cependant, quand la mutation causale n'est pas identifiée, tous les membres de la famille à risque devraient subir le dépistage colorectal [III, B] (3).

Bien que moins fréquents que dans la FAP, les patients avec la MYTH peuvent développer des manifestations extra-coliques, c'est-à-dire des adénomes duodénaux. On recommande la fibroscopie digestive haute tous les 5 ans [V, D] (3).

c3 - Traitement

La prise en charge thérapeutique des lésions colorectales est pareille que celle proposée pour les patients avec FAP atténuée. On peut proposer la polypectomie endoscopique chez un nombre réduit de patients. Cependant, quand l'étendue des polypes excède le nombre qui pourrait être enlevé sans risque par l'endoscopie, on devrait proposer la colectomie totale [V, D]. Les adénomes duodénaux sont d'habitude réséqués par polypectomie endoscopique. Cependant, quand la maladie correspond au stade IV de Spigelman (voir ci-dessous) la duodéno-pancréatectomie peut être proposée [V, D] (3).

c4 - Surveillance

Après la colectomie totale, on recommande la surveillance endoscopique régulière du rectum tous les 6-12 mois. Chez les patients qui ont eu un traitement conservateur avec polypectomie endoscopique, la surveillance est assurée par la colonoscopie annuelle [V, D].

La surveillance des manifestations duodénales dépendra de l'étendue de son atteinte. Quand la maladie correspond au stade de Spigelman I ou II, l'endoscopie supérieure peut être exécutée tous les 5 ou 3 ans, respectivement, tandis que pour les formes avancées l'intervalle entre les contrôles endoscopiques devrait être raccourci (3).

d - Cancer colo-rectal sporadique (2)

La cancérogénèse est due à l'accumulation de mutations successives dans le temps apparaissant dans les cellules intestinales (mutation somatique), selon le schéma suivant (cf. Figure n°2). Les mutations intéressent à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs.

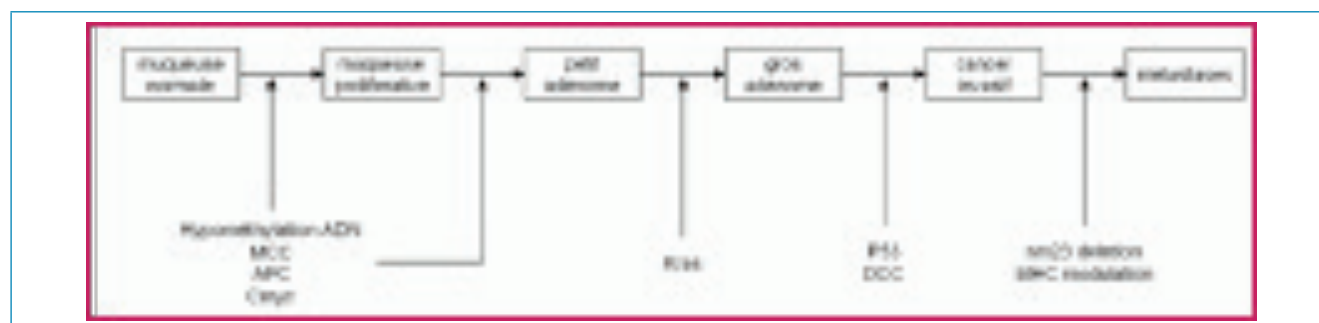


Figure n° 2 : Les mutations génétiques à l'origine du CCR

E - Dépistage (8)

L'âge est le principal facteur de risque pour le développement du cancer du côlon. Le délai de transformation du polype en cancer colique peut prendre jusqu'à 10 ans. Cette lente évolution fait du cancer du côlon un modèle pour la prévention le dépistage et le diagnostic précoce. Le programme de dépistage permet la détection et la résection des polypes ainsi que le diagnostic précoce de cancer colique assurant ainsi une survie relative à 5 ans de 90% . Le but majeur du dépistage est de détecter 90 % des cas sporadiques de cancer, dont la plupart touche les personnes au-dessus de l'âge de 50 ans. Jusqu'ici deux stratégies ont été disponibles: analyse de sang occulte au niveau des selles (fécal occult blood test : FOBT) et l'endoscopie. Trois essais randomisés ont démontré que le dépistage par FOBT a permis de réduire la mortalité par cancer colorectal jusqu'à 25 % chez la population étudiée et ce avec une participation à au moins un passage du dépistage (IA). Devant ces résultats, le Comité Consultatif de la Prévention du Cancer dans l'Union européenne a suggéré que si les programmes de dépistage pour le cancer colorectal sont mis en œuvre ils devraient utiliser le FOBT, tandis que la coloscopie devrait être réservée pour explorer les cas avec FOBT positif.

Les recommandations européennes pour le programme de dépistage et de diagnostic du cancer colo-rectal sont (7) :

- La colonoscopie, en dehors du fait qu'elle est invasive, est le meilleur moyen de dépistage étant donné qu'elle permet le diagnostic et le traitement en même temps
- La colonoscopie complète est recommandée pour la population à risque dans les 2 sexes entre 50 et 74 ans. Elle sera répétée tous les 10 ans si elle est négative.
- La sigmoïdoscopie faite tous les 5 à 10 ans peut être une alternative pour les patients qui refusent la colonoscopie. Elle doit être associée à l'hémocult pour réduire le risque de cancer du côlon droit.
- La vidéocapsule n'est pas recommandée pour le dépistage

- La recherche de sang occulte dans les selles est recommandée pour les hommes et femmes à partir de 50 ans qui ne font pas partie du programme de dépistage par la colonoscopie. La fréquence idéale est de le faire de façon annuelle sans dépasser 3 ans. La colonoscopie doit être réalisée le plus tôt possible si le test est positif.
- Le test fécal immunohistochimique (FIT) semble supérieur au fécal occult blood test (FOBT) en matière de taux de détection et de valeur prédictive positive pour la recherche des adénomes et du cancer. De nouvelles méthodes de détection basées sur l'ADN ou d'autres marqueurs tel que M2 pyruvate kinase sont en cours d'évaluation.

IV - Anatomie pathologique

A - Macroscopie (8)

A l'endoscopie le cancer siège de façon variable au niveau des différents segments du colon :

Tableau III : répartition du cancer dans les segments du colon.

Siège	Pourcentage
Rectosigmoïde	50 %
Coecum	15 %
Colon ascendant et angle colique droit	15 %
Colon descendant et angle colique gauche	13 %
Colon transverse	8 %

Dans 2 à 5 % des cas, il existe une seconde localisation colique. La taille moyenne de la tumeur est de 50 mm. L'aspect macroscopique est variable : ulcéro-infiltrante, ulcéro-végétante avec un gros bourrelet tumoral en périphérie, végétante pure rare, linite colique. Cet aspect peut être influencé par le siège étant donné que le diamètre du colon est variable (large au niveau du coecum, réduit au niveau du sigmoïde). Sur le colon droit la tumeur est volumineuse, bourgeonnante et peu ulcérée. Sur le colon transverse, descendant et sigmoïde, elle est circonférentielle en virole, sténosante peu végétante mais très infiltrante (8)

B - Microscopie (2)

Dans 95 % des cas, la tumeur primitive est un adénocarcinome né des glandes intestinales, et dans 80 % des cas, l'adénocarcinome survient sur un polype préexistant (adénome)

1 - De l'adénome vers le cancer (2)

a - L'adénome

C'est une tumeur épithéliale bénigne dysplasique. Le risque de transformation cancéreuse de l'adénome augmente avec sa taille : 0,5 % si inférieure à 1 cm ; 5% entre 1 et 2 cm ; 30 % si supérieure à 2 cm. 25 à 30% des adénomes se transforment en cancer.

b - Le cancer insitu

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le cancer est dit in situ (par opposition aux autres épithéliums dans l'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique.

c - Le cancer invasif

Lorsque les cellules tumorales dépassent la musculaire muqueuse et envahissent la sous-muqueuse (présence de canaux lymphatiques), le cancer est dit invasif.

2 - Types histologiques et grading pour les adénocarcinomes

Ils suivent les recommandations de l'OMS (cf. Tableau IV). Les tumeurs G1 sont bien différenciées, les G2 modérément, les G3 peu et les G4 sont indifférenciées.

Tableau IV : Types histologiques et grades

Type histologique	Grade
Adénocarcinome	1 à 3
Adénocarcinome mucineux (mucine > 50% extracellulaire)	1 à 3
Carcinome à cellules en bague à chaton	3
Carcinome indifférencié	4

C - Modalités d'extension (2)

1- Évolution morphologique intraluminal

Le cancer est d'abord de type végétant puis en grossissant et du fait des traumatismes répétés, il perd sa partie centrale et devient ulcéré, enfin, il progresse en profondeur et devient infiltrant.

2- Extension tumorale locale

a- Extension circonférentielle

Par épithéliotropisme (en surface) et par voie lymphatique, à cheminement circulaire, le cancer s'étend de façon circonférentielle pour réaliser à l'extrême une forme sténosante dont la complication clinique est l'occlusion.

b- Extension en profondeur

Depuis la surface épithéliale, le cancer infiltre progressivement la paroi digestive puis la séreuse (sauf au niveau du rectum où il n'y en a pas), puis l'atmosphère péricolique ou périrectale et les organes adjacents. Cette extension suit la direction d'un rayon (le centre de la roue étant le centre de la lumière digestive), elle est dite à extension radiaire.

c- Extension longitudinale

Dans la paroi digestive, l'extension microscopique déborde rarement de plus de 1 cm la tumeur macroscopique en amont et en aval. A l'extérieur de la paroi digestive, en particulier dans la graisse péri-rectale, elle peut dépasser 2 cm en aval et plus surtout en cas de cancer peu différencié.

d- Extension extra-digestive

Peut-être continue ou discontinue de façon embolique dans la graisse péri-digestive, en empruntant les lymphatiques, les veines ou les espaces périnerveux.

3- Extension ganglionnaire

Elle est ordonnée. Dans moins de 3 % des cas, les cellules sautent un relais ganglionnaire. Le risque d'extension ganglionnaire augmente avec le degré d'infiltration tumorale en profondeur et avec le grade tumoral (cf. Tableau (5)).

Tableau V : Risque d'extension ganglionnaire (%)

Invasion	Bas grade	Haut grade
Sous-muqueuse	3	17
Musculaire	20	40
Séreuse	26	80

4- Extension à distance

a- Péritonéale

Les tumeurs coliques ou rectales sus-péritonéales peuvent métastaser au péritoine lorsqu'elles ont franchi la séreuse péritonéale, soit de façon contiguë, soit de façon discontinue, à distance dans la grande cavité abdominale.

b- Hépatique

Les cellules tumorales empruntent les veines de drainage qui pour l'essentiel se drainent dans la veine porte. Elles peuvent s'arrêter, se développer dans le foie et donner des métastases.

c - Pulmonaire

Les cellules y arrivent en empruntant la veine cave inférieure, après avoir franchi le filtre hépatique.

V- Diagnostic

A - Diagnostic positif (différents types de cancer du côlon) (11)

1- Forme de description : cancer du côlon droit

Ils peuvent siéger de la valvule iléo-caecale au tiers droit du transverse.

a - Caractères anatomiques

Ce cancer, qui intéresse la portion du cadre colique dont le calibre est le plus large, est parmi les plus latents, avec un faible risque d'occlusion, et une infection fréquente. Les tumeurs basses caecales sont le plus souvent bourgeonnantes, alors que les tumeurs proches de l'angle droit sont plus volontiers rétractiles et squirreuses.

b - Caractères cliniques

Parmi les signes révélateurs, les douleurs et surtout l'anémie hypochrome sont classiques. Cette dernière constitue souvent un piège diagnostique d'autant plus qu'elle est bien tolérée vu son délai d'installation et devrait alerter le praticien quand elle survient chez un adulte en dehors des périodes de croissance, de grossesse et/ou d'allaitement chez la femme. Toute anémie chez un adulte dans ce contexte devrait faire rechercher un saignement dans le tube digestif avant de retenir le diagnostic de carence martiale.

La palpation permet assez souvent de mettre en évidence la tumeur sur ce segment colique qui est assez superficiel et bien accessible. Dans certains cas le diagnostic différentiel est relativement difficile car le tableau clinique peut faire évoquer :

- Une appendicite pseudo-tumorale, dont les explorations para cliniques nécessiteraient beaucoup de prudence, et en présence de laquelle une opacification radiologique sous faible pression aux hydrosolubles mettrait en évidence une compression extrinsèque du coecum avec plissement muqueux intact. Elle est le plus souvent en cause chez le sujet âgé.
- Une pseudo-tumeur inflammatoire compliquant une maladie de Crohn iléo-caecale à un âge souvent plus précoce, avec des antécédents cliniques évocateurs.
- Une tuberculose iléo-caecale, exceptionnelle actuellement.

c - Caractères évolutifs

Les complications aiguës émaillent l'évolution et peuvent être révélatrices. Elles sont dominées par l'infection, soit générale, soit locale avec abcès péri néoplasique. L'occlusion aiguë est à ce niveau beaucoup plus rare. La péritonite aiguë est exceptionnelle, soit par perforation tumorale soit par perforation diastatique caecale en amont d'une tumeur sténosante. Les formes les plus évoluées qui franchissent la séreuse colique peuvent envahir la paroi abdominale, et au niveau de l'angle droit comprimer et infiltrer le deuxième duodénum.

2- Formes cliniques

a - Cancer du côlon transverse

a1 - Caractères anatomiques

Leur description macroscopique et microscopique sont comparables à celles des segments coliques adjacents. Par contre leur propagation lymphatique est particulière et de mauvais pronostic. L'envahissement ganglionnaire peut se faire vers l'origine des 2 axes vasculaires mésentérique supérieure et mésentérique inférieure, et atteint précocement les ganglions rétro pancréatiques, inaccessibles à une exérèse chirurgicale curative.

a2 - Caractères cliniques

Le cancer du côlon transverse se caractérise par la fréquence de la symptomatologie d'emprunt souvent trompeuse : crises coliques, troubles du transit, distension caecale, ballonnements, palpation d'une tumeur épigastrique, ou tout autre signe pouvant orienter vers une affection gastrique, biliaire ou pancréatique.

a3 - Caractères évolutifs

Ils n'ont pas de particularité par rapport aux autres localisations coliques, hormis dans les formes très évoluées où il existe un risque de survenue de fistule gastro-colique avec diarrhée profuse, vomissements fécaloïdes, et cachexie sévère, devant lesquelles les possibilités thérapeutiques restent palliatives.

b - Colon gauche

b1 - Caractères anatomiques

Ils sont rapidement sténosants avec symptomatologie occlusive. Très lymphophiles, ils essaient vers l'origine de l'artère mésentérique inférieure qui doit être liée à sa naissance devant l'aorte, lorsque l'exérèse chirurgicale se veut curative, permettant un curage ganglionnaire complet de l'axe mésentérique inférieur. Le cancer de l'angle gauche se caractérise par la précocité et la fréquence de la propagation lymphatique rétro-pancréatique.

b2 - Caractères cliniques

Quelques particularités sont propres à certaines localisations :

- Symptomatologie d'emprunt sus mésentérique des cancers de l'angle colique gauche.
- Occlusion révélatrice des cancers du côlon descendant
- Épreintes et faux besoins des localisations recto-sigmoïdiennes.

La palpation abdominale peut localiser une tumeur évoluée du colon descendant ou iliaque. Le toucher rectal peut percevoir dans le cul de sac de Douglas, par l'intermédiaire de la paroi rectale antérieure, une tumeur sigmoïdienne prolabée dans le pelvis.

Le diagnostic différentiel, devant une sténose radiologique sigmoïdienne peut faire évoquer :

- Une sigmoïdite diverticulaire, qui, typiquement se différencie par :
 - La longueur plus étendue de la sténose
 - Son caractère centré
 - Son raccordement progressif avec le colon sain
 - La conservation du relief muqueux
 - La présence de diverticules.

Mais une diverticulose peut être présente à proximité d'un cancer sigmoïdien, et il existe des formes pseudo-tumorales de la sigmoïdite qui rendent le diagnostic différentiel parfois difficile.

- Une colite ischémique
- Une maladie de Crohn colique
- Une sténose radique, dans un contexte bien particulier avec antécédents évocateurs.

b3 -Caractères évolutifs

- L'occlusion aiguë est la complication la plus fréquente parfois révélatrice, et le lavement baryté effectué en urgence signe le diagnostic
- L'infection est habituelle, mais la survenue d'un abcès péri-néoplasique est moins fréquente qu'à droite.
- La fistule colo-vésicale, plus rare qu'au cours de l'évolution des sigmoïdites, peut résulter de la propagation d'un cancer sigmoïdien.

3- Examens complémentaires (10)

a- Colonoscopie

Repose sur l'examen microscopique d'un prélèvement de tumeur : la biopsie. Elle est effectuée au cours de la coloscopie. En l'absence d'une indication de résection de la tumeur colique en urgence, la colonoscopie (ou coloscopie) est l'examen de référence pour le diagnostic. Elle permet le diagnostic positif du cancer et le dépistage des lésions synchrones. Elle consiste à introduire par l'anus une sonde (long flexible enrobé de plastique) puis glissée peu à peu dans l'intestin, le plus souvent au cours d'une anesthésie générale. Elle permet d'observer la muqueuse de l'anus jusqu'à la jonction iléo-colique, au niveau du cæcum et de l'appendice iléo-cæcal, et de faire des prélèvements. Si l'on constate un polype, celui-ci est enlevé entièrement et sera analysé au laboratoire par histologie, et son exérèse diminue beaucoup le risque de cancer (voir ci-dessous le paragraphe Prévention). La colonoscopie gauche couplée à la coloscopie virtuelle est une alternative si l'exploration du reste du colon n'est pas possible. Si la colonoscopie complète n'a pas pu être réalisée avant ou au cours de la chirurgie, elle doit être faite dans les 3 à 6 mois après la résection colique.

La sigmoïdoscopie, un examen plus rapide et moins complet, utilise une courte sonde semi-rigide qui permet l'exploration du rectum et du côlon sigmoïde, mais pas du reste du côlon.

Le tissu des prélèvements est inclus dans un bloc de paraffine pour en extraire des coupes fines de quelques micromètres. Après coloration, ces coupes sont examinées au microscope par un médecin spécialisé en anatomo-pathologie (ou histologie). Cet examen permet de classer le prélèvement suivant la forme de la tumeur et le type des cellules.

b - Coloscanner

Aujourd'hui le diagnostic en imagerie repose sur l'utilisation de la tomodensitométrie ou scanner en s'aidant d'une technique de distension colique. Cette technique particulière justifie le terme spécifique de coloscanner. La distension peut se faire avec un lavement à l'eau ou avec une insufflation gazeuse.

Dans le premier cas de lavement à l'eau on parle de coloscanner à l'eau. Son indication est essentiellement le diagnostic d'un cancer colorectal et il est proposé en alternative à la coloscopie devant des symptômes évoquant un cancer colique, en particulier chez les sujets âgés ou fragiles pour lesquels il est préférable de se dispenser d'une anesthésie générale en première intention. Cette technique permet de faire le diagnostic du cancer et le bilan complet de recherche de métastases, en particulier hépatique ou pulmonaire.

La deuxième technique dite de coloscanner avec coloscopie virtuelle obtenue par distension gazeuse, de préférence par du gaz carbonique, est maintenant une alternative performante à la coloscopie pour le diagnostic non seulement des cancers mais aussi pour celui des lésions précancéreuses, les adénomes. Cette méthode d'exploration en plein essor impose une préparation colique préalable sur 48 heures, assez similaire à celle de la coloscopie. Le scanner se fait en externe sans injection de produit de contraste et avec une irradiation très faible, jusqu'à 10 fois inférieure à celle d'un scanner abdominal habituel. Avec un contrôle précis, en temps réel, de la pression d'insufflation les risques de perforation sont quasi- inexistants et en tout cas très inférieurs à ceux de la coloscopie. Un radiologue formé à cette technique peut atteindre un taux de détection, des lésions significatives, supérieur à celui obtenu par une coloscopie car certaines lésions, en particulier derrière les plis, peuvent être manquées en coloscopie. Le coloscanner ne permet pas la résection d'un polype mais il a été montré, sur des grandes séries de patients, que l'on pouvait, en commençant par le scanner, réduire de 90 % le nombre de coloscopies nécessaires. Pour l'instant, en France, la coloscopie reste l'examen proposé en première intention en cas de dépistage chez un patient à risque élevé. Le coloscanner est donc actuellement indiqué pour les patients qui n'ont pas pu avoir une coloscopie complète ou qui devraient en avoir une mais qui refusent sa réalisation. Le coloscanner est aussi préféré si le patient est considéré comme fragile, car le coloscanner ne nécessite pas d'anesthésie générale.

B - Diagnostic différentiel (11)

Pour le cancer du côlon droit

- Une appendicite pseudo-tumorale
- Une tuberculose iléo-caecale Pour le cancer du côlon gauche
- Une sigmoïdite diverticulaire (cf. cancer colon gauche)
- Une colite ischémique
- Une maladie de Crohn colique
- Une sténose radique, dans un contexte bien particulier avec antécédents

L'origine néoplasique devrait être évoquée en premier et éliminée par les explorations paracliniques avant de retenir les étiologies suscitées en particulier quand l'âge est dans la tranche de prédisposition au cancer du côlon au Maroc selon les données du registre des cancers de Casablanca

VI- Bilan pré-thérapeutique

Il vise à répondre aux questions suivantes :

- La tumeur est-elle résécable ou non ?
- Y-a-t-il justification à délivrer un traitement préopératoire ?
- La maladie a-t-elle déjà diffusé à distance ?
- Le patient est-il en état de recevoir le traitement le plus approprié à sa maladie

A - Bilan du cancer

Une évaluation du performans status et un examen clinique complet associés à un bilan biologique incluant la numération formule sanguine, un bilan rénal et hépatique complets et ACE doivent être réalisés avant toute approche thérapeutique. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste est le meilleur examen pour l'évaluation de l'extension loco-régionale et métastatique. En cas de doute sur une lésion, une 2ème imagerie est réalisée pour caractériser la lésion. L'échographie permet d'étudier les lésions

hépatiques. L'IRM avec injection de produit de contraste est utile pour une meilleure évaluation des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage pour le choix de la chirurgie première ou un traitement néoadjuvant. C'est l'examen de référence pour évaluer les lésions hépatiques dont la nature n'a pu être précisée sur le scanner. Le Petscan est utile pour l'évaluation des métastases extra-hépatiques (IV, B).

L'extension de la maladie à des territoires ganglionnaires distants des ganglions de drainage direct ou à des organes cibles peut rendre discutable la chirurgie première sur la tumeur initiale. Les sites métastatiques les plus fréquemment atteints à explorer sont : le foie par l'échographie, voire le scanner le poumon, par le scanner. Les ganglions sus-claviculaires gauches sont faciles à examiner cliniquement. La recherche de métastases osseuses (par scintigraphie), cérébrales (par scanner / IRM) est inutile en l'absence de signes cliniques d'orientation. A l'issue de ces examens, le patient doit être considéré porteur ou non de métastases macroscopiques (Mo ou M1). (2)

Le FDG-PET scan est recommandé surtout pour la détection des rechutes puisqu'il permet de faire la différence entre la fibrose et le tissu tumoral. Il n'est pas recommandé initialement puisqu'il ne modifie pas la stratégie thérapeutique dans la majorité des cas (ESMO). Toutefois il y a certaines situations où son utilisation s'impose (7) :

- Pour toutes les lésions pulmonaires et/ou hépatiques qui ne sont pas caractérisées par le scanner dans l'objectif de confirmer leur caractère métastatique ou pas.
- Pour retenir l'indication chirurgicale des métastases hépatiques opérables en éliminant la présence de métastases extra-hépatiques.

Le marqueur tumoral qui a été le plus étudié est l'antigène carcino-embryonnaire ou ACE. Il est dosé dans le cadre du bilan préopératoire et au cours du suivi en post-opératoire. Il a une faible valeur prédictive diagnostique pour les personnes asymptomatiques. Ceci est lié à sa faible sensibilité et spécificité. Par contre il permet de suivre l'évolution de la maladie non mesurable (carcinose, ascite) au cours du traitement (7).

Tableau VI : variation des valeurs de l'ACE en fonction du stade Dukes

Stade Dukes	Sensibilité en%
Dukes A et B	36%
Dukes' C	74%
Dukes' D	83%

Ces valeurs sont valables pour une limite supérieure de 2.5 ng/ml (7).

Un patient sur quatre se présentera avec des métastases au moment du diagnostic et 50% des patients avec CRC vont développer des métastases, expliquant le taux élevé de mortalité rapporté pour le CRC. Le bilan pré-thérapeutique a certaines spécificités. Il comportera un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection (II, B). L'IRM constitue l'examen de référence pour l'évaluation de l'extension de la tumeur par rapport aux organes de voisinage dans les formes localement avancées et pour les lésions qui n'ont pas été étiquetées sur le scanner (II, A).

La détermination du statut du gène RAS complet tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) est recommandée (accord d'experts). Si une exérèse de métastase est envisagée, une consultation d'anesthésie est programmée ainsi qu'une coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète, notamment si préparation insuffisante (accord d'experts). La Fluorodésoxyglucose-positron émission tomographie (FDG-PET) scan peut être utilisée pour déterminer la nature maligne des lésions tumorales. Elle est aussi utilisée en cas d'élévation de l'ACE au cours de la surveillance alors que l'imagerie morphologique est normale. Le FDG- PET scan est spécialement utilisé pour évaluer l'étendue de la maladie métastatique extra-hépatique (ou extra- pulmonaire) quand les métastases diagnostiquées sont potentiellement résécables. (9)

La Laparoscopie avec écho-laparoscopie est réalisée s'il y a une forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose (niveau de la recommandation grade C) (9).

La confirmation histologique de la tumeur primitive ou de la métastase est nécessaire avant le début de la chimiothérapie. Pour les métastases métachrones, la confirmation anatomo- pathologique ou cytologique devra être obtenue si la présentation clinique ou radiologique est atypique ou si elle survient de façon tardive au-delà de 3 ans par rapport au traitement de la tumeur primitive. La confirmation anatomo-pathologique ou cytologique des métastases résécables n'est pas nécessaire avant la résection du fait des faibles chances de confirmation (9).

L'évaluation du performans statut, des principales fonctions et des pathologies associées permet de déterminer la stratégie thérapeutique pour le patient avec CRC métastatique (9).

La stratégie thérapeutique optimale devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (9).

Les facteurs pronostiques biochimiques connus sont : taux des globules blancs, phosphatases alcalines, LDH, bilirubine et l'albumine (9).

B - Bilan de l'hôte

Un bilan biologique est réalisé pour rechercher le retentissement du cancer colique. Il s'agit de la NFS qui évalue le degré d'anémie, du bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine) qui peut renseigner sur la présence de métastases hépatiques. Le dosage de la protidémie et l'albuminémie permet d'évaluer le degré de dénutrition liée au cancer et renseigne sur la qualité de la cicatrisation en cas de chirurgie prévisible. Le bilan d'hémostase sera fait pour éliminer une contre- indication à la chirurgie. L'ionogramme complet et la créatinémie permettent d'évaluer la fonction rénale pour une éventuelle chimiothérapie. La recherche de tares qui peuvent interférer avec la prise en charge thérapeutique (diabète, HTA, cardiovasculaire, hépatique ou rénale) sera faite. Ces tares seront évaluées et une visite préanesthésique permettra de juger l'opérabilité sur le plan général.

Tableau VII : Classification OMS de l'état général (6)

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, Alité < 50% de son temps.
3	Capable de seulement quelques soins personnels, Alité ou chaise > 50% du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence.

C - Classification (6)

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale.

L'appendice relève d'une classification TNM séparée.

Tableau VIII : Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
To	Pas de signe de tumeur primitive
Tis (1)	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures (2, 3)

(1) Tis inclut les cas de cellules cancéreuses confinées par la membrane basale glandulaire (intra-épithéliales) ou dans le chorion de la muqueuse (intra-muqueuse), mais sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

(2) L'invasion directe d'un stade T4b comprend l'extension aux autres organes ou segments du côlon ou du rectum par l'intermédiaire de la séreuse (confirmée par l'examen microscopique) ou, pour les tumeurs situées dans une région rétropéritonéale ou sous-péritonéale, l'extension directe à d'autres organes ou structures par l'intermédiaire d'une extension au-delà de la musculature.

(3) Une tumeur qui est adhérente à d'autres organes ou structures macroscopiquement est classée CT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique, la classification peut être PT1-4a, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

N- Adénopathies régionales (6)

Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

Tableau IX : drainage lymphatique en fonction du segment colique

Coecum	Ganglions iléocoliques, coliques droits
Côlon ascendant	Ganglions iléocoliques, coliques droits, coliques moyens
Angle droit	Ganglions coliques droits, coliques moyens
Côlon transverse	Ganglions coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Angle gauche	Ganglions coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Côlon descendant	Ganglions coliques gauches, mésentériques inférieurs
Sigmoïde	Ganglions sigmoïdiens, coliques gauches, rectales supérieures (hémorroïdales), mésentériques inférieures, rectosigmoïdiennes.

Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des métastases à distance.

Les dépôts tumoraux (satellites), c'est à dire des nodules ou îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques, dans le territoire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un

carcinome primitif (sous-séreuse ou tissus périrectaux non péritonisés) sans preuve histologique d'un ganglion résiduel dans le nodule, peuvent représenter la propagation discontinue d'une invasion veineuse avec une propagation extravasculaire (V1/2) ou un ganglion totalement remplacé par de la tumeur (N1/2). Si ces dépôts tumoraux sont observés dans des lésions, qui autrement, seraient classées T1 ou T2, la classification T n'est pas modifiée, mais le(s) nodule(s) est (sont) enregistré(s) comme N1c. Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme un ganglion lymphatique totalement remplacé par de la tumeur (il a alors généralement un contour régulier), il doit être comptabilisé comme un ganglion lymphatique positif et non comme un dépôt tumoral satellite, et chaque nodule doit être comptabilisé séparément comme un ganglion lymphatique dans la détermination finale du stade PN.

Tableau X : classification des ganglions

N	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N	Pas de métastase ganglionnaire régionale
o	
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1a	Métastases dans 1 seul ganglion régional
N1b	Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Absence de ganglions régionaux positifs mais présence de dépôts tumoraux au niveau Sous-séreuse Mésentère Tissus non péritonéaux péricoliques ou périrectaux / mésorectum
N2	Métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus
N2a	Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastases dans 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus

Tableau XI : M-Métastases à distance

Mo	Pas de métastase à distance. Cette catégorie n'est pas donnée par l'anatomopathologiste
M1	Présence de métastases à distance dans un ou plusieurs organes ou au niveau péritonéal
M1a	Métastases dans un seul site ou organe sans atteinte péritonéale
M1b	Métastases dans 2 ou plusieurs sites ou organes sans atteinte péritonéale
M1c	métastases à la surface péritonéale isolées ou associées à d'autres sites ou organes

Classification histopathologique pTNM

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.

L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques.

PNo	Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme PNo.

Tableau XII : Groupement par stades

TNM			Stade
Mo	No	Tis	Stade o
Mo	No	T1, T2	Stade I
Mo	No	T3	Stade II A
Mo	No	T4a	Stade II B
Mo	No	T4b	Stade II C
Mo	N1/N1c	T1, T2	Stade III A
	N2a	T1	Stade III A
Mo	N1/N1c	T3, T4a	Stade III B
Mo	N2a	T2, T3	Stade III B
Mo	N2b	T1, T2	Stade III B
Mo	N2a	T4a	Stade III C
Mo	N2b	T3, T4a	Stade III C

Mo	N1, N2	T4b	Stade III C
M1a	Quel que soit T	Quel que soit T	Stade IV A
M1b	Quel que soit T	Quel que soit T	Stade IV B
M1c	Quel que soit T	Quel que soit T	Stade IVC

D- Facteurs pronostiques (7)

La rechute locale et/ou métastatique après la chirurgie constitue un problème majeur et représente à la fin la principale cause de décès. Le pronostic du cancer du côlon est étroitement lié au degré d'infiltration de la paroi colique et la présence ou non d'atteinte ganglionnaire métastatique. Les autres facteurs pronostiques sont le degré de différenciation, la réaction inflammatoire lymphoïde, les embolies lymphatiques ou veineux, l'engainement péri-nerveux et des marges d'exérèse chirurgicale tumorales. L'occlusion et la perforation sont des indicateurs de mauvais pronostic. L'élévation pré- thérapeutique du taux sérique de marqueur tumoral ACE élevé > 5 ng/ml est associée à un mauvais pronostic.

VII- Traitement

A - But

Le cancer du côlon a une extension locorégionale et métastatique. L'objectif du traitement est de réduire le taux de rechutes et de décès.

B - Moyens

Le traitement du cancer du côlon fait appel principalement à la chirurgie, la chimiothérapie et l'endoscopie interventionnelle. D'autres moyens thérapeutiques tel la radiothérapie et la radiofréquence seront utilisées dans la maladie métastatique pour des indications précises et seront détaillés dans le chapitre correspondant.

1- Traitement endoscopique (5)

La résection endoscopique en monobloc d'un cancer in situ ou intra muqueux peut être un traitement suffisant (IV, B). Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique nécessite une analyse de la pièce

opératoire à la recherche de facteurs de mauvais pronostic. Les facteurs qui vont indiquer une chirurgie colique avec lymphadénectomie sont : embolies lymphatiques ou veineux, forme peu différenciée de grade 3, Budding tumoral au-delà du grade 1 (IV, B) ESMO 2020. Le Budding tumoral est défini comme la présence, au niveau du front d'invasion de la tumeur, de cellules isolées ou groupées en petits amas de 5 cellules tumorales au maximum se détachant du reste de la tumeur. On peut traduire en français ce terme par celui de bourgeonnement tumoral. Cette caractéristique morphologique, qui s'observe dans un grand nombre de cancers colorectaux (CCR), est considérée comme la traduction morphologique du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), étape-clé dans le processus d'invasion tumorale et dans la dissémination métastatique. (Magali Svrcek, Cancéro dig. Vol. 4 N° 3 – 2012)

2 - Chirurgie (5)

La chirurgie est utilisée pour la tumeur primitive et pour les métastases. Elle peut être curative ou palliative en fonction du contexte clinique. L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionnent la résécabilité :

Si Mo : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type Ro du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement préopératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (niveau de la recommandation : grade C),

Si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur hémorragique, syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. Colon métastatique) (niveau de la recommandation : grade C),

Si M1 résécable, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle de type FOLFOX4 entre les deux temps selon l'extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), (niveau de la recommandation : grade B).

La chirurgie de la tumeur primitive se fait selon des critères carcinologiques précis. Ces critères sont définis comme suit :

Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche), une exérèse en bloc du méso côlon attenante avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (niveau de la recommandation : grade C). La résection per coelioscopique est recommandée (niveau de la recommandation : grade A).

En cas de suspicion de tumeur T₄, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie peut se discuter (avis d'expert). En cas de découverte peropératoire d'une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne T₄ avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débiter une radiochimiothérapie puis une réintervention à visée d'exérèse (avis d'expert). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en préopératoire en cas de suspicion de tumeur T₄ au cours du bilan pré-opératoire.

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per opératoire est recommandée.

La résection est variable en fonction du site de la tumeur primitive. Les types de résections sont :

- Côlon droit: hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse,
- Sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire ou hémi-colectomie gauche et anastomose colorectale,
- Jonction recto-sigmoïdienne : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale,
- Pour les syndromes HNPCC et les polyposes, se référer aux recommandations dans la rubrique du CCR d'origine génétique.

3- La chimiothérapie (7)

La chimiothérapie est utilisée pour le traitement adjuvant en post-opératoire et pour la maladie métastatique. Nous allons détailler la chimiothérapie adjuvante dans ce paragraphe. La chimiothérapie dans la maladie métastatique sera détaillée dans le paragraphe consacré à la maladie métastatique plus loin.

Le traitement adjuvant est administré après la chirurgie dans le but de réduire le risque de rechutes et de décès. Les options thérapeutiques seront discutées avec le patient en tenant compte de ses caractéristiques (performance statut, âge, comorbidité et préférences du patient) et les caractéristiques du cancer (stade anatomopathologique, degré de différenciation, risque de rechute).

3.a - Le stade (7)

L'extension de la tumeur au-delà de la séreuse constitue la barrière entre les stades de bas risque : I et IIA et les stades à haut risque : IIB et III. La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour le stade III et le stade II à haut risque.

Tableau X : survie en fonction du stade après la chirurgie

Stade	Survie à 5 ans en%
Stade I	85% – 95%,
Stade II	60% – 80%,
Stade III	30%–60%.

3.b - Le grade (7)

Le degré de différenciation influence le taux de survie à 5 ans Pour des tumeurs de même stade et de même grade, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic du cancer du côlon en adjuvant. Il s'agit de la perte allélique du chromosome 18q qui a un mauvais pronostic et la présence d'une instabilité microsatellitaire (MSI+) qui conditionnerait la tolérance à la chimiothérapie (impact négatif avec les fluoropyrimidines et positif avec l'Irinotécan). Ces deux facteurs sont les plus prometteurs en ce moment. Il faudrait d'autres études pour confirmer ces données et les inclure dans la stratégie

thérapeutique. Toutefois la détermination du statut MSI est une recommandation pour toutes les personnes qui vont bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines.

3.d - Les protocoles de chimiothérapie (7)

Le bénéfice du doublet avec l'Oxaliplatine et 5FU/LV a été démontré dans deux essais récents. Dans l'étude MOSAÏQUE, l'addition d'Oxaliplatine au 5-FU/LV : schéma FOLFOX, a montré une amélioration significative de la survie sans maladie (DFS) à 3 ans, avec une réduction du risque de récurrence de 23 % comparés au bras contrôle (LV5FU2). La mise à jour des résultats de cette étude à 6 ans a confirmé l'avantage de la DFS pour le FOLFOX₄ et un avantage a été aussi observé dans la survie globale (le gain absolu de 4.2 %), mais uniquement pour les stades III (7).

L'essai NSABP C-07 a comparé l'efficacité de FU/LV bolus + Oxaliplatine (FLOX) contre FU/LV seul (protocole Roswell Park). La DFS de 3 ans était de 76.5 % contre 71.6 % pour FLOX et FULV, respectivement et la réduction du risque de récurrence était semblable à celle retrouvée dans l'essai MOSAÏQUE.

Le spectre de toxicité entre les essais MOSAÏQUE et NSABP-Co7 était différent : la diarrhée de grade 3-4 a été plus fréquente avec FLOX, tandis que la neuropathie sensorielle grade 3 a été observée à 12 % avec FOLFOX et 8 % avec FLOX. Suite à ces études FOLFOX pendant 6 mois a été adopté dans le monde entier comme la chimiothérapie adjuvante standard chez les patients de stade III (A). Le FLOX devrait être abandonné de la pratique clinique pour son profil de toxicité et l'absence de gain en survie globale.

La combinaison de Capécitabine et oxaliplatine a été évaluée sous forme de différents protocoles et niveaux de doses. L'essai randomisé XELOX international a évalué la sécurité et l'efficacité de la capécitabine et l'oxaliplatine (XELOX) en comparaison avec le FU/LV bolus (protocoles de la Mayo Clinique ou de Roswell Park) dans le stade III. Le bras XELOX était mieux toléré et supérieur au bras FU /LV. Comme la capécitabine ne nécessite pas de voie veineuse, elle devrait être préférée chez de nombreux patients (IV) (7).

En cas de neurotoxicité grade III ou IV, l'oxaliplatine devrait être arrêté et la Fluoropyrimidine poursuivie puisqu'elle assure les deux tiers du bénéfice thérapeutique dans le protocole FOLFOX/XELOX (7).

L'essai X-ACT a montré que pour le stade III, la capécitabine en monothérapie est un agent actif avec un profil de toxicité acceptable permettant de réduire en général les coûts comparé avec des traitements administrés en intra-veineux. [1]. Après 3.3 ans de suivi les données confirment toujours l'équivalence en termes de DFS entre la Capécitabine et 5FU/LV dans le stade III.

Des essais négatifs ont été rapportés sur la comparaison de l'Irinotécan en association avec le 5FU (en bolus ou en perfusion continue) en adjuvant. L'essai CALGB-89803 a comparé 5-FU/LV + Irinotécan (IFL) avec le Roswell Park schéma chez plus de 1200 patients. Cet essai a été prématurément arrêté à cause d'un taux de mortalité élevé dans le bras IFL comparé au bras FL (2.2% versus 0.8%). Il n'y avait aucune amélioration ni de la survie globale ni de la survie sans rechutes du bras IFL comparé au bras FL. L'essai PETACC-3 a comparé LV5FU2 ou le protocole AIO et l'Irinotécan avec LV5FU2 ou le protocole AIO seul. Il n'y avait aucun avantage significatif pour le bras avec l'Irinotécan en termes de survie sans rechutes (7)

Actuellement il n'y a aucun rôle pour les thérapies ciblées en association avec la chimiothérapie en adjuvant dans le cancer du côlon. Tous les essais ayant évalué le Bevacizumab (NSABP C-08, AVANT) ou le Cetuximab (NCCTG NO147 et PETACC-8) sont négatifs probablement liées aux caractéristiques biologiques différentes entre les formes précoces et les formes avancées du cancer du côlon (7)

C- Indications (7, 9)

1 - Formes symptomatiques (occlusion, perforation, hémorragie)

La Chirurgie d'emblée sera proposée si possible avec plusieurs options (IIIc)

- Chirurgie en deux temps : colostomie de décharge ou intervention de Hartmann puis

résection chirurgicale et rétablissement de la continuité

- Chirurgie en un seul temps : colectomie sub-totale et anastomose iléo-rectale ou dans certains cas résection segmentaire et anastomose du colon après lavage peropératoire
- Mise en place de stent pour lever l'occlusion des cancers sigmoïdiens et résection anastomose dans un deuxième temps (IV, 7).
- Une résection anastomose en un seul temps est possible pour les cancers du côlon droit en occlusion IV.

2- Formes non symptomatiques résécables d'emblée non métastatiques

2.a - Chirurgie (7)

La résection par coelioscopie peut être proposée pour le cancer du côlon quand l'expertise technique est disponible en l'absence de contre-indication (absence d'adhérences majeures liées à une chirurgie préalable et l'absence de tumeur localement évoluée ou compliquée d'occlusion ou de perforation) du fait de la réduction de la douleur, de la durée d'hospitalisation et la reprise du transit plus rapide, et l'équivalence avec la laparotomie sur le plan oncologique [I, C]. ESMO 2020

Pour la tumeur primitive, les ganglions, le foie, le péritoine, la chirurgie sera adaptée au stade tumoral:

- Stade 0 : Les options de traitement sont : (i) excision locale ou polypectomie simple ; (ii) résection segmentaire pour les plus grandes lésions non accessibles à une excision locale.
- Stade I, II et III : Résection carcinologique de la tumeur primitive + curage ganglionnaire (12 à 14 ganglions devraient être ramenés lors du curage surtout pour les stades II dont le pronostic est meilleur quand ce nombre de ganglions est ramené)

L'échographie peropératoire est une option qui permet de :

- Détecter des métastases hépatiques qui peuvent être retrouvées dans 15% des cas.

Dans cette situation la métastase peut être unique et résécable dans 5% des cas.

- Exclure une atteinte multifocale qui serait passée inaperçue lors du bilan initial pour des métastases hépatiques étiquetées résécables.
- Préciser le plan de dissection et donner les marges de résection adéquates lors de la résection des métastases hépatiques

Le compte-rendu opératoire établi par le chirurgien permet de lister toutes les anomalies constatées en peropératoire (ascite, granulations, métastases hépatiques, tumeur dépassant la séreuse ou extension aux organes de voisinage, perforation colique ou tumorale, stase colique, adénopathies à l'origine de la mésentérique inférieure, ...). Ces données permettront le choix du traitement adjuvant et de suivre l'évolution de maladie et la réponse thérapeutique.

L'anatomo-pathologiste doit mentionner les éléments suivants : (6) (IV, A)

- La description macroscopique de la pièce opératoire
- La technique chirurgicale
- Le siège de la tumeur et sa taille
- Perforation tumorale macroscopique
- Type histologique et le degré de différenciation
- Infiltration des différentes tuniques de la paroi et l'extension aux organes de voisinage
- La qualité et l'étendue des marges d'exérèse (proximale, distale et circonférentielle)
- La présence ou non de dépôts tumoraux
- Emboles vasculaires ou lymphatiques
- Engaînement péri-nerveux
- Budding tumoral
- Le site et le nombre de ganglions prélevés
- Le nombre de ganglions positifs sur les ganglions prélevés
- Status MMR/MSI
- Classification p (TNM)

2.b Évaluation du risque de rechute

Les options de traitement adjuvant devraient être discutées avec le patient en tenant compte du risque de rechute, le bénéfice attendu de la chimiothérapie et le risque de complications (V). Le risque de rechute est évalué en tenant compte de la classification TNM, le statut MMR/MSI et le nombre de ganglions prélevés (III, A). D'autres facteurs anatomocliniques peuvent être utilisés pour une meilleure définition du risque de rechute pour les stades II tel le type histologique, le grade, les emboles lympho-vasculaires, invasion péri-nerveuse, la réponse inflammatoire lymphoïde, atteinte des marges de résection et le taux d'ACE

L'âge n'est pas un facteur pronostique pour décider du traitement adjuvant. En général le bénéfice du 5 fluoro-uracile avec ou sans Oxaliplatine est plus limité avec une probabilité de toxicité majorée chez le sujet âgé

Le statut MMR/MSI est le seul facteur moléculaire valide pour le traitement adjuvant dans les stades II. Dans les stades III, il est utile pour le dépistage du syndrome de lynch.

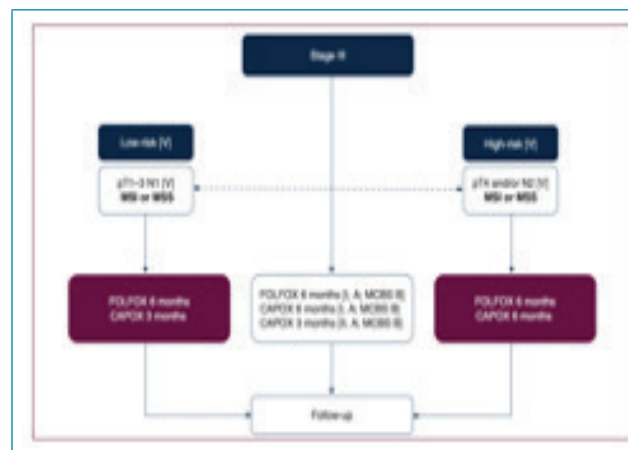
L'évaluation du profil DPD génétique et phénotypique devrait être réservée aux patients qui ont développé une toxicité sévère au 5FU.

2.c - Le traitement adjuvant (7)

La chimiothérapie adjuvante est un standard pour les stades III (II). Les protocoles utilisés associent les fluoropyrimidines soit 5 fluorouracile ou la capécitabine et oxaliplatine. La durée de la chimiothérapie de 6 mois peut être adaptée selon les résultats de l'étude IDEA entre 3 et 6 mois de CAPOX ou 6 mois de folfox en tenant compte des facteurs de risque anatomopathologiques, les comorbidités du patient et le risque de rechute. Ainsi on peut proposer 3 mois de CAPOX pour (T1-T3N1), 6 mois de CAPOX pour T4 et/ou N2 ou 6 mois de FOLFOX pour T1-T3N 1 ou T4 ou N2. Cette adaptation devrait être faite avec précaution étant donné qu'elle était basée sur une analyse de sous-groupes sans une différence significative.

Pour les patients no fit ou ayant une contre-indication à l'oxaliplatine, l'utilisation de la

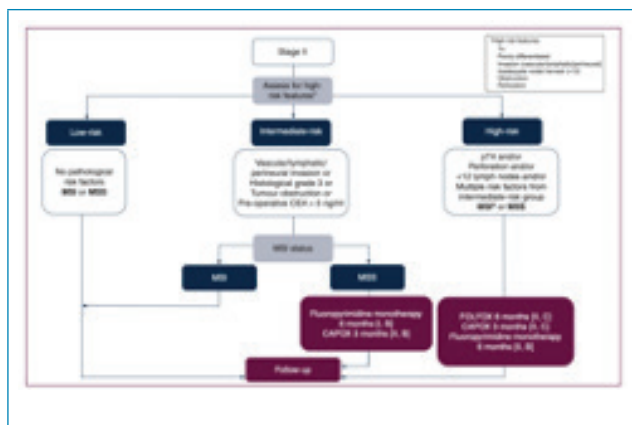
capécitabine, du 5FU perfusion, bolus, ou trifluridine tipiracil /LV pendant 6 mois sont une option (I, A) La surveillance est adoptée pour les stades I et II faible risque (I, A).



La surveillance est adoptée pour les stades I et II faible risque (I, A).

Pour les stade II à risque intermédiaire définis par le statut MMR avec un facteur de risque de rechute en dehors du T4/ perforation ou moins de 12 ganglions au curage il est recommandé de faire 6 mois de fluoropyrimidine (II, B). Les facteurs de risque de rechute sont : T4, grade peu différencié, invasion (vasculaire/ lymphatique/péri neurale), curage insuffisant < 12 ganglions, Obstruction, perforation). Trois mois de CAPOX est une option chez les patients fit après discussion des risques et bénéfices avec le patient (I, B). Pour les stades II à haut risque : pT4/perforation, curage de moins de 12 ganglions, plusieurs facteurs de rechute cités pour le stade II à risque intermédiaire quel que soit le statut MSI l'ajout de l'oxaliplatine est recommandé vu le haut risque de rechute (II, C). Ils peuvent recevoir 3 mois de CAPOX vu la non infériorité de 3 mois de CAPOX et infériorité de 3 mois de FOLFOX comparés à 6 mois de FOLFOX comme démontré dans l'étude IDEA.

Il est important de débiter la chimiothérapie le plus tôt possible après la chirurgie et idéalement avant 8 semaines (I, A)



3- Tumeurs localement avancées et/ou métastatiques

3.a - Les métastases non résécables

3. a.1 - La chimiothérapie

Le protocole le plus utilisé est le LV5FU2 en perfusion de 48h toutes les 2 semaines. La Capécitabine et le Tégafur-uracile (UFT)/LV sont une alternative au LV5FU2 en monothérapie. L'expérience et les données de la littérature sont plus importantes pour la Capécitabine par rapport à l'UFT.

Les protocoles combinés associant 5-FU/LV/Oxaliplatine (FOLFOX) ou 5-FU/LV/Irinotécan (FOLFIRI) donnent des taux de réponse élevés, prolongent la PFS et donnent une meilleure survie par rapport au 5-FU/LV [I, B]. FOLFOX et FOLFIRI ont la même activité mais des profils de toxicité différents : plus d'alopecie et de diarrhée pour l'Irinotécan et plus de neuropathies pour l'Oxaliplatine [I, B]

Il n'y a pas de différence de survie entre une mono chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et une chimiothérapie combinée. De ce fait, chez certains patients fragiles, débuter la chimio par une monothérapie à base de fluoropyrimidine est une option valide [I, B]. Toutefois quand la réponse objective est le principal but à rechercher pour rendre des métastases résécables ou quand les métastases sont symptomatiques la chimiothérapie combinée est privilégiée.

La combinaison de la Capécitabine et l'Oxaliplatine (CAPOX ; Capécitabine 2000 mg/m²/J

; J1-J14 q3 semaines et l'Oxaliplatine 130 mg/m² J1 q3 semaines) est une alternative à la combinaison 5-FU/LV/Oxaliplatine [I, A] basée sur l'activité et la tolérance similaires. Le protocole Capécitabine/Irinotécan à doses réduites (Capécitabine 1600 mg/m²/J pendant 2 semaines et Irinotécan 200 mg/m² J1 q3semaines) garde la même activité pour une toxicité moindre par rapport au protocole original. Les données sur la combinaison associant le 5-FU, l'oxaliplatine et l'Irinotécan en trithérapie sont intéressantes mais restent controversées. Falcone A et al a démontré une meilleure réponse des patients traités par FOLFOXIRI comparés au FOLFIRI alors que Souglakos J et al n'a pas trouvé de différence dans l'essai Greek (9).

La durée optimale de la chimiothérapie pour le CRC métastatique reste controversée. Les options sont : une durée fixe de 3 à 6 mois ou la poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité

On devrait considérer l'interruption de la chimiothérapie combinée ou le passage à une chimiothérapie moins toxique dans les cas suivants :

- Toxicité cumulative atteinte
- Métastases restent non résécables
- Contrôle de la maladie métastatique

Le maintien d'une chimiothérapie d'entretien par fluoropyrimidine seule permet de prolonger la PFS comparé à l'arrêt de la chimiothérapie après un traitement initial par chimiothérapie combinée (I, B).

La réintroduction d'une chimiothérapie combinée est indiquée au moment de la progression.

La chimiothérapie de deuxième ligne devrait être proposée pour les patients avec un bon performans statut et des fonctions biologiques adéquates. Les patients réfractaires aux fluoropyrimidines en monothérapie, seront mis sous chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou l'Irinotécan. Chez les patients réfractaires au FOLFOX ou CAPOX, un régime à base d'Irinotécan sera proposé en deuxième ligne. L'Irinotécan en monothérapie (350 mg/m² q3semaines) et FOLFIRI sont des options. Les données de la littérature montrent que le FOLFIRI a un meilleur index thérapeutique en seconde ligne

comparé à l'Irinotécan en monothérapie toutes les 3 semaines [I, B]. Chez les patients réfractaires au FOLFIRI, FOLFOX ou CAPOX est proposé en deuxième ligne [I, B].

3.a.2 - Les thérapies ciblées (g)

Les anticorps monoclonaux (Bevacizumab) ou protéines de fusion recombinante (Aflibercept), vascular endothelial growth factor (VEGF) et l'epidermal growth factor receptor (EGFR) en combinaison avec la chimiothérapie devraient être considérés chez les patients avec le cancer colorectal métastatique (mCRC) puisqu'ils améliorent leur pronostic. Seuls les essais combinant la chimiothérapie et les thérapies ciblées ont permis d'avoir une médiane de survie dépassant les 24 mois.

3.a.2.1 Les anti VEGF :

- Le Bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF A circulant augmente l'activité cytotoxique quel que soit la combinaison de chimiothérapie qui lui est associée. Il a démontré une augmentation de la survie, la PFS et le taux de réponse en première ligne métastatique en association avec 5FU/LV/ Irinotécan, en association avec 5FU/LV ou la Capécitabine seule (I, B). Le Bevacizumab a démontré une augmentation de PFS combiné aux fluoropyrimidines plus oxaliplatine en première ligne métastatique (I, B). La combinaison du FOLFOXIRI avec le Bevacizumab a démontré une meilleure PFS et réponse objective comparée au FOLFIRI plus Bevacizumab dans un essai avec la plus longue survie rapportée à ce jour. Le Bevacizumab est maintenu avec la chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité. Bevacizumab a démontré une augmentation de la survie et la PFS combiné au FOLFOX en seconde ligne métastatique (I, B). Il a été prouvé que le maintien du Bevacizumab en changeant de protocole de chimiothérapie en seconde ligne après progression sous première ligne métastatique améliore la survie et la PFS (I, B). Le Bevacizumab a un profil de toxicité spécifique : hypertension artérielle, protéinurie, thrombose artérielle, hémorragie,

perforation gastro-intestinale et les troubles de cicatrisation. Il ne majore pas les effets secondaires de la chimiothérapie. Il n'y a pas de marqueurs moléculaires prédictifs de la réponse au Bevacizumab.

- L'Aflibercept est une protéine de fusion recombinante qui bloque l'activité du VEGF-A, VEGF-B et le placenta growth factor. Il a démontré une amélioration de la survie, la PFS et le taux de réponse quand il a été associé en seconde ligne avec le FOLFIRI chez les patients ayant progressé sous oxaliplatine qu'ils aient déjà reçu le Bevacizumab ou pas en première ligne. L'Aflibercept a le même profil de toxicité comparé au Bevacizumab. Cependant il augmente la toxicité liée à la chimiothérapie tel : la diarrhée, la neutropénie, l'asthénie et la mucite.
- Le Ramucirumab : anticorps monoclonal anti VEGFR, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab,
- oxaliplatine et une fluoropyrimidine
- Le Regorafenib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible oral qui a entre autres une activité anti-angiogénique et qui a montré une amélioration significative de la survie et la PFS chez les patients réfractaires à toutes les lignes de chimiothérapie, au Bevacizumab et aux anticorps anti- EGFR. Il a montré son efficacité chez les patients prétraités par toutes les autres options dans un grand essai de phase III, où il a prolongé OS comparé au placebo [I, B]. Récemment, les résultats ont été confirmés dans un essai randomisé dans la population asiatique plus petite, avec des patients moins intensivement prétraités. Par conséquent, le Regorafenib est considéré comme un standard en dernière ligne chez les patients prétraités [I, B]. Les effets secondaires plus pertinents comprennent le syndrome main-pied, la

fatigue et l'élévation des enzymes hépatiques, ce qui limite le bénéfice pour les patients en bon état de performance avec une fonction hépatique adéquate (9).

3.a.2.2 Les anticorps anti-EGFR (9)

- Les anticorps anti-EGFR Cetuximab et Panitumumab sont actifs aux différentes lignes de traitement et dans diverses combinaisons. Il a été démontré que le bénéfice des anticorps anti-EGFR dans toutes les lignes de traitement, utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie, est limité aux patients ayant un RAS sauvage. Il a été prouvé également que l'analyse du « RAS élargie » (incluant la détection des mutations dans les exons 3 et 4 du gène KRAS, ainsi que les mutations dans les exons 2-4 du gène NRAS), est supérieure à l'analyse du KRAS (exon 2) seul pour prédire aussi bien l'efficacité chez les patients ayant un RAS de type sauvage élargi (WT) et l'effet néfaste chez les patients ayant toute mutation RAS dans le génome de leur tumeur [II, a]. En conséquence, la disponibilité d'un statut RAS élargi est une condition préalable à toute utilisation d'un anticorps anti-EGFR. Il doit être évalué sur la tumeur primitive ou les métastases hépatiques. Son évaluation sur les métastases ganglionnaires ou pulmonaires ne doit être faite que si l'échantillon de la tumeur primitive ou la métastase hépatique n'est pas disponible
- Selon l'agence européenne des médicaments (EMA), les anticorps anti-EGFR ne doivent pas être utilisés en dehors d'un statut ras sauvage (7).
- L'activité des anticorps anti-EGFR est démontrée aussi bien dans les premières lignes qu'en énième ligne du traitement de CCRm. Le Cetuximab et Panitumumab sont actifs en monothérapie chez les patients réfractaires à la chimiothérapie. Le Cetuximab a permis d'augmenter la survie chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie comparé aux soins palliatifs [I, B]. Le Panitumumab a permis d'augmenter la PFS chez les patients

(K) RAS WT réfractaires à la chimiothérapie comparée aux soins palliatifs. Dans l'essai avec le Panitumumab, il n'y avait pas d'avantage au niveau de la survie du fait du cross-over au niveau du design de l'étude. La combinaison du Cetuximab et l'Irinotécan est plus efficace que le Cetuximab seul chez les patients réfractaires à la chimiothérapie [II, A]. La combinaison du Cetuximab et l'Irinotécan est devenue la référence chez les patients ayant un CRC métastatique en échec à la chimiothérapie ayant un (K) RAS WT non muté.

- Les deux anticorps anti-EGFR ont une activité clinique comparable en tant que monothérapie chez les patients réfractaires à la chimiothérapie, comme le montre une comparaison des deux anticorps dans un essai de phase III [I, B].

En deuxième ligne, les anticorps anti-EGFR ont montré une amélioration du taux de réponse et de la PFS lorsqu'ils ont été combinés avec l'Irinotécan, bien qu'aucun avantage en survie n'ait été démontré, probablement à cause du cross-over autorisé dans les dernières lignes de chimiothérapie [I, B] (9)

Le Cetuximab et le Panitumumab augmentent l'efficacité des doublets de chimiothérapie en première ligne métastatique chez les patients (K) RAS WT non muté. Un avantage au niveau de la survie, la PFS et le taux de réponse a été démontré avec la combinaison FOLFIRI/Cetuximab comparée au FOLFIRI seul en première ligne métastatique chez les patients (K) RAS WT non muté [I, B]. Un avantage au niveau du taux de réponse et de la PFS a été démontré pour le FOLFOX/Cetuximab chez les patients (K) RAS WT mais pas suffisamment confirmé en première ligne métastatique avec les autres protocoles incluant l'Oxaliplatine tel FLOX et CAPOX. Le Panitumumab augmente également le taux de réponse, la PFS et la OS lorsqu'il est combiné avec FOLFOX dans le traitement de première ligne du CCRm WT RAS [24, 25]. Par conséquent, les anticorps anti-EGFR ne sont pas recommandés en combinaison dans les protocoles à base de capécitabine (9).

Les anticorps anti-EGFR induisent une éruption acnéiforme chez la majorité des patients traités. L'hypomagnésémie est un autre effet secondaire lié aux anticorps anti-EGFR qui nécessite une surveillance. Le Cetuximab est un anticorps chimérique qui donne des réactions allergiques légèrement plus fréquentes que le Panitumumab qui est un anticorps monoclonal humain.

Comment choisir entre anti-EGFR ou anti-VEGF dans WT RAS CCRm patients ?

À ce jour, les données de trois études de phase III ayant comparé directement un anticorps anti-EGFR et un anticorps anti-VEGF sont disponibles : l'essai AIO / FIRE-3 comparant FOLFIRI plus Cetuximab contre FOLFIRI plus Bevacizumab n'a pas révélé de différence dans le taux de réponse (l'objectif principal) ou la PFS dans le groupe KRAS WT en premier puis le groupe RAS WT, analysé plus tard. Il y avait, cependant, un avantage de survie (objectif secondaire) pour les patients traités par Cetuximab par rapport à ceux traités par Bevacizumab dans la population KRAS WT, qui était encore plus frappante dans la population RASWT (HR 0,70) et une différence de taux de réponse dans l'analyse indépendante. Récemment, les résultats de l'essai (N = 1140) US intergroupe CALGB / SWOG 80405 ont été rapportés, indiquant l'absence de différence significative dans OS (objectif primaire) si une chimiothérapie (FOLFOX [73%] ou FOLFIRI, selon le choix de l'investigateur) a été combinée au Bevacizumab ou le Cetuximab (HR 0,925). Il n'y avait pas d'interaction ni avantage en survie en comparant les différents types de chimiothérapie. Jusque-là, toute chimiothérapie (FOLFOX / FOLFIRI) combinée à un anticorps monoclonal doit être considérée comme appropriée, et la prise de décision sera complexe, en tenant compte de nombreux facteurs cliniques, ainsi que les préférences des patients (9).

Il n'y a pas de résultats d'essais de phase III ayant évalué l'activité du Bevacizumab et le Cetuximab ou le Panitumumab chez les patients avec KRAS non muté. De ce fait, les anti-EGFR ne devraient pas être associés au Bevacizumab [I, B].

L'activité des anticorps anti-EGFR est limitée au RASWT sauvage et ils ne devraient pas être utilisées

si le RAS est muté [I, B]. Approximativement 40% des CRC métastatiques ont le RAS muté ; 5%–10% des CRC ont le BRAF muté. La mutation de RAS et celle de BRAF sont mutuellement exclusives. L'activité des anti-EGFR semble être limitée aux CRC avec BRAF non muté.

3.a.2.3. Les inhibiteurs du BRAF

Encorafénib : inhibiteur de tyrosine kinase anti-BRAV. un essai de phase III (essai BEACON) a démontré la supériorité de l'association encorafénib + kétuximab à une chimiothérapie (folfiri ou irinotecan associé au kétuximab), en 2ème ou 3ème ligne de traitement, en termes de SG (9 mois versus 5,4 mois) et de réponse objective (20 % versus 2 %) qui étaient les 2 objectifs principaux de l'essai

3.a.3 – Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

En cas de tumeur dMMR et MSI : La présence d'une instabilité des microsatellites (5 % des CCRm) confère une sensibilité particulière à l'immunothérapie. Les résultats de survies prolongées des essais de phases II (pembrolizumab et nivolumab +/- ipilimumab) ont été confirmés en 1ère ligne métastatique par un essai de phase III (KEYNOTE 177) avec le pembrolizumab en monothérapie qui a permis d'obtenir une SSP de 16,5 mois et des taux de réponses objectives de 43,8 % supérieur au traitement de première ligne standard (SSP de 8,2 mois et des taux de réponses de 33,1 %).

L'évaluation du statut BRAF (V600E) devrait être faite en parallèle avec le statut RAS dans un but d'évaluation du pronostic [I, B]. L'évaluation du statut MSI par étude IHC ou par PCR dans la maladie métastatique devrait aider le clinicien pour évaluation de la prédisposition génétique au cancer colorectal. Le profil MSI permet de prédire la réponse aux inhibiteurs de check point dans la maladie métastatique qui est devenue un standard depuis la publication des résultats obtenus avec le pembrolizumab en 1ère ligne métastatique chez cette population MSI High

Chez les patients qui se présentent avec un CRC métastatique d'emblée et une tumeur primitive symptomatique (occlusion, saignement)



la résection de la tumeur primitive devra être considérée avant le début de la chimiothérapie. La chirurgie du primitif non symptomatique en situation métastatique n'apporte aucun bénéfice en survie et devrait être réservée uniquement aux formes symptomatiques.

3.a.3 - La chirurgie des métastases

La résection des métastases hépatiques devrait être proposée à chaque fois qu'il s'agit d'une lésion solitaire ou d'une atteinte hépatique limitée chez les patients avec CRC métastatique puisqu'elle permet d'assurer les meilleures chances de survie à long terme avec un taux de survie actuarielle à 5 ans (après résection hépatique) entre 30 à 50% dans plus de 50% de certaines séries sélectionnées. Toutefois, 60 à 75% de ces patients vont présenter une rechute après la résection de leurs métastases hépatiques principalement au niveau du foie [II, A]. Il n'y a aucune place pour la résection palliative des métastases hépatiques.

La radiofréquence en association avec la chimiothérapie est en cours d'évaluation comme une alternative ou un complément à la résection chirurgicale des métastases hépatiques dans les cas où celle-ci n'est pas possible ou ne peut être complète.

Chez les patients avec des métastases hépatiques résécables d'emblée, il existe un seul essai de phase III où la chimiothérapie péri opératoire selon le protocole FOLFOX a permis d'améliorer la PFS de 7%-8% à 3 ans sans avantage en survie globale [I, B]. La chimiothérapie péri-opératoire est administrée en 3 mois (6 cycles) avant et 3 mois après la résection chirurgicale des métastases hépatiques. Dans les cas où la chimiothérapie n'a pas pu ou n'a pas été administrée avant la chirurgie des métastases hépatiques, la chimiothérapie post-opératoire avec le FOLFOX devrait être administrée. Il n'y a pas de preuve à ce jour que l'addition des thérapies ciblées au doublet de chimiothérapie ajoute un plus pour la résection des métastases hépatiques comparée au doublet de chimiothérapie seul combinée à la chirurgie des métastases hépatiques résécables d'emblée.

La résection des métastases pulmonaires résécables apporte un taux de survie à 5 ans de 25%–35% chez des patients bien sélectionnés.

Les métastases hépatiques initialement non résécables peuvent devenir résécables grâce à la réduction de leur taille sous chimiothérapie et leur résection devrait être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire. Une forte corrélation entre le taux de réponse et le taux de résection au décours de la chimiothérapie néoadjuvante a été démontrée pour le CRC métastatique. La réponse pathologique semble être un bon indicateur pour l'évolution par la suite. L'objectif principal dans la prise en charge du CRC avec des métastases initialement non résécables est d'obtenir le meilleur taux de réponse pour rendre ces métastases résécables. Lors de l'évaluation la rémission complète radiologique n'est pas synonyme de réponse complète histologique puisqu'il persiste de la maladie microscopique résiduelle au niveau des sites métastatiques.

Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés sont : FOLFIRI ou FOLFOX. Ils permettent un taux de résection de 7 à 40% en fonction de la sélection initiale des patients. Toutefois 75 à 80% de ces patients vont rechuter au niveau hépatique dans les 2 ans qui vont suivre. Les données à partir des essais randomisés suggèrent que l'adjonction d'une thérapie ciblée (Bevacizumab ou Cetuximab) ou les données même rares des essais de phase II sur la combinaison avec un cytotoxique plus ou moins une thérapie ciblée, pourraient être encore plus efficaces, bien que les réserves concernant la toxicité limitent l'utilisation de cette trithérapie aux patients très sélectionnés. La combinaison d'un doublet de chimiothérapie plus Cetuximab a donné les taux de résection plus élevés (bien que toujours faibles en nombre absolu) chez des patients avec des métastases non résécables avec KRAS non muté. La combinaison de FOLFOX/CETUXIMAB et FOLFIRI/CETUXIMAB a permis des taux de réponse et des taux de résection pareils pour les tumeurs de type KRAS non muté.

L'association fluoropyrimidine / Oxaliplatine / Bevacizumab a montré une amélioration non significative du taux de résection comparée au doublet seul. Aucune amélioration du taux de

réponse n'a été démontrée pour le doublet + Bevacizumab comparé au doublet seul.

La chirurgie peut être réalisée après 4 semaines du dernier cycle de chimiothérapie plus ou moins Cetuximab et 5-8 semaines après la chimiothérapie plus Bevacizumab. La résection des métastases devrait être effectuée aussitôt que les métastases sont résécables, puisque l'administration prolongée inutile de chimiothérapie peut mener à une morbidité post-opératoire plus haute. La morbidité post-opératoire est plus liée à la durée de la chimiothérapie qu'au type de chimiothérapie qui est administrée, bien qu'oxaliplatine et Irinotécan puissent causer des modifications histologiques différentes du parenchyme hépatique : Oxaliplatine est responsable du Syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie et l'Irinotécan est responsable de la stéato-hépatite.

Les critères pour résécabilité des métastases hépatiques ne sont pas standardisés et ont évolué au cours des dernières années et sont clairement liées à l'expérience du chirurgien et l'équipe pluridisciplinaire. Des résections multiples peuvent être réalisées à condition que le parenchyme hépatique restant dépasse > 30 %. L'indication d'une résection de métastases hépatiques doit faire discuter la présence de métastases extra-hépatiques résécables et le profil biologique de mauvais pronostic.

3.a.4 Stratégie thérapeutique en fonction de l'objectif du traitement (7)

On peut individualiser 4 scénarios en fonction de la présentation clinique du cancer colo-rectal métastatique. Les critères de résection et les facteurs pronostiques définissent le recours à la chimiothérapie dans la maladie métastatique.

3.a.4.1 La maladie oligométastatique : nouvelle entité

Elle est définie par la présence de localisations secondaires ne dépassant pas 5

La chimiothérapie est un standard dans ce contexte et devrait être considérée quel que soit la stratégie thérapeutique envisagée

- Scénario o : métastases hépatiques ou pulmonaires résécables d'emblée

Pour les formes résécables avec des facteurs de bon pronostic, la chirurgie est recommandée d'emblée s'il n'y a pas de contre-indication générale ou carcinologique (taille, nombre des lésions) ou biologique (rechute en cours de traitement adjuvant) (I, C). Il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour justifier la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie des métastases (II, C). Les patients avec des facteurs de mauvais pronostic peuvent recevoir un doublet avec Oxaliplatine et fluoropyrimidine (IV, B).

Les patients qui n'ont jamais été exposés à la chimiothérapie auparavant peuvent recevoir FOLFOX ou CAPOX en adjuvant à moins qu'ils aient récemment reçu la chimiothérapie en adjuvant.

Pour les patients qui ont une maladie résécable avec un pronostic indéterminé ou non favorable la chimiothérapie péri-opératoire avec doublet à base de fluoropyrimidine et oxaliplatine est recommandée. Les patients avec métastases synchrones devraient être considérés dans ce groupe. Un seul essai phase III de chimiothérapie péri-opératoire à base de FOLFOX a démontré un avantage en survie sans rechute sans avantage en survie globale (I, B). Les thérapies ciblées ne devraient pas être utilisées avec la chimiothérapie péri-opératoire pour les métastases résécables d'emblée (II, E). Toutefois le Bevacizumab utilisé en préopératoire permet de protéger le foie du syndrome d'obstruction sinusoïdale selon l'étude de Arakawa

Les critères de résection des métastases hépatiques selon les guidelines japonais de 2016 sont : le patient peut supporter la chirurgie, la tumeur colique a été contrôlée ou peut être contrôlée, les métastases hépatiques ou pulmonaires peuvent être entièrement réséquées de façon carcinologique, absence de localisations secondaires extra-hépatiques et extra-pulmonaires ou si elles sont présentes elles peuvent être complètement enlevées, la fonction du foie restant ou du poumon restant est adéquate. Ils ont identifié 4 facteurs de mauvais pronostic : plus de



5 nodules hépatiques, un nodule hépatique est > 5 cm, statut N2 de la tumeur colique et la présence de localisations secondaires extra-hépatiques.

- Scénario 1 : métastases potentiellement résécables avec un traitement à prétention curative

L'objectif dans ce groupe est d'obtenir une réduction du volume tumoral des métastases afin de pouvoir réaliser une chirurgie à visée curative qui pourrait garantir une longue survie. De ce fait une chimiothérapie d'induction active doit être utilisée pour obtenir une réponse majeure et rapide (II, A). Dans ce contexte, les données des essais randomisés suggèrent que l'ajout d'un anticorps monoclonal à un doublet, ou même à un triplé, peut-être la combinaison la plus efficace. Le FOLFOXIRI avec ou/sans Bevacizumab a également des taux de réponse très élevés. À ce jour, il n'y a ni des essais de phase III, ni des données de la littérature qui ont comparé directement les deux classes d'anticorps monoclonaux avec la chimiothérapie dans cette population pour pouvoir donner des conclusions quant au protocole de chimiothérapie à utiliser. Selon les comparaisons d'essais croisés en (K) RAS WT avec FOLFIRI / FOLFOX et à une évaluation prospective prévue dans les essais AIO / FIRE 3, les anticorps anti-EGFR semblent être plus efficaces en termes de réduction de la tumeur et par conséquent améliorent la résécabilité secondaire que les combinaisons à base de Bevacizumab [II, B]. Dans la population RAS WT un doublet + anti-EGFR devrait être le traitement de choix. Pour les patients RAS muté un doublet ou FOLFOXIRI +/- Bevacizumab peut être proposé. Des essais sont nécessaires pour évaluer l'impact de la localisation primitive sur le choix de la chimiothérapie et des thérapies ciblées en sachant qu'une méta-analyse ayant revu de façon rétrospectives les données de six essais randomisés avait démontré que les anti EGFR étaient plus efficaces dans le colon gauche RAS WT et le Bevacizumab dans le colon droit RAS mute.

L'évaluation de la réponse tumorale doit être précoce et régulière tous les 2 mois pour éviter de prolonger la chimiothérapie et d'augmenter la morbidité hépatique qui peut compromettre la chirurgie. Le maximum de la réponse peut être

obtenu après 12 à 16 semaines de chimio pour la majorité des patients. S'il n'y a pas de réponse suffisante après un délai maximum de 4 mois, il faut changer de doublet de chimiothérapie pour espérer une chance de résection chirurgicale

Le traitement local après réponse à la chimiothérapie sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. La chirurgie des métastases est le seul traitement à prétention curative quand elle est possible. Elle sera discutée en premier avec pour objectif une résection Ro. Pour les métastases hépatiques non résécables et en situation oligométastatique les techniques ablatives locales seront proposées : la radiofréquence, la radiothérapie stéréotaxique la curiethérapie HDR. Pour les patients avec des métastases pulmonaires isolées ou oligométastatique au niveau du poumon la radiofréquence et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être proposés si la chirurgie est limitée par les comorbidités le volume de parenchyme pulmonaire à réséquer ou d'autres comorbidités. La stéréotaxie est faisable et efficace comme technique alternative pour les métastases hépatiques et pulmonaires ayant une contre-indication à la chirurgie ou d'autres techniques ablatives. La radiofréquence peut être utilisée en association avec la chirurgie pour éradiquer tous les foyers métastatiques visibles.

Pour les patients ayant des métastases limitées au foie et qui ne peuvent pas utiliser les différentes molécules de chimiothérapie, la radio embolisation avec microsphères d'yttrium-90 peut être utilisée (II, C). La chimio-embolisation est une option avec un faible rationnel scientifique (IV, B)

Si la réponse tumorale n'est pas suffisante pour proposer un traitement local des métastases le patient doit continuer le protocole de chimiothérapie avec la thérapie ciblée adaptée à son profil RAS et BRAF

Dans le cas de progression le patient va recevoir la 2^{ème} ligne de chimiothérapie. La toxicité peut justifier le changement de protocole de chimiothérapie vers une autre ligne mieux tolérée.

- Scénario 2 : métastases diffuses non résécables : traitement intensif intermédiaire

L'objectif est plutôt un traitement palliatif. Chez les patients ayant des symptômes, ou une maladie métastatique agressive par sa biologie ou son volume, le traitement très actif en première ligne avec une forte probabilité d'induire une régression significative des métastases rapidement, semble être la meilleure option.

Dans ce groupe de patients, un doublet de chimiothérapie combiné à une thérapie ciblée est généralement proposé et devrait être considérée comme l'option préférée. Le Bevacizumab est le plus recommandé dans cette situation compte tenu de l'approche de continuum des soins, en tenant compte du fait qu'il n'a été évalué dans les essais thérapeutiques qu'en première et deuxième ligne. De plus il a un meilleur profil en termes de toxicité somatique. Il peut être utilisé avec FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI (I, A).

Le triplet FOLFOXIRI est une option chez des patients fit motivés avec l'objectif de réduction tumorale et aussi chez les patients BRAF mutés (II, B). La monothérapie avec fluoropyrimidine est une option pour les patients qui ne peuvent supporter une chimiothérapie intense (I, B).

Par ailleurs l'activité des anticorps anti- EGFR est démontrée aussi bien dans les dernières lignes que dans les premières lignes [IV, B]. Chez les patients WT RAS une première ligne combinant FOLFOX ou FOLFIRI avec un anticorps anti-EGFR pourrait également être envisagée, en particulier chez les patients dont la maladie métastatique est symptomatique pour obtenir une réponse tumorale précoce et rapide (I, A). Les anti EGFR ne devraient pas être associés avec la capécitabine ou le 5 fluor uracile seul (I, E).

Chez les patients ayant répondu au traitement choisi initialement, une réévaluation des options thérapeutiques doit être faite en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'évaluation des options de traitement devrait être faite dans une équipe multidisciplinaire. Les techniques ablatives devraient être discutées chez les patients oligo-métastatiques puisqu'elle permettent de prolonger la survie sans maladie sans traitement systémique.

Chez les patients sans option de traitement ablatif supplémentaire, une désescalade de la combinaison choisie initialement peut être envisagée. Les patients qui ont répondu au doublet FOLFOX Bevacizumab en induction devraient avoir une maintenance par fluoropyrimidine et Bevacizumab après 16 à 24 semaines d'induction (I, B). Le Bevacizumab ne devrait pas être utilisé seul en maintenance. Pour le FOLFIRI l'induction peut être maintenue tant que la tumeur répond et que le traitement est tolérable (V, B). Pour l'induction par FOLFOXIRI +/- Bevacizumab une maintenance par fluoropyrimidine et Bevacizumab peut être proposée en maintenance comme ce qui a été fait dans l'essai pivotal.

Pour les patients qui ont reçu une monothérapie en induction fluoropyrimidine +/- Bevacizumab elle devrait être maintenue (V,A).

La chimiothérapie d'induction devrait être réintroduite après la maintenance ou l'arrêt dès les signes de progression clinique et/ou radiologique (III, B).

Après progression de la 1ère ligne, la chimiothérapie de 2ème ligne comportera plusieurs scénarios selon les molécules utilisées en 1ère ligne.

Les patients naïfs des anti-angiogéniques devraient être considérés pour l'introduction du Bevacizumab ou Aflibercept en 2ème ligne (I, A). L Aflibercept sera utilisé uniquement en association avec le FOLFIRI pour les patients ayant progressé sous bithérapie avec Oxaliplatine (I,A).

Ceux qui ont reçu le Bevacizumab en 1ère ligne peuvent continuer le Bevacizumab après la progression en changeant la bithérapie (I, A)

- Recevoir l'Aflibercept ou le Ramucirumab en combinaison avec FOLFIRI après progression sous Oxaliplatine
- Anti EGFR en association avec FOLFIRI/ Irinotécan pour les patients RAS WT (BRAF WT). Le bénéfice des anti EGFR est similaire dans les lignes ultérieures par rapport à la 2ème ligne (II, A).



- Les patients qui ont eu une progression majeure après Bevacizumab devraient recevoir l'Aflibercept ou le Ramucirumab en combinaison avec FOLFIRI uniquement (II, B). Pour les patients RAS WT qui n'ont pas reçu les Anti EGFR en 1ere ligne, ils devraient recevoir un anti EGFR en association avec la chimiothérapie directement en 2eme ligne (II, B).

En 3^{ème} ligne on peut proposer les options suivantes

1. Chez les patients RAS wt et BRAF wt un anti EGFR Cetuximab ou Panitumumab s'il n'a pas été déjà utilisé auparavant. Les 2 molécules ont la même efficacité en monothérapie (I, A). L'association Cetuximab Irinotécan est plus efficace que le Cetuximab seul chez les patients réfractaires à l'Irinotécan (II, B). Il n'y a pas de rationnel à changer l'anti EGFR si le patient a progressé sous un anti EGFR. (I, C)
2. Le Regorafenib est recommandé après progression sous Oxaliplatine, Irinotécan et thérapies ciblées (I, B). Sa supériorité au placebo en termes de survie globale a été démontré en phase III avec une toxicité non négligeable chez les patients fragiles.
3. La trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) est recommandé après progression sous Oxaliplatine, Irinotécan et thérapies ciblées (I, B).

- Scénario 3 : métastases jamais résécables : traitement non intensif séquentiel

Pour ces patients, la réduction maximale du volume des métastases n'est pas l'objectif principal.

Sans symptômes présents ou imminents et un risque limité pour une détérioration rapide, l'objectif est la prévention de la progression de la tumeur plutôt et la prolongation de la vie avec un traitement minimal. Une discussion intensive avec les patients sur le rapport bénéfice / risque est importante. Un doublet de chimiothérapie avec Bevacizumab est recommandé [I, B]. Pour les patients RAS WT le doublet avec anti EGFR est une option. Les patients doivent être évalués tous les 2 à 3 mois. Les patients avec réponse objective ou contrôle de la maladie peuvent recevoir une maintenance active avec fluoropyrimidine Bevacizumab comme meilleure option ou une fluoropyrimidine seule s'ils ont reçu un doublet avec Bevacizumab en 1ere ligne. Lors de la progression, les stratégies appropriées associant l'oxaliplatine ou l'Irinotécan (approche séquentielle) avec une thérapie ciblée sont à prendre en considération. La toxicité peut justifier le changement de ligne de chimiothérapie

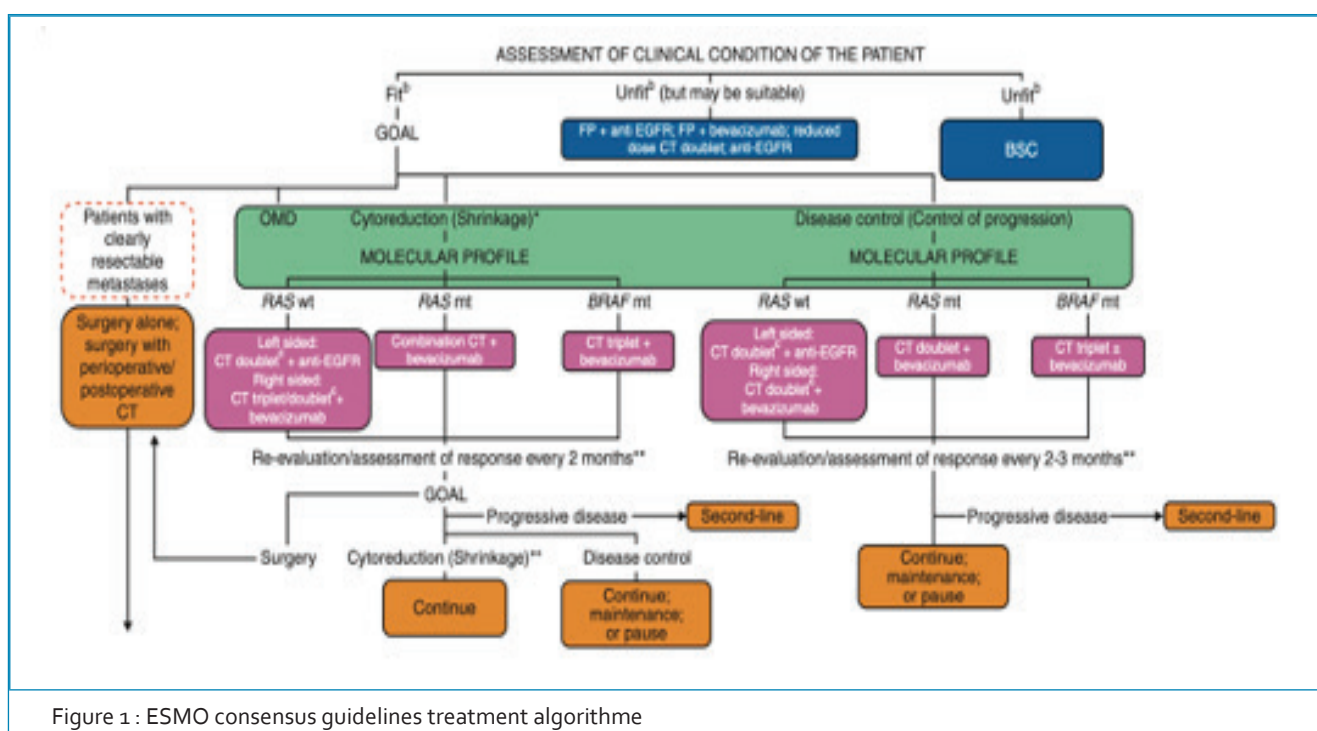


Figure 1 : ESMO consensus guidelines treatment algorithme

c - Carcinose péritonéale sans métastases (5)

Pour les carcinoses péritonéales, une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale et dans des centres expérimentés dans l'usage de cette technique (III, C). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de rencontre au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie doit être décrite dans le but de conclure si l'exérèse en est possible ou non, et si oui, à quel prix. L'emploi d'une chimiothérapie péri opératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (accord d'experts).

Des critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale sont en cours d'évaluation.

Tableau XV : Facteurs pronostiques de survie en maladie métastatique : classification pronostique de Kohné (Kohné 2002) (13)

Risque	Définition	Médiane de Survie
Faible	OMS 0-1, 1 site envahi	14. 7 mois
Intermédiaire ou mois	OMS 0-1, plus d'un site et phosphatases alcalines < 300 U/L 10. 5 OMS > 1, GB < 10.10g /L et 1 seul site envahi	
Haut	OMS 0/1, plus d'un site et phosphatases alcalines > 300 U/L ou OMS > 1 et plus d'un site envahi Ou GB > 10.10g /L	6. 4 mois

D. Résultats thérapeutiques (12)

La survie globale varie en fonction du stade. Pour le stade I, la survie globale à 5 ans est de 90% avec un risque de rechute inférieur à 5%. Les stades II et III constituent un groupe hétérogène de patients où le risque de rechute et la survie à 5 ans sont variables en fonction du T et du N

Tableau XVI : Risque de rechute et survie en fonction du T et du N

Stade	Risque de rechute à 5 ans	Survie à 5 ans
T ₃ N ₀ et T ₁₋₂ N ₁	5 à 10%	80%
T ₄ N ₀ et T ₃ N ₁	10 à 15%	60%
T ₄ N ₁ et T _{3/4} N ₂	15 à 20%	40%

VIII. Surveillance (7)

Malgré un traitement initial adéquat incluant chirurgie avec ou sans chimiothérapie, 30 à 50% vont rechuter et la majorité de ces patients vont décéder de leur rechute. Dans la dernière décennie 4 méta-analyses ont démontré un gain en survie en comparant les patients ayant eu une surveillance intensive comparée à une surveillance simple ou pas de surveillance. Le gain en survie était entre 7 et 13%. En se basant sur ces données, une surveillance intensive devrait être considérée pour les patients traités pour cancer du côlon. Une récente analyse de données individuelles provenant d'essais randomisés sur le traitement adjuvant du cancer du côlon incluant plus de 20 000 patients avait montré que 82% des stades III et 74% des stades II rechutaient dans les 3 premières années suivant la chirurgie. Les recommandations pour la surveillance sont :

- La surveillance intensive doit être pratiquée après traitement pour cancer du côlon pour la détection précoce des rechutes chez les patients à haut risque (II, B)
- Anamnèse, examen clinique et ACE tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années puis tous les 6 à 12 mois pendant la 4^{ème} et la 5^{ème} années (II, B ESMO)
- Colonoscopie doit être faite un an puis tous les 3-5 ans à la recherche des adénomes métachronisme et les cancers [III, B].
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 6-12 mois pendant les 3 premières années chez les patients à haut risque de rechute en tenant compte du stade TNM [II, B].
- Les autres examens de laboratoire et radiologiques n'ont pas démontré de bénéfice dans la surveillance et devraient être réservés pour les patients symptomatiques
- Des programmes de suivi à long terme, de réadaptation et de soins aux survivants doivent être mis en place pour détecter 100% des cancers qui rechutent, les nouveaux cancers, prendre en charge les effets secondaires tardifs et psychosociaux et de mettre en place des programmes de dépistage et de diagnostic précoce III, A

NB : En cas d'élévation significative de L'ACE confirmée sur 3 dosages, il est recommandé de rechercher des signes d'appel et de démarrer immédiatement un bilan de rechute.

Références bibliographiques

- 1- Dr Frédéric-S. Hould, <http://www.fmed.ulaval.ca/med-18654/prive/Cours%2001/Pdf/Anatomie.PDF>, anatomie
- 2- Cancer colorectal, J.F. BOSSET, P. ROUANET Décembre 2005 (mise à jour décembre 2005) Université Médicale Virtuelle Francophone, Polycoié national de cancérologie (148)
- 3- Familial colorectal cancer risk : ESMO Clinical Practice Guidelines, J. Balman~ a1, Annals of Oncology 21 (Supplement 5) : v78–v81, 2010 doi: 10.1093/annonc/mdq169,
- 4- Cancer colorectal : dépistage adapté au risque et rôle du médecin traitant dans la prévention de ce cancer, P. O. Chappuis P. Hutter, Revue Médicale Suisse, Revue Médicale Suisse N° 66 publiée le 17/05/2006
- 5- Thésaurus national des cancers digestifs www.tncd.org.
- 6- Cancer du côlon oncolor Date de révision : 22 octobre 2010
- 7- Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer T. Yoshino et al. Annals of Oncology
- 8- Les cancers colorectaux - FMPMC-PS - Cancérologie - DCEM3, www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.16.html consulté le 19 novembre 2011 (chapitre anapath)
- 9- Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS, T. Yoshino ANNAL OF ONCOLOGY Volume 29 | Issue 1 | 2018
- 10- Cancer du rectum - Wikipédia fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_rectum 20 novembre 2011
- 11- Cancer du côlon // différents_types_de_cancer_du_colon Cancer.du.colon.free.fr/index.php Fla_text de_cancer_du_colon 20 novembre 2011
- 12- Colorectal cancer, Marc B. Nash, Hans T. Chung, Kavita K. Mishra, page 381-393, handbook of evidence based radiation oncology
- 13- Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer : results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002 :13 ;308-17

Cancers du rectum

Z. Alami¹, FZ. Farhane¹, W. Hassani¹, O. Masbah¹, T. Bouhafa¹

S.Afqir², A.Zaimi², H.Chibani², A. Jalil³

(1) Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, FES

(2) Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda

(3) Chirurgien carcinologue, Rabat

I- Introduction

Le cancer du rectum représente le deuxième cancer du tube digestif au Maroc. Ce cancer expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire), mais aussi à des récidives locales très pénibles et généralement non résécables. La décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan préthérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

II- Rappels anatomiques

A- Siège

Partie terminale du tube digestif, le rectum est situé dans l'espace sous péritonéal. C'est un segment fixe, doué de propriétés contractiles. Il fait suite au colon sigmoïde (au niveau de S3), et se termine à l'orifice anal.

Sur le plan clinique et thérapeutique, on divise le rectum dans le sens de la hauteur en trois segments :

- bas rectum : 0 à 5 cm ou mieux < 2 cm du bord supérieur du sphincter
- moyen rectum : 5 à 10 cm ou mieux 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter
- haut rectum : 10 à 15 cm ou mieux plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter

B- Rapports : (Figure 1)

En avant, la partie haute du rectum est péritonisée sur 7 cm environ : c'est le cul-de-sac de Douglas. Par l'intermédiaire de ce repli, le rectum entre en rapport avec la vessie chez l'homme,

l'utérus et les ovaires chez la femme, et les éléments digestifs intrapéritonéaux. Plus bas, se trouvent chez l'homme les vésicules séminales et la prostate qui sont séparées de la face antérieure du rectum par l'aponévrose de Denonvilliers ; chez la femme, la cloison rectovaginale est mince et fragile, expliquant l'envahissement fréquent de la filière génitale en cas de tumeur évoluée et de siège antérieur. En arrière et latéralement, le rectum est entouré par le mésorectum. Entité anatomique et embryologique, il est constitué du tissu cellulograisieux qui entoure les faces latérales et postérieure du rectum sous-péritonéal. Il contient les vaisseaux, les nerfs et les lymphatiques péirectaux. Il est circonscrit par un feuillet : le fascia recti. Il est parfaitement bien individualisé en arrière où il existe un espace de clivage avasculaire entre le mésorectum et l'aponévrose présacrée, jusqu'au plancher des releveurs. Latéralement, ce fascia sépare le mésorectum des parois pelviennes où cheminent les vaisseaux et les plexus nerveux autonomes assurant les fonctions sexuelles et urinaires.

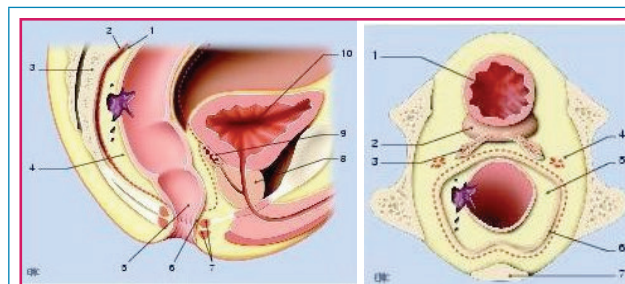


Figure 1 : Rectum et mésorectum chez l'homme.

- A. Vue sagittale.** 1. Fascia recti ; 2. fascia présacré ; 3. sacrum ; 4. mésorectum ; 5. canal anal ; 6. sphincter interne ; 7. sphincter externe ; 8. prostate ; 9. vésicule séminale ; 10. vessie.

- B. Vue transversale.** 1. Vessie ; 2. prostate; 3. vésicule séminale ; 4. bandelettes neurovasculaires ; 5. mésorectum ; 6. fascia recti ; 7. sacrum.

C- Vascularisation

L'artère hémorroïdale supérieure, branche de la mésentérique inférieure, vascularise la moitié supérieure du rectum. Les veines satellites rejoignent la veine du même nom et ont donc un drainage portal. Les artères hémorroïdales moyennes sont issues des artères hypogastriques et rejoignent la partie latérale de l'ampoule rectale. Cette artère est peu volumineuse, inconstante (30 % des cas) et chemine entre la paroi pelvienne et le fascia recti latéral. Les artères hémorroïdales inférieures proviennent de l'artère honteuse interne, également issue de l'artère hypogastrique, et vascularisent le sphincter externe et le canal anal. Les veines hémorroïdales moyennes et inférieures rejoignent latéralement les veines hypogastriques et ont donc un drainage cave. En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires.

D- Drainage lymphatique

Le drainage des deux tiers supérieurs du rectum se fait surtout vers le pédicule hémorroïdal supérieur puis vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage. Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située en dessous de la ligne pectinée, se fait dans trois directions :

- Vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur ;
- Latéralement, dans le système hémorroïdal moyen (rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions présacrés en dessous des iliaques communes) ;
- Vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds.

III- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

Selon le registre du cancer de Rabat, le cancer du rectum est le deuxième cancer digestif en terme de fréquence après celui de l'estomac. L'âge moyen des malades est de 51,9 chez les hommes (âge médian : 54 ans) et 49,0 chez les femmes (âge médian : 52 ans).

L'incidence du cancer du rectum est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme. Elle augmente avec l'âge et est maximale entre 55 et 64 ans chez l'homme (18,4 pour 100000) et entre 65 et 74 ans chez la femme (14,6 pour 100000). Bien que l'incidence soit peu élevée chez les adultes jeunes (2,7 pour 100000 entre 20 et 39 ans), les malades de moins de 40 ans représentent 27% du total des cas. L'adénocarcinome Liberkühnien est le type histologique le plus fréquent. Le cancer du rectum est diagnostiqué au stade de métastases viscérales chez plus d'un cas sur quatre. Il est traité à visée curative chez les deux tiers des cas. L'incidence du cancer du rectum à Rabat, comme dans les autres pays du Maghreb (excepté en Lybie), reste inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux, en Chine ou au Japon. On constate aussi au registre de cancer de Rabat que, chez les deux sexes, l'incidence du cancer du rectum est un peu plus élevée que celle du côlon. Un résultat similaire a été observé chez les femmes à Casablanca où le cancer du rectum vient au premier rang des cancers digestifs.

B- Facteurs de risque et affections prédisposantes

Les facteurs de risque du cancer du rectum sont les mêmes que ceux des cancers du côlon. Parmi les facteurs associés à une augmentation du risque, on trouve la consommation de graisse ou de viande, l'obésité, un apport calorique élevé, la sédentarité et le tabagisme. La consommation de fibres alimentaires, de légumes et d'antioxydants est en revanche associée à une diminution du risque.

La polyposé adénomateuse familiale (PAF) est une affection héréditaire, autosomique dominante, qui se traduit par l'apparition dès l'enfance de centaines d'adénomes colorectaux dont la transformation cancéreuse est inéluctable. Des manifestations

extracoliques sont souvent présentes: adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes, anomalies dentaires, kystes épidermoïdes. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale et les tests génétiques, l'objectif étant de pouvoir proposer une coloproctectomie prophylactique aux sujets atteints avant que n'apparaisse de cancer.

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome de Lynch ou hereditary non polyposis colorectal cancer [HNPCC]) est une autre forme familiale de cancer dont le diagnostic repose sur l'existence de trois critères :

- au moins trois apparentés atteints de cancer colorectal, deux d'entre eux étant apparentés au premier degré ;
- au moins deux générations successives atteintes;
- au moins un des cancers diagnostiqués avant 50 ans.

Le tableau 1 résume les facteurs de risque du cancer colo-rectale et conduite à tenir en terme de prévention de la survenue d'un cancer.

Tableau I - Facteurs associés à un risque de cancer colorectal.

	Risque relatif	Conduite à tenir
Risque très élevé		
Polypose adénomateuse familiale	100	Colectomie prophylactique
Hereditary non polyposis colorectal cancer	100	Coloscopie tous les 2 ans Colectomie totale si cancer
Risque élevé		
Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution	> 10	Coloscopie annuelle Colectomie si dysplasie sévère
Antécédent de cancer colique		Coloscopie tous les 3 ans
Adénome villositaire ou supérieur à 1 cm	3,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
Adénomes multiples	6,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
Cancer colique chez un parent au premier degré	2 à 5	Coloscopie tous les 5 ans
Risque moyen		
Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein	1,7-2,4	Coloscopie tous les 5 ans
Cancer colique chez un apparenté	1,4	Coloscopie tous les 5 ans
Âge > 50 ans	1,2	Coloscopie tous les 5 ans
Adénome colique chez un apparenté au premier degré	1,4	Coloscopie tous les 5 ans

IV- Anatomie pathologique

A- Macroscopie

Les formes ulcéreuses ou ulcéro-infiltrantes représentent 65 % des cas. Elles réalisent un cratère entouré d'un bourrelet grossièrement circulaire dont

le versant externe est recouvert de muqueuse saine. Leur extension est circulaire et sténosante, réalisant un aspect en « virole ». Les formes végétantes pures représentent 25 % des cas. Ce sont des masses exophytiques, sessiles parfois d'aspect villositaire. Les autres formes sont bien plus rares (formes linitiques

et squirreuses, blindant le pelvis, formes colloïdes muqueuses de consistance « mollasse » et mucoïde à la coupe). D'une manière générale ces tumeurs sont bien limitées et l'extension microscopique ne dépasse que très rarement l'extension macroscopique.

B- Microscopie

1- Adénocarcinomes lieberkhuniens

Ils représentent la majorité de ces cancers (95%). Ils sont développés à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. Selon leur degré de mucosécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales, on les classe en bien différenciés, moyennement différenciés, et peu différenciés.

2- Autres formes histologiques

Elles sont très rares. Il s'agit essentiellement des carcinomes épidermoïdes, des mélanomes malins, des tumeurs carcinoïdes, des sarcomes et des lymphomes non hodgkiniens.

3- Technique d'étude en histologie

La pièce fraîche, non ouverte, doit être adressée à l'anatomopathologiste orientée (recoupe proximale et distale, pédicule vasculaire repéré par des fils). La mesure de la marge distale entre le pôle inférieur de la tumeur et la section chirurgicale est effectuée par l'anatomopathologiste sur la pièce non étirée. Le badigeonnage du mésorectum à l'encre de Chine permet ultérieurement la mesure de la clearance latérale. La pièce est ensuite fixée dans un fixateur aldéhydique (formol). La fixation par le liquide de Bouin est à proscrire car elle ne permet pas d'effectuer des études d'analyse moléculaire sur l'ADN tissulaire. L'examen anatomo-pathologique doit préciser l'état de la marge distale et de la marge circonférentielle (clairance) de la résection, ainsi que l'intégrité ou non du mésorectum. Une marge distale < 1 cm ou circonférentielle < 1 mm est considérée comme envahie (résection R1).

4- Étude des ganglions

Après fixation, la pièce est débitée en tranches de sections étagées de 3 à 5 mm d'épaisseur permettant la dissection de tous les ganglions. Plus on examine de ganglions et plus on trouve de ganglions envahis.

Ainsi, le taux de positivité est de 20 % lorsque l'on analyse un à cinq ganglions et il est de 49 % lorsque l'on analyse plus de 20 ganglions. Un nombre minimal de ganglions doit être examiné : huit (conférence de consensus 1994) ou 12 (TNM cinquième édition, 1997, Union internationale contre le cancer [UICC]). Ceci permet de classer correctement la tumeur. Actuellement, un pourcentage important de pièces de résection ne contient pas le nombre de ganglions requis. En sachant que ce nombre dépend du volume du méso réséqué, de la qualité de l'exérèse chirurgicale, d'un éventuel traitement antérieur RT plus chimiothérapie (CT) et du soin du pathologiste.

C- Modalités d'extension

1- Extension locale

Le cancer progresse localement en envahissant les différentes couches de la paroi rectale. Il s'étend plutôt de manière circonférentielle (évoluant vers la sténose) que dans un plan longitudinal. La propagation microscopique au-dessus et au-dessous de la tumeur se fait surtout dans la sous-muqueuse. Cette propagation microscopique distale peut s'observer dans le mésorectum jusqu'à 3 à 4 cm au-delà du pôle inférieur de la tumeur sans extension tumorale intrapariétale. Cette dissémination mésorectale distale est observée dans 10 à 20 % des cas et justifie l'exérèse de la totalité du mésorectum. La propagation latérale vers les parois pelviennes s'observe surtout pour les tumeurs du bas rectum. La mesure de cette extension tumorale latérale est définie par ce que l'on appelle la clearance latérale : c'est la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la section chirurgicale.

2- Extension lymphatique

Elle se fait tout d'abord dans les ganglions péirectaux juxta-tumoraux, puis de proche en proche vers les ganglions intermédiaires, puis ceux situés à l'origine des pédicules vasculaires.

3- Extension hématogène

Près d'un tiers des patients présentent des métastases décelables lors du diagnostic de leur cancer rectal. Les plus fréquentes sont les métastases hépatiques (73% des premières métastases sont isolées

au foie), puis les métastases pulmonaires, les autres localisations étant bien plus tardives et plus rares. En fait, 5% des patients seulement présentent d'autres métastases (osseuses, cérébrales ou surrenaliennes) sans localisation hépatique ou pulmonaire préalable. Ces deux principales cibles illustrent la dualité du drainage rectal : vers le haut par le courant portal en direction du foie, et accessoirement latéralement vers le courant cave en direction du poumon.

V - Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Circonstances de découverte

Les signes révélateurs du cancer du rectum sont variés, trop souvent banalisés, et sont négligés par les patients ou les médecins, retardant le diagnostic. Il peut s'agir de :

- Rectorragies, quelles que soient leurs caractéristiques, trop souvent attribuées à des hémorroïdes fictives. C'est le signe d'alarme majeur imposant un toucher rectal
- Ecoulements anormaux : glaires ou sécrétions mucopurulentes ;
- Faux besoins : poussées impérieuses et répétées, sensation de pesanteur, de corps étranger intrarectal ;
- Manifestations douloureuses : ténésmes et épreintes, colites rectosigmoïdiennes.

L'association de ces signes cliniques réalise le syndrome rectal décrit par Bensaude.

Il peut s'agir de signes moins caractéristiques tels que des troubles du transit (diarrhée ou constipation ou alternance des deux), de douleurs pelviennes ou périnéales, de troubles urinaires. Plus rarement, il s'agit de métastases révélatrices (hépatiques, pulmonaires ou ganglionnaires (sus-claviculaire gauche), ou d'une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie) témoignant d'un cancer déjà évolué.

2- Examen clinique

Le toucher rectal est un élément essentiel pour le diagnostic, l'évaluation du stade tumoral et

l'orientation thérapeutique. Il doit être réalisé en décubitus dorsal et en position genu pectorale, éventuellement sous anesthésie si les douleurs le rendent impossible. Lorsque la lésion est accessible, c'est-à-dire dans plus de la moitié des cas (cancers du bas et du moyen rectum), il permet d'apprécier la taille de la tumeur et caractère plus ou moins circonscrit, siège antérieur, postérieur ou latéral sur le rectum, type bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, la mobilité sur les plans profonds (sacrum en arrière, filière génitale en avant avec un toucher bidigital chez la femme), et la présence éventuelle de nodules de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas.

Les données du toucher rectal sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien et du caractère fixé ou non de la lésion.

3- Examen paraclinique pour le diagnostic positif :

La Rectoscopie : permet de visualiser la lésion souvent ulcérobourgeonnante, dure et saignant au contact, et d'en réaliser des biopsies. Elle est indispensable à l'exploration des lésions du tiers supérieur du rectum inaccessibles au toucher rectal. Elle peut être utile à la description du pôle supérieur de certaines tumeurs du bas et moyen rectum.

B- Diagnostics différentiels

Ce qu'il faut éviter avant tout, c'est méconnaître un cancer du rectum et attribuer à des hémorroïdes des hémorragies révélatrices, et omettre de pratiquer un toucher rectal et une rectoscopie. En cas de tumeur bourgeonnante ou ulcérovégétante, le diagnostic de cancer est pratiquement certain mais doit toujours être confirmé par une biopsie.

Chez l'homme, en cas de tumeur rectale de siège antérieur, fixée, il peut s'agir d'un cancer prostatique envahissant le rectum, mais la biopsie redressera le diagnostic. Dans un contexte de carcinose péritonéale, un nodule de cul-de-sac de Douglas peut envahir le rectum et apparaître sous la forme d'une tumeur rectale ulcérovégétante antérieure.

Chez la femme, un cancer du col ou du vagin envahissant la cloison rectovaginale peut se révéler par des rectorragies, mais le diagnostic est redressé par le toucher bidigital et les biopsies. Également chez la femme, l'endométriose rectale siège en général au niveau de la portion haute du rectum et est inaccessible au toucher rectal. Elle peut être évoquée lorsque les hémorragies révélatrices coïncident avec la date des règles.

En fait, les problèmes diagnostiques se posent essentiellement en cas de sténose rectale et le cancer purement infiltrant doit être différencié des sténoses inflammatoires rectales : radiques (après traitement d'un cancer gynécologique), ischémique, amibiase, maladie de Nicolas-Favre. Les biopsies permettant le diagnostic sont difficiles, souvent trop superficielles, et il ne faut pas hésiter à les répéter, voire à les effectuer sous anesthésie générale.

Enfin, en cas d'ulcération isolée, on peut évoquer un ulcère solitaire du rectum ou certaines rectites spécifiques (tuberculose, maladie de Crohn, syphilis).

VI- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du cancer

1- Examen clinique complet

Il recherche une éventuelle dissémination métastatique : palpation du foie, de la région ombilicale à la recherche d'un nodule de carcinose, recherche d'une ascite, palpation des aires ganglionnaires (inguinales et sus-claviculaires).

Un interrogatoire soigneux précise les antécédents familiaux de cancers lorsque ceux-ci existent ; un arbre généalogique doit être fait, devant conduire à une enquête épidémiologique.

Le toucher rectal, qui a permis le diagnostic de cancer, permet d'apprécier l'extirpabilité ou non de la tumeur (tumeur fixée), permet de prévoir le type de chirurgie envisagée (conservation ou non du sphincter). Il apprécie d'autre part la fonction anosphinctérienne compatible avec une anastomose colorectale basse ou coloanale. Chez la femme, on

complète l'examen clinique par la palpation des seins et un examen gynécologique avec des frottis.

La recherche de lésions associées sus-jacentes est faite par la coloscopie, qui permet le diagnostic des cancers synchrones, des adénomes (ablation à l'anse possible), et des diverticules associés. Elle est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.

2- Bilan d'extension locorégional :

La rectoscopie au tube rigide, qui permet la réalisation de biopsies multiples, est réalisée sans anesthésie en position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide. Elle apprécie comme la coloscopie l'extension circonférentielle, la taille et l'aspect de la lésion, et mesure avec précision la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale.

La coloscopie sous anesthésie générale est dans l'immense majorité des cas le 1^{er} examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Elle devra être complétée, éventuellement pendant le même temps anesthésique, par une rectoscopie rigide permettant d'éviter les erreurs dans la mesure de la distance du pôle inférieur de la tumeur à la marge anale. La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques sus-jacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique.

L'Echographie endorectale (EER) permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs limitées à la paroi rectale. Elle utilise une classification uTN dérivée du TNM (uT1 : muqueuse et sous muqueuse ; uT2 : musculaire ; uT3 : graisse périrectale ; uT4 : organe de voisinage). Sa précision diagnostique est évaluée à 87,5 % pour l'extension pariétale. Les sondes de hautes fréquences (15, 20, voire 30 Mhz), peu utilisées, permettent de distinguer les tumeurs intra-muqueuses (m) des cancers envahissant la sous-muqueuse (sm), et parmi celles-ci d'établir une subdivision en 3 degrés (sm1, 2, 3) selon la profondeur de l'atteinte. Pour les tumeurs de stade précoce (T1/2), mobiles au toucher rectal, l'EER est plus efficace que les autres examens dans la différenciation T1 vs T2 (atteinte de

la musculature). L'IRM n'apporte pas d'informations complémentaires.

L'IRM pelvienne est réalisée dans pratiquement tous les cas notamment pour les tumeurs localement évoluées et les tumeurs basses. Elle conditionne le choix du traitement néoadjuvant. Elle est réalisée en séquence T2 et T1 en saturation de graisse, injection de gadolinium, coupes dans les 3 plans de l'espace et notamment coupes axiales perpendiculaires à l'axe du rectum et de la tumeur, séquence de diffusion axiale centrée sur la tumeur (calcul du coefficient apparent de diffusion). C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4.

Le compte rendu de l'IRM doit comporter au moins les éléments suivants :

- La localisation de la tumeur par rapport à la marge anale, au bord supérieur du sphincter externe et à la ligne de réflexion péritonéale. La distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal. La dimension de la tumeur et sa position dans le pelvis par rapport aux pièces sacrées et aux organes de voisinage.
- Le staging T et N
- Pour les tumeurs T3, la classification mrT3a/b/c/d :
- T3a-b : graisse infiltrée sur 5 mm ou moins
- T3c-d : localement avancée infiltrant la graisse sur plus de 5 mm ou avec extension au contact du fascia recti.
- Envahissement éventuel du fascia recti (défini par une marge ≤ 1 mm) : distance la plus courte entre tumeur ou adénopathie d'une part et fascia recti
- Distance entre tumeur ou adénomégalie et muscles striés pelviens, notamment pour les tumeurs basses pour lesquelles une résection intersphinctérienne est envisageable.

Sa fiabilité est en revanche imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens.

Après traitement néo-adjuvant, elle pourrait permettre d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation encore imparfaite avec la réponse histologique. L'examen avec séquence de diffusion est en faveur d'une poursuite évolutive s'il montre la persistance d'une restriction de diffusion. La disparition d'une adénopathie ayant fait classer initialement N1 la tumeur est en faveur d'une tumeur en réalité No. L'examen clinique par toucher rectal et rectoscopie est l'examen le plus précis pour identifier une réponse clinique complète. L'IRM avec séquence de diffusion permet de renforcer ce diagnostic de réponse clinique complète.

En pratique aucun examen d'imagerie n'est fiable pour détecter les adénopathies périrectales métastatiques, avec une concordance radio-histologique d'au mieux 60%.

3- Bilan d'extension à distance :

Le bilan d'extension à distance comporte la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires par le scanner thoraco-abdominal. En cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion vue au scanner, une IRM (foie) et/ou un TEP Scan au FDG-glucose (toutes localisations) peuvent être nécessaires pour écarter cette hypothèse.

B- Bilan de l'hôte

Bilan général appréciant l'âge physiologique et dépistant des tares viscérales éventuelles permettant de juger de l'opérabilité du patient.

Dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), seul marqueur tumoral intéressant en cas de cancer du rectum. Il sert surtout d'élément de référence pour la surveillance ultérieure.

Bilan biologique complet et évaluation cardiologique si indication d'une chimiothérapie.

Electrocardiogramme et consultation de cardiologie en cas d'indication d'une chimiothérapie à base de 5 FU.

Consultation de neurologie avant utilisation d'oxaliplatine en cas de neuropathie périphérique connue

VII - Classification

A - Classification anatomopathologique :

Les classifications de Dukes et d'Astler-Coller, sources de confusion, doivent être abandonnées. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC. Quel que soit le stade le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est grand. Une nouvelle classification a été récemment adoptée par l'AJCC et l'UICC (TNM 8ème édition : www.uicc.org/tnm), applicable depuis 2007. En cas de traitement préopératoire, le stade TNM sur la pièce opératoire sera exprimé en ypTNM.

- Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse
- T1 : sous-muqueuse
- T2 : musculuse
- T3 : sous-séreuse
- T4a : pénétration du péritoine viscéral
- T4b : envahissement d'un organe de voisinage.
- No : pas de métastase ganglionnaire
- N1a : 1 ganglion envahi
- N1b : 2-3 ganglions envahis
- N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou périrectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques
- N2a : 4-6 ganglions envahis
- N2b : > 7 ganglions envahis.
- Mo : pas de métastase
- M1a : métastases à distance confinées à un organe
- M1b Métastases dans plus d'un organe
- M1c Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Classification par stade

- Stade 0 : pTis No Mo
- Stade I : pT1-2 No Mo

- Stade IIA : pT3 No Mo
- Stade IIB : pT4a No Mo
- Stade IIC : pT4b No Mo
- Stade IIIA : pT1-T2 N1/N1c Mo et pT1 N2a Mo
- Stade IIIB : pT3-T4a N1N1cMo, pT2 T3N2aMo, pT1T2N2bMo
- Stade IIIC : p T4a N2a Mo; p T3,T4a N2b Mo; pT4b N1-N2Mo
- Stade IVA : tout T, Tout N, M1a
- Stade IVB : tout T, tout N, M1b

B - Réponse histologique :

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de Dworak Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et chimiosensibilité de la tumeur. Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice. Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic, bien que ce paramètre à forte valeur pronostique ne puisse être actuellement considéré comme un critère de substitution.

VIII - Traitement

Le traitement des cancers du rectum repose sur la chirurgie. Des traitements adjuvants (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) peuvent être proposés en cas de tumeur localement évoluée et sont nécessaires en préopératoire en cas de tumeur

fixée. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique. Actuellement, le traitement du cancer du rectum ne se conçoit que dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire (chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes et anatomopathologistes).

A- Moyens

1- Chirurgie

a- Objectifs de la chirurgie

- Exérèse carcinologique : Le seul traitement curatif. (Taux de récurrence : 5%).
- Conservation sphinctérienne : Le taux de conservation est passé de 15% à 90%.
- Préservation nerveuse.
- Diminution des séquelles fonctionnelles et amélioration de la qualité de vie.

b- Bilan préthérapeutique

- TR: passif et actif pour apprécier le degré d'extension loco-régionale ; la situation de la tumeur par rapport au bord supérieur du sphincter et la qualité de l'appareil sphinctérien.
- La Coloscopie permet de rechercher des lésions synchrones ou des polypes.
- EER: apprécie le staging tumoral
- IRM : haute résolution est indispensable pour la prise en charge chirurgicale ; surtout pour les cancers stade II et III . Elle permet d'apprécier la marge circonférentielle , le degré d'infiltration du mesorectum. La marge circonférentielle correspond à la plus petite distance entre la tumeur et le fascia recti . La Corrélation IRM/ anapath est de 94% (fig 1) Brown 2003) . L'IRM permet également de planifier le traitement pré-opératoire et d'apprécier l'envahissement des sphincters et de guider le plan de dissection chirurgicale : résection inter-sphinctérienne ou AAP(fig 2)

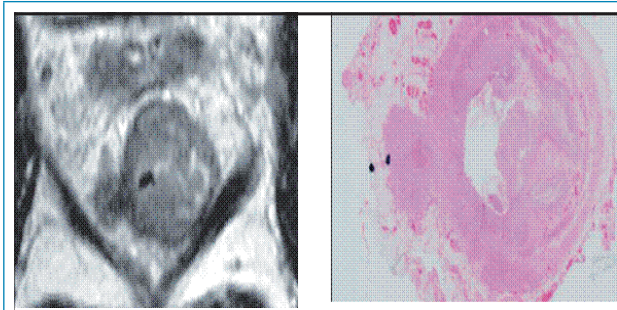


Fig 1 : Corrélation IRM - ANA PATH

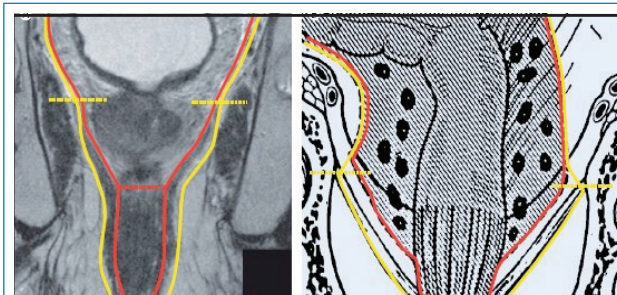


Fig 2 : Etude des sphincters et plan chirurgical conservateur (rouge) et amputation (jaune)

c- Principes de la chirurgie des cancers du rectum c1- Le curage ganglionnaire

L'artère mésentérique inférieure doit être ligaturée après le départ de l'ACSG. Le curage doit être complet et ramener 12 ganglions.

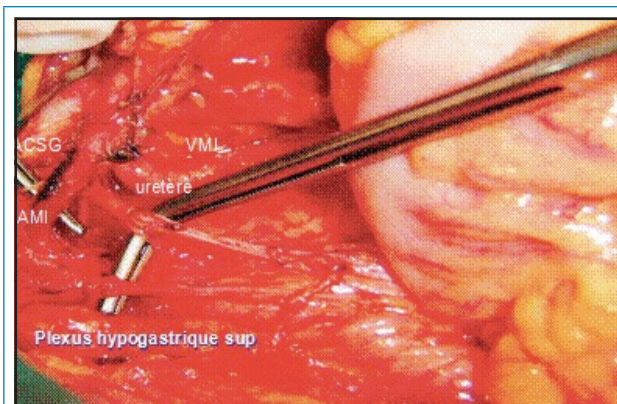


Fig 3 : curage mésentérique inférieur

La technique du ganglion sentinelle permet de focaliser l'examen anatomo-pathologique en recherchant des micrométastases. Dans la série de Saha ; la technique du GS a permis un restaging chez 18 p cent des patients. Tableau 2 faisabilité du GS

Tableau 2 : faisabilité du GS

GANGLION SENTINELLE				
	N	Produit	Identification	Faux négatifs
WATERS AM Surg 2000	22	Bleu Isosulfan	90%	0
WOOD AM Surg 2000	50		94%	6%
SAHA Ann Surg oncol 2000	86	Lymphazurin	98%	0%
MERRIE Ann Colon Rect 2001		Bleu Patent TC 99	88%	5%

c2- Exérèse totale du mésorectum (TME)

La description par Heald des techniques de TME et sa pratique a permis d'améliorer grandement les résultats de la chirurgie du cancer du rectum (taux de récurrence : 4%) (1) et la conservation de l'innervation pelvienne.

Le mésorectum est constitué par la graisse et le tissu cellulo-lymphatique périmrectale. Développé surtout en arrière et latéralement ; il est enveloppé par le Fascia recti. Il est séparé du feuillet pariétal du fascia pelvien par un espace avasculaire ou doit être menée la dissection pour faire une exérèse totale du mésorectum en respectant l'intégrité du fascia recti. fig 2.

Dans 10 à 20% des cas ; existent des ilots tumoraux dans le mésorectum. Ils peuvent siéger jusqu'à 4cm en aval du pôle inférieur de la tumeur. Il faut préconiser une marge de sécurité distale de 5 cm dans le mésorectum.

L'exérèse totale du mésorectum est un standard chirurgical. L'exérèse circonférentielle doit être totale et respecter l'intégrité du Fascia Recti. L'exérèse distale doit être à 5cm pour les Cancers du 1/3 supérieur et doit emporter tout le mésorectum pour les cancers du 1/3 inférieur et moyen avec anastomose colo anale.

La qualité de l'exérèse du mésorectum constitue un facteur pronostique important.

c3- La clearance chirurgicale latérale

Elle correspond à la plus petite distance (en mm) entre la tumeur et le fascia recti. Il faut une clearance latérale saine supérieure à 1mm. Sinon le taux de récurrence est très important. (Tableau 3). L'IRM permet de prédire la possibilité d'avoir une clearance saine et dans le cas contraire l'importance d'une RCC pré-opératoire.

Tableau 3 : Limite de résection latérale

	Récidive	Métastase	sv 5 ans
Envahie	12%	41%	25%
> 1mm	4%	20%	69%

c4- Marge de sécurité distale

Le Standard est de préserver une marge distale de 2cm. la série de Shirouzu concernant 610 pièces (Cancer 1995) a montré un envahissement distal dans 10% des cas et il dépasse exceptionnellement 1 cm

Selon le Royal college of surgeons of England et la HAS: une marge distale de 1 cm est suffisante

La RIS permet actuellement d'obtenir une marge satisfaisante même pour les tumeurs très basses

c5- Préservation de l'innervation pelvienne autonome

La Chirurgie « conventionnelle » était associée à un taux important de séquelles sexuelles et urinaires considérée à tort comme le corollaire d'une chirurgie large. Grâce à la pratique de la dissection selon Heald, le taux de ces complications a diminué de façon très importante.

Les nerfs sympathiques pré aortiques peuvent être lésés lors de la dissection de l'AMI à son origine et lors du curage mésentérique inférieur. Le Plexus hypogastrique supérieur risque d'être lésé lors de la section péritonéale et l'amorce de la dissection du mésorectum. La mobilisation de ce dernier risque de léser les nerfs hypogastriques. Les nerfs érecteurs peuvent être blessés lors de la dissection antérieure. fig 4 et 5

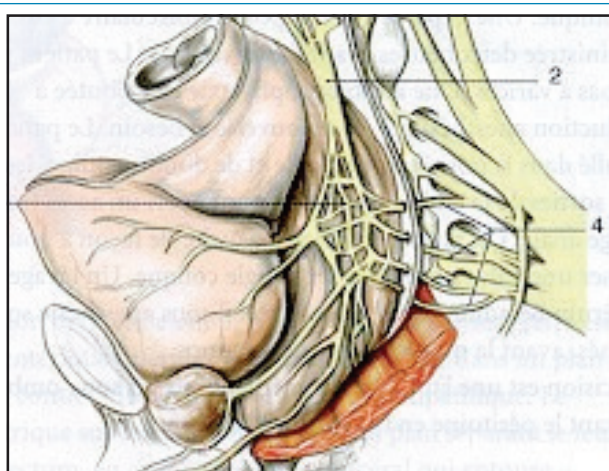


Fig 4 : Système nerveux autonome

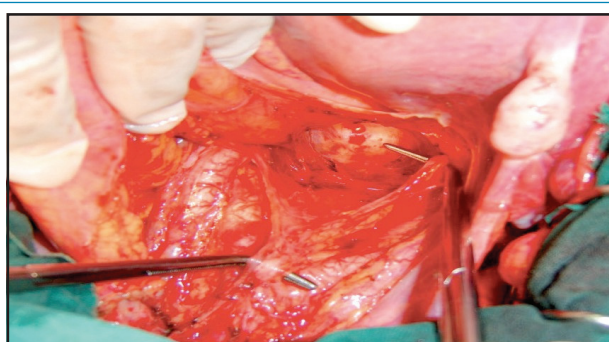


Fig 5 : Préservation nerveuse

Résultats de la préservation nerveuse

		Complexe	Unilat	Partielle
Erection	Hojo	80%	53%	22%
	Masiu	90%	67%	26%
	Morita	100%		
Ejaculation	Hojo	60%	47%	5%
	Masiu	82%		0%

d- Modalités techniques

d1- Les cancers du haut rectum

Situés entre 10 et 15 cm de la marge anale ; ils posent peu de problèmes techniques : ils sont traités par résection antérieure avec anastomose colorectale. La section du mésorectum doit se situer à 5 cm du pôle inférieur de la tumeur et doit être perpendiculaire à l'axe du rectum pour éviter l'effet cône.

d2- Les cancers du moyen rectum

Doivent bénéficier d'une exérèse totale du mésorectum avec anastomose colo-anale ou colo sus anale. L'adjonction d'un réservoir colique est indiquée chaque fois que le moignon rectal est inférieur à 2 cm.

d3- Les cancers du bas rectum

Les cancers du bas rectum sont situés entre 0 à 5 cm / marge anale ou à moins de 2 cm / Bord supérieur du sphincter. Cette localisation a été traitée il y a quelques années par AAP. Actuellement la plupart des cas peuvent bénéficier d'une chirurgie conservatrice

e- Critères de conservation sphinctérienne

Marge distale saine : Cette condition pose peu de problèmes car la Résection Inter Sphinctérienne (RIS) permet d'obtenir une marge distale saine même pour les localisations distales. Quand la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du sphincter est entre 1 et 2 cm on peut pratiquer une anastomose coloanale et quand cette distance est inférieure à 1 cm ou quand la tumeur est juxta ou intracanalaires il faut opter pour une RIS.

Marge circonférentielle saine : est un facteur décisionnel de la conservation sphinctérienne.

Le Sphincter externe ne doit pas être envahi (IRM). L'envahissement du sphincter anal interne n'est pas une contre indication à la conservation mais doit orienter l'acte chirurgical vers une RIS.

- L'absence d'incontinence

f- Résection inter-sphinctérienne (RIS)

La RIS est proposée comme une alternative à l'amputation abdomino-périnéale (AAP) pour les cancers du bas rectum. L'exérèse d'une partie ou de la totalité du sphincter interne permet d'obtenir une marge distale saine et de préserver le sphincter externe et la fonction naturelle de la défécation. Elle est indiquée pour les tumeurs situées à moins de 1 à 2 cm du bord sup du sphincter et les tumeurs endo-anales ou envahissant le sphincter interne. Elle peut être indiquée quelque soit la distance entre la tumeur et la marge anale à condition que le sphincter externe soit de bonne tonicité et ne soit pas envahi. Fig 6 et 7

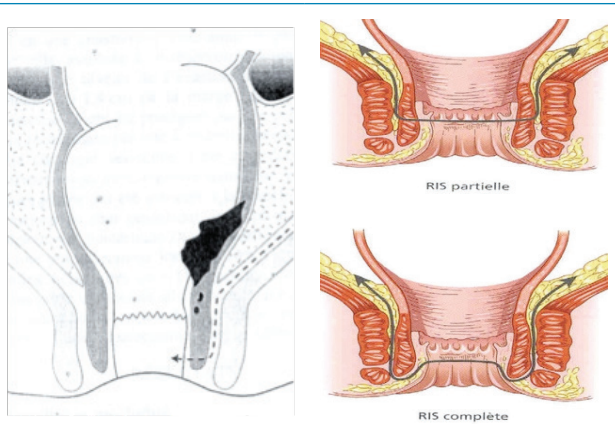


Fig 6 : Résection inter sphinctérienne

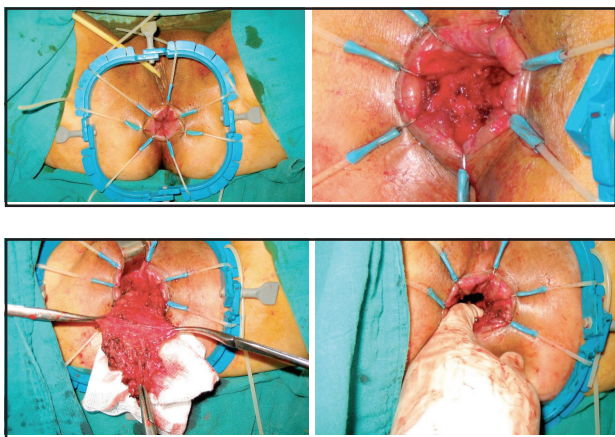


Fig 7 : temps périnéal d'une RIS

g- Résultats carcinologiques de la RIS

Les résultats carcinologiques de la RIS sont meilleurs par rapport à ceux obtenus par l'AAP. Le taux de récurrence est d'environ 5% (tableau 5)

Tableau 5 : résultats carcinologiques

		N	hauteur	récidive%
Saito	2004	35	2-5	3
Rullier	2005	92	2-5	2
Schiessel	2005	117	1-5	5
Metaanalyse	2009	612		9 (sans)

Les résultats fonctionnels (continence) sont bons dans 53% des cas après RIS et dans 81% après anastomose colo anale

h- Reconstruction rectale avec réservoirs coliques La confection d'un réservoir colique peut se faire selon différents procédés :

- Réservoir colique en J (fig 7)

La taille du réservoir (5 ou 10 cm) n'influence pas le résultat fonctionnel.

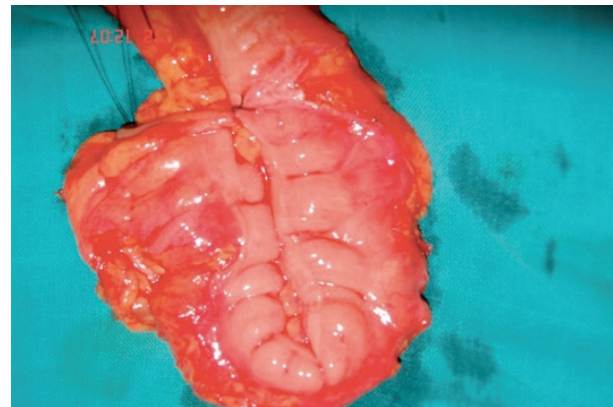


Fig 7 : Réservoir J

- La coloplastie transverse

C'est une technique simple qui permet d'abaisser le colon sans difficultés même en cas de méso épais. Sa morbidité est faible (1/35 Rullier). Ses résultats fonctionnels sont équivalents au Jujenum.

- Anastomose latéro-terminale

Crée une anse borgne de 4cm et un micro-réservoir. Elle diminue la dyschésie mais augmente la fréquence des selles.



Fig 8 : anastomose colo anale latéro terminale

I - Les exérèses élargies :

Pour avoir des marges latérales saines, l'exérèse doit être élargie aux organes de voisinage quand ils sont envahis ou quand il y a un doute sur la possibilité de leur envahissement. Il faut éviter de disséquer dans les zones d'adhérences, car dans 50 % des cas elles sont néoplasiques. La résection doit être macroscopiquement saine et au moindre doute, il faut demander un examen extemporané au niveau de la tranche de section. (Fig 9)



Fig 9: exentération pelvienne postérieure pour adénocarcinome rectal envahissant l'utérus

J- Stratégies thérapeutiques avec préservation du rectum

Ces stratégies sont en cours d'évaluation et sont basées sur le fait que la chimioradiothérapie pré-opératoire permet une réponse histologique complète dans 15 à 25 % des cas, ce qui soulève la possibilité d'une abstention chirurgicale chez les bons répondeurs. Deux stratégies de préservation sont proposées :

J-1 - la surveillance (watch and wait)

Cette stratégie a été développée par l'équipe d'Habr-Gama (360 patients). Les patients avec réponse complète ont été surveillés tous les 6 mois. 51 % des patients ont eu une préservation du rectum. Les patients en récurrence locale (27 %) ont été, tous traités par exérèse chirurgicale. La survie sans récurrence à 3 ans est de 70 %. Ces résultats n'ont pas été reproductibles en termes de récurrence locale (5 à 83 %) et de possibilités de résection curatrice. (75 %).

Cette stratégie soulève également le problème des techniques d'évaluation de la réponse à la RCC

pré opératoire, car les performances de l'imagerie actuelle sont insuffisantes pour diagnostiquer les réponses histologiques complètes. L'évaluation clinique et radiologique conduit à plus de 30 % de faux positifs et autant de faux négatifs.

J2 - Chirurgie conservatrice d'organe

Cette stratégie consiste en une résection locale, transanale de la tumeur chez les bons répondeurs. Son intérêt majeur est d'évaluer exactement la réponse histologique. L'étude française de phase III, GRECCAR 2 compare la tumorectomie à l'exérèse rectale pour les cancers du bas rectum T2- T3, No-N+ ayant bien répondu à la RCC. Les résultats préliminaires sont encourageants. Mais il faut attendre les résultats à long terme, avant d'intégrer cette stratégie dans l'arsenal thérapeutique des cancers du rectum.

J-3 -Chirurgie laparoscopique

L'approche laparoscopique a été validée dans le traitement chirurgical des cancers colorectaux. (fig 10)



Fig 10 : Exérèse laparoscopique d'un cancer du rectum

K- Place de l'amputation abdomino-périnéale

Les indications actuelles de l'AAP sont très restreintes et sont représentées par l'infiltration du sphincter anal externe, la fixité de la tumeur et l'incontinence anale ancienne (> 6 mois) Dans ces cas et pour éviter la colostomie iliaque gauche ; on peut utiliser la colostomie périnéale continente (CPC) fig 8



Fig 11 : Colostomie périnéale continente

2- Radiothérapie

a. But

- Améliorer le contrôle local et la survie
- Augmenter les chances d'une préservation sphinctérienne
- Stériliser les lésions résiduelles microscopiques après chirurgie

b. Pourquoi la radiothérapie ?

- Chirurgie conventionnelle seule : 20 - 50% de rechutes locales.
- Chirurgie + TME : 10% de rechutes locales
- RT + Chirurgie + TME : 5% de rechutes à 5 ans

c. Techniques d'irradiation :

c.1 Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Outre l'examen clinique avec toucher rectal, une scanographie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et une IRM pelvienne sont indispensables pour apprécier l'extension locorégionale au niveau du mésorectum et du canal anal, les extensions ganglionnaires pelviennes et les métastases.

L'IRM diagnostique peut être recalée avec la scanographie de repérage sous réserve de la réalisation de coupes axiales strictes.

c.2. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

La scanographie de repérage est réalisée en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine (ou au-dessus de la tête en fonction des systèmes de contention). Un repositionnement des genoux et des pieds est nécessaire.

La position en décubitus dorsal s'impose dans la mesure où elle est plus reproductible et simplifie la fusion avec les images diagnostiques. Une réplétion reproductible de la vessie et si possible un rectum vide sont conseillés.

Le champ d'acquisition se situe entre l'interligne vertébrale L2-L3 et 2 cm sous les petits trochanters.

Les coupes scanographiques sont jointives de 1 à 5 mm d'épaisseur.

c.3. Volumes d'intérêt

Volume tumoral macroscopique.

Le volume tumoral macroscopique (GTV-T) comprend la tumeur du rectum (et ses éventuelles extensions anales et dans le mésorectum).

Le volume tumoral macroscopique ganglionnaire (GTV-N) comprend les ganglions macroscopiquement envahis dans le mésorectum ou le pelvis, visualisés sur la scanographie et l'IRM pelvienne.

Volume cible anatomoclinique tumoral et ganglionnaire.

Volume cible anatomoclinique tumoral : comprend le volume tumoral macroscopique en prenant la circonférence du rectum à hauteur de la tumeur, avec une marge de 2 cm dans l'axe craniocaudal pouvant inclure tout ou partie du canal anal en cas de tumeur située à moins de 1 cm de la jonction anorectale, et a fortiori en cas d'atteinte du canal anal. Il est inclus dans le volume cible anatomoclinique ganglionnaire pour le premier temps d'irradiation, puis retenu seul avec une marge réduite à 1 cm dans l'axe craniocaudal pour le complément de dose délivré au-dessus de 45 Gy.

Volume cible anatomoclinique ganglionnaire (CTV-N) : Il peut être divisé en plusieurs volumes (Tableau 1).

Tableau1 : volume cible anatomoclinique ganglionnaire [1].:

	Limites du volume et indications
CTV N péri-rectal (mésorectum)	En avant : chez l'homme par le bulbe pénien, la prostate et les vésicules séminales et chez la femme par la paroi postérieure du vagin et l'utérus. En arrière, le mésorectum est limité par l'espace présacré.
CTV N présacré	S'étend de la bifurcation iliaque interne/externe jusqu'à la partie caudale du mésorectum en regard de la dernière pièce coccygienne. Il est limité en arrière par le sacrum, latéralement par les articulations sacro-iliaques, et en avant par une marge de 10 mm au-delà de tout ganglion ou vaisseau présacré. Pour les tumeurs d'extension postérieure dans le mésorectum, le volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré peut inclure les trous sacrés qui sont des voies d'extension périnerveuse.
CTV N iliaque interne	Il suit les vaisseaux iliaques internes, de la bifurcation des vaisseaux iliaques primitifs en iliaques internes et externes jusqu'au niveau du plan des muscles releveurs de l'anus. Une marge de 7 mm autour des vaisseaux iliaques internes est recommandée, en excluant les structures osseuses ou musculaires. Peut être limité à la bifurcation de la mésentérique inférieure en artère sigmoïdienne et artère rectale supérieure (bord supérieur du mésorectum) en cas de tumeur de stade T3 No. Le volume ilio-obturateur doit être inclus en cas de tumeur de stade T4 avec envahissement antérieur (prostate ou paroi postérieure du vagin).
CTV N iliaque externe	Inclus si adénopathie ilio-obturatrice, inguinale ou iliaque externe ou d'envahissement massif du canal anal avec atteinte du sphincter externe.
CTV N inguinal	Inclus si envahissement massif du canal anal avec atteinte du sphincter externe. De même les fosses ischio-rectales sont à considérer dans ce cas.
CTV N iliaque primitif	Inclus si adénopathie iliaque primitive.
NB : Lorsque l'irradiation délivre une dose supérieure à 45 Gy, le volume cible au-delà de cette dose est réduit au volume tumoral macroscopique ganglionnaire augmenté de 10 mm.	

Volume cible prévisionnel (PTV)

Selon les référentiels et la technique d'irradiation utilisée, le volume cible prévisionnel est obtenu en ajoutant une marge de 10 mm au volume cible anatomoclinique, possiblement étendue à 15 mm en antérieur. Elle peut être réduite à 5–7 mm lorsque le positionnement est vérifié quotidiennement par imagerie tridimensionnelle.

En cas d'irradiation hypofractionnée (schéma 25 Gy en cinq fractions) le CTV correspond au volume cible prophylactique ganglionnaire et muqueux sans boost.

Organes à risque

- Canal anal
- Vessie
- Utérus, ovaires
- Cavité péritonéale
- Têtes fémorales
- Os et moelle hématopoïétiques
- Périnée

c.4 Dose totale et fractionnement :

À ce jour, il n'existe pas de consensus international sur la dose optimale de radiothérapie. La dose totale est délivrée selon un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction) afin de minimiser les effets tardifs sur les organes à risque (rectite, incontinence, sténose anastomotique). La dose délivrée est de 45 à 50 Gy en 25 fractions ou 50,4 Gy en 28 fractions. En cas de dose supérieure à 45 Gy, le complément de dose est délivré dans un volume réduit correspondant à la tumeur et aux adénopathies [2].

La chimiothérapie associée consiste soit en du 5-fluoro-uracile en perfusion continue à la dose de 250 mg/m²/j du lundi au vendredi pendant les cinq semaines de la radiothérapie, ou en sa forme orale, la capécitabine, à la dose de 1600 ou 1650 mg/m²/j en deux prises par jour les jours de la radiothérapie [3].

En l'absence de chirurgie, une irradiation exclusive, avec ou sans chimiothérapie, peut être indiquée, avec un complément de dose au niveau de la tumeur pour atteindre une dose équivalente de 55 à 65 Gy en radiothérapie externe. Elle est souvent délivrée en deux parties, avec évaluation de la réponse avant le complément de dose qui peut être délivré par voie externe, endocavitaire ou interstitielle (pour les tumeurs de la jonction anorectale).

En cas d'irradiation hypofractionnée, la dose totale est de 25 Gy délivrée en cinq fractions de 5 Gy sur cinq jours ouvrables consécutifs [4].

c.5 Techniques d'irradiation

La technique doit être au minimum conformationnelle et conduite par photons d'énergie au moins égale à 6 MV. La RCMI est à privilégier dans la mesure où elle diminue la toxicité aiguë intestinale et urinaire [1,5,6]. Par ailleurs, seule la RCMI permet de réaliser simultanément un surdosage de la tumeur selon une technique de boost intégré (45 Gy en fractions de 1,8 Gy dans le volume pelvien/ 50 Gy en fractions de 2 Gy dans le volume tumoral) [7].

L'efficacité de la RCMI comparativement à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans le cancer du rectum a pu être évaluée dans des études de phase I/II [8,9]. Les résultats sont tous en faveur d'un contrôle de la maladie au moins similaire entre les deux techniques. Par ailleurs plusieurs études rétrospectives comparatives et une méta-

analyse ont montré une diminution de la toxicité aiguë avec la RCMI [5].

c.5.1 Description de la technique d'irradiation avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de mieux cibler le volume à traiter tout en épargnant davantage les tissus sains. La toxicité aiguë, notamment digestive et urinaire, est diminuée en comparaison avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. La RCMI peut être délivrée par faisceaux fixes, tomothérapie hélicoïdale ou arc-thérapie. La planification sera réalisée selon les recommandations du rapport de de l'ICRU 83.

c.5.2 Description de la technique de radiothérapie conformationnelle :

Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (à l'aide de la beam eye view [BEV]) avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames, en prenant compte la pénombre du faisceau adaptée à son énergie.

Une image numérique de chaque champ simulé peut être obtenue (digitally reconstructed radiograph [DRR]).

La définition des faisceaux est la suivante. Trois ou quatre faisceaux : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient, privilégiant en général le faisceau postérieur.

Pour le complément au-delà de 45 Gy, la même balistique réduite au volume sera utilisée.

c.6. Objectifs et contraintes de dose :

L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG)
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans



différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).

Objectifs de dose dans le volume cible prévisionnel

- Selon les recommandations de l'ICRU 83, la planification et le rapport de la distribution de dose sont basés sur la D_{98%}, la D_{50%}, la D_{2%} et toute autre dose dans un volume qui a une signification pour un plan donné (D_{x%} : dose dans x % du volume).
- Seule la D_{50%} doit correspondre à la dose prescrite. Ainsi on peut utiliser les contraintes habituelles de l'irradiation conformationnelle (D_{98%}= 95% de la dose prescrite, D_{2%}=107% de la dose prescrite) ou autoriser une plus grande hétérogénéité de la distribution de dose dans le PTV (D_{98%}= 90% de la dose prescrite, D_{5%}= 107% de la dose prescrite et D_{2%}= 110% de la dose prescrite).

Contraintes de dose dans les organes à risque :

- Sigmoïde : D_{2%} ≤ dose prescrite et V_{40Gy} ≤ 40% (mais pouvant aller jusqu'à 60% pour le RTOG) (V_{xGy} : volume recevant x Gy)
- Volume enveloppe des anses digestives de voisinage (cavité péritonéale) : V_{15Gy} < 830 mL ; V_{45Gy} < 150 mL
- Vessie : D_{2%} ≤ dose prescrite et V_{40Gy} ≤ 40% (mais pouvant aller jusqu'à 60% pour le RTOG) V₆₀ ≤ 50 %
- Têtes fémorales : D_{mean} < 30 Gy, V_{50Gy} < 10% (D_{mean} : dose moyenne)
- Vulve : D_{2%} < 10Gy

c.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée bidimensionnelle de basse énergie (kV-kV) visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique (CBCT) ou d'une scanographie de haute énergie (MVCT), qui permettent d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risques.

Il faut se rappeler que le volume cible, lors du traitement des cancers du rectum, contient une partie mobile (le rectum) et une partie fixe (les aires ganglionnaires), qui ne sont pas dissociables. Une correction des coordonnées de l'isocentre des faisceaux pour tenir compte du déplacement du rectum en fonction de la réplétion des organes à risque peut potentiellement entraîner une mauvaise couverture des aires ganglionnaires. Dans ce contexte, la radiothérapie adaptative en ligne pourrait être une technique adaptée pour la prise en charge des rectums dans l'avenir [10].

c.8. Toxicité aiguë et tardive

La toxicité aiguë est essentiellement marquée par une rectite radique aiguë en général modérée. La toxicité tardive est modérée en raison :

- de la limitation des doses à environ 45-50 Gy
- de l'irradiation en situation préopératoire :
 - o le rectum est enlevé par la suite ;
 - o le rectum refoule les anses grêles hors du volume cible ;
 - o la mobilité grêle est améliorée en l'absence de chirurgie antérieure.

On peut observer cependant de rares cas de grêle radique. Des fractures post-radiques tardives peuvent également être observées.

c.9. Technique de radiothérapie endocavitaire

Contact-thérapie

Cette stratégie a été développée pour des patients âgés, considérés comme non opérables ou refusant une colostomie définitive, en utilisant la contact-thérapie pour augmenter la dose dans la tumeur [11].

La radiothérapie de contact 50kVp (RT contact) est réalisée avec l'appareil PapillonTM. Cette radiothérapie de contact nécessite une bonne pratique de la rectoscopie rigide en position genupectorale. Elle est indiquée pour des tumeurs accessibles (pôle inférieur à 10cm ou moins de la marge anale) et de volume encore limité (< 30 cm³ ou diamètre ≤ 4 cm). La dose est de 90 à 110 Gy

délivrée en trois à quatre fractions sur quatre à huit semaines, en utilisant un applicateur de 2 à 3 cm de diamètre. L'intérêt majeur de la radiothérapie de contact est d'obtenir une réponse clinique complète (cCR) et de permettre une préservation du rectum. Les résultats de deux essais randomisés (Lyon R9 6-02 et Opera) confortent cette stratégie. Le taux de conservation rectale à 5 ans avec une bonne fonction d'exonération est proche de 80 % [12].

Curiethérapie endocavitaire :

La curiethérapie endocavitaire de haut débit de dose (HDR) permet de délivrer un complément de dose directement au contact de la tumeur par une source radioactive de haute activité d'Iridium-192. La source radioactive se déplace en différentes positions à l'intérieur de l'applicateur positionné dans la cavité rectale. Il s'agit d'un traitement ambulatoire, ne nécessitant pas d'anesthésie générale qui permet de délivrer un complément de dose de 30 Gy en trois séances de 10 Gy à une semaine d'intervalle après une chimioradiothérapie externe.

Dans une population de patients âgés inopérables traités par irradiation exclusive pour des tumeurs de stade T1 à T4, la curiethérapie (de 30 Gy) après radiothérapie externe (40 Gy) permettait un taux de réponse complète de 86 % avec un taux de contrôle local à 2 ans de 71 % (80 % pour les tumeurs de stade T1-2, 67,1% pour les T3-4). Les toxicités consistaient en une rectite aiguë de grade 1 ou 2 pour tous les patients dans les six à huit semaines suivant le traitement, et une rectite tardive de grade 3 pour 12 % des patients [13].

d. Modalités de la radiothérapie :

d-1- La radiothérapie préopératoire :

► Avantage :

- Réalisation sans délai
- Cellules mieux vascularisées et donc mieux oxygénées
- Absence de dissémination des cellules clonogéniques en peropératoire
- Downsizing et augmentation des chances de préservation sphinctérienne

- Diminution de la toxicité et diminution de la dose pour un effet équivalent
- Compliance augmentée

► Inconvénients :

- Retard à la cicatrisation périnéale
- Modification du staging et des caractères histologiques de la pièce (facteurs pronostiques)
- Irradiation inutile pour les stades précoces

d-2-La radiothérapie postopératoire :

► Avantage :

- Etude de la pièce opératoire non modifiée avec un staging réel
- Cicatrisation périnéale ou de l'anastomose colorectale non interférée

► Inconvénients :

- Effet radiobiologique médiocre (augmentation de la dose pour un même effet, dévascularisation (hypoxie))
- Adhérences intestinales aggravant la toxicité de l'irradiation
- Augmentation des dimensions du champ d'irradiation du fait de l'inclusion du périnée.
- Compliance diminuée

e. Les résultats de la radiothérapie :

e.1. Préopératoire

La radiothérapie préopératoire est indiquée dans la prise en charge à visée curative des adénocarcinomes de rectum localement évolués de stade T3-T4 et/ou N1-3, Mo, du moyen ou bas rectum ou pour toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du fascia recti quel qu'en soit le siège et le stade. Ainsi elle peut être indiquée pour les tumeurs de stade T2 du bas rectum, dont la marge circonférentielle est proche du fascia recti [14]. Elle peut également être discutée pour les tumeurs localement évoluées du haut rectum sus-péritonéales selon des critères d'agressivité (adénopathies mésorectales ou extra-mésorectales, multiples embolies vasculaires, contact vasculaire). Elle doit être discutée en réunion

de concertation pluridisciplinaire (recommandation : grade A)[2]. Elle a montré qu'elle diminuait de moitié le risque de récurrence locale, y compris depuis la standardisation de l'exérèse totale du mésorectum, sans augmentation de la survie globale [15].

e.1.1. La radio-chimiothérapie préopératoire vs post-opératoire :

La radiothérapie ou la chimioradiothérapie préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité en termes de contrôle local [16,17].

La thérapie préopératoire et postopératoire a été comparée dans différents essais randomisés. Deux d'entre eux (0147 de l'Intergroupe et R-03 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP]) ont été fermés en raison du manque de recrutement.

Dans Le German Rectal Cancer trial (Sauer NEJM 2004, JCO 2012) La radio chimiothérapie préopératoire a permis d'améliorer le taux de récurrence locale à 5ans (6% vs 13%), la préservation sphinctérienne (39% vs 19%), de réduire le taux de toxicité aiguë et tardive grade 3-4, ainsi que le risque de sténose anastomotique. Sans aucun avantage en termes de survie avec une thérapie préopératoire.

Dans un autre essai MRC CR07/NCIC-CTG Co16 comparant radiothérapie préopératoire courte vs + radio chimiothérapie post opératoire sélective pour les patients avec une marge de résection positive. La radiothérapie pré-opératoire a réduit le risque de récurrence locale à 3ans (4,4% vs 10,6%). Sans effet sur la survie globale. [18,19].

Néanmoins, en cas de sous-estimation du stade initial avant chirurgie et d'exérèse R1, la chimioradiothérapie peut être proposée en situation postopératoire avec une toxicité acceptable avec les techniques de radiothérapie moderne.

e.1.2. Radiothérapie vs radio chimiothérapie préopératoire

La radiochimiothérapie préopératoire augmente le taux de réponse pathologique complète (5% vs 15%) et le contrôle local (80-85% vs 90%), mais pas le taux de préservation sphinctérienne (50%)

ou de survie globale (65%) en comparaison avec la radiothérapie préopératoire seule.

L'adjonction d'une chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile à une radiothérapie a montré dans deux essais randomisés une amélioration des résultats chez des patients atteints d'un cancer rectal localement évolué. Une diminution significative du taux de récurrence locale et un taux accru de réponse complète ont été observés chez les malades recevant la chimioradiothérapie. La survie globale à cinq ans n'a pas été modifiée par les traitements néoadjuvants [20,21].

e.1.3. Quelle radiochimiothérapie ?

Les derniers essais randomisés publiés permettent les constatations suivantes :

L'oxaliplatine associée à la capécitabine ou au 5 FU (et concomitante d'une radiothérapie normofractionnée) augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore ni la stérilisation des pièces opératoires ni le contrôle local. La chimioradiothérapie ne doit pas comporter d'oxaliplatine concomitant à la radiothérapie. L'oxaliplatine en cours de radiothérapie peut toutefois se discuter en cas de maladie métastatique. [22-27].

La capécitabine donne des résultats équivalents à ceux du 5FU [28-31].

e.1.4. Radio chimiothérapie ou radiothérapie seule accélérée.

Le choix entre radiochimiothérapie longue ou radiothérapie courte 25/5 n'est pas tranché de façon nette. Un essai polonais ne montrait pas de différence en survie globale, en contrôle local ou en toxicité tardive, mais les patients traités par radiochimiothérapie étaient susceptibles d'avoir un taux élevé de pCR et un stade anatomopathologique plus bas [32].

Un essai australien, qui a inclus seulement 326 patients, ne montre pas de différence significative en termes de tolérance immédiate et de taux de rechute locale à 3 ans. Toutefois, pour les tumeurs distales, le taux de rechute locale a été de 12,5 % pour les tumeurs traitées par 25/5 versus 0 % pour celles traitées par radiochimiothérapie préopératoire [33].

Avec de petits volumes irradiés le protocole court 25/5 présente une tolérance acceptable à 3 ans [18].

e.1.4. Comment peut-on améliorer les résultats de la radiothérapie :

Plusieurs stratégies thérapeutiques visant à augmenter le taux de réponse pathologique complète ont été évaluées ces dernières années.

Celles-ci reposent principalement sur l'allongement du délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie et/ou sur l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante en induction (avant la radiothérapie) ou en consolidation (après la radiothérapie et avant la chirurgie).

L'allongement du délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie

Le délai optimal entre fin de la radiothérapie et chirurgie est de six à huit semaines quel que soit le type de schéma de radiothérapie (normo ou hypofractionné). En effet, l'essai randomisé GRECCAR 6, comparant une chirurgie réalisée sept semaines par rapport à 11 semaines après la fin d'une chimioradiothérapie normofractionnée n'a pas montré de différence significative de réponse histologique complète en allongeant l'attente avant d'opérer (17 % contre 15 %), alors que la qualité de la pièce d'exérèse du mésorectum était altérée et la morbidité plus élevée [34]. De même, alors que la chirurgie immédiate était classiquement proposée après une radiothérapie courte, l'essai Stockholm III a montré une toxicité réduite et une augmentation du taux de réponse complète en prolongeant le délai à six semaines avant d'opérer [35].

L'ajout de la chimiothérapie néoadjuvante: Traitement néoadjuvant total (voir chapitre chimiothérapie)

Quel que soit le schéma d'irradiation retenu, la chimioradiothérapie peut être associée à une chimiothérapie néoadjuvante, dont les essais récents ont montré qu'elle augmentait les probabilités de survie sans récidive et de survie sans métastase [36,37]. La séquence optimale, à savoir une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie de consolidation par Folfox (5-fluoro-uracile – acide folinique) ou une chimiothérapie d'induction par Folfirinox (5-fluoro-

uracile – irinotécan – oxaliplatine, acide folinique) suivie d'une chimioradiothérapie reste à discuter.

e.2. La radiothérapie exclusive :

Initialement proposée en cas de contre-indication à la chirurgie (patient âgé avec comorbidité) ou de refus de la chirurgie, la radiothérapie ou la Radiochimiothérapie exclusive tend à se développer pour des patients plus jeunes avec les perspectives de conservation rectale, avec pour objectifs la diminution de la morbidité et des séquelles post-thérapeutiques. Les taux de préservation rectale attendus varient en fonction du statut tumoral et de la stratégie thérapeutique utilisée.

Une première approche développée par l'équipe d'Habr-Gama au Brésil, consiste en une surveillance attentive « watch and wait », des patients en réponse complète après la chimioradiothérapie quel que soit le stade tumoral initial [38]. L'analyse de 1009 patients inclus dans l'International Watch and Wait Database (IWWD) a montré un taux de récidives locales de 25,2 % dans les deux ans suivant la fin de la chimioradiothérapie, cependant cette base incluait des tumeurs de stades variables, des définitions imprécises de la réponse clinique complète et des stratégies de surveillance hétérogènes [39].

L'étude de phase 2 randomisée OPRA a comparé deux bras de traitement néoadjuvant avec une chimioradiothérapie (50– 56 Gy, capécitabine), associée à une chimiothérapie en induction ou en consolidation (CAPOX ou FOLFOX 4 mois). Les patients étaient réévalués à la fin du traitement néoadjuvant et une stratégie de « Watch and Wait » était proposée à ceux en réponse clinique complète. Des résultats préliminaires ont été rapportés à l'ASCO 2020 après un suivi médian de 27,1 mois [40]. Les taux de survie sans maladie (78 % et 77 %) et sans métastase (84 % et 82 %) à trois ans étaient identiques dans les deux bras consolidation et induction, respectivement. Par contre, le taux de survie sans exérèse du mésorectum à trois ans était supérieur dans le bras consolidation (59 % vs 43 %). Des résultats plus matures sont nécessaires avant toute conclusion définitive mais ces résultats sont relativement concordants avec ceux de l'étude CAO/ARO/AIO-12 dans laquelle le bras consolidation était associé à un



taux de réponse pathologique complète plus élevé que le bras induction [41]. Ce bras consolidation est en cours d'évaluation dans une étude de phase 2 de conservation d'organe (CAO/ARO/AIO-16) et dans une étude de phase 3 randomisée versus chimioradiothérapie (CAO/ARO/AIO-18).

Une autre approche consiste à proposer une exérèse locale de la cicatrice ou du résidu tumoral chez les patients en situation de bonne réponse à la chimioradiothérapie. Cette approche a pour avantage de permettre une évaluation précise de la réponse tumorale par l'examen histopathologique et d'inclure les patients en réponse sub-complète [42]. Ainsi l'essai GRECCAR 2 a randomisé exérèse locale et proctectomie avec exérèse totale du mésorectum chez les patients en situation de bonne réponse après la chimioradiothérapie pour des tumeurs de stade T2 ou T3 de taille inférieure à 4 cm. L'essai était négatif en intention de traiter sur le critère principal composite, incluant les résultats oncologiques et les séquelles fonctionnelles, en raison de la morbidité des exérèses totales du mésorectum complémentaires réalisées d'emblée pour les patients atteints de cancer de stade T2 mais cet essai a confirmé cependant la sécurité des résultats oncologiques à 5 ans, qui étaient identiques entre les deux groupes [43]. Les essais en cours s'intéressent à l'intensification du traitement dans l'objectif d'augmenter le taux de préservation rectale. L'essai de phase 3 GRECCAR-12 fait suite à l'essai GRECCAR-2 et compare deux bras de traitement néoadjuvant : un bras de chimioradiothérapie seule et un bras de FOLFIRINOX 4 cycles, suivis d'une chimio radiothérapie. Le but de cet essai est d'évaluer si une intensification du traitement préopératoire permet de réaliser une conservation d'organe à un plus grand nombre de patient. Les patients inclus doivent avoir au diagnostic une tumeur de stade cT2-3Nx et de moins de quatre centimètres. La réponse tumorale est évaluée cliniquement et à l'IRM, et comme dans l'essai GRECCAR-2, une résection locale est proposée aux patients bons répondeurs. Le critère de jugement principal est le taux de conservation d'organe à deux ans. L'essai de phase 3 OPERA compare, lui, deux bras de traitement néoadjuvant en augmentant la dose de radiothérapie : un bras de chimioradiothérapie (45 Gy, capécitabine) + boost externe de 9 Gy et un bras de chimioradiothérapie

(45 Gy, capécitabine) + irradiation endocavitaire de 90 Gy en trois fractions utilisant une radiothérapie de contact (RX 50KV). Les patients inclus doivent avoir au diagnostic une tumeur de stade cT2-3Nx et de moins de cinq centimètres. En cas de réponse clinique complète, une exérèse locale ou une surveillance sont proposées. Le critère de jugement principal est le taux de préservation d'organe à trois ans [44].

L'escalade de dose de radiothérapie est également une option possible pour augmenter le taux de réponse clinique complète, soit par un complément de dose externe ou par irradiation endocavitaire [46]. Enfin les critères de définition de la réponse complète, les modalités de surveillance comme les résultats oncologiques et fonctionnels à long terme restent à confirmer avant de pouvoir proposer ces stratégies en pratique clinique de routine.

Selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive, une conservation rectale peut être proposée en centre expert chez des malades très sélectionnés dans les situations suivantes [45] :

- Présence d'une importante comorbidité, empêchant une chirurgie radicale plus lourde,
- Refus par le patient d'une chirurgie plus radicale,
- Excellente réponse à la radiochimiothérapie pour des tumeurs très bas situées nécessitant initialement une amputation abdominopérinéale.

e.3. la radiothérapie Palliative

La radiothérapie peut également être proposée à visée palliative, décompressive et hémostatique pour des patients en situation palliative. Un schéma hypofractionné est alors préféré.

e.4. La radiothérapie du rectum dans la maladie oligométastatique

En intention curative, le traitement local de référence du cancer du moyen et bas rectum est une radio chimiothérapie précédant une chirurgie d'exérèse en totalité du mésorectum. Si la radio chimiothérapie préopératoire ne permet pas d'améliorer la survie globale, elle permet de diminuer d'environ 50 % le risque de récurrence locale. Même si aucune stratégie ne fait l'objet d'un

consensus, il est logique de voir cette indication souvent maintenue chez les patients métastatiques, puisque l'évolution pelvienne est à même de grever la qualité de vie du malade. Dans le cas des patients oligo-métastatiques (avec métastases résécables), la stratégie thérapeutique se rapproche évidemment des patients non métastatiques, avec une radiochimiothérapie précédant une chirurgie de la tumeur primitive et des métastases (en un ou deux temps). Les doses et fractionnements habituels (rappelons que le traitement optimal reste à définir) peuvent être réalisés, soit entre 45 Gy (2 Gy/fr) à 50,4 Gy (1,8 Gy/fr). Le traitement hypo fractionné accéléré (25 Gy en 5 fractions) semble également une option intéressante, car il peut permettre de débiter plus rapidement la chimiothérapie de référence puisque l'association concomitante oxaliplatine-radiothérapie n'est pas recommandée pour des raisons de surtoxicité.

Pour les patients multi-métastatiques ou oligo-métastatiques non résécables, l'objectif est de préserver la qualité de vie des patients et d'éviter une chirurgie délabrante, au vu du mauvais pronostic en survie à court terme. S'il est clair que la priorité va donc au traitement de chimiothérapie, un traitement local peut être proposé si les métastases deviennent résécables ou si la tumeur primitive est symptomatique. Dans ce cas, la radiothérapie hypofractionnée accélérée (25 Gy/5) peut éventuellement précéder la chirurgie, qui reste le traitement local de référence. Aucun essai clinique ne s'intéressant spécifiquement à la radiothérapie locale n'est actuellement ouvert en radiothérapie, mais l'essai GRECAR 8 inclut des malades en vue d'analyser le rôle de la chirurgie de résection rectale en cas de métastases non résécables [46].

e.5. Place de la radiothérapie des lésions métastatiques :

Une approche chirurgicale a été initialement privilégiée pour le traitement des oligométastases des cancers colorectaux. Ainsi, des taux de guérison de 15 à 16 % à 5 ou 10 ans ont été décrits après hépatectomie malgré une atteinte initiale métastatique [47,48].

Pour les lésions non résécables ou les patients non opérables ou avec un rapport bénéfice/risque défavorable, d'autres traitements ablatifs comme la radiofréquence ont été développés, notamment au niveau hépatique.

De même, la radiothérapie stéréotaxique permet un traitement ablatif moins invasif et s'envisage pour différentes localisations : hépatiques, pulmonaires, surrenaliennes, cérébrales ou osseuses. Elle a montré une survie sans progression similaire à celle des patients opérés pour différentes localisations métastatiques (poumon, foie, autre) de plusieurs types de cancer (colorectal, pulmonaire, mammaire, rénal, etc.) [49]. Pour les cancers colorectaux, elle intéresse le foie et les poumons, siège de 85 % des métastases [50].

e.6. Radiothérapie stéréotaxique des métastases hépatiques

Les données d'efficacité reposent principalement sur des séries rétrospectives et quelques essais de phase 1-2. Une méta-analyse incluant huit études pour un total de 308 patients avec 457 lésions a retrouvé des résultats hétérogènes variant de 53 à 100 % selon les études pour la survie globale à un an et de 26 % à 83 % à deux ans avec des doses biologiques efficaces (biologically effective dose, BED) hétérogènes allant de 40,5 à 262,5 Gy. La médiane de survie sans progression variait de 10,8 mois à 34,4 mois. La tolérance était satisfaisante avec deux séries rapportant 15 % de cas de toxicité de grade 3 [51]. Le suivi à long terme a été examiné dans le cadre d'études de phase 1 et 2 menées de 2003 à 2012, sur 60 patients. Le taux de contrôle local était de 49,8 % à 1 an et de 26,2 % à 4 ans avec un taux de contrôle significativement lié à l'augmentation de dose dans le volume tumoral macroscopique. La survie médiane a été évaluée à 16 mois avec des survivants à long terme (49 et 125 mois en survie sans récurrence) [52]. La dose médiane minimale dans le volume tumoral macroscopique était de 37,6 Gy (22,7-62,1) en six fractions sur deux semaines. Après un suivi médian de 28,1 mois, aucune toxicité gastro-intestinale ou biliaire n'a été observée. De même, le taux de contrôle local était supérieur à 90 % à 1 an pour des doses de 46 à 52Gy en trois fractions dans une étude incluant 66 patients et 102 lésions

hépatiques. Le taux de contrôle local par lésion à 18 mois était de 80 % avec une BED supérieure à 75 Gy contre seulement 31 % lors de BED inférieure [53].

La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques est proposée en l'absence d'indication ou de possibilité chirurgicale. Elle est une alternative de choix à la radiofréquence ablatrice et son utilisation se développe rapidement. Le concept de « traitement focal par irradiation d'oligométastases » (une à trois, voire cinq) est applicable au foie, dans une stratégie d'éradication des foyers tumoraux à visée curative, en l'absence d'autres foyers métastatiques et de tumeur primitive évolutive [54-58].

Peu d'études ont comparé la destruction par radiofréquence et par la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, mais les résultats à long terme de cette dernière sont très encourageants, avec un taux de stérilisation plus élevé [54]. Elle peut être proposée en première intention pour des lésions $\geq$ 2 cm [55].

Ses principales contre-indications restent l'ascite ou une insuffisance hépatique (score de Child supérieur à B7).

Il est admis que le traitement doit être fractionné mais la dose totale et l'étalement ne sont pas clairement définis. Les prescriptions les plus fréquentes habituellement sur l'isodose 80 % sont trois à cinq séances de 15 à 20Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures [56-59]. Le gain en taux de contrôle local et en probabilité de survie globale à 2 ans augmente significativement pour une DEB $\geq$ 100Gy [60].

Le traitement se réalise le plus souvent après la pose de repères fiduciels pour permettre un tracking respiratoire. La principale contrainte de dose est un volume de foie sain (foie-volume tumoral macroscopique)-V15Gy (volume recevant 15Gy) supérieur à 700 cm.

Tableau 2 : Modalités de la radiothérapie stéréotaxique des métastases hépatiques.
(selon le RECORAD 2021) .) [61].

Volume cible	Dose totale/fractions	Technique recommandée	Techniques déconseillées
Volumes : - Volume cible anatomoclinique = volume tumoral macroscopique + 0,5 à 1 cm sur scanographie après injection - Volume cible prévisionnel = volume cible anatomoclinique + 0,2 à 1 cm Validation des contraintes de l'histogramme dose - volume sur les organes creux (œsophage, estomac, duodénum) et sur le foie	Doses: 45–60 Gy sur l'isodose 80 % (possibilité de 75 à 90 %), 3–5 fractions de 12 à 20 Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures	Faisceaux fixes non opposés ou dose painting(CyberKnife®), irradiation adaptée au cycle respiratoire (gating-tracking-immobilisation) Avec repositionnement sur repère fiduciel ou sur tissus mous par tomographie conique à chaque séance (volume cible prévisionnel < 10 mm)	Radiothérapie en conditions stéréotaxiques sans repositionnement guidée par l'image

3. Chimiothérapie :

a - En situation métastatique :

► Objectif de la CT palliative :

Maintenir la qualité de vie et allonger la durée de survie (recommandation : grade B). Les conditions suivantes sont recommandées :

- à des doses adaptées à la tolérance
- preuve anatomopathologique formelle au moins sur la tumeur primitive
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2)
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels métastases non résécables
- pas de défaillance viscérale grave.

► Les drogues actives

- 5FU, AF
- Capécitabine
- Raltitrexed (Tomudex) : prescrit surtout en cas de contre indication au 5FU (notamment d'ordre cardiaque)
- Tégafur-uracile (UFT) per os
- Irinotecan
- Oxaliplatine
- Thérapies ciblées : Bevacizumab (anti-VEGF), cetuximab (anti-EGFR1), panitumumab (anti-EGFR1)
- Immunothérapie : pembrolizumab validé en 1^{ère} ligne chez les patients atteints d'un CCR MSI (25)

► Choix de la chimiothérapie :

La stratégie thérapeutique dans le traitement du cancer du rectum métastatique rejoint celle du cancer du colon (voir chapitre c cancer du colon)

Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS M

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation

D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par SFU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	SFU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	SFU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou affli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou affli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS > 2)			

Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS WT

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation

D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) - Folfexiri + antiEGFR (Gr C) Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par SFU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	SFU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	SFU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou affli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou affli (Gr A si FOLFOX L1). La place des antiEGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva (Gr B) ou affli (Gr B si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)			

b -En adjuvant :

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 % à 60 % en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques récents (1) ; (2) ; (3) ; (4) ; (5) ; (6) ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 restait de 32 à 38 %

Le but de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum est d'améliorer le contrôle local et la survie globale en agissant sur les micrométastases. La chimiothérapie (CT) adjuvante par 5FU avec ou sans acide folinique a été évaluée en postopératoire soit seule, soit associée à la radiothérapie (RT).

Seule, elle n'a pas démontré son efficacité dans les essais de phase III. Par contre, elle apporte un bénéfice en termes de survie lorsqu'elle est associée à la RT pelvienne. Ceci a été démontré par deux études de phase III européennes 22 921 de l'European Society for Research and Treatment of Cancer [EORTC] et 9203 de Fédération francophone de la cancérologie digestive [FFCD].

Une analyse complémentaire de l'étude de l'EORTC a évalué l'effet de la chimiothérapie postopératoire en fonction de la réponse histologique à la chimioradiothérapie pré-opératoire. Cette analyse a montré que les patients chez qui la taille tumorale a diminué sur la pièce opératoire ont bénéficié de la chimiothérapie postopératoire. En revanche les patients dont la tumeur n'a pas diminué de taille après la chimioradiothérapie n'ont pas bénéficié de la chimiothérapie postopératoire par 5-fluoro-uracile. Une étude plus précise des données individuelles de 3105 patients issus de 14 séries publiées a montré que les 484 patients en situation de réponse histologique complète, classée ypToNo, avaient un taux de survie à cinq ans de 83,3 %. Dans ce sous groupe, la chimiothérapie adjuvante n'apportait pas de bénéfice. La chimiothérapie dans le cas particulier des patients en réponse complète après CRT peut être considérée comme une option à discuter en RCP.

Les méta-analyses des essais de chimiothérapie (7) et surtout l'étude QUASAR(8) suggèrent cependant qu'une chimiothérapie adjuvante par

fluoropyrimidines (5-FU par voie intraveineuse ou capécitabine), diminue le risque de récurrence métastatique et améliore la survie après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Ce bénéfice semble similaire à celui observé dans le cancer du côlon.

La méta-analyse Cochrane de 2012 a analysé 21 essais randomisés publiés entre 1981 et 2011 avec un total de 16 215 CCR dont 9 785 cancers du rectum (7). Toutes comprenaient dans le bras traitement adjuvant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Dans 20 de ces essais, les patients n'avaient pas reçu de traitement néoadjuvant. En terme de SG, la chimiothérapie adjuvante permettait de diminuer significativement le risque relatif de décès de 17 % par rapport à une surveillance simple, mais avec une hétérogénéité entre les études. Le risque de récurrence locale ou métastatique était également diminué de 25 % mais avec aussi une hétérogénéité entre les études qui ne permettait pas de conclusion claire.

L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant, après radiothérapie ou chimioradiothérapie préopératoire suivie de chirurgie, 4 cures de chimiothérapie adjuvante par 5FU et AF. Dans cet essai, seulement 43 % des patients ont reçu la totalité de la chimiothérapie prévue par le protocole et 28 % des patients n'ont jamais débuté la chimiothérapie adjuvante, les difficultés d'observance étant fréquentes pour les stratégies postopératoires. Avec un recul de 10 ans cette chimiothérapie adjuvante n'a procuré aucun gain de survie sans rechute ou globale (9).

Les essais MOSAIC et Co7 du NASBP ayant établi les standards de chimiothérapie pour le cancer du côlon autorisaient l'inclusion des cancers du haut rectum (tumeur débutant à 12 ou 15 cm de la marge anale, pas de radiothérapie préopératoire). Trois autres essais randomisés ont étudié l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à une fluoropyrimidine. (10) ; (11) ; (12).

L'essai de phase II sud-coréen ADORE (ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer) chez 321 patients stades II et III, dont 20 % âgés de plus de 65 ans réséqués Ro

a comparé un traitement postopératoire de 4 mois par 5-FU + AF à FOLFOX 6 modifié. La SSR à 3 ans était significativement plus importante dans le bras FOLFOX 6m et cela a été confirmé à 6 ans (Hong YX, ASCO 2018(13)), La SG à 3 ans était supérieure dans le bras FOLFOX 6m dans la première publication des données à 3 ans, mais elle n'est pas supérieure, à 6 ans, à celle observée sous 5FU-acide folinique. En analyse de sous-groupes, le bénéfice relatif du FOLFOX 6m pour la SSR était plus important et n'était significatif que pour les stades III : 67 % vs 57 % . Dans le sous-groupe des patients ypN2, la survie globale était améliorée par le FOLFOX mais chez un nombre réduit de patients (n=63).

Enfin, deux essais de phase III, CAO/ARO/AIO-04 et PETACC 6, ont évalué l'ajout d'oxaliplatine à la chimiothérapie néoadjuvante et à la chimiothérapie adjuvante chez des patients avec un cancer du rectum cT3-T4 ou cN+Mo publiés avec des conclusions discordantes (11) ; (14).

Les anticorps anti-EGFr (cetuximab) et les anti-angiogéniques (bevacizumab) testés en association avec la radiothérapie et/ou la chimioradiothérapie n'ont pas démontré d'intérêt et ne doivent pas être utilisés. Le bevacizumab ou le Cetuximab n'ont plus de place dans le traitement adjuvant du cancer du rectum, en raison de l'absence de données dans le rectum (pas d'essai randomisé évaluant la SSM à 3 ans) et de l'absence d'efficacité en traitement adjuvant des cancers du côlon (15) ; (16).

c- En néoadjuvant :

Une chimiothérapie première par capécitabine et oxaliplatine ne réduit pas l'efficacité d'une chimioradiothérapie seconde (17), (18) et améliore l'observance par rapport à une chimiothérapie adjuvante. Par contre, elle n'augmente pas le taux de réponse complète histologique et ne réduit pas le taux d'évolutions métastatiques. D'autres études de phase II randomisées ont confirmé l'absence d'augmentation du taux de réponse complète histologique avec des chimiothérapies de type Capox ou Folfox (19), (20), (21).

L'étude randomisée PRODIGE 23 (22) a évalué l'intérêt d'un traitement néoadjuvant total (TNT): chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

puis chimioradiothérapie CAP50 pour les ADK du rectum T3-4Nx, <15 cm de la marge anale. Dans cette étude, 231 patients recevant ce TNT ont été comparés à 230 patients recevant le traitement standard par chimioradiothérapie CAP50. Dans les 2 bras, les patients recevaient obligatoirement un traitement adjuvant après la chirurgie par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine) pour le bras expérimental et 12 cycles de mFOLFOX6 (ou 8 cycles de capécitabine) pour le bras standard. Les patients étaient opérés à 7 semaines de la fin de leur traitement néoadjuvant. Le TNT s'est avéré un traitement sûr avec des toxicités gérables. Il n'affecte ni la faisabilité de l'ensemble du traitement ni sa tolérance, ni la qualité de vie globale qui est plutôt en faveur du bras traitement néoadjuvant total (mais non significatif, p=0.076). La chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le groupe TNT, Il y avait plus de chirurgies non thérapeutiques dans le groupe standard. Les résultats anatomopathologiques montraient des taux de réponses complètes (ypToNo) nettement supérieurs dans le groupe TNT. Les résultats oncologiques à 3 ans étaient en faveur du groupe TNT avec une amélioration de la survie sans maladie et une amélioration de la survie sans métastase . Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de récurrence locale ni sur la survie globale à 3 ans. Le traitement néoadjuvant total peut donc être considéré comme une option thérapeutique pour les ADK du rectum T3-T4Nx.

L'essai RAPIDO (23), (24) a également évalué l'intérêt d'un TNT. Dans cet essai randomisé, étaient inclus les patients considérés à haut risque de récurrence : ADK <16 cm de la marge anale avec au minimum 1 facteur de risque sur l'IRM pelvienne initiale parmi les facteurs suivants : cT4, envahissement veineux extramural, cN2, CRM≤1mm, envahissement ganglionnaire pelvien latéral. Les patients étaient randomisés entre le bras expérimental TNT (radiothérapie courte 5x5 Gy suivi d'une chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 puis chirurgie 2 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, pas de chimiothérapie adjuvante) et le bras contrôle (chimioradiothérapie CAP50 suivi d'une chirurgie après 6 à 10 semaines d'attente puis chimiothérapie optionnelle selon les centres par



8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX₄). La tolérance globale des traitements semble similaire puisque 85 % des patients ont reçu l'ensemble des chimiothérapies dans le groupe TNT contre 90% dans le groupe contrôle mais dans le groupe contrôle seulement 187/441 patients (42,4 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante qui a dû être interrompue pour des problèmes de tolérance chez 69 patients (37 %). Ceci pose la question de la comparabilité des bras. Le critère principal d'évaluation était l'échec du traitement lié à la maladie définie par la survenue d'un des événements suivants : récurrence locorégionale, métastase à distance, nouveau cancer colorectal, décès lié au traitement. La probabilité cumulée à 3 ans d'échec du traitement lié à la maladie était significativement abaissée dans le groupe TNT. Ceci était principalement lié à une diminution du risque cumulé à 3 ans d'apparition de métastases à distance dans le groupe TNT. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le taux de récurrences locales. On notait également un taux de réponse complète anatomopathologique plus important dans le groupe TNT. La survie globale à 3 ans n'était pas impactée par le bras de traitement. Ces résultats doivent être interprétés avec précautions du fait de certaines limitations de cette étude : changement de critère d'évaluation et d'hypothèses statistiques en cours d'étude, absence de relecture centralisée des IRM à l'inclusion, bras de référence sans chimiothérapie adjuvante dans la majorité des centres. Les résultats de cet essai montrent toutefois que cette stratégie de TNT est également intéressante et peut être considérée comme une option.

Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX 6m ou XELOX ou FOLFIRINOX) peut être discutée pour les tumeurs non résécables.

d- Nouveaux protocoles de radiosensibilisation:

L'impact sur le contrôle local d'une radiosensibilisation des cellules tumorales avec un sel de platine (oxaliplatine) a été testé dans deux essais de phase III. Aucune amélioration de la réponse pathologique complète n'a été observée, tandis que le taux de métastases à distance était diminué dans le bras expérimental. L'essai de phase II 0247 du RTOG, actuellement fermé aux inclusions, a randomisé 146 patients

entre une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy de type CAPIRI (capécitabine et irinotécan) et une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy de type capécitabine et oxaliplatine. Une chimiothérapie adjuvante par 5-fluoro-uracile– leucovorine– oxaliplatine a été prescrite dans les deux bras. Un autre essai de phase II du même groupe (R- 0012 du RTOG) a comparé une chimioradiothérapie préopératoire de 55,2 Gy avec du 5-fluoro-uracile en perfusion continue et une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy (avec ou sans complément de 3,6 Gy si T₄) avec du 5-fluoro-uracile en perfusion continue et de l'irinotécan. Dans ces deux essais, le critère de jugement principal était le taux de stérilisation de la pièce opératoire. Les résultats sont en attente de publication. Plusieurs études de phase I/II ont montré la faisabilité d'une chimioradiothérapie préopératoire à base de bevacizumab. Les résultats préliminaires sont encourageants chez des patients atteints de cancer ayant des facteurs de pronostic défavorable définis selon l'IRM.

B- Indications (selon les recommandations de la FFCD (mise à jour le 07/05/2021))

La stratégie thérapeutique dépend du siège de la tumeur, de son classement par l'échoendoscopie (tumeurs T₁ et T₂) et/ou par l'IRM (tumeurs T₃ T₄) et du bilan d'extension préthérapeutique. Elle repose aussi sur l'opérabilité du patient et son souhait plus ou moins affirmé d'éviter une éventuelle chirurgie mutilante. Elle est systématiquement décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après que le chirurgien référent ait examiné le patient pour apprécier les différentes possibilités de techniques chirurgicales. Une évaluation de la réponse tumorale clinique par le chirurgien après traitement néoadjuvant est recommandée. Elle peut aboutir à une modification du geste chirurgical initialement envisagé.

1- Tumeurs T₁ sm₁ (2), No, = 3 cm de diamètre

Ces tumeurs dont la biopsie simple est parfois imprécise quant au degré de malignité et d'infiltration sont considérées comme « de petites lésions de très bon pronostic » avec un risque d'envahissement ganglionnaire < 10 %.

Résection du rectum avec conservation sphinctérienne réalisée selon les modalités décrites précédemment est un traitement standard (recommandation : grade C).

Exérèse locale chirurgicale notamment si la tumeur siège sur les faces latérales ou postérieure du tiers inférieur ou moyen du rectum, histologiquement bien ou moyennement différenciée.

2 - Tumeurs T2No ou mrT3 a-b No = 4 cm ou T1 > 3 cm - T1 sm3

L'IRM et l'échoendoscopie rectale montrent pour les lésions T3 une faible pénétration dans la graisse du mésorectum (≤ 5 mm) et leur diamètre est < 4 cm (T3 a ou b). Ces tumeurs sont considérées comme des lésions encore précoces avec un risque métastatique faible.

La résection antérieure du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard pour les T2 et T3 a-b du haut rectum et pour les T2 du moyen rectum (recommandation : grade B).

En cas de classement pN1-2 ou R1, traitement postopératoire, un traitement post-opératoire est indiqué cf. ci-dessous.

3. Tumeurs T3 ≥ 4 cm ou mrT3 c-d ou N1

a. Traitement pré-opératoire et chirurgie

Ces tumeurs définies par l'IRM représentent un risque intermédiaire tant sur le plan local que métastatique. Une possibilité de conservation de l'organe est très improbable et une chirurgie radicale représente le traitement essentiel généralement précédé par un traitement néoadjuvant.

Moyen et bas rectum : traitement néoadjuvant total puis chirurgie avec exérèse complète du mésorectum (schéma TNT)

Haut rectum : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. (recommandation : avis d'experts). Le traitement post-opératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en pré-opératoire.

b. Traitement post-opératoire

Le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire. Dans tous les cas, le dossier d'un patient ayant un cancer du rectum doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en pré- puis en postopératoire. Le rapport toxicité/efficacité doit être expliqué, compris et accepté par le(a) patient(e).

Cancers du rectum sus-péritonéal (haut rectum): ils doivent être considérés comme des cancers du côlon et pris en charge de la même manière pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante (recommandation : grade B).

Cancers du moyen et du bas rectum : le traitement adjuvant sera discuté en fonction du stade pTNM sur la pièce de résection, de la présence d'une résection R1 et de l'administration ou non d'une radiothérapie ou RCT néoadjuvante : après RCT et chirurgie, la survie des patients semble mieux corrélée au stade yp ou pTNM sur la pièce opératoire qu'au cTNM établi sur le bilan morphologique préthérapeutique.

b-1- Patient ayant reçu une RCT ou RT préopératoire

- Tumeur (y)pT1-T2No ou réponse histologique complète (ypToNo) : pas de traitement adjuvant (recommandation : grade A).
- Tumeurs ypT3-T4No ou ypN1-2 : aucun consensus ne peut être obtenu après analyse de la littérature.
- ypTxNo : pas de chimiothérapie adjuvante (avis d'experts)
- Patient < 70 ans et ypN+ : FOLFOX 4s (6m) (avis d'expert).
- Patient ≥ 70 ans et ypN+ : FOLFOX 4s (6m) à discuter après évaluation onco-gériatrique (avis d'experts).
- Tumeurs avec une résection R1 :
- Patient < 70 ans : FOLFOX 4s (6m) (avis d'expert)
- Patient ≥ 70 ans : FOLFOX 4s (6m) à discuter après évaluation onco-gériatrique (avis d'experts divergents).

b-2- Patient n'ayant pas reçu de RCT ou RT préopératoire

- Tumeur pT3-T4 No Ro

Pas de traitement post opératoire (recommandation : grade A).

- Tumeurs avec une résection R1 ou tumeur perforée

RCT 50,4Gy associée à une fluoropyrimidine (recommandation : grade A).

- Tumeurs pN1-2
- Patient < 70 ans : RCT (recommandation : grade A) ou chimiothérapie adjuvante 6 mois de type FOLFOX 4s (6m) ou XELOX (avis d'experts) en cas de chirurgie imparfaite
- Patient ≥ 70 ans : RCT (recommandation : grade A) ou chimiothérapie adjuvante 6 mois à discuter après évaluation oncogériatrique (avis d'experts) en cas de chirurgie imparfaite.
- En cas de contre-indication à la RCT postopératoire, chimiothérapie postopératoire par analogie avec le cancer du côlon par LV5FU2 simplifié ou capécitabine ou FOLFOX 4s (6m) ou Xelox (avis d'experts) pendant 6 mois ou radiothérapie postopératoire seule (avis d'experts).

4. Tumeurs T4, tumeurs T3 dont la résection Ro est incertaine, Mo

Elles correspondent à des tumeurs T4 fixées au TR à la paroi pelvienne et adhérentes aux organes de voisinage à l'IRM. On les décrit souvent comme «localement avancées». Elles exposent à un risque majoré de rechute locale mais aussi de métastases à distance.

a- Radiochimiothérapie préopératoire

- traitement néoadjuvant total (schéma TNT)
- Si l'exérèse s'avère impossible, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques (prothèse ou hémostase) ou à une colostomie d'amont si nécessaire.

- Traitement postopératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 et/ou pN1-2 : en l'absence de traitement pré- opératoire, une RCT est recommandée (recommandation : avis d'experts) suivie d'une chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX pendant 6 mois) (recommandation : avis d'experts). Si un traitement néoadjuvant a été reçu, une CT par FOLFOX pendant 6 mois est recommandée (recommandation : avis d'experts).

b-Alternatives

RCT à la dose de 60 Gy Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), 5FU en perfusion continue (avis d'experts)

RT peropératoire en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) si technique disponible

Pour des patients inopérables pour raison médicale, la RCT ou la RT exclusive peuvent être proposées dans un esprit palliatif

En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en préopératoire et n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, une RCT est recommandée (avis d'experts). En cas de contre- indication à la RCT postopératoire, une radiothérapie ou chimiothérapie postopératoire, voire l'abstention thérapeutique peuvent être retenues (avis d'experts).

5. Tumeurs métastatiques :

a-Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée

Le traitement de ces formes avec métastases résécables d'emblée est individualisé en fonction du stade TN, du siège des métastases et du contexte général du patient. L'objectif est double : traiter au mieux la tumeur rectale et aux mieux la ou les métastases.

Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

► Options

Plusieurs options stratégiques sont possibles :

- Traitement chirurgical en un temps après RCT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) métastase(s)
- Traitement séquentiel après RCT, avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive
- Peuvent également se discuter :
 - une chimiothérapie néoadjuvante 4 à 6 cycles
 - une radiothérapie courte (25/5) permettant de débiter rapidement une chimiothérapie plus active sur les métastases, puis 3 mois plus tard chirurgie rectale et des métastases, suivie d'une reprise de la chimiothérapie jusqu'à un total de 6 mois.
 - une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur rectale.

b-Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résécable(s) d'emblée :

Certaines extensions métastatiques limitées peuvent devenir résécables après chimiothérapie et les dossiers devront être discutés, initialement et après chimiothérapie, en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie hépatique.

Dans l'ensemble, pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante (Conférence de Consensus sur le cancer du rectum 1994).

Aucune étude prospective randomisée ne permet de guider les choix thérapeutiques, qui ne peuvent être faits qu'après discussion de chaque cas en RCP, initialement et au cours de la chimiothérapie. Le pronostic repose le plus souvent sur l'évolutivité des métastases et la CT systémique prime sur le traitement du primitif rectal. Mais la résection et ou la radiothérapie de ce dernier peuvent être proposées après traitement médical notamment si les métastases deviennent résécables ou si la tumeur rectale reste symptomatique. Si après chimiothérapie la (les) métastase(s) deviennent

résécable(s), une chimiothérapie péri-opératoire peut-être proposée et suivie, notamment si les métastases sont contrôlées, d'une chirurgie sur la tumeur rectale éventuellement précédée d'une radiothérapie préopératoire selon un schéma court (25/5).

6. Traitement des récurrences loco-régionales

Les récurrences loco-régionales des cancers du rectum peuvent être accessibles à une exérèse curative surtout après exérèse locale ou résection antérieure. Il s'agit de la seule chance d'assurer une survie prolongée : lorsqu'une exérèse curative est réalisée, elle peut offrir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 20 %.

La douleur, problème majeur au cours de l'évolution des récurrences locorégionales des cancers du rectum, doit être combattue par l'utilisation adaptée des traitements antalgiques. En cas de difficulté à contrôler les douleurs, le recours à des spécialistes algologues est recommandé.

► Différentes options sont possibles :

- Les résections palliatives, laissant de la tumeur en place contre les parois du pelvis ou le sacrum sont discutables. Dans ces circonstances, la survie globale est inférieure à 3 ans avec une survie médiane de 12 mois. Elles sont cependant indiquées lorsqu'elles sont susceptibles d'améliorer le confort du patient en cas d'invasion vésicale symptomatique ou de fistules surinfectées. Les traitements combinés peuvent améliorer le pronostic de ces exérèses palliatives.
- La colostomie peut être rendue nécessaire en raison de l'obstruction intestinale ou de l'importance du syndrome rectal.
- Les traitements palliatifs endocavitaires (laser, radiothérapie, électrocoagulation) et les prothèses expansives mises par voie endoscopique peuvent éviter la colostomie dans les cas favorables ou en retarder l'échéance.
- La radio +/- chimiothérapie peut être le seul traitement palliatif des récurrences loco-régionales ou être indiquée avant une réintervention si le



patient n'a pas été irradié lors du traitement initial.

- La chimiothérapie par oxaliplatine ou irinotécan associés au 5FU en perfusion continue peut avoir un impact sur les symptômes. Son influence sur la survie n'a pas été étudiée.
- Chirurgie d'exérèse et CHIP (chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale) en cas de récurrence péritonéale.

IX - Surveillance

A- Moyens

Les moyens de surveillance disponibles sont :

L'examen clinique, en particulier les touchers pelviens

L'examen biologique hépatique. Le dosage des phosphatases alcalines est sensible pour le dépistage des métastases hépatiques, mais peu spécifique

L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85% peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère isoéchogène, taille < 10mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95%. Elle peut également montrer des adénopathies ou une carcinose.

La radiographie de thorax est un examen peu sensible mais peu coûteux pour la recherche des métastases pulmonaires.

La coloscopie dépiste les lésions rectocoliques métachrones, mais elle n'a pas d'intérêt pour le diagnostic précoce des récurrences locales qui sont extraluminales dans la majorité des cas.

L'EER avec éventuelle cytoponction écho-guidée est utile pour confirmer une récurrence locorégionale suspectée. Elle permet également la détection d'adénopathies, ou de récurrences précoces à un stade encore asymptomatique. En cas de radiothérapie préalable, l'interprétation des images est parfois

difficile. Après amputation du rectum chez la femme, l'échographie endo-vaginale remplace l'EER.

Les autres examens morphologiques (TDM, IRM) sont plutôt utilisés dans le bilan préopératoire des métastases, ou en 3ème intention dans les cas de diagnostic difficile.

Le TEP scan est utile dans le bilan pré-opératoire de métastases et pour tenter de différencier devant une masse pelvienne, une fibrose d'une récurrence post-opératoire.

L'ACE est le principal marqueur biologique utilisable. Sa sensibilité pour la détection des récurrences est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récurrences locorégionales. Sa spécificité est mauvaise et l'impact sur la survie de son dosage répété semble faible.

B- Rythme (Recommandations FFCD)

1- Patients pT1-T2

Examen clinique tous les 3-4 mois

Echographie hépatique tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 3 ans radiographie de thorax tous les ans pendant 5 ans

Coloscopie à 2-3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

Alternatives

EER tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, puis 2 fois/an les 3 années suivantes pour les malades ayant bénéficié d'une résection trans-anale

Dosage d'ACE trimestriel.

2- Patients pT3-T4, tout N

Examen clinique tous les 3-4 mois

Echographie hépatique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans

Radio de thorax tous les 6 mois pendant 5 ans Coloscopie à 2-3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

Alternatives

EER, TDM en cas d'amputation abdomino-périnéale avec ou sans Dosage d'ACE trimestriel.

Après 5 ans, on peut proposer dans tous les cas un examen clinique et une radiographie de thorax annuels et une coloscopie dont la fréquence sera fonction de la découverte éventuelle d'adénomes.

3- Maladie métastatique :

Evaluation tous les 2-3mois : examen clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien

Options : ACE et Ca 19.9 (si initialement élevé)

X- Pronostic :

Le taux de survie actuarielle après exérèse d'un cancer du rectum est de 50%. Si l'on ne tient compte que des résultats après intervention curative, la survie est proche de 60%. Le facteur pronostic le plus important est le stade anatomopathologique. Le tableau II illustre la survie globale à 5 ans en fonction du stade.

Tableau II : Pronostic selon le stade

Stades	Regroupements	SG à 5 ans
St 0	To, Tis, No, Mo	
Stade Ia Stade Ib	T1, No, Mo T2, No, Mo	>90%
Stade II Stade IIa Stade IIb	T3, No, Mo T4, No, Mo	70-85%
Stade III Stade IIIa Stade IIIb Stade IIIc	T1-T2, N1, Mo T3-T4, N1, Mo T1-T4, N2, Mo	35-60%
Stade IV	T1-T4, N1-N3, M1	<5%

XI - Conclusion

Le traitement du cancer du rectum a évolué au cours de ces dernières années. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ce cancer, une évaluation plus précise du stade de la maladie, une meilleure connaissance anatomique (mésorectum), des progrès techniques (pincés automatiques), associés aux progrès de l'anesthésie et de la réanimation, ont modifié la chirurgie. Les interventions mutilantes (amputation avec colostomie définitive) ont laissé la place aux interventions conservatrices. La radiochimiothérapie trouve sa place dans les cancers localement avancés. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique. Quoiqu'il en soit, le traitement du cancer du rectum est multidisciplinaire et, à tous les stades de la maladie, une confrontation entre les différents thérapeutes est indispensable pour adapter le meilleur traitement.

Références :

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.
3. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5
4. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114- 1123. Cancers du rectum 202 Manuel de Cancérologie Société Marocaine de Cancérologie Janvier 2017
5. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG Co16): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009 ;373 (9666):811-20
6. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, Benchimol D, Ortholan C, Aschele C, Levi JM. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jan;81(1):21-
7. Petersen SH et al. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2012; 3 : CD0040078
8. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029
9. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):184-90
10. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1245-53
11. Rödel C, Graeven U, Fietkau R et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):979-89
12. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014: abstract 3501
13. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin- based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): long-term results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3111–23. 14. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, Janssens J, Brenner B, Reinell H, Hollerbach S, Caca K, Fauth F, Hannig CV, Zalcberg J, Niall Tebbutt N, Murielle E. Mauer, Marreaud S, Lutz MP, and Karin Haustermans K, Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 2021

15. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1225-33
16. Taieb J, Taberno J, Mini E, et al. Adjuvant FOLFOX-4 with and without cetuximab in KRAS wildtype patients with resected stage III colon cancer. Results from PETACC8 Intergroup trial. *Ann Oncol* 2012;23 (Sup 4) : IV17.
17. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):859-65.
18. Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of aflibercept plus modified FOLFOX6 induction chemotherapy before standard chemoradiotherapy and surgery in patients with high-risk rectal adenocarcinoma: the GEMCAD 1402 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1566–73.
19. Maréchal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized Cancers du rectum Manuel de Cancérologie Société Marocaine de Cancérologie Janvier 2017 203 multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012; 23: 1525–30
20. Dewdney A, Cunningham D, Taberero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1620-7.
21. Borg C, Mantion G, Boudghène F, et al. Efficacy and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: final results of a randomized, noncomparative phase 2 INOVA study. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18: 200–8
22. Conroy T, Lamfickek N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Lancet Oncol* 2021
23. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radioth Oncol* 2020; 147: 75–83
24. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42
25. Kai-Keen Shiu, Thierry Andre, Tae Won Kim, Benny Vittrup Jensen, et al. KEYNOTE- 177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.6 *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 6-6. Published online January 22, 2021.
26. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9):1182-1191



Références : Radiothérapie:

1. V. Vendrely et al. Rectal cancer radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie* 26 (2022) 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.002>
2. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4558–65.
3. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2017 Apr;49(4):359–67.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638–46.
5. Wee CW, Kang H-C, Wu H-G, Chie EK, Choi N, Park JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation: a meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 May 1;48(5):458–66.
6. Appelt AL, Sebag-Montefiore D. Technological advances in radiotherapy of rectal cancer: opportunities and challenges. *Curr Opin Oncol.* 2016 Jul;28(4):353–8.
7. Teoh S, Muirhead R. Rectal Radiotherapy? Intensity-modulated Radiotherapy Delivery, Delineation and Doses. *Clin Oncol.* 2016 Feb;28(2):93–102.
8. Huang C-M, Huang M-Y, Tsai H-L, Huang C-W, Ma C-J, Lin C-H, et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *J Radiat Res (Tokyo).* 2017 Mar 1;58(2):247–59.
9. Regnier A, Ulbrich J, Münch S, Oechsner M, Wilhelm D, Combs SE, et al. Comparative Analysis of Efficacy, Toxicity, and Patient-Reported Outcomes in Rectal Cancer Patients Undergoing Preoperative 3D Conformal Radiotherapy or VMAT. *Front Oncol.* 2017 Sep 20;7:225.
10. de Jong R, Crama KF, Visser J, van Wieringen N, Wiersma J, Geijssen ED, et al. Online adaptive radiotherapy compared to plan selection for rectal cancer: quantifying the benefit. *Radiat Oncol* 2020;15:162.
11. Gérard J-P, Frin A-C, Doyen J, Zhou FX, Gal J, Romestaing P, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma (T1) T2-T3 Nx Mo. Historical overview of the Lyon Sud – Nice experience using contact x-ray brachytherapy and external beam radiotherapy for 120 patients. *Acta Oncol* 2015;54:545–51.
12. Gérard J-P, Barbet N, Gal J, Dejean C, Évesque L, Doyen J, et al. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer* 2019;108:1–16.
13. Garant A, Magnan S, Devic S, Martin A-G, Boutros M, Vasilevsky C-A, et al. Image-guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol* 2019;105:1005–11.
14. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017;49:359–67.
15. Kapiteijn E, Marijnen C A, Nagtegaal D, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Pre-operative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*;345(9):638–46.
16. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the

- German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926–33.
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Pre-operative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
 18. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG Co16): a multicentre, randomised trial *Lancet*. 2009 ;373 (9666):811-20.
 19. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.
 20. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
 21. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):184-90.
 22. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80.
 23. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638-44.
 24. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4558- 65.
 25. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, Janssens J, Brenner B, Reinell H, Hollerbach S, Caca K, Fauth F, Hannig CV, Zalcberg J, Niall Tebbutt N, Murielle E. Mauer, Marreud S, Lutz MP, and Karin Haustermans K, Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 2021
 26. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Sep 14;107(11).
 27. Azria D, Doyen J, Jarlier M, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah J, Mahé M, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz J, Bedenne L, Gourgou-Bourgade S, Juzyna B, Conroy T, Gérard J. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405- PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2436-2442.
 28. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Sep 14;107(11).
 29. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V,



- François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638-44.
30. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, Saif M, Lee S, Yothers G, Haller D. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):1481-92.
 31. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579-88.
 32. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
 33. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T₃ rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3827-33.
 34. Lefèvre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (Greccar-6). *J Clin Oncol* 2016;34:3773-80.
 35. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336-46.
 36. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with folfox and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (Unicancer-Prodige 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702-15.
 37. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (Rapido): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42.
 38. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96:125-7.
 39. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWDD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391:2537-45.
 40. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, Yuval JB, Thompson H, Verheij F, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 15):4008-4008.
 41. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation

- in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–66.
42. Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469–79.
 43. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech J-J, Valverde A, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the Greccar 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:465–74.
 44. Bachet J-B, et al. Traitement néoadjuvant des cancers du rectum. *Bull Cancer* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.018>
 45. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017;49:359–67.
 46. Chloé Rancoule, Cécile Pacaut-Vassal, Alexis Vallar, Benoite Mery, Jane-Chloé Trone, Anis El Meddeb Hamrouni, Nicolas Magnè. Place d'une radiothérapie locorégionale dans les cancers métastatiques. *Bull Cancer* 2017; 104: 86–91.
 47. Adam R, Wicherts DA, De Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829–35.
 48. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years follow-up. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2458–64.
 49. Salama J, Milano M. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2902–12.
 50. Pouypoudat, R. Trouette, B. Bernard, V. Vendrely. Place de la radiothérapie (cancer primitif, métastases) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer oligométastatique : cancer colorectal. *Cancer/Radiothérapie* 25 (2021) 523–525
 51. Kobiela J, Spychalski P, Marvaso G, Ciardo D, Dell'Acqua V, Kraja F, et al. Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;129:91–101.
 52. McPartlin A, Swaminath A, Wang R, Pintilie M, Brierley J, Kim J, et al. Long-Term outcomes of phase 1 and 2 studies of SBRT for hepatic colorectal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):388–95.
 53. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060–9.
 54. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann RT, Heinemann V, Rentsch M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol* 2013;52:971–7.
 55. Jackson WC, Tao Y, Mendiratta-Lala M, Bazzi L, Wahl DR, Schipper M, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy and radiofrequency ablation in the treatment of intrahepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:950–8.
 56. Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croise-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115:211–6.
 57. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326–32.



58. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al., Phase I. dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1081–7.
59. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e39–47.
60. Kok E, Jansen E, Heeres BC, Kok N, Janssen T, van Werkhoven E, et al. High versus low dose stereotactic body radiation therapy for hepatic metastases. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;20:45–50.
61. E. Rio, F. Mornex, P. Maingon, D. Peiffert, L. Parent. Hepatic tumours and radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*. Volume 26, Issues 1–2, February–April 2022, Pages 266-271.

Cancers du canal anal

A. El Omrani, M. Darfaoui, M. Khouchani,

*Y. Narjis, B. Finech ** A. Diffaa, K. Krati, ***A. Tahri

Service d'Oncologie Radiothérapie

* Service de Chirurgie viscérale

** Service de Gastro-Entérologie

CHU Mohamed VI – Marrakech

*** Clinique spécialisée Menara

Introduction

Le cancer du canal anal (CCA) est un cancer relativement rare. Il représente 2.5% des cancers du tube digestif. Malgré sa rareté, le CCA est un modèle qui reflète la réussite de la recherche en oncologie liée à l'identification des facteurs de risque, des mécanismes de carcinogenèse et surtout l'amélioration de la prise en charge grâce au traitement multimodal (association radiothérapie chimiothérapie) permettant un bon contrôle local et une conservation sphinctérienne. Malheureusement, le diagnostic tardif et le terrain d'immunodépression limitent les résultats thérapeutiques et augmentent la morbidité.

Dans ce chapitre, nous traiterons plus en détail le carcinome épidermoïde du canal anal qui représente 95%, alors que Les tumeurs de la marge anale sont classées avec les tumeurs cutanées (OMS).

I- Rappels :

A- Anatomie :

La région anale est la partie terminale du tube digestif, située dans la zone de transition entre l'endoderme et l'ectoderme. Nous distinguons :

- Le canal anal (CA): segment cylindrique de 3 à 4cm, revêtu d'une muqueuse transitionnelle qui fait suite à l'épithélium cylindrique du rectum débutant au-dessous de la ligne pectinée au niveau de la jonction ano-rectale puis d'un épithélium malpighien jusqu'à la jonction ano-cutanée en bas.

- La marge anale (MA) : correspond à la peau périnéale entourant l'anus dans un rayon de 5cm. Les tumeurs de la MA sont classées parmi les tumeurs cutanées (OMS).

C'est un organe accessible au toucher rectal malheureusement le diagnostic est souvent tardif, sa projection sur les tubérosités ischiatiques constitue un repère osseux fixe pour la radiothérapie.

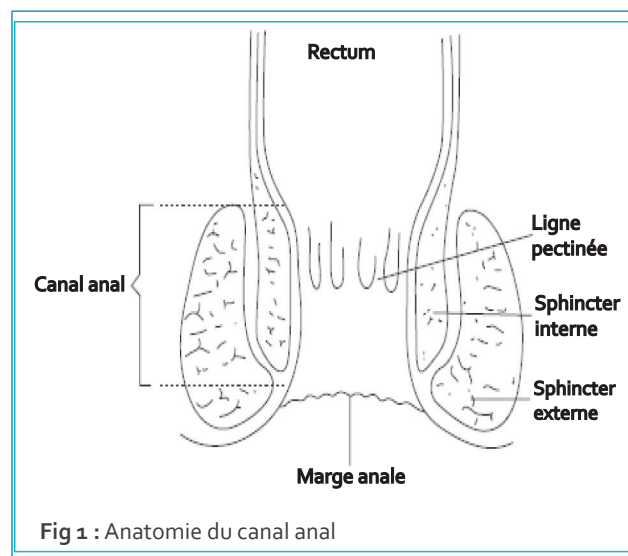
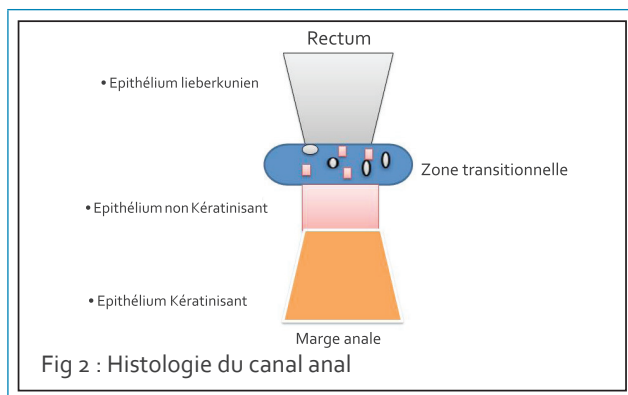


Fig 1 : Anatomie du canal anal

B- Histologie :

Le canal anal est tapissé par un épithélium malpighien qui se kératinise en se rapprochant de la MA d'où la fréquence des carcinomes épidermoïde. L'existence d'un épithélium cylindrique dans sa partie proximale au-dessus de la ligne pectinée (6 à 10mm) formée par le bord libre des valvules de Morgani dont l'épithélium est de type transitionnel, explique la possibilité d'avoir des adénocarcinomes souvent d'origine rectale et des carcinomes transitionnels de type urogénital.

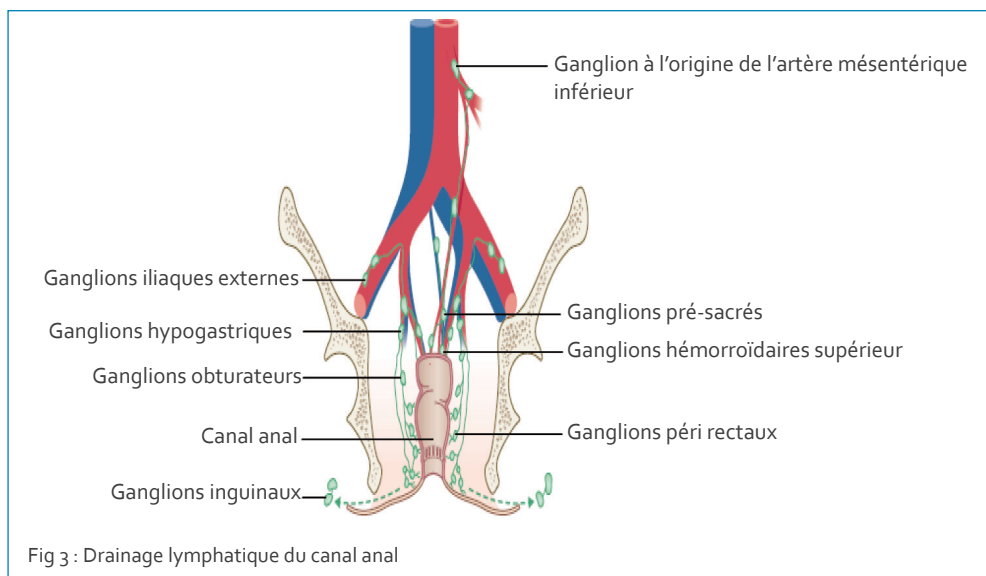


C- Vascularisation et drainage lymphatique

- La vascularisation artérielle : Assurée par les artères hémorroïdales inférieures nées de la honteuse interne. Elles s'anastomosent dans la paroi du CA avec des rameaux de l'hémorroïdale supérieure et moyenne.
- La vascularisation veineuse : Très riche à l'origine du plexus hémorroïdaire. Elle communique avec

les deux systèmes porte en proximal et cave dans sa partie distale.

- Le drainage lymphatique: La vascularisation lymphatique du CA est très riche. Elle fait intervenir 3 voies selon le siège proximal ou distal. En dessous de la ligne pectinée et au niveau de la marge anale, le drainage lymphatique se fait vers les ganglions inguinaux superficiels (accessibles à l'examen clinique), et avec quelques communications inconstantes vers les ganglions iliaques externes ou fémoraux. Au-dessus de la ligne pectinée le drainage suit celui du tiers inférieur du rectum vers les ganglions péri-rectaux, la honteuse interne, l'hypogastrique, et les nœuds de l'obturateur du système iliaque interne alors que le canal proximal est drainé principalement vers les ganglions péri-rectaux et hémorroïdaires supérieurs.



D- Innervation

La continence ano-rectale est assurée par une double innervation du sphincter anal. Les muscles striés du sphincter externe sont sous contrôle volontaire du nerf interne du rectum, branche du plexus sacré. Les muscles lisses du sphincter interne sont innervés par le système sympathique (plexus hypogastrique) et para sympathique (plexus sacré).

L'appréciation du tonus sphinctérien par le toucher rectal (TR) est un temps capital de l'examen clinique et de la décision de la conservation sphinctérienne.

E- Rapports :

Les rapports anatomiques du CA avec les organes pelviens :

En avant :

- La paroi postérieure du vagin chez la femme (zone de faiblesse à l'extension tumorale) d'où l'intérêt de l'examen vaginal bi-digital.
- L'urètre et la prostate chez l'homme par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers (zone de résistance).

En arrière : Le coccyx et le sacrum

Latéralement : Les ailerons pelviens et les fosses ischio-rectales

II- Epidémiologie :

A- Incidence et fréquence:

Le CCA est beaucoup moins fréquent que les autres cancers du tractus digestif. Il ne représente que 2% à 4% des cancers colo-rectaux mais son incidence est en nette augmentation. Selon SEER (surveillance epidemiology and end results), l'incidence annuelle standardisée aux États-Unis est de 1.9/100000 habitant. Au Maroc, selon le registre de Casablanca de 2013-2017 l'incidence standardisée chez l'homme est de 0.4/100000 contre 0.3/100000 chez la femme alors que selon le registre régional de rabat de 2009-2012 l'incidence standardisée est de 0.93/100000 chez les hommes et 0.51/100000 chez les femmes.

B- Age :

L'âge médian est de 55 à 64 ans mais les études épidémiologiques les plus récentes montrent une augmentation de l'incidence de 21 % dans la tranche d'âge de 35 à 54 ans.

C- Sex-ratio :

Le CCA est plus fréquent chez la femme 2.3/100000 contre 1.6/100000 chez l'homme, néanmoins l'incidence est plus élevée chez l'homme dans les zones à forte proportion d'homosexuels et bisexuels.

D- Facteurs de risque :

La carcinogénèse du CCA est le résultat d'une interaction de multiples facteurs endogènes et exogènes. Les patients atteints de cancer épidermoïde sont plus susceptibles de développer

un cancer de la vulve, du vagin, du col utérin, lymphome ou leucémie..., ceci suggère une ressemblance des facteurs de risques exogènes (virus, immunodépression, infection sexuellement transmissibles..). La surexpression de l'oncogène c-myc a été impliquée dans la genèse de ce cancer.

- Infection par l'HPV (Human papilloma virus): Parmi plus de 60 sérotypes, les 16, 18, 31, 33 et 35 sont associés à la malignité ou la dysplasie de HG, alors que l'HPV 6 et 11 sont associés à des lésions bénignes type condylomes acuminés. Les patients ayant un CCA associé à HPV sont 10 ans plus jeunes que les HPV négatifs.

- Infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine): L'incidence du CCA chez les patients ayant un syndrome d'immunodéficience acquise (sida) est élevée. Le risque relatif (RR) est d'environ 30 à 100 celle de la population générale.

- Personnes ayant des relations sexuelles anales
- Immunosuppression chronique : Les transplantés rénaux ont un risque plus élevé de carcinome de l'anus
- Autres : transplantation d'organe solide ; maladie de Crohn en cas de lésions ano-périnéales ; maladies auto-immunes (lupus)
- Pathologie bénigne : l'association lésions bénignes (Condylomes hémorroïde, fissure et fistule anale...) et de CCA est fréquente mais il s'agit souvent d'un symptôme qu'une lésion causale.
- Tabagisme: plusieurs études suggèrent le rôle du tabagisme dans la genèse du CCA avec une corrélation entre le nombre de paquets années, l'âge et la survenue du CCA.

E-Prévention et détection précoce.

La rareté du CCA limite l'intérêt d'un dépistage systématique comme pour le cancer du col utérin, mais les autres recommandations de prévention: lutte contre l'infection virale, programme d'immunisation, dépistage individuel chez la population à risque (séropositif, immunodépression..) restent applicables.

Dans les zones à forte incidence un dépistage ciblé est recommandé (avis d'experts) si :

- Personnes vivant avec le VIH ;
- Hommes ayant une sexualité anale avec les hommes ;
- Antécédent de cancer génital HPV induit ;
- Antécédent de transplantation d'organe.

Les modalités de dépistage sont variables : anoscopie +/- haute résolution, test virologique ou cytologique.

III- Anatomopathologie

A- Macroscopie

L'aspect macroscopique est variable. Il peut s'agir d'une lésion ulcérée et/ou bourgeonnante, ou infiltrante ce qui rend le diagnostic parfois difficile.

B- Microscopie :

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs épithéliales malignes du canal anal distingue :

- Carcinome spinocellulaire : 60 à 80% des cas. Il peut être kératinisant (atteinte distale) ou non kératinisant, (atteinte proximale).
- Adénocarcinome : l'adénocarcinome primitif du CA est rare. Il a des caractéristiques biologiques cliniques différentes de celles du carcinome épidermoïde. Le traitement est généralement superposable à celui du rectum.
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome indifférencié : Mauvais pronostic

Le mélanome du canal anal ne représente que 1% des cancers de l'anus. Le traitement de base est l'exérèse large ou l'amputation abdominopérinéale.

C- Modalités d'extension :

- **L'extension locale du CCA** : se fait en endoluminal responsable d'une sténose, en haut vers la muqueuse rectale et en bas vers la marge anale. L'extension transpariétale élément très important de la classification TNM se fait par contiguïté au niveau du sphincter (50% au

moment de diagnostic), des fosses ischio-anales latéralement, en avant la cloison recto-vaginale chez la femme (zone de fragilité : intérêt de l'examen bi-digital) alors que chez l'homme l'aponévrose de Denonvilliers constitue une barrière efficace à l'envahissement de la prostate.

- **Le CCA est très lymphophile** : 10% des patients ont des ganglions inguinaux au moment du diagnostic et 20% si la tumeur dépasse 4cm. Le drainage lymphatique du CA respecte une organisation anatomique entre la partie proximale qui rejoint celui du rectum et la partie distale qui se draine vers la région inguinale puis pelviennes. Cependant il existe de nombreuses interconnexions entre ces voies lymphatiques expliquant la possibilité de drainage croisé. Il est important de préciser cette extension car c'est un facteur pronostique majeur influençant directement la prise en charge thérapeutique.
- **Générale** : Contrairement aux cancers du tractus gastro-intestinal, le CCA est une maladie essentiellement loco-régionale. Les métastases se voient dans moins de 10% des cas essentiellement au niveau du foie, du poumon et de l'os. Ceci est dû à la double vascularisation systémique et portale.

IV- Etude Clinique

A- Diagnostic positif

1- Motif de consultation

Le CCA se présente généralement comme un processus tumoral à croissance lente, ce qui explique le délai assez long entre le début des symptômes et le diagnostic dépassant 1 mois chez 80 % des patients et 6 mois chez 33 % des cas.

La symptomatologie révélatrice est peu spécifique et diffère peu de la pathologie bénigne (hémorroïdes, fissure..) qui est plus fréquentes et souvent source de diagnostic tardif. Il peut s'agir de :

- Prurit et douleur anale
- Suintement séro-sanglant
- Syndrome rectal
- Incontinence anale

- Adénopathies inguinales révélatrices
- Découverte fortuite sur pièce de résection d'une fistule ou fissure anale ce qui représente 20% des cas.

2- L'interrogatoire :

Doit préciser les facteurs de risques (HIV, homosexualité...), les comorbidités (immunodépression, transplantation d'organe, cardiopathie...) et la continence sphinctérienne.

3- Examen clinique :

Temps capital de l'évaluation du CCA. L'examen proctologique est réalisé en position genu pectoral avec un bon éclairage :

- A l'inspection : on recherche la présence de lésions évocatrices d'une infection virale (condylome) ou d'autres lésions bénignes (marisque, fistule, fissure ou thrombose hémorroïdaire).
- La surélévation des bords, l'induration et l'augmentation de la taille d'une lésion anale sont des éléments suspects de l'origine tumorale.
- Toucher rectal (TR) : doit préciser
- L'aspect de la tumeur
- Le siège (latéral, antérieur, circonférentiel...)
- La taille tumorale
- La fixité, l'infiltration pariétale
- Le tonus sphinctérien
- Les pôles inférieur et supérieur de la tumeur par rapport à la MA
- Eventuels ganglions péri rectaux.
- L'anuscopie-rectoscopie : permet de vérifier les données du TR et de réaliser des biopsies nécessaires au diagnostic.

B - Diagnostic différentiel :

- Hémorroïdes
- Fissures anales
- Condylomes

Ces diagnostics sont souvent source de retard diagnostic et thérapeutique : Toute symptomatologie anale résistante à un traitement symptomatique de plus de 10 jours doit faire réaliser un examen proctologique.

V- Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan d'extension

1- Clinique

- TR : voir examen clinique
- Chez la femme l'examen bi-digital (TR couplé au TV) est un temps important pour apprécier une atteinte de la paroi postérieure du vagin ou éventuelle fistule ainsi que l'examen du col utérin et de la vulve à la recherche d'une lésion synchrone qu'il faut biopsier.
- L'examen des aires inguinales à la recherche de ganglions.
- Ces données doivent être consignées sur un schéma signé et daté pour guider la prise en charge thérapeutique et l'évaluation de la réponse.
- Quoique rares (10 à 20% des cas), on recherchera une atteinte métastatique à distance : adénopathies sus-claviculaires ou une hépatomégalie.

2- Paraclinique :

- Echo-endoscopie : Simple, peu coûteuse, reproductible et dénuée d'effets secondaires. Réalisée par voie endo-anale ou endo-vaginale (en cas de tumeur sténosante), elle fournit une image anatomique du CA, précise le site de la tumeur, ses dimensions exactes, le degré de l'atteinte circonférentielle, l'extension en profondeur dans l'appareil sphinctérien et les organes adjacents (cloison recto-vaginale, prostate et vésicules séminales) et permet aussi de dépister des adénopathies péri-rectales.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : La séquence T2 en coupes fines donne une meilleure visibilité et permet une meilleure précision de la taille tumorale, l'infiltration pariétale, l'atteinte ganglionnaire et surtout de l'envahissement sphinctérien.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien : Généralement inférieur à l'examen clinique et à l'écho-endoscopie dans l'appréciation des caractéristiques de la tumeur. Il garde un intérêt dans l'évaluation de l'infiltration du mésorectum, des organes de voisinage et des

adénopathies pelviennes en l'absence d'une IRM et dans la recherche d'une extension à distance.

- Actuellement, la tomographie par émission de positon est systématiquement intégrée dans le bilan d'extension du CCA. Sa sensibilité est très élevée (89% contre 62%) par apport à la TDM et IRM pour l'atteinte ganglionnaire et viscérale, ce qui suggère une modification des champs de radiothérapie dans 13% des cas. Les données de la littérature confirment aussi un changement de la stadification (upstaging dans 17 à 38% ou downstaging dans 19 à 25%) avec un changement de la prise en charge thérapeutique et le pronostic dans 13 à 29% des cas. Par ailleurs les faux positifs, notamment parmi la population séro-positive est un réel problème, ainsi la biopsie peut être nécessaire pour statuer sur la nature métastatique ou non d'un ganglion.
- Le dosage du SCCTA₄ (squamous cell carcinoma tumor antigen 4) est un marqueur tumoral intéressant qui participe à la surveillance pendant et après le traitement lorsque le taux sérique initial est élevé.
- Le dosage de l'ADN tumoral circulant HPV (codant les protéines oncogéniques E6/E7) a un intérêt pronostic dans le CE du CA localement avancé ou métastatique.

B- Bilan du terrain :

- L'âge physiologique, l'état général évalué par le performans status, la recherche de tares (HIV, HVC, HBV, immunosuppression, traitement antiviral, immunosuppresseur..) sont des éléments importants dans les choix thérapeutiques pour prévenir ou à défaut réduire la morbidité de la chimiothérapie et de la radiothérapie.
- Tous les patients doivent bénéficier d'un bilan biologique : Hémogramme, bilan rénal et hépatique qui peuvent contre-indiquer une chimiothérapie.

VI- Classification :

La nouvelle classification TNM de l'AJCC publiée en 2017 a permis de réviser la stadification ganglionnaire sur la base des données de l'essai phase III : RTOG 98-11 (No vs N1-3). On constate la disparition du N2 et N3 et le N1 a été divisé en 3 groupes N1a,b,c selon le siège de l'atteinte ganglionnaire. Le 2ème changement est de ne plus reconnaître la différence entre une atteinte uni ou bilatérale étant que c'est un organe médian et n'affecte que peu le pronostic.

TNM 2017, 8ème édition AJCC

• T: Tumeur

To	Tumeur non évalué
Tis	in situ
T1	Tumeur ≤ 2cm
T2	2cm < tumeur ≤ 5cm
T3	Tumeur > 5cm
T4	Tumeur étendue aux organes de voisinage : urètre, vagin, vessie (à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter)

• N : Adénopathies régionales

Nx	Ganglions non évalués
No	Absence de métastases ganglionnaires
N1a	Adénopathie inguinale, iliaque interne ou du mésorectum
N1b	Adénopathie iliaque externe
N1c	Adénopathies iliaque externe + N1a

- M : métastases

Mx	Non évalué
Mo	Absence de métastases
M1	Présence de métastases (en précisant le siège)

Regroupement par stade

	T1	T2	T3	T4
No	I	IIA	IIB	IIIB
N1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	IV	IV	IV	IV

- Classification par stade AJCC2017

VII-Traitement

A- Moyens thérapeutiques

Historiquement l'AAP était le traitement de référence du CCA. Elle a été remplacée par l'association radiothérapie chimiothérapie qui permet un bon contrôle local et surtout une conservation de l'appareil sphinctérien. La chirurgie n'a actuellement que de rares indications.

L'utilisation des nouvelles techniques de radiothérapie IMRT/VMAT/IGRT a amélioré l'administration et le contrôle de qualité de la radiothérapie toute en réduisant les toxicités grâce à une meilleure conformation et optimisation de la balistique et la dosimétrie.

1- Radiothérapie

a- But

La radio (chimio) thérapie correspond au traitement de référence des carcinomes épidermoïdes du canal anal. Elle a pour objectif de stériliser la tumeur sans recours à l'AAP et la colostomie définitive. C'est un traitement très complexe qui nécessite beaucoup de rigueurs pour assurer une qualité de traitement et une bonne gestion des complications aiguës car toute dérive peut influencer négativement le pronostic.

b-Radiothérapie externe

► Préparation :

- Alimentation pauvre en résidu, protectrice de la muqueuse digestive

- Soins locaux du périnée visant à pallier les réactions de radio épithélite de ce dernier, du sillon interfessier et des plis inguinaux

- Colostomie de décharge en cas de fistule vaginale ou de tumeur sténosante.

- Les patients VIH + : un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 400/mm³ et une charge virale indétectable sont exigés.

- Balistique : Appareil : Accélérateurs linéaires délivrant des photons X de haute énergie de 15 à 25 Mv et des électrons pour les ganglions inguinaux.

- Position du malade et contention:

- Décubitus dorsal, bras croisés sur la poitrine (possibilité de décubitus ventral si utilisation de belly board mais déconseillé si ADP inguinale)

- Contention : simple (repose genoux et cale pied) ou plus reproductible (vaclock bags)

- Position gynécologique pour le classique champ périnéal

- Vessie remplie pour réduire le volume du grêle dans le pelvis.

- Dilatateur vaginal pour réduire le volume irradié et par conséquent la toxicité.

- Opacification du grêle (ingestion de l'eau)

- Repère métallique au niveau de la marge anale et du canal anal

- Acquisition des données anatomiques :

- A l'aide d'un scanner dosimétrique réalisé en position de traitement avec les moyens de contention.

- L'acquisition est faite de L3 jusqu'à 1cm sous les petits trochanters en coupes jointives de 2.5 à 5mm avec injection de produit de contraste.

► Détermination des volumes d'intérêt :

Il a été démontré qu'une fusion d'images Pet-CT et IRM-CT permet d'améliorer le contourage des volumes cibles et une meilleure définition des marges. Afin de réduire l'hétérogénéité et les dérives des contourages nous disposons de 3 atlas de 3 organismes : RTOG, ASCO et AGITIG

• Volumes cibles :

- Volume tumoral macroscopique (GTV): Tumeur (GTVT) et adénopathies (GTVN) mises en évidence à l'examen clinique, endoscopie et sur l'imagerie.
- Volume cible anatomoclinique (CTV) doit comprendre : La tumeur ano-rectale (GTV) avec marge, le canal anal en totalité, la marge anale, les fosses ischio-rectales, les ganglions du mésorectum, pré sacrés, iliaques externes et internes et les aires ganglionnaires inguinales.
- Volume cible prévisionnel (PTV) : correspond au CTV avec une marge de 1cm qu'on peut réduire si IGRT.

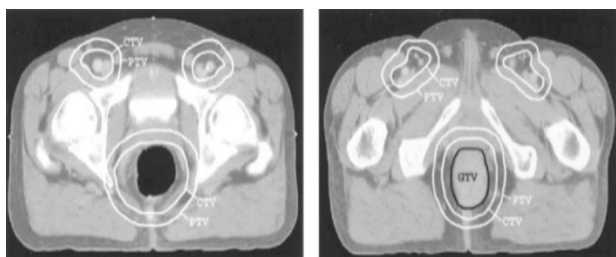


Fig 4 : contourage des volumes cibles

► Organes à risque et contraintes de dose :

- » Vessie : moins de 60Gy sur 50% de volume vésical
- » Grêle : Organe mobile difficile à contourer. La dose maximale tolérable est de 50Gy sur dizaines de cm³
- » Têtes fémorales : ne pas dépasser 50 Gy sur 10% de volume
- » Vulve, verge et bourses doivent être protégés au maximum

► Dose, étalement et fractionnement :

• Dose

- » 45 à 50 Gy sur le pelvis avec un complément de 4 à 10 Gy sur la tumeur.
- » Les aires ganglionnaires : La dose prophylactique est de 45 Gy et 54 à 60 Gy en cas d'envahissement macroscopique.

• Le Fractionnement est classique : 1.8 à 2Gy par séance et 5 séances par semaine

• L'étalement : La tendance actuelle est de raccourcir la durée totale d'irradiation à moins 75 jours

► Etude balistique et dosimétrique :

- » Radiothérapie conformationnelle: L'utilisation des faisceaux multiples (4 orthogonaux) et de collimateur multi-lames pour une protection personnalisée des organes critiques
- » Nouvelles technique : Meilleure conformité des iso-doses ce qui permet de limiter la toxicité en diminuant la dose reçue par les tissus sains de voisinage.
- » Le PTV doit recevoir entre 95% et 107% de la dose prescrite.
- » L'étude et le calcul de l'histogramme dose volume permet de vérifier les doses reçues par les volumes cibles et les organes à risque ainsi que la validation du plan de traitement.

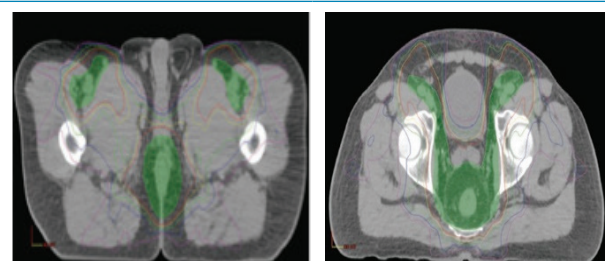


Fig 5 : Exemple de dosimétrie d'un cancer anal

► Le contrôle de qualité :

- » 3D : Réalisation d'imagerie portale à J0J1J2 puis de façon hebdomadaire,
- » IMRT : CBCT pré traitement
- » Consultation de surveillance chaque semaine pour évaluer la tolérance, dépister et traiter

d'éventuelles complications aiguës de la radiothérapie

» Complications :

L'irradiation de la totalité du pelvis expose au risque de complications aiguës et tardives, à cause de la présence de plusieurs organes plus ou moins sensibles à l'irradiation.

• **Aiguës :**

» La radiomucite : se voit après la deuxième semaine d'irradiation sous forme :

- **Iléites :** diarrhée, le traitement repose sur des boissons abondantes pour éviter la déshydratation, des anti-diarrhéiques et des anti-spasmodiques.
- **Cystites :** traitées par des antiseptiques urinaires et boissons abondantes
- **Anite et vulvite :** Complications redoutables car elles sont très douloureuses nécessitant parfois le recours à un antalgique de palier 3. Le traitement repose sur la toilette par une solution alcaline, les lavements aux corticoïdes et les corticostéroïdes locaux.

» **Radiodermite :** surtout au niveau du pli interfessier et des plis inguinaux, elle apparaît à la 2^{ème} - 3^{ème} semaine d'irradiation, nécessitant des traitements symptomatiques (crème hydratante, éosine...) et même parfois un arrêt momentané de la radiothérapie

L'utilisation de l'échelle de toxicité National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) est recommandée pour l'évaluation du traitement et le suivi des toxicités.

- **Chroniques :** Survenant plus de 6 mois de la fin de la radiothérapie. Leur traitement est souvent très difficile
 - » **Nécrose anale:** Complication redoutable, traitement très difficile
 - » **Fibrose périnéale**
 - » **Sclérose du canal anal :** Responsable d'une incontinence malgré un bon contrôle de la maladie
 - » **Radiomucite et radiodermite chronique**

c- Curiethérapie

- **But :** délivrer un complément de dose dans la tumeur primitive
- **Contre-indication :** les tumeurs circonscrites ou un volume très important
- **Préparation :** régime sans résidu et lavement évacuateur la veille de l'application
- **Source radioactive :** Iridium 192 (bas débit ou haut débit pulsé), Cobalt 60
- **Position :** Gynécologique
- **Volume cible :** Tumeur initiale en se référant aux données du TR initial et de l'imagerie.
- **Matériel :** dispositif périnéal
- **Technique :**
 - **Implantation d'aiguilles bornes** en regard de la tumeur en sous muqueux, avec espacement de 1 cm,
 - **Fixation du dispositif** à la peau pour maintenir le parallélisme des aiguilles
 - **Vérification des règles** du système de Paris à l'aide de 2 clichés orthogonaux (face et profil) avec fils fantômes
 - **Chargement différé** par les fils d'iridium ou projecteur de sources, la longueur des fils dépend du volume tumoral
 - **Dose :** BDD : 15 à 20 Gy ; HDD : 1 fraction de 6 Gy ou 2 fraction de 5 Gy
 - **Dosimétrie :** le volume cible doit être couvert par l'isodose 85%
 - **Complications :** la plus redoutable est la sclérose anale

2- Chimiothérapie

Les drogues classiquement utilisées sont le 5-fluoro-uracile et la mitomycine C ou les sels de platine en concomitant à la radiothérapie. L'évaluation d'une radio-chimiothérapie intensifiée par une chimiothérapie en néo adjuvant ou en maintenance n'a pas montré de bénéfice.

a- But

Curatif en association avec la radiothérapie : Elle améliore l'index thérapeutique et augmente le contrôle locorégional grâce à une action radio sensibilisante, au prix d'une toxicité non négligeable.

Palliatif en cas de maladie métastatique

b- Drogues et Protocoles

► En association radio-chimiothérapie

- 5FU (500-1000mg/m² J1-J4 et J29-J32) et mitomycine 10-15mg/m² J1&J29
- 5FU (600mg/m² J1-J5) et Cisplatine (20mg/m² J1-J5) /21jours pour 2 cycles
- Le 5FU peut être remplacé par la capecitabine pour une meilleure compliance et une réduction des neutropénies sévères à la dose de 825mg/m² deux fois par jour de radiothérapie

► En métastatique:

- 5FU 1000mg/m² J1-J5 en perfusion continue et cisplatine 100mg/m² J2 (cycle de 21 à 28 jours)
- 5FU (500-1000mg/m² J1-J4) et Mitomycine 10-15mg/m² J1
- DCF
- Paclitaxel-CDDP
- Paclitaxel-carboplatine

c- Complications

- Communes :
 - » Hématologiques : Anémie, neutropénie, thrombopénie
 - » Digestives : Nausées, vomissements
- Spécifiques :
 - » 5FU : Spasme coronarien
 - » CDDP : Insuffisance rénale, neuropathie périphérique.

3- Chirurgie

Sa place est limitée vus les résultats obtenus par l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante (RCC) sur le plan carcinologique et de conservation sphinctérienne.

a- Techniques :

- Exérèse locale pour des cas très sélectionnés (tumeur superficielle ou T1 de la marge anale , bien différenciée et limites saines) sous réserve d'une surveillance régulière.
- Chirurgie de dérivation : en cas de fistule, occlusion ou incontinence anale
- Chirurgie ganglionnaire avant ou après radiothérapie : en cas de reliquat ganglionnaire après radiothérapie ou dans le cadre de la technique de ganglion sentinelle
- Chirurgie de rattrapage : AAP en cas de progression ou récidive en cours ou après radiothérapie.

4- Traitements non spécifiques

- Traitement de la douleur +++
- Traitement de l'infection
- Traitement de l'anémie
- Réintégration sociale surtout avec la colostomie
- Soins de support et soins palliatifs

B- Indications

- 1- Tis : Chirurgie conservatrice (si les marges sont saines une surveillance est préconisée et si les marges sont envahies une reprise chirurgicale est nécessaire)
- 2- T1 T2 No Mo : Radiothérapie sur la tumeur et les ganglions à la dose de 36 à 45Gy plus ou moins chimiothérapie concomitante avec un complément de dose sur la tumeur de 15 à 20Gy
- 3- T3, T4, N1, N2, N3 : Radiothérapie sur la tumeur et ganglions associée à une chimiothérapie concomitante avec complément de dose de 15 à 20Gy sur la tumeur et les ganglions envahis.
- 4- En l'absence de réponse à 45Gy voir 65Gy une chirurgie de rattrapage doit être proposée
- 5- Maladie métastatique : chimiothérapie palliative plus ou moins un traitement local de nécessité
- 6- Incontinence anale : RCC à 45 Gy préopératoire puis AAP

7- Fistule ano-vaginale : Colostomie de décharge puis RCC

8- Mélanome : chirurgie

9- Adénocarcinome du CA : doit être traité comme l'adénocarcinome du bas rectum

Questions et revue de littérature :

- La radio-chimiothérapie concomitante est supérieur à la radiothérapie seule sur la base d'au moins deux études randomisées phase III en matière de taux de rémissions histologiques complètes, de contrôle locale, survie sans événement et progression et le taux de colostomie mais pas d'amélioration de la survie globale (UKCCCR ; EORTC). Une radiothérapie exclusive peut être administrée si contre indication de la chimiothérapie
- La mitomycine en association avec la radiothérapie peut être remplacée par la cisplatine sans réduction de chance de contrôle de la maladie et même de survie globale avec une toxicité moindre (étude phase III : ACT II ; RTOG 98-11). De même la capecitabine reste une alternative acceptable au 5FU sur la base d'une étude phase II
- La dose de radiothérapie reste non consensuelle surtout pour le traitement prophylactique dans les formes précoces car nous n'avons que des comparaisons indirectes entre les études, d'autres études sont en cours pour tester une désescalade de dose dans les formes précoces avec petit volume.
- La radiothérapie par modulation d'intensité est recommandée si elle est cadrée par des oncologues radiothérapeutes expérimentés pour réduire les toxicités sans réduction de chance de contrôle de la maladie.(RTOG 0529)
- Les patients séro- positifs sont traités de la même façon que les patients séro-négatifs sous réserve de l'absence d'une infection opportuniste évolutive.

C- Résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques :

1- Facteurs pronostiques :

- Taille et extension tumorale
- Envahissement ganglionnaire
- Réponse à la radiothérapie
- Type histologique et la différenciation

2- Survie:

La Survie à 5ans : T2 No: 82% ; T3No : 74% ; T4No:57% ; T2N+ ;70% ;T3N+ : 57% T4N+ :42% .Les séries chirurgicales ont presque la même survie que celle de la radiothérapie.

La qualité de la conservation sphinctérienne après radiothérapie est satisfaisante dans 80 à 90% pour les T1, T2 et 40 à 50% pour les T3, T4.

VIII- Surveillance :

A- But

Evaluer la réponse thérapeutique

Détecter les complications

Guetter une rechute locorégionale ou métastatique

B- Moyens

Interrogatoire, à la recherche de complications

Examen clinique : TR, examen des aires ganglionnaires.

Paraclinique : Endoscopie, IRM à la recherche d'une rechute locale. Radiographie du thorax, échographie abdominale à la recherche d'une rechute métastatique

C- Rythme :

Hebdomadaire au cours de la RTH

Trimestriel les deux premières années

Semestriel jusqu'à 5 ans puis annuel à vie

D- Résultats :

Rechute locale :20-30% surtout les 2 premières années le traitement repose sur la chirurgie de rattrapage

IX- Perspectives :

Thérapie ciblée : La surexpression de l'EGFR dans 90% des carcinomes épidermoïde avec taux faible de mutation Kras et EGFR suggère l'efficacité d'anti EGFR. Malheureusement les résultats d'association n'ont pas montré les même résultats comme les cancer de la sphère ORL.

Vaccination anti HPV : Malgré que la vaccination anti HPV a permis de réduire l'incidence du cancer du col utérin, nous n'avons pas de données fiables de la même stratégie dans le CCA, pourtant la FDA a autorisé la vaccination anti HPV en 2010 pour la prévention du néoplasie intra épithéliale et cancer du canal anal chez l'homme et la femme.

Immunothérapie : plusieurs études de phases Ib et Phase II en monothérapie ou bi-thérapie ont montré des résultats encourageants dans le CE du CA métastatique, ainsi elle est intégrée dans les guidelines comme option thérapeutique en 2^{ème} ligne.

Conclusion

Bien que la radio-chimiothérapie est le traitement de référence du CCA, la prise en charge est pluridisciplinaire du diagnostic jusqu'au traitement. Dans l'attente d'une stratégie préventive efficace, plusieurs défis sont toujours posés : l'amélioration du contrôle locale, de la survie et surtout la réduction de la morbidité des traitements. Malheureusement la rareté de cette pathologie ne permet pas la réalisation facile d'études randomisées et par conséquent un changement des pratiques thérapeutiques.

Références :

1. Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris, Tom Roques, Practical radiotherapy planning, 4th
2. A. Herold, K.E. Matzel, coloproctology, European manual of medicine 2008
3. D. Peiffert, P. Brunet, R. Salmon, J.-M. Hannou, Marc Giovannini, Cancer of the anal canal Gastroenterol Clin Biol 2006;30:2S52-2S56
4. E. Bown, V. Shah, T. Sridhar, K. Boyle, D. Hemingway. Cancers of the anal canal: diagnosis, treatment & future strategies. Future Oncol. (2014) 10(8)
5. Khan, Faiz M. treatment planning in radiation oncology, 2nd edition 2007 Lippincot Williams & Wilkins
6. L. Bustamante, J. Frakes, S. Hoffe, R. Kim Investigational drugs for treating anal cancer and future perspectives, Expert Opinion on Investigational Drugs, (2016) 25:1, 51-62
7. L.W. Brady, H. Heilmann, Radiation oncology An Evidence based Approach 2008
8. M. D. Callister, M. G. Haddock, J. A. Martenson, Jr, Clinical radiation oncology third edition 2016-1031
9. M. Fesneau, É. Champeaux-Orangea, C. Hennequin ; Cancer du canal anal ; Cancer/ Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S120-S126
10. M.-V. Moreau-Claeys, D. Peiffert ; Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le canal anal ; Cancer/ Radiothérapie 14 (2010) 359-362
11. P. Bauer, I. Etienney ; Thérapeutiques du cancer épidermoïde de l'anus : particularités chez les sujets infectés par le VIH ; Gastroenterol Clin Biol 2002;26:147-149
12. R. Kochharand, A. Hulse, anal cancer; MRI Manual of pelvic cancer second edition 2012-01-09
13. R Myerson, M Garofalo, Iel Naqa, R Abrams, A Apte, W Bosch, P Das, L Gunderson, T Hong, J Kim, C Willett, L Kachnic, Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas
14. T. Devita, Vincent; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. principles and practice of oncology, 8th edition 2008
15. The MD Anderson Manual of medical oncology, second edition 2011
16. V. Deparades, P. bauer, J. L. Benbunan, T. Bouillet; Bilan préthérapeutique initial du carcinome épidermoïde invasif de l'anus ; Gastroenterol Clin Biol 2007;31:157-165

Carcinomes hépatocellulaires

Y. Sbitti (2), H. Mrabti (1), K. Slimani (1,2), S. Boutayeb(1), Y. Bensouda(1),
I. El Ghissassi(1), M. Ichou(2), H. Errihani(1).

1-Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

2- Service d'oncologie médicale hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat

Résumé

L'hépatocarcinome est la principale tumeur primitive hépatique. Il s'agit d'une complication des maladies chroniques du foie. Ces dernières années, nous avons constaté une augmentation de l'incidence et de la mortalité, une meilleure compréhension des phénomènes de carcinogénèse hépatique et nette amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Il faut insister sur le dépistage précoce par surveillance échographique des malades cirrhotiques, la possibilité de poser un diagnostic sur des critères radiologiques non invasifs, l'amélioration des résultats de transplantation et le développement de la radiofréquence et surtout la preuve d'efficacité du sorafénib en situation palliative considérée comme orpheline chez des patients sélectionnés. Mais beaucoup de choses restent à développer pour diminuer l'incidence et la mortalité par carcinome hépatocellulaire tel que la généralisation du dépistage qui a démontré une réduction de la mortalité, le développement de la chimio prévention et surtout la vaccination contre l'hépatite B, la maîtrise des rechutes après résection ou radiofréquence, le développement de nouvelles molécules après échec du sorafénib dans le futur.

des traitements plus efficaces [2]. L'épidémiologie mondiale varie selon la prévalence des facteurs de risque. Les taux d'incidence les plus élevés

sont en Asie de l'Est où l'hépatite virales B et C sont endémiques [3]. Cependant, l'amélioration du traitement de l'hépatite virale a permis une réduction des nouveaux cas de CHC [4]. En revanche, en Amérique du nord et en Europe, la hausse du VHC, l'obésité et le syndrome métabolique contribuent à une forte croissance de la mortalité liée au CHC [5]. La radiofréquence ou ablation par micro-ondes, et la transplantation hépatique constituent la base du traitement curatif pour les stades précoces, mais seulement un tiers des patients en bénéficient [6]. La chimio embolisation transartérielle (TACE) aboutit à un control prolongé de la maladie de stade intermédiaire [7,8]. Après plusieurs années de résultats décevants avec la chimiothérapie, le sorafenib a donné une nouvelle ère dans le traitement de CHC avec beaucoup d'optimisme pour les thérapies moléculaires ciblées. Le Sorafenib, un inhibiteur multi-cible tyrosine kinase (TKI), était la seule thérapie systémique efficace dans la maladie avancée avant l'avènement des nouvelles associations à base d'immunothérapie.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se place au sixième rang et cause 745000 décès chaque an [1]. Malgré les programmes de dépistage chez les personnes à haut risque, la majorité des patients présentent une maladie incurable. La médiane de survie globale dans les stades avancés ne dépasse pas les 12 mois et il devient urgent de développer

I- Epidémiologie globale

La plupart des patients atteints de CHC ont une maladie chronique du foie associée souvent au stade de cirrhose au moment du diagnostic de la tumeur. Cette association est tellement forte qu'elle a été très rapidement mise en évidence [3]. Au niveau mondial, il existe donc un lien étroit entre l'épidémiologie du CHC et celles des principales causes de maladie



chronique du foie : le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et, à un moindre degré, la consommation excessive d'alcool [2].

L'épidémiologie du CHC dans le monde est très contrastée [2,4]. Il existe des zones géographiques de forte endémie, principalement l'Afrique et l'Asie. On estime que 80% des cas de CHC y surviennent, dont plus de la moitié en Chine. Dans les régions de forte endémie, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie d'origine virale, le VHB (souvent associé à la consommation alimentaire d'aflatoxine B₁ qui est un carcinogène puissant [5] et le VHC, la contamination survenant à la naissance ou lors des premières années de la vie. L'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des zones d'endémie moyenne ou faible. Dans ces régions, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie liées à l'alcool et/ou au VHC [6], et à la stéatohépatite non alcoolique causée par l'obésité et/ou le diabète, dont le rôle dans la genèse du CHC est probablement croissant [7]. L'exposition à ces facteurs survient à partir de l'adolescence, soit 15 à 20 ans plus tard que dans les régions de forte endémie. Le CHC est responsable d'environ 500 000 à un million de décès chaque année dans le monde [2]. Il est cependant souvent difficile de distinguer la part des décès relevant directement de l'évolution du cancer de celle due à l'insuffisance hépatocellulaire terminale résultant de l'aggravation de la cirrhose. Globalement, la médiane de survie des patients reste nettement inférieure à un an, en raison d'un diagnostic souvent tardif, empêchant la mise en œuvre d'un traitement curatif [2]. L'incidence du CHC semble en diminution dans les zones de forte endémie du fait des progrès sanitaires (notamment la lutte contre la contamination alimentaire par l'aflatoxine B₁) et de la mise en œuvre de la vaccination contre le VHB [2]. Par contraste, de nombreuses études concordantes suggèrent une forte augmentation de l'incidence et de la mortalité du CHC en Europe et en Amérique du Nord depuis 20 à 30 ans [2,4]. Cette augmentation est probablement liée à plusieurs facteurs : l'accroissement des cas liés au VHC (beaucoup de patients contaminés dans les années 1970 arrivant au stade de cirrhose), une meilleure identification diagnostique (du fait des progrès de l'imagerie), ainsi qu'une meilleure prise

en charge des autres complications de la cirrhose, comme les hémorragies digestives de l'hypertension portale (cette amélioration de la prise en charge exposant plus longtemps les patients au risque de cancer).

A- Facteurs de risque

Les facteurs étiologiques sont multiples, souvent intriqués, et leur poids peut varier selon le territoire géographique considéré. Les principaux sont : le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, l'existence d'une cirrhose, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), l'exposition à l'aflatoxine et l'hémochromatose génétique [8].

La cirrhose peut être considérée comme un état précancéreux, quelle que soit son étiologie. Après avoir longtemps considéré que la quasi-totalité (80% ou plus) des CHC se développaient en Occident dans un contexte de cirrhose, des séries récentes rapportent l'absence de cirrhose chez 40% des patients porteurs de CHC [9].

L'infection par le VHB ou par le VHC (retrouvée actuellement chez 10% à 40% des patients occidentaux porteurs de CHC) constitue un facteur de risque majeur pour le CHC. Le virus de l'hépatite B jouerait surtout un rôle direct dans la carcinogenèse, en interagissant avec le génome hépatocytaire; pour le VHC, le rôle indirect de la cirrhose paraît essentiel. Le rôle (co-) carcinogène d'autres facteurs, surtout en l'absence de cirrhose, est fortement suspecté : existence d'un diabète, d'un adénome hépatocellulaire, prise d'androgènes, de stéroïdes, exposition au tabac et à l'alcool, surcharge hépatique en fer... [10,11]

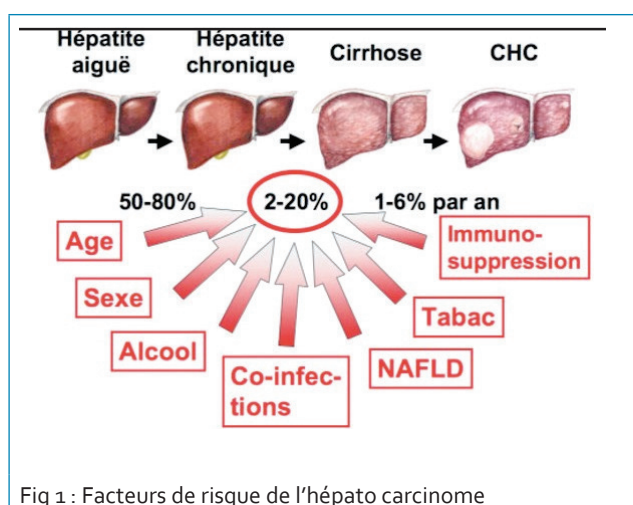


Fig 1 : Facteurs de risque de l'hépatocarcinome

II- Carcinogénèse hépatique

Le développement du carcinome hépatocellulaire au sein d'un foie cirrhotique est un processus long, complexe multi-séquentiel, qui reste encore mal connu. Par ailleurs il existe une hétérogénéité au sein des carcinomes hépatocellulaires et au sein même des tumeurs. Certains auteurs ont ainsi développé des classifications de tumeurs selon les altérations mises en évidence (transcriptome, génome) [12–13]. Les mécanismes de l'oncogénèse hépatique sont variables, hétérogènes et restent mal compris. De nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été décrites dans les carcinomes hépatocellulaires. À l'opposé, les anomalies moléculaires intervenant au cours des étapes précoces de l'oncogénèse hépatique, c'est-à-dire les étapes qui permettent la transition d'une cellule hépatique normale vers une cellule précancéreuse puis cancéreuse, n'ont jamais été clairement établies. La compréhension des mécanismes moléculaires intervenant aux différentes étapes de l'oncogénèse hépatique est un enjeu important pour une meilleure compréhension de cette pathologie et pour le développement de thérapies ciblées innovantes. Dans les carcinomes hépatocellulaires chez l'homme, de nombreuses altérations chromosomiques associées à une instabilité génétique ont été décrites : aneuploïdie (60% des carcinomes hépatocellulaires), délétions chromosomiques responsables de perte d'hétérozygotie (1p, 4q, 6p, 8p, 9p, 13q, 16p, 16q et

17p) ou gains chromosomiques (1q, 8q, 17q) [24, 25]. La réactivation de la télomérase conférant l'immortalité cellulaire a également été mise en évidence dans les carcinomes hépatocellulaires. Sur le plan génomique, de nombreuses anomalies ont été observées comme l'activation d'oncogènes (amplification de c-myc, mutation activatrice de la caténine) ou l'altération de gènes suppresseurs de tumeur (mutations inactivatrices du facteur suppresseur de tumeur p53, et de pRb) [14]. À côté de ces altérations génétiques, la plupart des anomalies observées dans les carcinomes hépatocellulaires sont des modifications épigénétiques très variables. Ces voies contrôlent différentes cascades intracellulaires impliquées dans le contrôle de la survie, de la prolifération, de l'apoptose, de la motilité, et de la différenciation cellulaire. La dérégulation d'une ou plusieurs de ces fonctions est nécessaire à l'acquisition du phénotype cancéreux par les cellules. Comme conséquence directe ou indirecte de ces anomalies génétiques ou épigénétiques, les carcinomes hépatocellulaires sont caractérisés par l'activation anormale de différentes voies caractérisées par un facteur de croissance (ligand extracellulaire) et son récepteur membranaire au niveau de l'hépatocyte.

Notons :

- La voie du transforming Growth factor-bêta (TGF- β) avec le récepteur TGF
- La voie de l'hépatocyte Growth factor (HGF) avec le récepteur MET;
- La voie d'insulin-like Growth factor-II (IGF II) avec le récepteur IGF-1 receptor (IGF-1R) ;
- La voie de l'Epidermal Growth factor (EGF) et transforming Growth factor-alpha (TGF- α) et le récepteur EGF receptor (EGFR) ;
- Et la voie des ligands Wnt avec les récepteurs Frizzled [15].

III- Diagnostic

A - Circonstances de découverte

L'hépatocarcinome peut être longtemps asymptomatique, compliquer une cirrhose connue,

ou être la cause déclenchante d'une décompensation qui révélera la cirrhose jusqu'alors compensée et non connue: aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice; apparition ou majoration d'une ascite (qui devient irréductible ou hémorragique) ou d'une insuffisance hépatocellulaire: ictère, encéphalopathie. Il peut exister des douleurs liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale. Souvent, le CHC est une découverte d'échographie sur terrain à risque [16].

B- Examens para-cliniques

La confirmation du diagnostic de CHC et la détermination du traitement adapté sont souvent difficiles. Il est recommandé d'organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant différents intervenants (hépatologue, chirurgien transplantateur, radiologue interventionnel, anatomopathologiste et oncologue médical). Le diagnostic de CHC est généralement suspecté du fait de la découverte échographique d'une ou plusieurs lésions focales. La confirmation est fondée, sur la réalisation d'au moins un examen d'imagerie éventuellement, la biopsie guidée de la lésion focale et le dosage de la concentration sérique d'AFP.

1- Critères radiologiques non invasifs

Le CHC est hyper vasculaire à la phase artérielle et se lave à la phase portale (Fig. 2—5). Ce « Wash-out » est défini par une hypodensité à la phase portale ou à la phase tardive (à plus de trois minutes) alors que la lésion était hyper vasculaire à la phase artérielle (Fig. 5). La tomodensitométrie (TDM) est le premier de ces examens. L'IRM est indiquée en seconde intention pour caractériser les lésions complexes (Fig. 3). Deux critères sont alors recherchés, la présence de graisse sur une séquence « in/out », très évocatrice de CHC et qui peut être présente dans un petit nodule, et l'hyper intensité en T2 qui est exceptionnelle pour les nodules cirrhotiques non tumoraux. L'hyper intensité en T1 pourrait être un argument en faveur de la dysplasie, mais la sensibilité et la spécificité de ce signe ne sont pas suffisantes pour organiser une stratégie thérapeutique sur ce seul argument. Les nouvelles séquences d'injection en coupes fines permettent de sensibiliser le dépistage de la prise de contraste au cours des séquences 3D [17]. La sensibilité de l'IRM

et de la TDM pour rechercher un « Wash-out » sont comparables [18]. L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule. Sa sensibilité pour dépister l'hyper vascularisation à la phase artérielle est de 88%, supérieure à celle de la TDM [19]. La cinétique du « Wash-out » en échographie de contraste semble corrélée à la différenciation de la tumeur. Elle est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié [20].

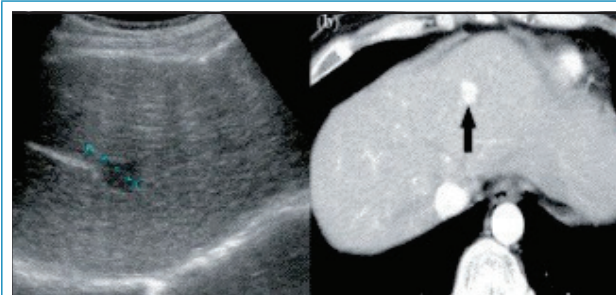


Fig 2 : Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère AASLD 2005 [26] : a : nodule de découverte échographique; b : tomodensitométrie : aspect typique, hyper vasculaire (si présent sur deux imageries la biopsie n'est pas nécessaire).

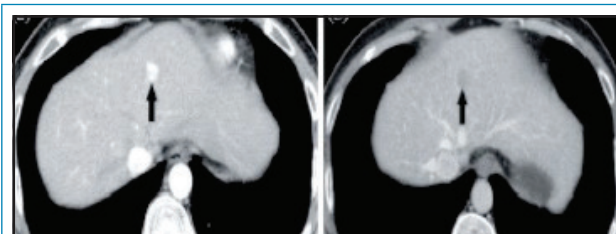


Fig 3 : Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28]. Aspect typique de « wash-out » (lavage) : a : tomodensitométrie en phase artérielle : nodule hyper vasculaire; b : tomodensitométrie en phase portale « wash-out » (la lésion devient hypodense par rapport au parenchyme adjacent).



Fig 4 : Figure 4. Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28]. Aspect typique de « Wash-out » (lavage): a : échographie : nodule de découverte échographique; b : IRM : T1 phase artérielle nodule hyper vasculaire; c : IRM : T1 phase portale « Wash-out » (la lésion devient hypo-intense par rapport au parenchyme adjacent).

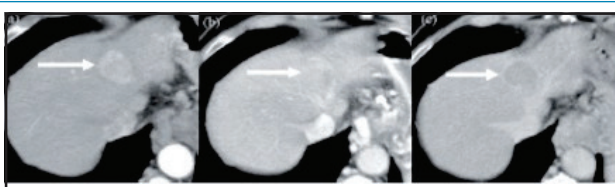
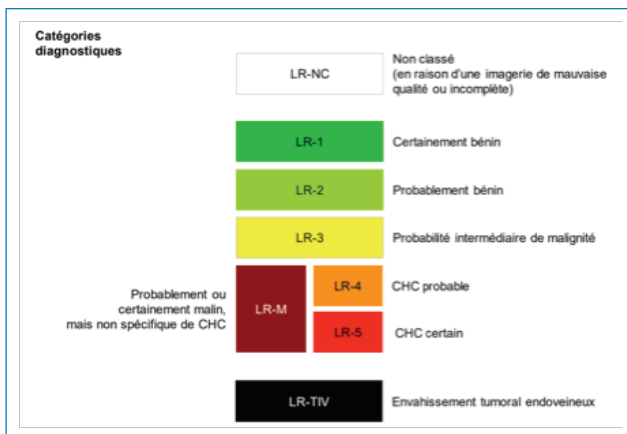
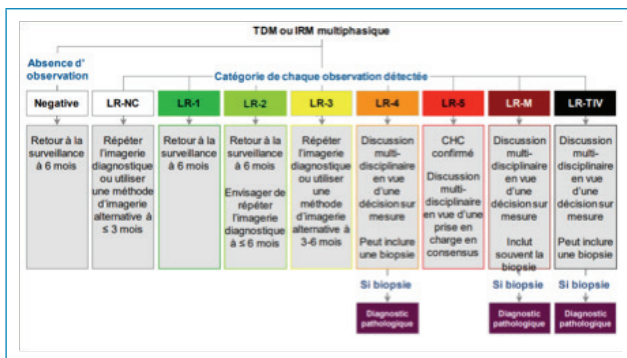


Fig 5 : Tomodensitométrie polyphasique : carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28] : aspect de « Wash-out » non portal mais tardif : a : phase artérielle nodule hyper vasculaire; b : phase portale égalisation avec le parenchyme alentour; c : phase tardive (plus de trois minutes) « Wash-out » (lésion qui devient hypodense par rapport au parenchyme adjacent).



Catégorisation radiologiques du CHC avec le système LI-RADS



2- Critères anatomopathologiques

La biopsie est utile au diagnostic. En son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés « pour un très probable CHC de moins de 2 cm » sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique [21]. D'autre part, un certain nombre de nodules correspond, après examen histologique, à des nodules hépatocytaires bénins ou à des lésions non hépatocytaires (hémangiomes,

cholangiocarcinomes); enfin, la cirrhose est un état pré-néoplasique où se développent des nodules cirrhotiques dont certains, les nodules dysplasiques, ont un potentiel certain de malignité, et dont le sous-typage histologique (bénins, dysplasiques de bas ou haut grade de malignité) est important pour la prise en charge.

La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC.

La biopsie utilisant des aiguilles de 14 à 18 G, qui fournit un matériel tissulaire permettant une analyse histologique, doit être préférée à la ponction aspiration à l'aiguille fine de 20 à 25 G qui ne permet qu'une analyse cytologique. Il est essentiel, chaque fois que c'est possible, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral [22].

La biopsie doit être faite au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal (aiguille co-axiale). Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent principalement en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction, qui a été évalué à environ 2% [23]. En cas de traitement percutané, une biopsie par la même aiguille introductrice doit être faite lors de la première séance. Une étude prospective a récemment évalué la performance de la biopsie dans le diagnostic des nodules solitaires de diamètre inférieur à 2 cm, détectés par échographie. Le diagnostic de CHC est confirmé à la première biopsie dans 70% des cas et le taux de faux négatifs atteint 39% à la seconde biopsie [22]. Il est probable que la performance de la biopsie sera augmentée par l'utilisation de marqueurs moléculaires de CHC, d'autant que certains de ces marqueurs sont applicables sur tissu fixé inclus en paraffine. En pratique, il est important de noter qu'une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC. Selon les recommandations 2005 de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts. En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, les malades doivent être suivis par échographie ou scanner tous

les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères du diagnostic de CHC; si le nodule augmente de taille et reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée [24].

3- Dosage sérique de l'Alpha-Fœtoprotéine (AFP)

Le dosage sérique de l'AFP ne doit pas être utilisé ni pour diagnostiquer ni pour dépister un CHC en raison de sa faible sensibilité et spécificité, en plus il peut être élevés dans d'autres pathologies bénignes ou malignes du foie [25].

Les sociétés savantes européennes (EASL), nord américaines (AASLD) et japonaises (JSH) ont successivement émis des recommandations pour les critères du diagnostic des CHC :

- L'EASL [26] a conclu que, chez un patient cirrhotique, le diagnostic de CHC pouvait être affirmé, sans qu'une biopsie soit nécessaire, devant un nodule de plus de 2 cm de diamètre, qui était hyper vasculaire à la phase artérielle sur un examen d'imagerie lorsque l'alpha-fœtoprotéine (AFP) était supérieure à 200 ng/ml ou sur deux examens d'imagerie complémentaires lorsque l'AFP était supérieure à 200 ng/ml.
- L'AASLD [27] a apporté des informations complémentaires pour les nodules compris entre 1 et 2 cm (Fig. 2). Pour cette taille, la sensibilité de l'AFP est très faible et ces nodules doivent être explorés par deux examens d'imagerie complémentaires. Si les deux montrent une hyper vascularisation à la phase artérielle, le nodule peut être considéré comme un CHC. Dans les autres cas, une biopsie est nécessaire en sachant qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic. Il existe cependant des faux-positifs en imagerie, en particulier liés aux fistules artériopores fréquentes dans la cirrhose et l'hypertension portale. Les arguments en faveur de ce diagnostic sont une lésion infra centimétrique, visible uniquement à la phase artérielle, peu nodulaire, périphérique et sans « Wash-out ».
- La JSH [28] a entériné de façon plus formelle le concept de « Wash-out ». Le nodule est typique de CHC si en TDM, IRM ou échographie

de contraste il est hyper vasculaire à la phase artérielle avec un lavage portal. Deux examens, peu utilisés en France, étaient aussi référencés : le porto scanner et l'IRM avec injection de produit de contraste spécifique (SPIO) ;

- Il est à noter que dans cette conférence de consensus, le « Wash-out » est recherché à la phase portale. Il a cependant été montré que la sensibilité de la TDM hélicoïdale pour détecter le lavage est de 87% si deux hélices artérielle et portale sont réalisées, 90% si deux hélices artérielle et tardive (supérieures à trois minutes) sont réalisées et 94% si trois hélices artérielle, portale et tardive sont réalisées [29].

IV- Bilan d'extension tumoral

Il comporte, outre l'examen clinique et l'AFP, l'IRM abdominale et le scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal, afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales (poumons, surrénales...), et le retentissement éventuel sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-Doppler peut permettre de préciser l'état du flux portal ou sus- hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas de suffisamment caractériser l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne permet actuellement de détecter les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer seulement en cas de point d'appel clinique.

La tomographie par émission de positrons utilisant le traceur ¹⁸ FluoroDéoxyGlucose (FDG) couplée au scanner n'a de place ni dans le diagnostic local ni dans l'évaluation de la réponse aux différentes thérapeutiques [27']. Mais Comme pour les autres tumeurs solides, le TEP scanner a une plus grande sensibilité dans la détection des métastases extra-hépatiques pour les lésions plus de 1cm [28']. Cependant un nouveau marqueur [¹¹C] acétate d'éthyle, peut améliorer la sensibilité et la spécificité quand il est associé avec la TEP au FDG [29'].

A- Bilan d'évaluation du foie non tumoral

La nature histologique du foie non tumoral, c'est-à-dire le niveau d'atteinte en termes de fibrose, doit être connue. Il convient d'effectuer le bilan étiologique de l'hépatopathie, les indications thérapeutiques pouvant dépendre de l'étiologie.

En cas de fibrose sévère (cirrhose ou score Metavir F3), il convient d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie: bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ ASAT), détermination du score de Child-Pugh, et recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie, échographie Doppler, numération plaquettaire).

Certains y ajoutent des tests «fonctionnels» lorsqu'une résection hépatique est envisagée, clairance du vert d'indocyanine ou évaluation de l'hypertrophie du futur foie restant au décours d'une embolisation portale).

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Grade 1&2	Grade 3 & 4
Ascite	Absente	Minime	Modéré
Bilirubinémie (umol/l)	<35	35 à 50	>50
Albuminémie (g/l)	>35	28 à 35	<28
TP%	>50	40 à 50	>40

Score total	
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

B- Pronostic

La tumeur a un fort potentiel de croissance, avec un doublement spontanée de sa taille entre un mois et un an [30]. Le pronostic global est mauvais en raison de l'existence de la cirrhose sur le foie non tumoral qui limite les possibilités de traitement. En fait, la détection de petites tumeurs et les progrès thérapeutiques ont modifié son pronostic. Les taux de survie atteignent, à 5 ans, de 50 à 70% [31]. Si la tumeur n'est pas résécable, l'espérance de vie ne dépasse guère un à deux ans [32].

La classification du BCLC, déterminant majeur du pronostic des CHC, sera détaillée dans le chapitre des indications thérapeutiques.

V- Traitement

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur agressive qui se développe dans la plupart des cas dans un terrain de maladie chronique sous-jacente du foie. Son diagnostic est souvent tardif avec une médiane de survie de 6 à 20 mois. Bien que la résection chirurgicale soit la base du traitement, une minorité de patients sont éligibles en raison de l'étendue de la tumeur ou d'une altération de la fonction hépatique. Cependant plusieurs autres modalités de traitement sont disponibles, parmi lesquelles nous avons : La transplantation hépatique, la destruction locale par (radiofréquence (RFA) et micro-ondes, injection percutanée éthanol ou acide acétique ablation, la chimio embolisation transartérielle (TACE), la radio embolisation, la radiothérapie stéréotaxique et les thérapies ciblées moléculaires. Le choix du traitement est déterminé par la gravité de la maladie du foie sous-jacente, la taille et le siège des lésions hépatiques, la vascularisation et l'état de statut de performance du patient.

A- Moyens

Les traitements proposés peuvent être divisés en trois catégories principales :

1- curatif : la transplantation, la résection et la destruction percutanée représentent les traitements actuellement disponibles.

Le développement des campagnes de dépistage a pour but la détection d'un grand nombre de malades à stade précoce de la maladie afin de leur proposer un traitement curateur.

- La transplantation considérée comme le traitement de choix du CHC limité car elle permet de traiter le CHC et l'hépatopathie sous-jacente. Dans les années 80, la survie à 5 ans des patients greffés était de <50% en raison de la mauvaise sélection des malades opérés de tumeurs de grande taille et multifocales [33,34]. Depuis 1996, les critères de milan [35] sont acceptés mondialement comme les critères

morphologiques permettant une survie à 5 ans de 70% similaire en l'absence de tumeur [36]. Ces critères sont la présence d'une tumeur moins de 5 cm ou la présence de 3 tumeurs toutes inférieures à 3 cm de diamètre. Mais de nombreux paramètres tel que l'âge supérieur à 65 ans, les comorbidités font en sorte que la transplantation n'est accessible que dans 10 à 15% des malades. En 2007, la pénurie du greffon allongeait les délais d'attente de 12 à 18 mois excluant les patients inscrits dans la liste pour progression tumorale. Depuis peu une stratégie adoptée aux USA de donner la priorité aux patients atteints de CHC. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) intégrant trois paramètres biologiques (bilirubine totale, la créatinine et l'INR) et attribuant 6 à 40 points en fonction de la gravité de la cirrhose a été implanté et un ajout de 2 points a été privilégié aux patients atteints CHC permettant de réduire les délais d'attente de 3 à 6 Mois [37]. Afin de contrôler, l'évolution tumorale, certaines équipes préconisent des traitements d'attente une Chimioembolisation [38,39], une radiofréquence percutanée [40] ou une résection hépatique justifiant de contrôler la croissance de la tumeur avant transplantation.

- La résection reste le traitement de référence du CHC sur foie non cirrhotique et doit être préférée à la transplantation dans cette indication, au vu des mauvais résultats de cette dernière [42]. En cas de cirrhose, son efficacité est limitée par deux facteurs : d'une part, le risque de survenue d'une insuffisance hépato-cellulaire parfois fatale en cas de résection étendue ou de mauvaise fonction hépatique de départ; d'autre part, les récives systématiques, liées aux métastases intra-hépatiques ou au développement de nouveaux CHC et dont le taux est d'environ 20% par an [40]. Ainsi, des chiffres de survie à 5 ans de l'ordre de 40 à 50% semblent généralement admis, avec une morbidité péri-opératoire de l'ordre de 5% dans les séries les plus récentes [43]. Les dernières techniques pré et péri- opératoires, telles l'embolisation de la veine porte en cas de lésion du foie droit [44], le clampage intermittent, et surtout une

meilleure sélection des candidats contribuent à améliorer ces résultats. Les candidats à la résection doivent dès lors être rigoureusement sélectionnés, être dans la classe A selon Child-Pugh, avoir une bilirubine normale et une absence d'hypertension portale mesurée [45]. Ces critères rigoureux permettent d'obtenir, pour des tumeurs uniques ≤ 5 cm, des survies à 5 ans de 70%. Le test de clairance au vert d'indocyanine, fréquemment utilisé en Extrême-Orient, montre une bonne corrélation avec la réserve hépatique et la survie [46]. Les contre-indications absolues sont donc une insuffisance hépato-cellulaire, une atrophie hépatique et/ou une thrombose portale tronculaire. La récive tumorale, malheureusement de survenue très fréquente, est la principale cause de décès des patients [47]. Elle apparaît de manière précoce, soit dans les deux premières années du fait de métastases intra-hépatiques, soit plus tardivement par le développement de nouveaux CHC. Des facteurs prédictifs de récive ont été identifiés. Ils sont liés à la tumeur (taille > 5 cm, caractère infiltrant, présence de nodules filles, envahissement micro-vasculaire, taux élevé d'AFP, absence de capsule tumorale, degré de différenciation) et à l'hépatopathie sous-jacente (VHC) [48].

- Traitements percutanés : Pour les raisons déjà énoncées (cirrhose avancée, comorbidités, pénurie de greffon), une grande majorité des patients atteints de CHC de petite taille ne sont candidats ni à la transplantation ni à la résection. Des traitements de destruction tumorale par voie percutanée se sont dès lors développés.

* Le plus largement utilisé et étudié est l'alcoolisation. Il consiste en l'injection intra-tumorale d'alcool absolu, le plus souvent sous contrôle échographique. C'est un traitement simple, peu onéreux, grevé de peu de morbidité, nécessitant cependant une expertise. Son efficacité est comparable à la chirurgie dans des séries historiques [49-50], pour des tumeurs < 3 cm, avec des taux de réponses complètes de 80-100% et des survies de l'ordre de 32 à 59% à 5 ans. Lorsque les tumeurs sont > 3 cm, l'efficacité diminue significativement

[50]. Les contre-indications se limitent aux troubles de l'hémostase ($PS < 40000/ml$, $INR > 2$), à la présence d'ascite et/ou à la mauvaise accessibilité de la tumeur. Les complications graves sont rares et consistent en la survenue d'un hémopéritoine, d'une thrombose portale, d'un bilome, et/ou d'un abcès hépatique. Le risque d'essaimage sur le trajet de ponction est estimé à moins de 3%. Les récurrences sont systématiques, comme pour la chirurgie, et les causes de récurrence sont les mêmes, outre la possibilité d'une récurrence locale en cas de nécrose incomplète.

* Plus récemment, la radiofréquence a été développée. C'est une technique de destruction par chaleur, obtenue par l'introduction d'aiguille-électrode, permettant d'obtenir une zone de nécrose d'environ 5 cm [51]. Elle permet la nécrose complète de CHC un peu plus grands, avec une marge saine plus large, en une à deux séances [52]. Les complications et contre-indications de la technique sont sensiblement les mêmes que celles de l'ablation. De plus, il faut éviter de traiter des lésions proches des voies biliaires, des troncs veineux ou des organes digestifs creux, qui pourraient être atteints, et préférer alors l'ablation. Une étude récente [53] a comparé l'ablation et la radiofréquence en termes de réponse, de survie globale et sans récurrence. Le taux de réponse et la survie globale n'étaient pas différents mais la survie sans récurrence à 2 ans était significativement meilleure dans le groupe radiofréquence (96 vs 62%).

• Traitement adjuvant

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque très élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC); cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant; un essai randomisé suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif [54]; d'autres essais préliminaires suggèrent l'efficacité de l'immunothérapie passive et de l'administration de rétinoïdes. Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant [25]. En revanche, il est certain que la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et il est possible (ou probable) que cela réduise le risque de récurrence tumorale. Cette prise en charge

concerne le traitement étiologique, la prise en charge des comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale.

En résumé, le traitement curatif du CHC doit prendre en compte le statut général du patient, la fonction hépatocellulaire et l'extension de la lésion, comme l'a défini l'équipe de Barcelone, qui propose un algorithme décisionnel. Il faut toujours garder à l'esprit que la greffe hépatique reste le premier choix thérapeutique.

2- palliatif : la Chimioembolisation, le traitement systémique et les soins de support représentent le traitement actuellement disponible.

a- Chimioembolisation trans-artérielle

Ce traitement consiste en l'injection dans l'artère nourricière de la tumeur ou à défaut le plus sélectivement possible d'agents chimiothérapeutiques (cisplatine, doxorubicine, mitomycine C) associés au lipiodol, via un cathéter introduit dans l'artère fémorale. Le geste est complété en fin de procédure par l'embolisation au moyen de particules de spongel de calibre variable en fonction de la taille du vaisseau embolisé. Le but de la technique est de profiter de l'hyper artérialisation des CHC, permettant une plus grande concentration intra-tumorale sans surtoxicité systémique. L'embolisation permet une nécrose ischémique et d'obtenir une grande concentration du produit de chimiothérapie injecté. Ce traitement s'adresse aux patients n'ayant pas accès aux thérapies curatives. Son but est d'obtenir une nécrose tumorale, permettant de ralentir son évolution et d'éventuellement permettre par après la réalisation de techniques curatives. Les effets secondaires de la technique ne sont pas rares, tant localement (abcès hépatiques, nécrose des voies biliaires, ischémie des organes voisins) qu'au niveau systémique (insuffisance rénale) [55, 56]. Les contre-indications sont la thrombose porte, l'insuffisance hépatique, un flux hépatofuge, les formes diffuses et infiltrantes, ainsi que des antécédents de chirurgie biliaire. Les premières études contrôlées n'ont pas montré d'efficacité de ce traitement en termes de survie [57, 58, 59] mais deux études récentes [60, 61] ainsi qu'une méta-analyse [62] ont permis de démontrer un gain significatif de survie à 3 ans par



rapport à un groupe contrôle. Ces études soulignent l'importance cruciale de la sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement. Il doit s'agir de patients ayant des tumeurs bien limitées, très hyper vascularisées et ayant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh $\leq$ B7) [62]. L'embolisation seule est un traitement hémostatique efficace en cas d'hémorragie intrapéritonéale sur rupture de CHC sous-capsulaire. La chimio-embolisation comme traitement néo-adjuvant en liste d'attente de greffe n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée et est par ailleurs controversée, mais est souvent utilisée par les centres de transplantation [50, 54]. Des associations de technique telles l'alcoolisation et la chimio-embolisation semblent être plus efficaces en termes de nécrose mais leur efficacité sur la survie n'est pas démontrée [63, 64]. Une étude très récente a démontré l'efficacité comparable de la chimio-embolisation sur l'acétisation en termes de survie [65], avec un avantage de la chimio-embolisation pour les tumeurs >3 cm, ce qui n'est pas surprenant vu les mauvais résultats des traitements percutanés sur les tumeurs d'un tel diamètre. L'indication consensuelle pour la CE est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (c'est-à-dire en pratique surtout multi nodulaire), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A, (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou éventuellement B7, asymptomatiques et en bon état général (stade OMS 0) » [3]. L'association CE - destruction percutanée, qui semble permettre le contrôle de tumeurs plus volumineuses, n'a pas fait la preuve actuellement de son intérêt en termes de survie globale; elle ne doit être proposée que dans le cadre d'essais thérapeutiques. De nouvelles modalités de CE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont en évaluation; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'une meilleure biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral ait été constatée, leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de réponse tumorale et de survie [24].

Avant une résection hépatique - L'utilisation de la chimio embolisation transartérielle avant la résection hépatique augmente la mortalité des patients après

les résultats d'études non contrôlée et un seul essai contrôlé. Ainsi, cette méthode est contre-indiquée avant la résection.

Avant la transplantation hépatique - vu les délais d'attente prolongé de six mois à un an pour les candidats à une greffe hépatique sélectionnés selon le MELD et malgré son avantage incertain, la pratique de la chimio-embolisation avant une transplantation hépatique est courante dans certains centres de transplantation. Le but est de réduire la quantité de tissu tumoral hépatique viable lors de la transplantation et sélectionner les meilleurs candidats à une transplantation hépatique sur la base de la biologie de leur maladie.

b- Traitement systémique

Le traitement systémique, en particulier avec des médicaments cytotoxiques conventionnels, est généralement inefficace. Depuis plus d'une décennie, le sorafenib était le seul médicament systémique dont l'efficacité clinique a été prouvée pour le traitement du CHC avancé. Cependant, au cours de ces dernières années, les progrès rapides des thérapies moléculaires ciblées ont radicalement changé le paysage thérapeutique du CHC avancé. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont maintenant intégrés aux thérapies du CHC, et leur combinaison avec la thérapie moléculaire ciblée apparaît comme un outil pour améliorer la réponse immunitaire. À ce jour, la thérapie systémique pour le CHC avancé comprend la thérapie moléculaire ciblée, les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ou une combinaison des deux.

- Les antiangiogéniques
- Sorafenib

• Le sorafenib est un inhibiteur multi kinase ciblant le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) 1–3, le récepteur bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- β) et la voie RAF-MEK-ERK. L'essai historique SHARP a établi le sorafenib, inhibiteur de multi kinases, comme le premier traitement systémique approuvé par la FDA pour le CHC avancé. 5 Cet essai randomisé en double aveugle contre placebo portant sur 602 patients atteints de CHC avancé sans traitement systémique antérieur a randomisé les patients sorafenib versus

placebo. La majorité des patients étaient européens. Au total, 97 % des patients avaient une maladie de Child-Pugh A. L'étiologie la plus fréquente du CHC était l'hépatite C, l'alcool et l'hépatite B. Au total, 51 % des patients avaient une maladie extra hépatique et près de la moitié des patients n'avaient reçu aucun traitement pour le CHC. Le sorafénib a significativement amélioré la survie globale médiane (mOS) par rapport au placebo [mOS 10,7 contre 7,9 mois ; rapport de risque (HR) = 0,69 ; Intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,55–0,87 ; $p < 0,001$] et est devenu le premier traitement systémique approuvé par la FDA pour le CHC avancé. Le taux de réponse objective (ORR) était de 2 % contre 1 % et le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 43 % contre 32 % ($p = 0,002$), respectivement. Aucune réponse complète n'a été observée dans les deux groupes. Les événements indésirables de grade III liés au médicament étaient plus fréquents dans le sorafénib 8 % contre 2 % ($p < 0,001$). La diarrhée, la réaction cutanée main-pied et l'hypertension étaient les événements indésirables de grade III les plus courants. La majorité des patients inclus dans l'essai SHARP provenaient principalement de pays occidentaux avec le VHC et l'alcool comme étiologie du CHC et un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo avec le sorafénib a ensuite été mené dans la région Asie-Pacifique où l'hépatite B est l'étiologie prédominante du CHC. Le bénéfice de survie du sorafénib a également été démontré dans cet essai. La médiane de SG était de 6,5 mois (IC à 95 % 5,56–7,56) contre 4,2 mois (3,75–5,46) (HR = 0,68, IC à 95 % 0,50–0,93, $p = 0,014$). Dans des études ultérieures, il a été démontré qu'une prise en charge appropriée des EI liés au traitement se traduisait par une durée de traitement plus longue et un bénéfice de survie avec le sorafénib.

• Lenvatinib

Après l'essai SHARP pendant près d'une décennie, une série d'essais cliniques randomisés n'a pas réussi à placer un nouvel agent en première ligne. 8, 14 L'essai REFLECT a évalué le lenvatinib, un inhibiteur multikinase ciblant le VEGFR1–3, le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1–4, le PDGFR alpha (α), le proto-oncogène ret (RET) et le kit-proto-oncogène (KIT) dans le CHC à un stade

avancé non traité auparavant. L'étude REFLECT était une étude de non-infériorité de phase III randomisée en ouvert comparant le lenvatinib au sorafénib chez 954 patients atteints de CHC avancé sans traitement systémique antérieur. Au total, 33 % des patients recrutés provenaient de pays occidentaux et 99 % des patients étaient atteints de la maladie de Child-Pugh A. Une maladie extra hépatique était présente chez 61 % des patients. L'étiologie la plus fréquente était l'hépatite B (53% versus 48%), puis l'hépatite C (19% versus 26 %), respectivement. Environ un tiers des patients n'ont reçu aucun traitement régional pour le CHC. Il faut noter que les patients présentant une charge tumorale hépatique dépassant les 50%, une invasion macroscopique des voies biliaires ou de la veine porte principale ont été exclus de l'étude. La médiane de SG était de 13,6 mois (IC à 95 % 12,1–14,9) avec le lenvatinib contre 12,3 mois avec le sorafénib (IC à 95 % 10,4–13,9 ; HR = 0,92, IC à 95 % 0,79–1,06) et répondait aux critères de non-infériorité. La survie sans progression (PFS) médiane était supérieure dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib, 7,4 contre 3,7 mois (HR = 0,66, IC à 95 % 0,57–0,77, $p < 0,0001$). La réponse objective était de 18,8 % contre 6,5 %, $p < 0,0001$, et la Durée de réponse était de 72,8 % contre 59,0 %, le délai médian jusqu'à la progression était de 7,4 mois contre 3,7 mois (HR = 0,61, IC à 95 % 0,51–0,72, $p < 0,0001$) en faveur du lenvatinib par un comité indépendant selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) 1.1. Les événements indésirables de grade II étaient similaires dans les deux groupes. L'hypertension (42 %), la diarrhée (39 %), la diminution de l'appétit (34 %) et la perte de poids (31 %) étaient les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, dans le groupe lenvatinib, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (52 %), la diarrhée (46 %), l'hypertension (30 %) et la diminution de l'appétit (27 %) étaient les événements indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, dans le groupe sorafénib. Sur la base des résultats de l'étude REFLECT, le lenvatinib a été approuvé par la FDA comme option thérapeutique systémique de première ligne dans le CHC avancé.



- Régorafénib

Le régorafénib est un inhibiteur oral qui inhibe de nombreuses kinases angiogéniques et tumorigènes, telles que VEGFR1-3, la tyrosine kinase avec immunoglobuline et domaine d'homologie du facteur de croissance épidermique 2 (TIE2), PDGFR β , FGFR1, B-RAF, RET et KIT (Fig. 4) [27]. Le régorafénib pourrait exercer une activité antiangiogénique plus étendue en raison d'un blocage combiné des voies VEGFR2 et TIE2, ce qui est étayé par les résultats d'une étude préclinique de Tsai et Lee [28] montrant un effet coopératif lors de la combinaison anti-TIE2 et sorafénib, conduisant à une augmentation observée de la survie globale dans un modèle de mélanome.

Le 27 avril 2017, la FDA américaine a élargi l'indication du régorafénib comme traitement de deuxième ligne pour les patients atteints d'un CHC avancé précédemment traités par le sorafénib [29]. L'approbation était basée sur un essai international de phase III randomisé et contrôlé par placebo conçu pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du régorafénib chez les patients atteints d'un CHC évoluant pendant le traitement par le sorafénib (RESORCE ; NCT01774344) [30]. Le régorafénib a eu une SG plus longue que le placebo (médiane de SG, 10,6 contre 7,8 mois, HR = 0,63, $p < 0,0001$) et a prolongé la survie sans progression et le temps jusqu'à progression par mRECIST (médiane de SSP 3,1 contre 1,5 mois, HR = 0,46, $p < 0,0001$; médiane de Temps jusqu'à progression était de 3,2 contre 1,5 mois, HR = 0,44, $p < 0,0001$). Le groupe régorafénib avait une RO de 11 % contre 4 % par rapport au groupe placebo ($p = 0,0047$), et le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 65 % contre 35 % ($p < 0,0001$). Il faut noter que l'essai RESORCE a été réalisé chez des patients qui avaient progressé lors d'un traitement antérieur par le sorafénib ; ainsi, l'efficacité du régorafénib chez les patients intolérants au sorafénib n'a pas encore été déterminée.

Des analyses supplémentaires de l'essai RESORCE ont suggéré que le régorafénib pourrait offrir des avantages cliniques indépendants de la dernière dose de sorafénib ou du temps jusqu'à la progression après un traitement précédent au sorafénib et que la survenue d'EI était indépendante de la dernière dose de sorafénib [31]. Plusieurs essais cliniques évaluent

actuellement l'efficacité du régorafénib avec les ICI (tableau 3).

- Cabozantinib

Le cabozantinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase à petite molécule de MET et VEGFR 1-3, RET, KIT, AXL et FLT3, qui sont tous associés à la pathogénèse tumorale (Fig. 4) [32 , 33]. Le cabozantinib a une activité antitumorale remarquable dans le CHC grâce à une double inhibition de MET et de VEGFR2 [33].

Dans un essai international de phase III en double aveugle, 773 patients dont la progression n'était pas supérieure à deux traitements systémiques antérieurs, y compris le sorafénib, ont été randomisés pour recevoir du cabozantinib ou un placebo (CELESTIAL ; NCT01908426). Le critère d'évaluation principal de l'essai CELESTIAL était la SG qui était significativement améliorée (mOS 10,2 contre 8,0 mois, HR = 0,76, $p = 0,005$). Les critères d'efficacité secondaires de l'essai ont montré que le cabozantinib améliorait significativement la SSP et l'ORR selon RECIST v1.1 (médiane de SSP était de 5,2 contre 1,9 mois, HR=0,44, $p < 0,001$; ORR était de 4 % contre <1 %, $p = 0,009$). Soixante-huit pour cent des patients du groupe cabozantinib et 36 % des patients du groupe placebo ont présenté des EI de grade 3 ou 4 [34]. Sur la base de ces résultats, le 14 janvier 2019, la FDA américaine a approuvé le cabozantinib pour les patients atteints de CHC qui avaient déjà reçu un traitement au sorafénib [35]. Plusieurs essais évaluant les associations de cabozantinib et d'ICI chez des patients atteints de CHC avancé sont en cours, y compris en association avec le nivolumab et l'atezolizumab.

Il convient de noter que dans l'essai CELESTIAL, 192 (27 %) patients avaient déjà reçu deux médicaments anticancéreux systémiques, ce qui signifie que le cabozantinib était utilisé comme traitement de troisième ligne. Au sein de ce sous-groupe, la SG n'était pas significativement différente (médiane de SG 8,6 mois contre 8,6 mois). Cependant, le cabozantinib a amélioré la SSP (mPFS 3,7 contre 1,9 mois, HR = 0,58, IC à 95 %, 0,41-0,83), ce qui suggère que les patients atteints d'un CHC avancé pourraient utiliser le cabozantinib comme une éventuelle option de troisième ligne [34].

- Ramucirumab

Le ramucirumab, un anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé, se lie sélectivement au VEGFR-2, empêchant l'activation de la voie du VEGF (Fig. 4) [36], et il a montré une activité anti tumorale dans le CHC avancé dans un essai de phase II [37]. Une étude prospective portant sur le ramucirumab appliqué pour traiter la progression du CHC avancé sous sorafenib (REACH ; NCT01140347) a montré que le ramucirumab n'entraînait pas d'amélioration significative de la SG par rapport au placebo (mOS 9,2 contre 7,6 mois, HR = 0,87, $p=0,14$). Cependant, dans un sous-groupe avec des concentrations initiales élevées d' α -foetoprotéine (AFP) (≥ 400 ng/mL), le ramucirumab a significativement prolongé la SG avec une SG médiane de 7,8 mois contre 4,2 mois (HR = 0,674, $p=0,006$) [38].

Pour approfondir ce résultat, l'essai REACH-2 basé sur des biomarqueurs (NCT02435433) a été conçu, évaluant le ramucirumab par rapport à un placebo chez des patients atteints d'un CHC avancé présentant des taux élevés d'AFP (≥ 400 ng/mL) ayant reçu un traitement antérieur au sorafenib. Le critère d'évaluation principal de l'essai REACH-2 a montré que, par rapport au groupe placebo, la SG était plus longue dans le groupe ramucirumab (mOS 8,5 vs 7,3 mois, HR = 0,71, $p=0,0199$). Le ramucirumab a également augmenté la SSP (mPFS 2,8 contre 1,6 mois, HR=0,452, $p<0,0001$), le temps jusqu'à la progression radiographique (mTTP 3,0 contre 1,6 mois, HR=0,427, $p<0,0001$) et le taux de contrôle de la maladie (59,9 % contre 38,9 %, $p=0,0006$). REACH-2 a été le premier essai de phase III à dépister avec succès des candidats thérapeutiques avec des biomarqueurs chez des patients atteints de CHC avancé [39].

- Sur la base de ces résultats, le 10 mai 2019, la FDA américaine a autorisé le ramucirumab comme traitement de deuxième ligne pour les patients atteints de CHC dont l'AFP n'était pas inférieure à 400 ng/mL [40].

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en monothérapie

Le succès des anticorps anticytotoxiques de l'antigène 4 associé aux lymphocytes T (CTLA-4)

dans le blocage des points de contrôle immunitaires chez les patients atteints de mélanome avancé offre de l'espoir pour l'immunothérapie des tumeurs. La carcinogenèse du CHC s'accompagne généralement d'une inflammation chronique du foie, et le CHC pourrait être immunogène [41]. En général, la tolérance immunitaire se produit dans le CHC principalement en raison des cellules suppressives dérivées de myéloïdes (MDSC), des altérations des molécules de point de contrôle immunitaire (telles que CTLA-4 et la protéine de mort cellulaire programmée-1 [PD-1]) et de l'enrichissement en T-cellules régulatrices (Tregs) [42]. La première preuve montrant que les ICI pourraient faire une différence significative dans le traitement du CHC provient d'un essai de phase II dans lequel la sécurité et l'activité anti tumorale du tremelimumab (blocage du CTLA-4) ont soutenu d'autres études chez des patients atteints de CHC avancé qui ont développé une cirrhose induite par le VHC [43] (tableau 2). De plus, d'autres essais cliniques de monothérapie ICI pour le CHC ont été réalisés (tableau 2).

- Nivolumab

Le nivolumab, un anticorps monoclonal, bloque la voie de signalisation PD-1 (Figs. 3 et 4) et restaure l'activité immunitaire anti-tumorale. Il a été autorisé par la FDA américaine pour une application dans plusieurs tumeurs (par exemple, le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules [NSCLC] et le cancer du rein) [44]. CheckMate 040 (NCT01658878), un essai de phase I/II non comparatif, a été conçu pour étudier l'innocuité et l'efficacité du nivolumab chez les patients atteints de CHC avancé en augmentant et en augmentant la dose du médicament. Le sorafénib antérieur était autorisé. L'innocuité et la tolérabilité représentaient les principaux critères d'évaluation de la phase d'augmentation de la dose ($n=48$), tandis que l'ORR était le principal critère d'évaluation de la phase d'expansion de la dose ($n=214$). Au cours de la phase d'escalade de dose, le profil de sécurité du nivolumab a été évalué et la tolérance des patients au médicament était acceptable : 25 % des patients (12 sur 48) ont présenté des événements indésirables liés au traitement (EITR) de grade 3 ou 4, et l'incidence des EITR semblait être dose-indépendante. Dans la phase d'expansion de la dose, le TRG était de 20 %



(42 patients sur 214, IC à 95 %, 15-26), avec trente-neuf réponses partielles et trois réponses complètes. La durée médiane de la réponse était de 9,9 mois et la médiane de SSP était de 4,0 mois (IC à 95 %, 2,9-5,4). Soixante-dix-neuf des 138 patients (57 %) avaient leur maladie contrôlée, la durée de stabilisation de la maladie a été de 6 mois. Parmi les patients non infectés non traités, le TRO était de 23 % et le taux de survie globale à neuf mois était de 82 %,45]. Sur la base de la RO et des réponses objectives durables, le 22 septembre 2017, la FDA américaine a accéléré l'approbation du nivolumab pour traiter les patients atteints de CHC qui ont été traités pour la première fois avec du sorafénib [46].

• Pembrolizumab

Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal bloquant PD-1 (Figs. 3 et 4), a démontré une activité anti tumorale puissante et une innocuité tolérable dans de nombreux cancers [48], et son efficacité et son innocuité ont été évaluées chez des patients atteints de CHC avancé via une étude multicentrique non randomisée. Essai de phase II (KEYNOTE-224 ; NCT02702414). KEYNOTE-224 a révélé que 18 des 104 patients ont affiché une réponse objective (17 %, IC à 95 %, 11-26) selon RECIST v1.1, avec 1 (1 %) obtenant une réponse complète et 17 (16 %) obtenant une réponse partielle. La durée de réponse médiane n'a pas été atteinte (plage de 3,1 à 14,6 mois et plus), le médiane de temps jusqu'à progression et le médiane de SSP étaient tous deux de 4,9 mois, la médiane de SG était de 12,9 mois (IC à 95 %, 9,7 à 15,5) et 54 % des patients répondeurs avaient des durées de réponse supérieures à 12 mois. [49]. Sur la base des données ci-dessus, le 9 novembre 2018, le pembrolizumab a reçu une approbation accélérée par la FDA américaine pour les patients atteints de CHC progressant sous sorafénib [50]. Lors de la conférence ASCO Gastro-intestinal Cancer 2021, les résultats de la cohorte KEYNOTE-224 2, qui a recruté des patients atteints de CHC avancé sans traitement systémique antérieur, ont été rapportés : l'ORR était de 16 % (IC à 95 %, 7-29), le DCR était de 57 % (0 RC, 16 % PR, 41 % SD), la médiane de SSP était de 4 mois (IC à 95 %, 2-6) et la médiane de SG était de 17 mois (IC à 95 %, 8-NA). Sur la base de ces résultats, la monothérapie au pembrolizumab a montré

une activité anti tumorale durable et une survie globale prometteuse, soutenant une évaluation plus approfondie du pembrolizumab en tant que traitement de première intention du CHC avancé [51].

Suite à KEYNOTE-224, une étude de phase III randomisée en double aveugle (KEYNOTE-240 ; NCT02702401) a été conçue pour évaluer plus avant l'innocuité et l'efficacité du traitement par pembrolizumab. Les résultats de KEYNOTE-240 ont été mis à jour lors de la conférence ASCO GI 2021 : la médiane de SG était de 13,9 contre 10,6 mois par rapport au placebo (HR=0,771, IC à 95 % 0,617-0,964), la médiane de SSP était de 3,3 contre 2,8 mois par rapport au placebo (HR = 0,703, IC à 95 % 0,559-0,885), l'ORR était de 18,3 % pour le groupe pembrolizumab et de 4,4 % pour le groupe placebo, le DCR était de 61,9 % contre 53,3 % par rapport au placebo, et le TTP médian était de 4,0 contre 2,8 mois. [52]. L'activité clinique du pembrolizumab a de nouveau été démontrée par KEYNOTE-240, confirmant les résultats de KEYNOTE-224, soutenant ainsi son approbation accélérée par la FDA. Deux autres essais de phase III évaluant le pembrolizumab comme traitement de deuxième ligne sont actuellement en cours (KEYNOTE-394 et KEYNOTE-937, Tableau 2). Le pembrolizumab associé à des médicaments à ciblage moléculaire est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de plusieurs essais de phase I/II (Tableau 3).

• Les Thérapies combinées

Pour obtenir un taux de réponse thérapeutique meilleur que la monothérapie ICI, des thérapies combinées à base d'ICI sont en cours de développement pour traiter le cancer. En 2018, Larkin et al. découvert grâce à l'essai CheckMate067 que l'utilisation combinée de nivolumab et d'ipilimumab (inhibiteur de CTLA-4) était plus efficace que la monothérapie chez les patients atteints de mélanome avancé [53]. Les mécanismes possibles pour cette thérapie combinée sont les suivants : 1) le blocage de la voie CTLA-4 dans les ganglions lymphatiques augmente l'activation et la prolifération des lymphocytes T, entraînant une infiltration des lymphocytes T CD8+ ; 2) le blocage de la voie PD-1/PD-L1 maintient non seulement la capacité de destruction des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

[44] mais améliore également la capacité des cellules présentatrices d'antigène à présenter des antigènes associés à la tumeur ; et 3) compte tenu de la forte expression de CTLA-4 et PD-1 sur les Tregs, l'association de ces deux inhibiteurs réduit indirectement le microenvironnement tumoral immunosuppresseur (TME) (Fig. 3 A) [54].

Un autre domaine d'intérêt est la combinaison des antiangiogéniques avec les ICI. Il faut noter que les agents moléculaires ciblés (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib et ramucirumab) ayant des effets bénéfiques sur la survie des patients atteints de CHC partagent tous les mêmes caractéristiques, à savoir l'anti-angiogénèse, soulignant l'importance de cette caractéristique dans le cancer [55]. La restauration de la fonction vasculaire tumorale peut aider à améliorer la capacité d'autres médicaments (par exemple, les ICI) qui peuvent être utilisés en combinaison avec des molécules antiangiogéniques pour tuer les cellules tumorales [56 , 57]. Les inhibiteurs de kinase à activité antiangiogénique exercent des effets immunomodulateurs sur le microenvironnement tumoral [58], notamment en favorisant la maturation des cellules dendritiques (DC) [59], améliorant le transport et la cytotoxicité des lymphocytes T [10] et inversant l'effet immunosuppresseur induit par l'hypoxie dans les tissus [60] (Fig. 3 B).

• Nivolumab + Ipilimumab

Les inhibiteurs de PD-1 plus CTLA-4 favorisent la réponse immunitaire anti-tumorale par différents mécanismes complémentaires qui affectent différentes voies de signalisation. Le nivolumab en association avec l'ipilimumab s'est avéré efficace dans de nombreuses tumeurs (p. ex., mélanome, NSCLC, carcinome à cellules rénales, cancer colorectal métastatique avec déficit en réparation des mésappariements/instabilité des microsatellites) [61 , 62 , 63 , 64]. Dans la cohorte 4 de Check Mate 040 (NCT01658878), 50 patients ont reçu 4 doses de nivolumab (1 mg/kg) avec ipilimumab (3 mg/kg) toutes les 3 semaines puis 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines (bras A). Dans cet essai clinique randomisé, le schéma posologique du bras A a montré un bon profil de sécurité, un taux de réponse objectif prometteur et une réponse durable : l'ORR était de 32 %

selon RECIST v1.1, avec 4 réponses complètes et 12 réponses partielles ; la durée médiane de la réponse était de 17,5 mois (4,6 à 30,5+ mois) et 31 % des réponses ont duré plus de 24 mois [45]. Sur la base de ces données, le 10 mars 2020, le schéma posologique du bras A a reçu une approbation accélérée pour les patients atteints d'un CHC avancé qui ont progressé sous traitement par sorafenib [65] (Tableau 3).

Récemment, les résultats du suivi de 44 mois de CheckMate 040 ont été présentés lors de la conférence ASCO GI 2021. La mOS était de 22,2 mois dans le bras A. Le taux de SG à 24 mois s'est amélioré à 46 % (IC à 95 %, 32-59) et le taux de SG à 36 mois était de 42 % (IC à 95 %, 28-55). L'ORR est resté à 32 % et la durée de réponse médiane est restée à 17,5 mois (5 à 47 mois et plus) dans le bras A. Le DCR était plus élevé dans le bras A que dans les bras B et C (54 %, 43 %, 49 %, respectivement). Nivolumab + ipilimumab en tant que traitement de deuxième intention ont continué à montrer des réponses cliniques et des bénéfices de survie à long terme [66].

• Atézolizumab + Bévacicumab

Cette association est devenue un traitement de référence et a été comparé avec le sorafenib dans un essai de phase III. Dans un essai mondial ouvert de phase III, 501 patients ont reçu au hasard soit atézolizumab + bevacizumab, soit sorafenib (IMbrave 150 ; NCT03434379). La phase d'efficacité a montré que le groupe atézolizumab + bevacizumab avait une SG et une SSP significativement plus longues : les taux de survie estimés à 6 mois et 12 mois étaient de 84,8 % (IC à 95 %, 80,9 à 88,7) et de 67,2 % (IC à 95 %, 61,3 –73,1), correspondant à 72,2 % (IC 95 %, 65,1–79,4) et 54,6 % (IC 95 %, 45,2–64) pour le groupe sorafenib ; la médiane de SG n'a pu être évaluée (NE) dans le groupe atézolizumab + bevacizumab versus 13,2 mois (IC 95 %, 10,4–NE) dans le groupe sorafenib (HR=0,58, p<0,001); et la médiane de SSP estimée était de 6,8 mois et 4,3 mois, respectivement (HR=0,59, p<0,001). Les taux de réponse objective étaient également statistiquement significatifs : la RO selon RECIST v1.1 était de 27,3 % (IC à 95 %, 22,5 à 32,5) dans le groupe combiné contre 11,9 % (IC à 95 %, 7,4 à 18,0) dans le groupe sorafenib (p <0,001) et 33,2 % (IC à 95 %, 28,1 à 38,6) contre 13,3 % (IC à 95 %, 8,4 à 19,6) par mRECIST (P <0,001). Aucun

événement indésirable grave avec des différences significatives n'a été observé entre les deux groupes. Les EI les plus fréquents, touchant plus de 20 % des patients du groupe atézolizumab + bevacizumab, étaient l'hypertension (29,8 %), la fatigue (20,4 %) et la protéinurie (20,1 %) [71]. Le 29 mai 2020, la FDA américaine a approuvé l'atézolizumab en association avec le bevacizumab comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un CHC avancé sur la base de l'innocuité et de l'efficacité révélées dans IMBrave 150 [72] (Tableau 3).

Lors du symposium 2021 de l'ASCO sur le cancer gastro-intestinal, Finn et al. [73] ont mis à jour l'analyse de la SG pour IMBrave 150. Après 12 mois supplémentaires de suivi, un bénéfice d'efficacité clinique soutenu a été obtenu avec l'atézolizumab + bevacizumab versus sorafénib : la médiane de SG était de 19,2 mois dans le groupe combiné contre 13,4 mois avec le sorafénib (RR = 0,66 [IC à 95 %, 0,52–0,85], P=0,0009). Les données mises à jour ont montré un ORR de 29,8 % (IC à 95 %, 24,8-35) selon RECIST v1.1 dans le groupe combiné, contre 11,3 % (IC à 95 %, 6,9-17,3) dans le groupe sorafénib, et plus de patients dans le groupe combiné a obtenu une réponse complète par rapport à celle rapportée précédemment (RC = 7,7 %). Ce régime combiné a la plus longue durée d'exploitation jamais observée dans les études de phase III de première ligne, confirmant en outre que ce régime peut servir de norme de soins pour les patients atteints de CHC avancé qui n'ont reçu aucun traitement systémique auparavant.

• Durvalumab/tremelimumab

L'essai HIMALAYA randomisé de phase III a comparé le durvalumab (anti-PD-L1) avec et sans tremelimumab (Ac anti-CTLA-4) au sorafénib dans le traitement de première ligne du CHC avancé (NCT03298451). Les résultats de cette étude ont été récemment rapportés lors du Symposium sur les cancers gastro-intestinaux de l'ASCO. 42 La thérapie combinée a amélioré la survie par rapport au sorafénib (16,4 mois contre 13,8 mois, HR = 0,78, IC 95 % 0,65–0,92, p= 0,0035). Le durvalumab en monothérapie s'est avéré non inférieur au sorafénib (HR = 0,86 ; IC à 95 % : 0,73 à 1,03). Les TRG étaient de 20,1 %, 17,0 % et 5,1 % avec la combinaison

ICI double, le durvalumab en monothérapie et le sorafénib, respectivement. L'approbation potentielle de l'association durvalumab et tremelimumab et du durvalumab en monothérapie établirait une thérapie basée uniquement sur les ICI dans le traitement de première ligne du CHC surtout en cas de contre-indication au bevacizumab.

• Atézolizumab/Cabozantinib

- L'essai randomisé de phase III COSMIC-312 a évalué l'efficacité du cabozantinib 40 mg par jour et de l'atézolizumab 1 200 mg toutes les 3 semaines par rapport au sorafénib 400 mg deux fois par jour par rapport au cabozantinib 60 mg par jour en tant que traitement de première intention dans le CHC avancé. 49La SSP et la SG étaient deux critères d'évaluation principaux. Huit cent trente-sept patients ont été randomisés, 39 % avaient une étiologie non virale et 29 % provenaient d'Asie. L'association cabozantinib et atézolizumab a amélioré la SSP par rapport au sorafénib, (SSP médiane de 6,8 mois contre 4,2 mois). L'analyse intermédiaire n'a pas révélé d'amélioration de la SG et l'analyse finale est toujours en cours (NCT01658878).

Tableau des études phase III de première ligne dans le CHC métastatique

Trial name	Treatment arms	Primary endpoint	Patient number	ORR (%)	DCR (%)	PFS (months)	OS (months)	HR	Reference
SHARP	Sorafenib versus placebo	OS	602	2 versus 1	43 versus 32	5.5 versus 2.8	18.7 versus 7.9	0.69	Llovet et al. ³
REFLECT	Lenvatinib versus sorafenib	OS	954	24.1 versus 9.2	75.5 versus 60.5	7.4 versus 3.7	13.6 versus 12.3	0.92	Bruix et al. ⁴
IMBrave 150	Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib	OS, PFS	501	27.3 versus 11.9	73.6 versus 55.3	6.8 versus 4.3	19.2 versus 13.4	0.66	Finn et al. ¹⁰
HIMALAYA	Tremelimumab + Durvalumab versus Sorafenib vs durvalumab	OS for tremelimumab + durvalumab vs sorafenib	1324	20.1 versus 5.1 vs 17.0	60.1 vs 60.7 versus 54.8	3.78 versus 4.07 versus 3.65	16.4 versus 13.8 versus 16.6	0.78	Abou-Alfa et al. ⁴²
COSMIC 312	Cabozantinib and atezolizumab versus sorafenib versus cabozantinib	OS, PFS	837	11 versus 3.7 versus 6.4	78 versus 84 versus 65	6.8 versus 4.2 versus 5.8	15.4 versus 15.5 vs NA	0.90	Kelley et al. ⁴⁹

DCR, disease control rate; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; REFLECT, A phase 3, multinational, randomized, non-inferiority trial; SHARP, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol.

Tableau des études phases III de seconde ligne dans le CHC métastatique

Drug	FDA Approval Date	Clinical Trial	Comparator	Median OS	Median PFS	ORR	DCR	Adverse Events	NCCN Guidelines
Regorafenib	April 2017	Phase III RESORCE ¹⁸ n=573	Placebo	10.6 vs 7.8 mo, HR=0.63, 95% CI 0.50-0.79, p<0.0001	3.1 vs 1.5 mo, HR=0.46, 95% CI 0.37-0.56, p<0.0001	10.6% vs 4.1% 4.1%	43.2% vs 4.1%	HTN, HF, diarrhea, fatigue	Category 1, Child-Pugh class A only
Cabozantinib	January 2019	Phase III CLESTAL ¹⁹ n=707	Placebo	10.2 vs 8 mo, HR=0.76, 95% CI 0.63-0.92, p=0.005	5.2 vs 3.9 mo, HR=0.44, 95% CI 0.36-0.53, p<0.0001	4% vs 1%	44% vs 13%	HTN, HF, AST elevation, diarrhea	Category 1, Child-Pugh class A only
Ramucirumab	May 2019	Phase III REACH-2 ²⁰ n=242	Placebo	8.1 vs 7.3 mo, HR=0.71, 95% CI 0.531-0.949, p<0.0001	3.8 vs 1.6 mo, HR=0.45, 95% CI 0.339-0.603, p<0.0001	3% vs 1%	39.9% vs 38.9%	HTN, hypomagnesemia, AST elevation	Category 1, AFP >400 ng/ml, only
Nivolumab	September 2017	Phase III CheckMate-040 ²¹ , n=262 Phase III CheckMate-055 ²² , n=742	Single arm Sorafenib	15.0 mo, 95% CI 14-16.2 16.4 vs 14.7 mo, HR=0.85, 95% CI 0.72-1.02, p=0.072	3.4 mo, 95% CI 1.6-4.9 3.7 vs 3.8 mo, HR=0.93, 95% CI 0.79-1.1 1.1	13% vs 13% 15% vs 7%	38% vs 38%	Immune-related adverse events, fatigue, pruritus, diarrhea	Second line, Child-Pugh class A or B
Pembrolizumab	November 2018	Phase III KEYNOTE-224 ²³ , n=104 Phase III KEYNOTE-240 ²⁴ , n=413	Single arm Sorafenib	12.9 mo, 95% CI 11.7-15.5 13.9 vs 10.6 mo, HR=0.78, 95% CI 0.61-0.99, p=0.038	4.9 mo, 95% CI 3.4-7.2 3.8 vs 2.8 mo, HR=0.77, 95% CI 0.60-0.98, p=0.018	18% vs 18% 15% vs 4.4%	44% vs 42.2%	Immune-related adverse events, fatigue, pruritus, diarrhea	Category 2B, Child-Pugh class A only

La première ligne dans le CHC non résécable et non éligibles à un traitement locorégional avec une fonction hépatique adéquate CHILD A et PS 0-1

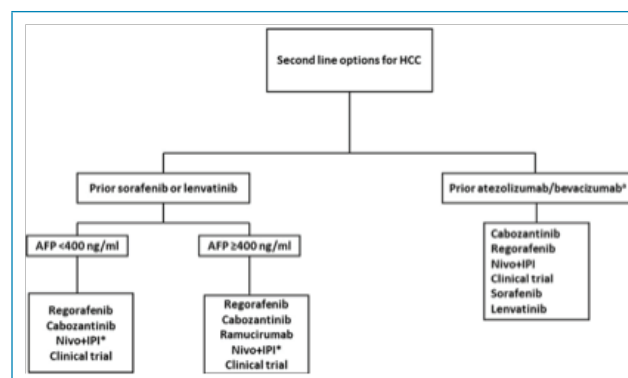
D'après l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection), le traitement systémique de première ligne du CHC était limité au sorafenib. Les essais récemment rapportés REFLECT, IMbrave150 et HIMALAYA ont abouti à l'approbation du lenvatinib, de l'atézolizumab / bevacizumab et de durvalumab / tremelimumab ou durvalumab seule.

La seconde ligne dans le CHC non résécable et non éligibles à un traitement locorégional avec une fonction hépatique adéquate CHILD A et PS 0-1

Après échec ou intolérance à une première ligne, la meilleure séquence thérapeutique est non précisée. Le choix dépend de la première ligne administrée.

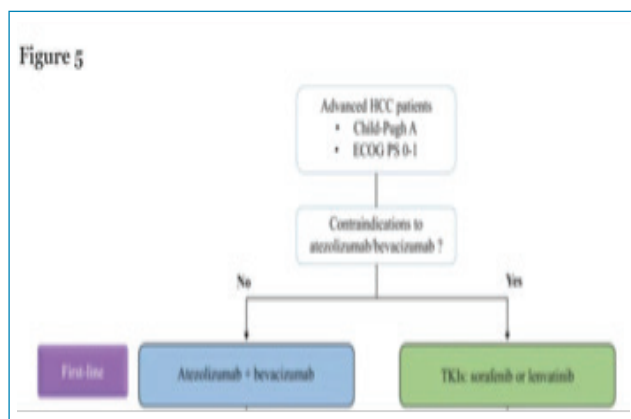
En cas de progression sous atézolizumab plus bevacizumab. Les options comprennent le sorafénib, le lenvatinib, le régorafénib, le cabozantinib

En cas de progression ou intolérance au sorafenib ou lenvatinib. Une immunothérapie est préférée à un inhibiteur de la tyrosine kinase



- La thérapie systémique de première ligne reste mal définie dans certains sous-groupes de CHC tels que Child-Pugh B et le CHC récurrent post-transplantation. L'identification de biomarqueurs prédictifs pour la thérapie à base d'ICI ou de tyrosine kinase (TKI) est un besoin nécessaire pour mieux sélectionner les patients qui vont bénéficier le plus de ces nouveaux progrès thérapeutiques.
- CHC non résécable et non accessible à un traitement locorégional avec fonction hépatique CHILD B>7
- La meilleure façon pour gérer le traitement systémique chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh B n'est pas établie. La grande majorité des études d'immunothérapie ou de thérapie moléculaire ciblée ont été menées dans des populations dont la fonction hépatique est préservée (c'est-à-dire pas pire que la cirrhose Child-Pugh A). Il existe peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'un de ces agents chez les patients dont la fonction hépatique est moins bien préservée [96-98]. La majorité de l'expérience publiée dans ce groupe concerne le sorafenib .
- Les patients inclus dans les essais phase III de sorafenib en première ligne avaient principalement (> 95 %) une cirrhose de Child-Pugh A. Malgré la population spécifique étudiée dans l'essai SHARP, l'approbation initiale du sorafenib par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le CHC aux États-Unis ne précisait pas l'état de cirrhose sous-jacente. Cependant, la majorité des patients atteints de CHC ont une cirrhose sous-jacente et, par

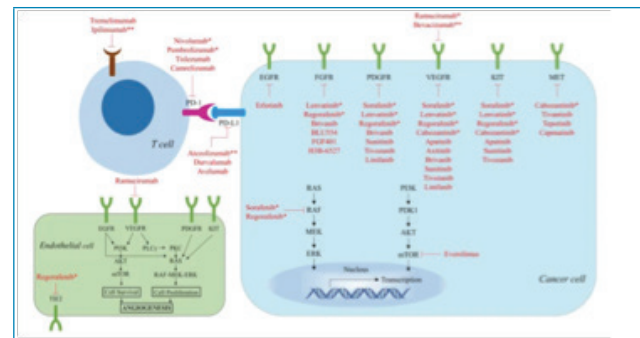
Figure 5



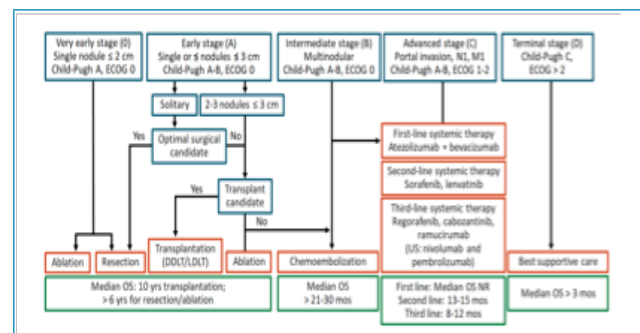
conséquent, des causes concurrentes de décès par CHC progressif par rapport à l'aggravation de la cirrhose. Dans une revue systématique de 118 études portant sur des patients atteints de cirrhose sans CHC, les taux de survie à un et deux ans des patients atteints de cirrhose de classe Child-Pugh A, B ou C étaient de 95 et 90, 80 et 70, et 45 et 38 pour cent, respectivement [99]. La mort par cirrhose pourrait potentiellement masquer l'effet antitumoral du traitement. La sécurité et l'efficacité du sorafenib chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ont été abordées dans une analyse de 1586 patients recevant du sorafenib et enregistrés dans la base de données prospective de l'étude internationale GIDEON [100]. Le profil d'innocuité du sorafénib était similaire chez les patients atteints de cirrhose de classe Child-Pugh A et B, mais un plus grand pourcentage de patients de classe Child-Pugh B ont présenté des effets indésirables graves (60 contre 33 %), un plus grand nombre a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. (40 contre 25 pour cent), et ils avaient un taux plus élevé de décès pendant le traitement jusqu'à 30 jours après la dernière dose de sorafenib (37 contre 18 pour cent).

- CHC non résécable et non accessible à un traitement locorégional avec fonction hépatique CHILD avec un OMS >2
- Les soins de support seuls sont appropriés pour les patients avec une cirrhose Child-Pugh C, des comorbidités et un OMS >2.
- La majorité des patients avec une cirrhose de Child-Pugh C ont une fonction hépatique défectueuse pour tolérer un traitement systémique, et il est peu probable que le traitement systémique leur soit bénéfique en raison de leur survie réduite [100,145]. À titre d'exemple, les données rétrospectives du sorafénib en première ligne chez 59 patients atteints de CHC (26 avec Child-Pugh classe A, 23 avec Child-Pugh classe B et 10 avec Child-Pugh classe C cirrhose), la durée de médiane de survie dans les trois groupes étaient respectivement de 8,3, 4,3 et 1,5 mois [101]. Ces données étaient

l'opinion selon laquelle le sorafenib est peu susceptible de bénéficier aux patients atteints de cirrhose de classe C de Child-Pugh.



Voies de signalisation et nouvelles thérapies dans le CHC



3- Préventif

Le traitement préventif de l'HCC peut se concevoir à trois niveaux : la prévention et le traitement des maladies cirrhogènes, la prévention de l'HCC en cas de cirrhose constituée et enfin, le dépistage précoce de nodules DHCC sur cirrhose.

- **Prévention primaire :**

L'éradication des virus B et C, l'abstention de la consommation d'alcool et les saignées en cas d'hémochromatose sont les principaux moyens d'éviter la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose.

La plus belle démonstration de l'efficacité de la prévention primaire a été la campagne de vaccination néonatale du VHB, réalisée à Taiwan en 1984, qui a permis de réduire significativement l'incidence du CHC entre 1981-1986 et 1990-1994 [75]. Quant au traitement d'éradication du VHB, il n'y a pas d'évidence formelle de son efficacité vis-à-vis de la survenue de CHC. L'absence de vaccin contre le VHC

doit donner la priorité de la prévention à la limitation du risque d'infection et de contagion, passant par les campagnes de sensibilisation des populations à risque (toxicomanes). En prévention primaire, l'effet de l'éradication du VHC par l'interféron sur la survenue de CHC a été démontré dans plus de 15 essais cliniques, regroupant plusieurs milliers de patients porteurs de CHC compliquant une hépatite C [76]. Une méta-analyse parue en 2001 conclut à un effet modéré de l'interféron [77]. La surcharge en fer est un facteur contributif de la survenue du CHC [78]. L'utilisation de saignées pourrait avoir un effet préventif.

• Prévention secondaire :

Il s'agit de prévenir la survenue de CHC sur cirrhose. A ce stade, seul l'interféron-alpha a fait la preuve de son efficacité au Japon. En effet, quatre études randomisées japonaises ont montré une diminution de l'incidence du CHC chez des cirrhotiques porteurs

du VHC, traités par interféron [79-82]. Le traitement antiviral des hépatites virales pourrait diminuer l'incidence des carcinomes hépatiques. Cela semble être vrai dans le cas d'une hépatite B. Dans le cas d'une hépatite C, le traitement antiviral ne préviendrait l'apparition de l'hépatocarcinome qu'en cas de réponse virale effective. Le dépistage précoce de l'hépatocarcinome dans les populations à risque peut, en théorie, en améliorer le pronostic.

Il est fait par une échographie hépatique tous les six mois. La preuve de l'efficacité de cette stratégie n'est cependant pas définitivement établie, certaines études prouvant un bénéfice en termes de mortalité, d'autres non. L'échographie hépatique a une très bonne spécificité (supérieure à 90%) et une moins bonne sensibilité (de l'ordre de 60%). Il peut être complété par la recherche d'une élévation du taux sanguin d'alpha-fœtoprotéine, avec une sensibilité et une spécificité imparfaite.

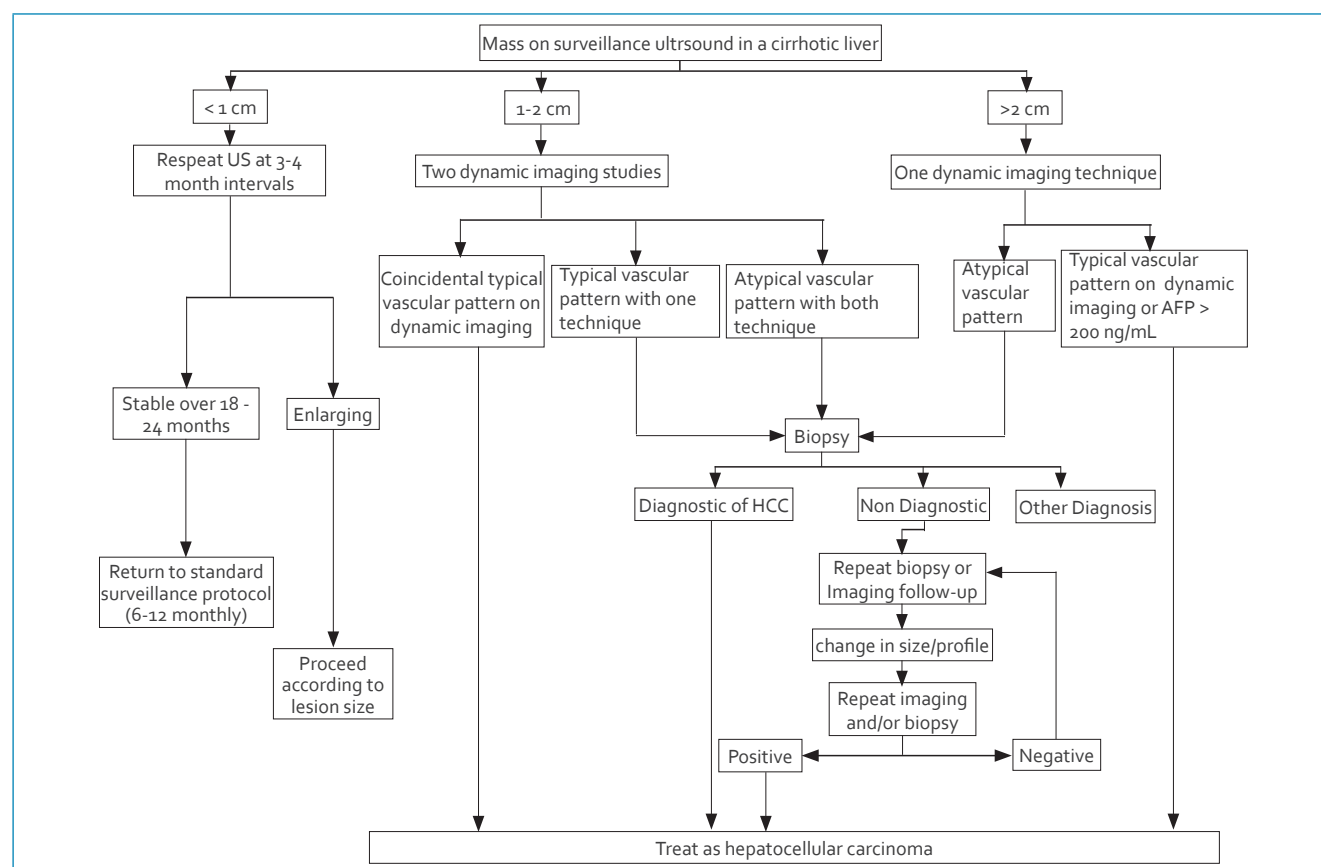


Fig 7 : Arbre décisionnel de surveillance et gestion d'un nodule sur foie cirrhotique

• **Prévention tertiaire :**

C'est la prévention de la récurrence d'un CHC après traitement curatif. Le risque de récurrence après survenue d'un premier CHC est en effet très augmenté, et des stratégies de prévention sont indispensables.

Acide poly rétinolique :

Il a été testé au Japon dans une étude contrôlée vs placebo après résection ou traitement percutané. La récurrence à 3 ans était réduite de manière significative dans le groupe traité (49 vs 27%) [83] et un suivi à long terme confirme ces résultats [84]. Depuis lors, aucune autre équipe n'a reproduit ces résultats.

Radiothérapie intra-artérielle :

Le lipiodol radioactif a été testé dans une étude randomisée, dans une population chinoise préalablement traitée par résection. La survie sans récurrence à 3 ans était significativement meilleure (74 vs 36%) dans le groupe traité par une injection unique de lipiodol radioactif 6 semaines après la chirurgie [85]. Ces résultats ont été reproduits dans une étude française, chez des patients atteints de cirrhose d'origine éthylique, avec des chiffres de survie sans récurrence étonnamment similaires [86]. Ces résultats sont encourageants et méritent confirmation.

B- Classification pronostiques et indications thérapeutiques du CHC

La compréhension de l'évolution naturelle des CHC et l'identification de facteurs pronostiques sont indispensables pour la prise en charge des malades. La complexité de la maladie et du traitement provient en effet de la présence quasi systématique d'une perturbation sous-jacente des fonctions hépatiques.

Les principaux facteurs pronostiques sont maintenant bien identifiés. Il s'agit :

- Des caractéristiques tumorales définies par le nombre et la taille des nodules, la présence d'une invasion vasculaire macroscopique, l'existence de métastases extra-hépatiques, l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine;
- Les travaux plus récents suggèrent que les caractéristiques histologiques des tumeurs (degré de différenciation, envahissement micro

vasculaire, présence de marqueurs potentiels de cellules souches dont la cytokératine 19) constituent des paramètres importants fortement prédictifs de l'évolution tumorale et du risque de récurrence après traitement. Des classifications moléculaires, corrélées à l'étiologie mais également au potentiel évolutif des CHC sont également développées et pourraient avoir un impact dans le choix des traitements dans les années à venir. En conclusion, bien que le diagnostic de CHC puisse être porté de façon non invasive grâce aux examens radiologiques dynamiques, la place de la biopsie devra donc être reconsidérée dans la prise en charge thérapeutique.

- De la fonction hépatique sous-jacente définie par le score de Child-Pugh, l'albumine, la bilirubine et l'existence d'une hypertension portale. L'évaluation précise de l'hépatopathie sous-jacente et sa prise en charge sont des éléments essentiels à prendre en compte.
- De l'état général du patient défini par l'index ECOG / OMS et par la présence de symptômes liés à la masse tumorale.
- La combinaison de ces divers paramètres est à l'origine de plusieurs classifications à visée pronostique [8]. Certaines d'entre elles ont été validées prospectivement dans plusieurs cohortes dont la classification du CLIP (Cancer Liver Italian Program) et la classification BCLC (Barcelona Cancer Liver Center). Cette dernière permet d'appliquer une stratégie thérapeutique relativement standardisée, recommandée par les sociétés savantes internationales : EASL (European Association for the Study of Liver Diseases) et AASLD (American Association for The Study of Liver Diseases).

Elle permet en effet de regrouper schématiquement les CHC en trois grandes catégories :

- Stade précoce (A) de la maladie pour lequel un traitement curateur peut être envisagé avec un effet bénéfique sur la survie globale démontré pour la résection chirurgicale, les traitements percutanés et la transplantation hépatique. Il s'agit de patients avec une cirrhose compensée

et une tumeur unique de moins de 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm (critères dits de Milan). La survie globale à 5 ans atteint 50 à 70%;

- Stade terminal (D) de la maladie caractérisé par une altération profonde de la fonction hépatique (Child C), et de l'état général (ECOG > 2) avec une médiane de survie spontanée de 3 à 4 mois pour lequel le traitement ne peut et ne doit être que symptomatique;

- Stade intermédiaire-avancé de la maladie pour lequel un traitement curateur ne peut être envisagé et qui est donc la cible des traitements palliatifs. Ce stade est subdivisé en deux groupes :

» Stade intermédiaire (B) correspondant à une atteinte multifocale hépatique sans extension extra-hépatique, ni envahissement vasculaire, avec une fonction hépatique préservée (Child A ou B) et un bon état général (ECOG 0). La médiane de survie spontanée de ces patients est de 16 mois. Les traitements locorégionaux (dont la chimio-embolisation) constituent le traitement de première intention;

» Stade avancé (C) correspondant à des tumeurs en évolution extra-hépatique ou avec envahissement vasculaire macroscopique ou altération de l'état général (ECOG 1-2). La survie spontanée des patients varie en fonction de la fonction hépatique sous-jacente de 6 (Child B) à 8 mois (Child A). Cette catégorie de malade ne peut en général bénéficier d'un traitement locorégional et relève donc en théorie, de traitements systémiques (Sorafénib).

Cette classification a l'avantage d'orienter le traitement de façon simple. La frontière entre les différents groupes est cependant quelque peu artificielle et va se modifier avec l'amélioration des moyens de traitement. Ainsi, la frontière entre traitement curateur (stade A) et palliatif (stade B), élément capital pour la prise en charge et le pronostic, est extrêmement ténue. A titre d'exemple, les critères de transplantation classiques de Milan (moins de 3 nodules de moins de 3 cm ou nodule unique de moins de 5 cm) définissant les malades au stade A sont actuellement remis en cause par de nombreuses équipes qui proposent plusieurs

modèles d'extension de ces critères. Les progrès techniques tels que la radiofréquence multipolaire, la chimio-embolisation hyper-sélective avec particules chargées de chimiothérapie voire certaines techniques de radiothérapie conformationnelle vont modifier la prise en charge en permettant le downstaging de tumeurs voire le traitement curateur de tumeurs volumineuses (> 5 cm).

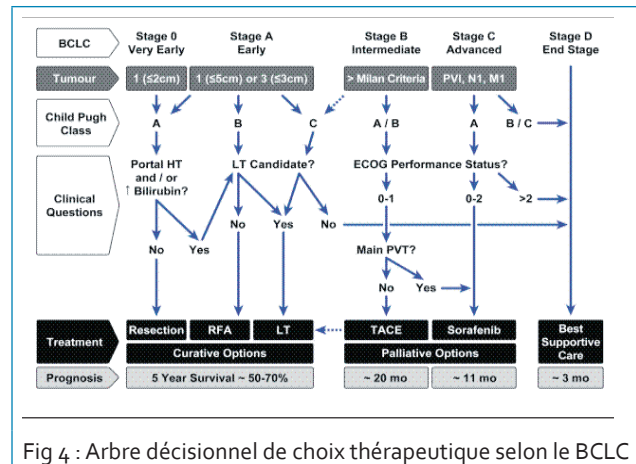


Fig 4 : Arbre décisionnel de choix thérapeutique selon le BCLC

Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire reste une tumeur fréquente dans le monde et ses causes sont principalement l'hépatite B et l'hépatite C. La prise en charge des carcinomes hépatocellulaires s'est grandement améliorée au cours des dernières décennies en termes de diagnostic et de traitement. Mais le carcinome hépatocellulaire reste globalement de pronostic défavorable. Les conditions de l'amélioration de ce pronostic passent vraisemblablement par la prévention des facteurs de risque et leur traitement et notamment pour l'hépatite B et l'hépatite C, mais également le dépistage systématique des patients cirrhotiques. Enfin, la meilleure connaissance de l'oncogenèse hépatique, qui est un processus complexe, variables et multi-étapes, en partie élucidée pour l'hépatite B, devrait permettre l'émergence de nouvelles cibles pharmacologiques.

Références 1

- 1- Liovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl. 1):S20—37.
- 2- McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:3—23.
- 3- Plauchu M, Girard M, Feroldi J, Delahaye JP, Tommasi M, Jakubowicz B. Anatomoclinical considerations on 28 primary cancers of the liver. *Cancer-cirrhosis relations. J Med Lyon* 1960; 41:171—91.
- 4- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25:143—54.
- 5- Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B₁ and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 23:405—9.
- 6- Ribes J, Cléries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol* 2008; 49:233—42.
- 7- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47:1856—62.
- 8- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25:143—54.
- 9- Yang HI, Yeh SH, Chen PJ et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma [archive], *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100:1134-1143
- 10- Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU, Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study [archive], *Hepatology*, 2007; 46: 1350-1356
- 11- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F, Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors [archive], *Gastroenterology*, 2004; 127:Suppl 1:S35-S50
- 12- Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007; 45:42—52.
- 13- Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69:7385—92.
- 14- Boige V, Laurent-Puig P. Altérations génétiques associées au carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérol Clin Biol* 1997; 21 : 34-44.
- 15- Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signalling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25:3787—800.
- 16- Trevisani F, et al. Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer*, 1996. 77(11): p. 2223-32.
- 17- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38:1034—42.
- 18- Hayashida M, Ito K, Fujita T, Shimizu, et al. Small hepatocellular carcinomas in cirrhosis: differences in contrast enhancement effects between helical CT and MR imaging during multiphasic dynamic imaging. *Magn Reson Imaging* 2008; 26:65—71.
- 19- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(1):27—34.

- 20- Liu GJ, Xu HX, Lu MD, et al. Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrastenhanced ultrasound and tumour cellular differentiation on histopathology. *Br J Radiol* 2007; 80:321—30.
- 21- Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86: 1068—1076
- 22- Vullierme MP, Paradis V, Chirica M, et al. What is new in the management of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis ? *J Chir (Paris)* 2009 (in press)
- 23- Stigliano R, Marelli L, Yu D et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33,:437– 447
- 24- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36
- 25- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma UPDATE. *Hepatology* 2011. 53,1020-1035.
- 26- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421—30.
- 27- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208—36.
- 28- Kudo M, Okanoue T, Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007;72(Suppl. 1):2—15.
- 29- Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K, Araki T. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma: usefulness of delayed phase imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:147—53.
- 27'- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
- 28'- Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK Dual- tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 2007;48(6):902
- 29'- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 31, 4067–4075 (2013).
- 30- Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS et als. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications [archive], *Gastroenterology*, 1985;89:259-66
- 31- Bruix J, Llovet JM, Major achievements in hepatocellular carcinoma [archive], *The Lancet*, 2009;37:614- 616
- 32- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M et als. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials, *Hepatology*, 1999;29:62-7
- 33- Iwatsuki S, et al. , Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg*, 1985. 202(4): p. 401-7.
- 34- O'Grady, J. G. , et al. , Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg*, 1988. 207(4): p. 373-9.
- 35- Mazzafero, e. a. , Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334: p. 693-9.
- 36- Llovet, J. M. , et al. , Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node- metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*, 1998. 27(6): p. 1572-7.

- 37- Brown, R. S. , Jr. , et al. , Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl*, 2002. 8(3): p. 278-84.
- 38- Majno, P. E. , et al. , Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*, 1997. 226(6): p. 688-701; discussion 701-3.
- 39- Fisher, R. A. , et al. , Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation. *Clin Transplant*, 2002. 16 Suppl 7: p. 52-8.
- 40- Veltri, A. , et al. , Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1998. 21(5): p. 393-8.
- 41- Yao, F. Y. , et al. , Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001. 33(6): p. 1394-403.
- 42- Adam, R. and M. Del Gaudio, Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2003. 39(6): p. 888-95.
- 43- Tsao, J. I. , et al. , Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis. *Ann Surg*, 1994. 220(2): p. 199-205.
- 44- Tanaka, H. , et al. , Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg*, 2000. 87(7): p. 879-82.
- 45- Bruix, J. , et al. , Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*, 1996. 111(4): p. 1018-22.
- 46- Okamoto, E. , et al. , Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery*, 1984. 95(5): p. 586-92.
- 47- Imamura, H. , et al. , Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 2003. 38(2): p. 200-7.
- 48- Ercolani, G. , et al. , Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg*, 2003. 237(4): p. 536-43.
- 49- Yamamoto J, e. a. , Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology*, 2001. 34: p. 707-13.
- 50- Livraghi, T. , et al. , Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 1995. 197(1): p. 101-8.
- 51- Livraghi, T. , et al. , Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*, 2000. 214(3): p. 761-8.
- 52- Livraghi, T. , et al. , Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*, 1999. 210(3): p. 655-61.
- 53- Lencioni, R. A. , et al. , Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003. 228(1): p. 235-40.
- 54- Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial—update on 5-Year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008;247: 43–48.

- 55- Huo, T. I. , et al. , Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. *Liver Int*, 2004. 24(3) : p. 210-5.
- 56- Huo, T. I. , et al. , Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(9) : p. 999-1007.
- 57- Pelletier, G. , et al. , Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol*, 1998. 29(1): p. 129-34.
- 58- Pelletier, G. , et al. , A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1990. 11(2): p. 181-4.
- 59- A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. N Engl J Med*, 1995. 332(19): p. 1256-61.
- 60- Lo, C. M. , et al. , Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002. 35(5): p. 1164-71.
- 61- Llovet, J. M. , et al. , Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1734-9.
- 62- Llovet, J. M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
- 63- Huo, T. I. , et al. , Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Oncol*, 2003. 14(11): p. 1648-53.
- 64- Lencioni, R. , et al. , Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol*, 1998. 8(3): p. 439-44.
- 65- Huo, T. , et al. , Comparison of transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection as the primary loco-regional therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective survey. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(12): p. 1301-8.
- 66- Llovet, J. M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
- 67- Yuen, M. F. , et al. , A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002. 36(3): p. 687-91.
- 68- Becker, G. , et al. , Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology*, 2007. 45(1): p. 9-15.
- 69- Manesis, E. K. , et al. , Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 1995. 21(6): p. 1535-42.
- 70- Grimaldi, C. , et al. , Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol*, 1998. 16(2): p. 411-7.
- 71- Nowak, A. K. , P. K. Chow, and M. Findlay, Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*, 2004. 40(10): p. 1474-84.
- 72- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.

- 73- Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Zhendong Chen, Chao-Jung Tsao, Shukui Qin, Jun Suk Kim, Rongcheng Luo, Jifeng Feng, Shenglong Ye, Tsai-Sheng Yang Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial *The Lancet Oncology*, Volume 10, Issue 1, Pages 25-34
- 74- Girard N, Mornex F. Sorafénib et radiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire. *Cancer Radiother* 2011; 15:77-80.
- 75- Chang, M. H. , et al. , Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(26): p. 1855-9.
- 76- Ikeda K, e. a. , Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. *Hepatology*, 1999. 29: p. 1124- 30.
- 77- Camma C, G. M. , Andreone P, Craxi A. , Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*, 2001. 34((4)): p. 593-602.
- 78- Blanc, J. F. , et al. , Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol*, 2000. 32(5): p. 805-11.
- 79- Suou T, M. A. , Koda M et al. , Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatol. Res.* , 2001. 20: p. 301-11.
- 80- Ikeda K, A. Y. , Saitoh S et al. , Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor A prospective randomized study of hepatitis C-related liver cancer. *Hepatology*, 2000. 32: p. 228-32.
- 81- Kubo S, e. a. , Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg*, 2002. 89(4): p. 418-22.
- 82- Nishiguchi S, e. a. , Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995. 346: p. 1051-55.
- 83- Muto Y, M. H. , Ninomiya M, et al. , Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* , 1996. 334: p. 1561- 7.
- 84- Muto, Y. , H. Moriwaki, and A. Saito, Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(13): p. 1046-7.
- 85- Lau, W. Y. , et al. , Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*, 1999. 353(9155): p. 797-801.
- 86- Boucher, E., et al., Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2003. 38(5): p. 1237-41.
- 87- Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, Guindi M, Porter G, Kachura JR, Rasuli P, Gill S, Ghali P, Chaudhury P, Siddiqui J, Valenti D, Weiss A, Wong R. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol.* 2011 Oct; 18(5):228-40.
- 88- Johnson PJ, Qin SK, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J. Clin. Oncol.*, 31, 3517-3524 (2013).
- 89- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 33, 559-566 (2015).
- 90 - Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY et al. Effect of everolimus on survival in

- advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib in the EVOLVE-1 randomized clinical trial.
- 91- El-Khoueiry AB, Melero I, Crocenzi TS, et al Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 (abstract) JAMA, 312, 57–67 (2014).
 - 92- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J et al JM20; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16 (13):1344-54
 - 93 - Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, Han G. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9
 - 94- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136
 - 95- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
 - 96- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124]
 - 97- Osaki Y, Nishikawa H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatol Res* 2015; 45: 59-74
 - 98- Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 Suppl: S2-S6
 - 99- Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 42-52
 - 100- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
 - 101- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171
 - 102- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
 - 103- Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 2007;48(6):902 Traitement systémique
 - 104- Johnson PJ, Qin SK, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J. Clin. Oncol.*, 31, 3517–3524 (2013).
 - 105- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 31, 4067–4075 (2013).
 - 106- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 33, 559–566 (2015).



- 107- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib in the EVOLVE-1 randomized clinical trial.
- 108- El-Khoueiry AB, Melero I, Crocenzi TS, et al Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 (abstract) JAMA, 312, 57–67 (2014).
- 109- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J et al JM20; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16 (13):1344-54
- 110- Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, Han G. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9
- 111- Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma Nat Rev Clin Oncol. 2018 Oct;15(10):599-616.
- 112- Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. J Hepatol. 2021 Oct;75(4):960-974.
- 113- Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;18(8):525-543

Cancers du pancréas

S. Benhmida, A. Tahri, N. Bouras, A. Ammor
Clinique Spécialisée Ménara, Marrakech

I- Introduction :

Les tumeurs malignes primitives du pancréas peuvent se développer à partir du pancréas exocrine ou du pancréas endocrine ; l'adénocarcinome développé à partir de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine est retrouvé dans plus de 90% des cas.

Nous ne traiterons que le cancer du pancréas exocrine (adénocarcinome canalaire), qui est majoritaire; excluant les autres tumeurs malignes du pancréas (les ampullomes, les tumeurs endocrines et les cystadénocarcinomes) qui relèvent d'une prise en charge différente.

Le cancer du pancréas est un cancer agressif, fatal, de pronostic très péjoratif, ceci s'explique par :

- 1- L'absence de facteurs de risque spécifiques permettant une prévention efficace.
- 2- Un diagnostic tardif devant l'absence de signes cliniques précoces, vue la situation profonde de l'organe.
- 3- Une diffusion métastatique rapide par voie lymphatique et nerveuse.

Le seul traitement curatif du cancer pancréatique est la chirurgie, celle-ci ne peut être proposée que pour un nombre limité de patients, entre 10% et 20%.

Les autres patients relèvent d'un traitement palliatif médical ou chirurgical, la survie médiane dans ce cas n'excède pas 6 à 8 mois.

Le cancer du pancréas est le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8%.

II- Epidémiologie:

A- Incidence et Fréquence :

L'incidence du cancer du pancréas est en augmentation constante, partout dans le monde. Il existe une différence significative entre les pays à haut niveau socio-économique avec une incidence plus élevée que dans les pays en voie de développement.

Le cancer du pancréas occupe le 12^{ème} rang des cancers et représente la septième cause de mortalité par cancer. L'incidence augmente à partir de l'âge de 50 ans, mais aussi chez les individus plus jeunes. Ce n'est plus une problématique exclusivement masculine, le sexe ratio est maintenant proche de 1 [1].

Au Maroc, selon les données du dernier registre du grand Casablanca (2013-2017), le cancer du pancréas représente 1,9% de l'ensemble des cancers. Chez la femme, la fréquence est de 1.4% avec une incidence cumulée de 2.3% [2].

La mortalité augmente de façon parallèle à l'incidence reflétant la lenteur des progrès thérapeutiques [1].

B-Facteurs de risque [1,4] :

- 1. Tabac :** Parmi les facteurs associés au cancer du pancréas, le tabagisme est le facteur modifiable le plus important, avec un Risque Relatif de 1,78.
- 2. Facteurs nutritionnels, sont incriminés :** En général, les régimes riches en fruits, légumes et autres aliments à base de plantes peuvent réduire le risque de développer un cancer du pancréas, tandis que les régimes alimentaires



riches en viande et en produits d'origine animale peuvent augmenter le risque de cancer.

3. Alcool : le risque de cancer du pancréas est associé à une forte consommation d'alcool (plus de trois verres par jour), mais aucune association n'a été trouvée avec une consommation faible à modérée d'alcool.

4. Adénocarcinome pancréatique et diabète: L'épidémiologie moderne a confirmé une augmentation significative du risque de développer un cancer du pancréas chez les personnes atteintes de diabète. Dans le diabète de type 1, le risque augmente de 5 à 10 fois chez les patients dont la maladie dure depuis plus de 10 ans.

5. Facteurs familiaux : une susceptibilité génétique est en cause dans 5 % à 10 % des cas d'adénocarcinomes pancréatiques. Schématiquement, on distingue :

Cancers s'intégrant dans un syndrome génétique déterminé : Syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2), mélanome familial multiple (CDKN2A/p16), syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore syndrome de Li-Fraumeni (TP53).

Contexte D'agrégation Familiale Non Syndromique : Le cancer pancréatique familial est défini comme l'existence de 2 ou 3 cas de cancer pancréatique chez des parents au 1er degré. Le risque relatif est x18, la transmission se fait sur le mode autosomique dominant. Le gène n'est pas connu et l'attitude pratique de détection n'est pas codifiée avec des recommandations allant de la "pancréatectomie prophylactique" à l'écho-endoscopie annuelle.

6. Lésions pancréatiques précancéreuses :

- Tumeurs intracanalaires mucineuses et papillaires du pancréas.
- Pancréatite chronique, elle concerne 5% des cancers pancréatiques, en rapport avec une consommation excessive alcoolique.

III- Anatomopathologie

95% des tumeurs du pancréas sont d'origine exocrine et dans 90 % des cas il s'agit d'un adénocarcinome [5].

1- Le carcinome canalaire : représente 85 à 90% des tumeurs du pancréas, il peut être subdivisé en :

- Adénocarcinome canalaire bien ou moyennement différencié (le plus fréquent),
- Adénocarcinome mucineux (colloïde)
- Carcinome adénosquameux (3-4%)
- Carcinomes indifférenciés (2-7%): carcinomes à cellules géantes, carcinome sarcomatoïde, carcinome anaplasique, carcinome à cellules indépendantes en bague à châton.

2- Le carcinome à cellules acineuses : rare, moins de 1% des tumeurs du pancréas.

3- Cystoadénocarcinome mucineux

4- Cystoadénocarcinome séreux : exceptionnel

5- Tumeur solide et pseudopapillaire maligne

6- Carcinome intracanalair papillaire et mucineux invasif : représente le stade infiltrant de la TIMP (tumeur intracanalair moulineuse et papillaire)

La tête du pancréas est la localisation la plus fréquente, deux fois plus que la partie corporeocaudale. L'extension se fait volontiers vers les gaines nerveuses ; l'atteinte ganglionnaire à proximité ou à distance du pancréas est également précoce.

L'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales.

Plus de 90% des cancers pancréatiques présentent une mutation K-RAS expliquant le profil évolutif rapide et péjoratif des cancers du pancréas [6].

IV- Diagnostic et « staging »:

A- Expression clinique :

Le cancer du pancréas présente peu de signes cliniques spécifiques permettant une découverte précoce, l'expression clinique est souvent tardive.

1- Signes fonctionnels :

La douleur est assez typique, elle est épigastrique, au niveau de l'hypochondre droit ou périombilicale; son irradiation est souvent dorsale ou parfois atypique.

L'ictère est de type rétionnel, les urines sont foncées et selles décolorées, un prurit peut être présent.

Les signes accompagnateurs sont souvent une altération de l'état général, l'amaigrissement pouvant être important, associé à une anorexie, diarrhée ou stéatorrhée.

Cependant, la clinique varie selon le siège de la tumeur :

- 1- Tumeur du corps et de la queue : Douleur + amaigrissement
- 2- Tumeur de la tête : Amaigrissement+ stéatorrhée +ictère.

L'apparition récente d'un diabète, surtout sans anamnèse familiale, est un signe évocateur.

D'autres symptômes peuvent se voir : les symptômes de mal digestion, thromboses veineuses paranéoplasiques, troubles neuropsychiatriques.

2- Signes physiques :

L'examen physique peut être normal, mais des signes physiques sont à rechercher.

- Une masse palpable.
- Une grosse vésicule : l'association d'une grosse vésicule et l'ictère est très évocatrice du cancer du pancréas (loi de Courvoisier Terrier).
- Une adénopathie supra-claviculaire (de Virchows).

B- Examens para-cliniques :

Le but de ces examens est :

- 1- Poser le diagnostic positif,
- 2- Faire le bilan d'extension locorégionale et métastatique pour déterminer le stade,
- 3- Etablir l'opérabilité ou non de la tumeur.

1- Bilan d'extension locorégional [4].

a-Tomodensitométrie spiralée avec injection :

Représente l'examen de référence, il doit comprendre les 2 phases artérielles pancréatiques et veineuses portale. La sensibilité est de 90 % à la fois pour le diagnostic de cancer du pancréas et pour le diagnostic de non résecabilité.

Elle montre :

- Des signes directs : Typiquement, une masse déformant les contours de la glande, hypodense après injection au temps pancréatique (retrouvé que dans 80 à 95 % des cas).
- Des signes indirects : Dilatation du Wirsung, dilatation de la VBP
- Bilan de résecabilité : L'évaluation de la résecabilité à la TDM implique la description précise de l'atteinte des artères (artère mésentérique supérieure, tronc coélique, artère splénique, artère hépatique et ses variantes anatomiques) et des veines régionales (veine mésentérique supérieure, veine porte, veine splénique) par la tumeur et de son retentissement fonctionnel.
- Signes d'extension métastatique : Métastases hépatiques, adénopathies, ascite.

b-Echoendoscopie [4, 7] :

C'est un examen de plus en plus utilisé ; pour le diagnostic des petites tumeurs (< 15 mm), pour un diagnostic de résecabilité douteuse avec une sensibilité de 90% (reconnaître une atteinte veineuse), ou encore pour le dépistage en cas de contexte familial héréditaire.

Elle a l'intérêt de permettre la réalisation de prélèvements à visée cytologique ou histologique

c-IRM :

Elle a une valeur ajoutée pour le diagnostic des lésions pancréatiques iso denses, non ou mal visibles



en TDM, et les lésions hépatiques trop petites pour être caractérisées ou de nature indéterminée. Elle doit être réalisée avant la chirurgie du cancer du pancréas localisé pour s'assurer de l'absence de métastases hépatiques infra-centimétriques

d- Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

La CPRE présente un intérêt particulier dans le diagnostic différentiel entre un noyau de pancréatite chronique et un cancer.

Cet examen est le plus souvent pratiqué à titre thérapeutique lorsqu'une décompression biliaire avec mise en place d'une prothèse est indiquée.

e-Cholangiopancréatographie par résonance magnétique (MRCP) :

C'est un examen aussi sensible que la CPRE, sans injection d'agent de contraste, il permet d'obtenir des images tridimensionnelles des voies pancréato-biliaires, du parenchyme hépatique et des structures vasculaires.

f-Laparoscopie de stadification [8]

La laparoscopie pour stadification, à la recherche de lésions péritonéales peut être indiquée, mais ne représente pas un standard. Elle peut être intéressante pour les tumeurs péri-ampullaires (tête du pancréas, ampoule de Vater, tumeurs du tiers inférieur de la VBP et les tumeurs des trois premières parties du duodénum) non vues au scanner.

L'échographie laparoscopique peut mettre en évidence un envahissement des ganglions (hépatiques, porte, coeliaques, périaortiques et péripancréatiques) et des vaisseaux.

2- Bilan d'extension métastatique [4]

Son objectif est de rechercher des métastases à distance, les examens recommandés sont

- a- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien en coupes fines.
- b- Le TEP scanner : La tomographie par émission de positons au 18-fluorodesoxyglucose (TEPFDG) ne fait pas partie du bilan systématique de l'AP

c-Examens en fonction des signes d'appel : TDM cérébrale, Scintigraphie osseuse.

3- Bilan biologique :

Le CA19-9 est le marqueur tumoral le plus spécifique du cancer du pancréas ; sa sensibilité est de 80% et sa spécificité est de 90% [4, 9].

Ces valeurs sont intimement corrélées à la taille tumorale ; un taux très élevé (>1000 UI/mL) est corrélé à l'existence d'une tumeur non résécable et à un mauvais pronostic. Un taux supérieur à 500 UI/ml en post chirurgie est corrélé à un mauvais pronostic [4, 9].

Le CA19-9 n'est pas recommandé pour le dépistage, il peut rester normal pour des petites tumeurs pancréatiques, et peut être élevé dans des pathologies bénignes du pancréas.

Il est utile pour la surveillance des patients après chirurgie curative et aussi pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie pour les cancers du pancréas évolués ou métastatiques [6].

Un bilan biologique non spécifique à titre préopératoire ou de tolérance sera demandé : bilan de cholestase, cytolyse, Numération sanguine, Ionogramme, TP-TCK.

4- Diagnostic histologique « Biopsie » :

Le diagnostic histologique est une nécessité, il peut être obtenu par l'examen histologique de la pièce opératoire ou par biopsie en fonction des situations cliniques [6].

1. Si la tumeur est résécable, il faut éviter la biopsie (la morbidité du geste et le risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille); le diagnostic histologique est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de découverte de lésion non résécable (adénopathie, nodules de carcinose).
2. Si la tumeur est jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec un nodule de pancréatite, la biopsie pour confirmation du diagnostic est nécessaire.

3. Si la tumeur est non résécable ou métastatique: il faut faire la biopsie .

- En première intention : ponction d'ascite avec cytologie ou une ponction biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (ex : métastases hépatiques).
- Dans les autres cas, la biopsie de la masse pancréatique sous échographie, scannographie ou écho-endoscopie est indiquée.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée.

5- Critère d'opérabilité et de résécabilité [10].

Au terme du bilan para-clinique et en l'absence de métastases à distance, on peut classer les cancers du pancréas en 3 catégories : résécable, résécable borderline, non résécable.

Pour la résécabilité trois questions doivent être posées :

- 1- La tumeur est-elle résécable ?
- 2- Existe-il des contre-indications opératoires ?
- 3- Si la tumeur n'est pas résécable lors du bilan pré-opératoire, le traitement de l'ictère doit-il être chirurgical ou endoscopique ?

Les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résécabilité sont :

a- L'extension loco-régionale :

L'infiltration postérieure ne permet pas une résection curative (lame rétro-portale, envahissement de l'artère mésentérique ou de l'adventice aortique, etc.)

b- L'extension vasculaire :

- Résécabilité possible : l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, la veine porte
- Non résécabilité si envahissement de :
 - » l'artère mésentérique supérieure.
 - » l'artère hépatique ou du tronc coeliaque.

» la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte (plus de la moitié de l'axe veineux $\geq 180^\circ$).

c- L'extension ganglionnaire :

- Résécable: l'extension métastatique aux ganglions de la loge pancréatique
- Non résécables : Un envahissement ganglionnaire à distance documenté (origine du tronc coeliaque, hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave).

6- L'examen histologique de la pièce de résection [11]

L'analyse histopathologique de la pièce opératoire est standardisée, elle doit comporter systématiquement le nombre de ganglions examinés (≥ 10 comme seuil), et l'étude des marges.

Les marges étudiées sur les pièces de duodéno-pancréatectomie céphalique sont : les marges pancréatique distale, cholédocienne et gastrique ou duodénale. La marge pancréatique distale doit faire l'objet d'un examen extemporané afin d'étendre la pancréatectomie (nouvelle tranche de section en cas de positivité).

La marge pancréatique postérieure, les marges vasculaires avec la marge rétro-veineuse (lit de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte) et la marge rétro-artérielle (derrière l'artère mésentérique supérieure) sont plus rarement étudiées et constituent la marge rétro-péritonéale (MRP). La marge rétro-artérielle est la plus importante sur le plan histopronostique.

Une clearance de 1,5 mm permet aujourd'hui de définir une marge de résection optimale [11].

V- La classification TNM

La classification TNM (AJCC 2017, 8e version)[12].

Tumeur (T) :

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ



- T₁ : tumeur limitée au pancréas ≤ à 2 cm dans son plus grand diamètre
- T₂ : tumeur limitée au pancréas > à 2 cm et ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
- T₃ : tumeur > 4 cm
- T₄ : tumeur envahissant l'axe coélique l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

Adénopathies (N) :

L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

- Nx : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- No : Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N₁ : 1 à 3 ganglions régionaux métastatiques
- N₂ : ≥ 4 ganglions régionaux métastatiques

Métastases viscérales (M):

- Mo : pas de métastase.
- M₁ : présence de métastase(s) à distance.

Le regroupement par stades comme suit :

- Stade 0 : Tis NoMo
- Stade IA : T₁, No, Mo
- Stade IB : T₂, No, Mo
- Stade IIA : T₃, No, Mo
- Stade IIB : T₁₋₃, N₁, Mo
- Stade III : T₄, tout N, Mo
- Stade IV : M₁ quel que soit T et N.

VI- Pronostic :

Le pronostic des cancers du pancréas est médiocre, la survie à 5 ans ne dépasse pas les 5% tous stades et patients confondus, moins de 20% des patients sont en survie à 1 an.

En cas de résection à visée curative suivie d'une chimiothérapie, la survie à 5 ans est variable entre 5 et 20%, le taux de résecabilité n'étant que de 10 à 20% ; le pronostic dépendra de la qualité des marges [4].

Les facteurs pronostiques les plus importants pour les cas réséqués avec marges négatives sont : [6].

- La taille tumorale.
- Les métastases ganglionnaires.
- La différenciation histologique.
- Le taux de CA19-9 post- résection récemment démontré.

VII- Traitement :

A- Moyens thérapeutiques :

1- Traitement chirurgical

a- Chirurgie à visée curative [11,13] :

La Chirurgie des cancers du pancréas localisés consiste en une résection pancréatique dont l'extension dépendra du siège de la tumeur.

Les différents types de chirurgie indiqués sont :

- Duodéno-Pancréatectomie Céphalique (DPC) ou intervention de « Whipple » qui consiste en une résection de la tête du pancréas, les 15 premiers centimètres du duodénum, la voie biliaire principale, la vésicule biliaire et l'antre gastrique. La mortalité postopératoire reste inférieure à 2% dans les centres spécialisés.
- Spléno-Pancréatectomie Gauche : résection de la rate et de la partie gauche du pancréas.
- Duodéno-Pancréatectomie Totale : Pour ce type d'intervention, le taux de mortalité est élevé, de l'ordre de 15% et le diabète est difficile à équilibrer.
- DPC standard modifiée: DPC avec préservation du pylore pour diminuer le dumping post-opératoire, les ulcérations marginales et les gastrites.

La résection pancréatique sera suivie d'une reconstruction soit par anastomose pancréatico-gastrique ou pancréatico-jéjunale.

La lymphadénectomie étendue n'est pas recommandée.

La résection du pancréas rétro-vasculaire (lame rétroportale) est fortement conseillée, permettant l'étude histopathologique de la marge rétropéritonéale.

b- Chirurgie à visée palliative [13,14] :

Les cancers non résécables de la tête du pancréas peuvent nécessiter des traitements curatifs ou préventifs afin d'éviter des complications qui altèrent la qualité de vie, à type de sténose duodénale ou d'obstruction biliaire.

Le choix se fera entre un traitement palliatif chirurgical ou non, la chirurgie entraîne une mortalité supérieure mais avec un taux de récurrence de l'ictère inférieur.

Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15% à 20% des cas.

La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale ; les prothèses biliaires et duodénales sont une bonne alternative à la chirurgie palliative.

Le choix entre des prothèses de type métalliques ou plastiques se fera en fonction de la durée de survie estimée.

2- Traitement médical : Chimiothérapie et Thérapie ciblée:

a- Drogues actives :

a1-Chimiothérapie

Les drogues actives en monochimiothérapie dans le cancer du pancréas permettant un bénéfice clinique entre 5% et 25% sont : le 5FU, la gemcitabine, la capecitabine ; et à moindre degré : le cisplatine, les anthracyclines, la streptozocine, les taxanes, l'irinotecan et l'ifosfamide .

a2-Thérapies ciblées

Le cancer du pancréas présente une surexpression élevée du VEGF et de l'EGFR, expliquant l'activité des thérapies ciblées anti-angiogéniques (bevacizumab) et des thérapies ciblées anti-EGFR (erlotinib, cetuximab). Cependant le taux de mutation élevé

de K-Ras, entre 70-90% des cas explique l'échec des thérapies anti-EGFRs.

b- Chimiothérapie palliative

b1-Traitement de première ligne :

Les premières études ont permis de valider le bénéfice de la chimiothérapie palliative pour les cancers du pancréas métastatiques en comparaison à un traitement par des soins de support (Best Supportive Care : BSC).

Une chimiothérapie à base de 5FU permet un allongement de la survie globale accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie. Ce bénéfice a été confirmé par la méta-analyse de la Cochrane ayant inclus 8 essais prospectifs randomisés de chimiothérapie versus BSC conduit entre 1974 et 2001 [15].

La chimiothérapie par gemcitabine a été établie comme référence dans le traitement de l'AP avancé en 1997, sur la base d'une étude de phase II de Burris.

Cet essai a permis de valider le protocole de Gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4) comme celui de référence en comparaison au 5FU avec un meilleur taux de bénéfice clinique (23,8% vs 4,8%) et une survie supérieure, taux de survie à 12 mois (18% vs 2%) [16].

Les doublets à base de Gemcitabine, notamment avec les platines (cisplatine, oxaliplatine), ou la capecitabine ont permis d'augmenter le taux de RO, de survie sans progression (SSP) mais sans bénéfice net en survie globale. Une méta-analyse a conclu à une supériorité en terme de survie globale de l'association gemcitabine + sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) pour les patients en bon état général (OMS 0 ou 1) [17].

L'association d'une chimiothérapie par Gemcitabine et une thérapie ciblée anti-EGFR l'Erlotinib a obtenu la FDA et l'AMM en 2006 pour les cancers du pancréas métastatiques uniquement, avec une amélioration faible mais significative de la survie globale : bénéfice médian de 2 semaines avec une toxicité acceptable [17].

Le doublet Gemcitabine + Nab-Paclitaxel a démontré sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule dans l'étude de phase III IMPACT, avec une meilleure survie globale médiane de 8.5 mois vs 6.7 mois (HR 0.72), les taux de SSP et RO étaient aussi supérieurs de manière significative [18]. Les effets indésirables liés au Nab-Paclitaxel étaient la neutropénie, la fatigue et la neuropathie. Cet essai a montré que de longues survies étaient possibles vu que 3% des patients étaient en vie après 42 mois dans le bras expérimental.

FOLFIRINOX (combinaison de 3 drogues 5FU + Oxaliplatine + Irinotecan) est la seule association de chimiothérapie sans gemcitabine ayant démontré une supériorité en terme de survie à la gemcitabine seule. Les résultats de l'étude de phase III Prodigé étaient spectaculaires : la SSP médiane était 6,4 versus 3,3 mois ($p < 0,001$) et la SG était de 11,1 versus 6,8 mois (HR = 0,57; $p < 0,001$) [19].

Ces résultats ont été consolidés par ceux d'une revue systématique de 11 études qui ont montré une survie médiane de 24 mois par le Folfirinox [20]. La toxicité de ce protocole, inquiétante au début, peut être gérée par les facteurs de croissance et par la diminution de la dose-intensité. Il n'y a pas d'altération de la qualité de vie avec ce protocole par rapport à la Gemcitabine [21].

Cette combinaison est réservée pour les patients avec un état général conservé (OMS 0 ou 1), sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale ($< 1,5$ fois la normale) [19].

Ces deux derniers protocoles représentent le traitement de choix en 1ère ligne. Il n'existe pas d'étude les comparant, ni de marqueur prédictif de réponse validé pour l'un ou l'autre de ces schémas.

b2- Traitement de maintenance après 1ère ligne :

Les patients qui présentent une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont plus sensibles aux agents entraînant des lésions de l'ADN.

L'étude POLO a comparé en maintenance un inhibiteur de l'enzyme PARP, l'olaparib, ou un placebo après 4 à 6 cures de chimiothérapie d'induction avec un platine chez les patients en situation métastatique

avec mutation germinale BRCA1/2. Elle a montré une supériorité de l'olaparib sur la survie sans progression (7,4 vs. 3,8 mois ; HR : 0,53 ; $p = 0,004$) et a permis une approbation par la FDA et l'obtention d'une A.M.M. Européenne [22].

D'autres thérapies peuvent être proposées en maintenance comme la Gemcitabine après réponse à l'association Gemcitabine-Nabpaclitaxel ou la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX [23].

b3- Traitement de deuxième ligne :

Les patients en progression après une première ligne de chimiothérapie avec un bon PS peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

L'étude de phase 3 randomisée CONKO 003 a montré l'efficacité d'une chimiothérapie de 2ème ligne par 5FU + Acide folinique + Oxaliplatine, en comparaison à l'association FU + acide folinique; ce protocole peut être considéré après échec de la gemcitabine [24].

Un autre essai a montré le bénéfice de l'association irinotecan encapsulé (MM-398) + 5FU + Acide folinique [25].

D'autres protocoles testés en phase II peuvent être proposés : association capécitabine et oxaliplatine, reprise de la gemcitabine et oxaliplatine, FOLFOX 4 ou FOLFIRINOX [26, 27].

c- Chimiothérapie adjuvante

Plusieurs essais et une méta-analyse montrent qu'une chimiothérapie adjuvante seule est efficace dans le cancer du pancréas en comparaison à l'association radio-chimiothérapie [28]. Cette chimiothérapie peut se faire soit par 5FU, soit par Gemcitabine.

L'étude ESPAC-1 a permis de valider le bénéfice en survie avec 6 mois de FUFOL en adjuvant avec une survie à 5 ans de 21 % dans le bras chimiothérapie vs 8 % dans le bras sans chimiothérapie ($p = 0,009$) [29].

L'étude CONKO 001 a montré que la gemcitabine améliorait significativement la médiane de SG en comparaison à un bras surveillance (22,8 versus 20,2 mois, $p = 0,005$), ainsi que le taux de survie à 5 ans : 19,5 % versus 9,0 % respectivement [30].

L'essai ESPAC 3 a comparé la gemcitabine au 5FU, il n'y avait pas de différence en survie, environ 23 mois pour les deux bras, mais une meilleure tolérance pour la gemcitabine [31].

L'étude de phase III (ESPAC-4) a montré la supériorité d'une chimiothérapie adjuvante associant gemcitabine et capecitabine, avec un taux de survie à 5 ans de 29% vs 16% [32].

Les résultats de l'étude de phase III PRODIGE 24 phase III présentés au congrès de l'ASCO 2018 ont montré qu'une chimiothérapie par (FOLFIRINOX modifié 5-FU continu (pas de bolus), AF, irinotécan, et oxaliplatine) pendant 6 mois (12 cycles) améliore la SSM par rapport à la gemcitabine (médiane: 21,6 vs. 12,8 mois, HR: 0,58, $p < 0.0001$) et la SG (médiane: 54,4 vs. 35 mois, HR=0,64, $p = 0,003$) chez les patients OMS 0-1 sans diarrhée majeure ni contre-indication cardiaque au 5-FU. Le FOLFIRINOX modifié peut être considéré comme une référence dans cette indication. [34].

d- Chimiothérapie néoadjuvante

Le traitement néo-adjuvant permet de sélectionner les bons candidats à une chirurgie, et d'éliminer les malades avec une évolution tumorale et métastatique rapide, qui ne pourraient pas tirer profit d'une résection chirurgicale.

En raison du risque élevé de résection R1 et malgré l'absence d'étude de haut niveau de preuve, une chimiothérapie d'induction est souvent privilégiée à une chirurgie d'emblée, notamment pour les tumeurs borderline et les tumeurs à haut risque de rechute. La faisabilité et la tolérance de celle-ci semblent correctes. Les taux de résection Ro, de réponses tumorales majeures, et de survie prolongée, dans le sous-groupe des malades opérés, notamment après FOLFIRINOX, sont prometteurs [35,36].

Radiothérapie

a- Radiothérapie externe conventionnelle:

L'intérêt de délivrer une radiothérapie externe seule est très limité, que ce soit pour les cancers

du pancréas localement avancés ou en situation adjuvante.

b- Radio-chimio concomitante (RCC)

b1- RCC à visée palliative

Les essais américains ont fait de l'association radiochimiothérapie une référence qui est actuellement devenue contestable pour les cancers du pancréas évolués et non résécables.

Une RCC avec une radiothérapie de 40 à 60 Gy en 2 ou 3 séries mensuelles de 20 Gy, associée les trois premiers jours de chaque série à du 5-FU en bolus à la dose de 500 mg/m² était le protocole de référence utilisé ; elle est supérieure à la radiothérapie seule [37].

L'étude FFCD SFRO 2000-01 a montré qu'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie faisait mieux qu'une RCC (avec du 5FU) suivie de gemcitabine pour des cancers du pancréas localement avancés ; la médiane de SG était de 14,5 mois pour les patients traités par gemcitabine monothérapie vs 8 mois pour les patients traités par RCC [38].

Cependant, un essai publié dernièrement a montré l'inverse, à savoir la supériorité de l'association d'une RCC par gemcitabine suivi de gemcitabine pendant 1 mois, la survie globale était de 11.1 mois versus 9,2 mois pour la gemcitabine seule, ($p = 0.017$) [39,33].

Une autre stratégie intéressante pour les cancers du pancréas localement avancés est celle de réserver la RCC uniquement pour les patients en bon contrôle après une chimiothérapie première par gemcitabine; là aussi, on a deux essais avec des résultats différents, l'essai du GERCOR suggérant un bénéfice de la RCC chez les patients contrôlés [40], et un autre essai international LAP 007 n'ayant pas retrouvé ce bénéfice [41].

Des résections pancréatiques secondaires après RCC sont possibles, une réévaluation est toujours nécessaire [42].

b2- RCC après chimiothérapie néoadjuvante

Cette stratégie attrayante consiste à débiter par une chimiothérapie néoadjuvante pour un meilleur contrôle de la maladie micrométastatique,

afin de sélectionner les bons candidats aux traitements locaux RCC plus ou moins chirurgie. Des études de série suggèrent que le traitement néoadjuvant par FOLFIRINOX suivi de RCC est une approche prometteuse dans le cancer du pancréas borderline. [43].

b3- RCC à visée adjuvante.

La RCC adjuvante avec du 5-FU ne peut être considérée comme un standard thérapeutique. Cette option s'est révélée inférieure à une chimiothérapie adjuvante seule par 5FU et acide folinique, elle est même délétère. La principale critique faite à cet essai, outre la méthodologie, c'est le schéma ancien de radiothérapie utilisé.

La RCC reste une option valable pour les résections R1.

b4- Radiothérapie intra-opératoire (IORT)

La technique d'irradiation intra-opératoire avant la chirurgie permet un meilleur contrôle local et une meilleure survie dans les études de phase II [44].

Pour l'instant, elle ne peut être recommandée que dans le cadre des essais cliniques.

3- Traitements médicaux palliatifs de support.

Le but des traitements symptomatiques est l'amélioration de la qualité de vie des patients ; ils peuvent être délivrés seuls, si indication de BSC ou en association aux autres traitements anti-cancéreux.

a- Traitement de la douleur :

Le cancer du pancréas infiltre les nerfs rétro péritonéaux expliquant le fait que les trois quart des patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas se présentent avec une douleur intense d'emblée.

Cette douleur doit être prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patients, avec un recours le plus souvent aux opioïdes en première intention. La neurolyse du plexus coeliaque est une option en cas d'échec des morphiniques.

b- Dérivation et prothèses

La mise en place d'une prothèse métallique par voie endoscopique est le traitement de choix pour les dérivations duodénales, elle semble être supérieure à la dérivation chirurgicale [45].

En cas d'obstruction biliaire, la mise en place d'une prothèse métallique par voie endoscopique est préférée à la voie percutanée, et semble aussi efficace qu'une dérivation chirurgicale (hépato-jejunostomie) [45].

c- Traitement de la dépression :

La survenue d'une dépression est un symptôme fréquent dans le cancer du pancréas, sa prise en charge fait appel à un suivi psychologique et des antidépresseurs.

d- Insuffisance pancréatique exocrine :

Elle se traduit par une malabsorption des graisses responsable d'une perte pondérale et de la cachexie; les patients souffrant de cette malabsorption peuvent se voir proposer un traitement enzymatique substitutif (lipase).

e- Complications thromboemboliques :

Elles sont très fréquentes dans les cancers du pancréas, l'héparinothérapie à bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée en curatif, voir en préventif pour certains patients pendant les 3 premiers mois de la chimiothérapie.

B- Indications thérapeutiques [13,46].

1. Tumeurs du pancréas localisées résécables d'emblée :

1.1. Chirurgie

- Tumeurs de la tête du pancréas : Duodéno-Pancréatectomie céphalique (DPC), la DPC avec préservation du pylore est la méthode de choix.
- Tumeur du corps ou de la queue : Spléno-Pancréatectomie gauche.

1.2 Traitements adjuvants

Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois, après résection d'un cancer du pancréas quels que soient les statuts T, N et R par :

- FOLFIRINOX modifié
- Si non éligible, association Gemcitabine + Capecitabine selon le protocole ESPAC-4

Option pour les résections R1 et les tumeurs de la tête du pancréas : RCC ou Gemcitabine puis RCC (5FU) puis Gemcitabine.

2. Tumeurs du pancréas localisées borderline :

Il n'y a pas de traitement de référence, il faut privilégier l'inclusion dans les essais cliniques.

OPTIONS :

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX modifié
- Chimioradiothérapie (avec capécitabine) pré-opératoire après chimiothérapie d'induction
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable
- Chimiothérapie adjuvante

3. Tumeurs du pancréas localement avancées non résécables :

3.1. Traitement symptomatique

Double dérivation biliaire et duodénale chirurgicale ou endoprothèse.

Elle peut être indiquée en cas d'obstruction duodénale ou biliaire (ictère), ou en prophylaxie selon l'état général du patient et le siège de la tumeur

Si la survie estimée est supérieure à 3 mois : prothèses métalliques préférées aux prothèses plastiques.

3.2. Traitement anti-cancéreux

Plusieurs options :

- Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques
- Chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX modifié ou gemcitabine plus nab-paclitaxel (PSO-2)
- Chimioradiothérapie avec capécitabine après au moins 4 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique.
- Chirurgie secondaire si très bonne réponse (clinique, imagerie, CA19-9), absence d'apparition de métastases et patient opérable.
- Inclusion dans un essai clinique.

4. Tumeurs du pancréas métastatiques

4.1. Traitement de Première ligne :

Traitements de référence :

- FOLFIRINOX pour les patients OMS ≤ 1 , sans pathologie coronarienne, avec une bilirubine normale ou subnormale ($< 1,5$ fois la normale).
- Association Gemcitabine + nab-paclitaxel.

Options :

- Doublet Gemcitabine + platines ou capecitabine pour des patients jeunes avec un OMS ≤ 2 .
- Gemcitabine 1000 mg/m² toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4.

4.2. Traitement de deuxième ligne :

Il peut être proposé pour les patients en bon état général

- Chimiothérapie par gemcitabine après 5FU en première ligne.
- Chimiothérapie par 5FU+ acide folinique + Oxaliplatine après gemcitabine en première ligne
- Autres options : association LV5FU2 et cisplatine, FOLFOX₄ ou XELOX, FOLFIRI (irinotecan encapsulé MM-398)
- Inclusion des patients dans les essais thérapeutiques.

VIII- Surveillance [4] :

1. Après résection chirurgicale

Le bénéfice d'une détection précoce des récives n'est pas très important en regard du pronostic péjoratif même pour les cas opérés.

On pourra proposer

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois et en cas de symptômes.
- Dosage sérique du CA19-9 si augmenté initialement, tous les 3 mois pendant 2 ans.
- Scanner abdominal chaque 6 mois

- Autres examens en fonction des symptômes

2. Après traitement palliatif :

Les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes

Le dosage sérique du CA19-9 si augmenté initialement peut être utile pour le diagnostic d'une progression.

Conclusion

Les cancers du pancréas sont de pronostic très sombre du fait d'un diagnostic très tardif mais également d'un « génie évolutif » marqué par une agressivité particulière.

Leur traitement est dominé par la chirurgie qui n'est hélas que rarement réalisable et des résultats souvent décevants du fait de la grande fréquence des récides postopératoires.

Les progrès thérapeutiques réalisés sont là mais restent insuffisants; actuellement on peut espérer une survie à 5 ans chez 1 sur 3 patients opérés recevant une chimiothérapie adjuvante optimale.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque, des stratégies de prévention et de détection précoce doivent être les voies de recherches les plus développées.

X. Références

1. Junjie Huang et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer Gastroenterology . 2021;160:744-754
2. Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca Année 2013- 2017.
3. ZhiYu Zhao et al. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment.Traitement Technol Cancer Res. 2020
4. Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. Practitioner. 2011 Jul-Aug;255(1742):21-5, 2-3.
5. Shun Wang et al. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. Signal TransductTarget Ther. 2021; 6: 249.
6. Nawaz H, Fan CY, Klope J et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013; 14: 484-497
7. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. SurgEndosc 2009; 23: 231-241.
8. Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Nara S, et al. Prognostic Impact of Postoperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer.AnnSurgOncol. 2011.
9. Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William TL, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Annals of Surgical Oncology 2009;16(7):1727-33.
10. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. J ClinOncol. 2009 10;27(17):2855-62
11. Kamarajah SK et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)Analysis. AnnSurgOncol.2017Jul;24(7):2023-2030
12. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-9.pdf>
13. Huser N, Michalski CW, Schuster T et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer.Br J Surg 2009; 96: 711-719.
14. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, et al. Groupe Digestif of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU

- plus cisplatine in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*. 2002 Aug;13(8):1185-91.
15. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
 16. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC* 2008; 28: 8–82.
 17. Goldstein D et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015 Jan 31;107(2):dju413.
 18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, et al. phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/ leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:155, 2010 (suppl; abstr 4010)
 19. Mustafa Suker et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801-810.
 20. Gourgou-Bourgade et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013 Jan 1;31(1):23-9.
 21. Grzelak D. Treatment Options for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Adv Pract Oncol*. 2021 Jul;12(5):488-491.
 22. Laetitia Dahan et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI. for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 4000-4000
 23. Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423–2429.
 24. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G et al, Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol*. 2007;18Suppl 6:vi124-7.
 25. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5-6):301-6.
 26. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381.
 27. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):246-50.
 28. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. CONKO-001; Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26:155, 2008 (suppl; abstr 4504)
 29. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.

30. Regine W, Winter KA, Abrams R et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
31. Neoptolemos JP, et al. ESPAC-4 trial. Abstract LBA4006 ASCO 2016
32. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, and all. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4105-12.
33. Thierry Conroy, M. Det al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2395-2406
34. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010 20;7(4):e1000267
35. Janseen PQ et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019 Aug 1;111(8):782-794.
36. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981 Oct 15;48(8):1705-10.
37. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592–1599.
38. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma. An analysis of 181 patients enrolled in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007 20;25(3):326-31
39. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl): abstr LBA4003.
40. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Bellanne G, Brunet R, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg*. 2005 Sep;201(3):359-65.
41. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 2: 3496–3502.
42. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487–3495.
43. Christians KK et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):266-74.
44. Valentini V, Calvo F, Reni M et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. *Radiother Oncol* 2009; 91: 54–59.
45. Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 163–176
46. NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma V.1.2022 –<https://www.nccn.org>

Cancers du sein

FZ. El M'rabet¹, M. Amzerin¹, K. Darif¹, K. Oualla², N. Mellas²
FZ. Farhane³, Z. Alami³, W. Hassani³, T. Bouhafa³

A. Jalil⁴

1- Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek Essaadi.

2- Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès.

3- Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès.

4- Chirurgien carcinologue, Rabat

I. Introduction

Le cancer du sein, est une tumeur maligne naissant à partir des unités cellulaires ducto-lobulaires du sein. C'est un véritable problème de santé publique, il représente le premier cancer de la femme dans le monde et au Maroc, et la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme. Grâce au dépistage systématique, et une meilleure connaissance de facteurs de risque, il a connu une nette diminution de la mortalité ces dernières années.

La prise en charge multidisciplinaire améliorée grâce aux progrès diagnostique et thérapeutique a permis une amélioration du pronostic et par conséquence, de la survie.

II. Anatomie :

1- Morphologie et siège :

Le sein est une glande qui se situe en avant de la paroi thoracique, s'étend du 2ème au 8ème espace intercostal, et l'aréole est située au niveau du 4ème espace intercostal. Derrière, il y a la plèvre et le poumon.

C'est un organe pair, de dimensions variables constitué de 4 quadrants, et 3 zones :

- Périphérique : lisse, se continue en dedans vers l'aréole.

- Moyenne : aréole, zone circulaire située à la partie la plus proéminente du sein. 15 – 30mm de diamètre.

- Centrale : mamelon, situé au centre de l'aréole.

2- Rapports

Il n'y a pas de rapports antérieurs. Rapports postérieurs :

Il y a l'espace rétro mammaire (fait de graisse), puis il y a le Fascia superficialis, ensuite il y a le muscle grand pectoral (engainé par son aponévrose).

(S'insère sur le processus coracoïde et se termine sur les 3, 4, 5 ème côtes). Derrière, il y a le gril-costal avec les muscles intercostaux.

Ces rapports permettent d'expliquer la pathologie: une tumeur du sein peut atteindre le muscle grand pectoral, ce qui explique qu'avant, on enlevait tout le sein plus les 2 muscles pectoraux.

Pour savoir l'extension en arrière de la tumeur du sein, il faut pratiquer la manoeuvre de TILLAUX (=adduction contrariée).

3- Vascularisation

a- Artérielle

Le sein peut être divisé en 4 quadrants : supéro externe, inféro externe, supéro interne et inféro interne.

Ces 4 cadrans sont vascularisés par des artères dont l'origine est différente :

Il y a trois sources artérielles :

- Artère axillaire.
- Artère subclavière.
- Artères intercostales.

A partir de l'origine subclavière naît la branche thoracique interne (qui vascularise les cadrans internes).

A partir de l'origine intercostale, les artères intercostales 3, 4 et 5 envoient à la face postérieure de tout le sein des perforantes qui vascularisent la face postérieure.

b-Veineuse

Idem que pour la vascularisation artérielle.

Le réseau sous dermique est particulièrement prononcé et il est énorme en cas de grossesse et de lactation.

c-Lymphatique

La circulation lymphatique est très importante au niveau du sein.

Le cancer du sein est très lymphophile, il colonise les noeuds lymphatiques en premier.

La connaissance précise de l'envahissement lymphatique est un élément très important pour l'adaptation du traitement.

Il existe 3 voies de drainage :

- Lymphocentre axillaire satellite des vaisseaux thoraciques latéraux et subscapulaire drainant les quadrants supérieur et inférieur externes du sein.
- Les cadrans internes seront plutôt drainés par les noeuds thoraciques internes, eux se trouvent derrière les côtes et ne sont donc pas palpables et sont satellite de l'artère thoracique interne.
- Les voies profondes qui vont gagner le noeud supra claviculaire et qui partent de la face postérieure du sein.

III - Epidémiologie

1- Epidémiologie descriptive (GLOBOCAN 2020)

a- Fréquence :

- En 2020, on a recensé 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde. Fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus courant à l'échelle du globe (1).
- À l'échelle mondiale, les femmes perdent plus d'années de vie (espérance de vie corrigée de l'incapacité) en raison du cancer du sein que de n'importe quel autre type de cancer.
- Le cancer du sein est présent dans tous les pays du monde et touche des femmes de tous âges à partir de la puberté (le taux d'incidence s'accroît toutefois à mesure que l'âge avance).(1)
- Au Maroc, la localisation la plus fréquente, en considérant les deux sexes, était le cancer du sein qui occupait le premier rang et qui représentait 19,2%, suivi par le cancer du poumon 12,3% et le cancer colorectal 7,8%.
- Le cancer du sein représentait 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 35,8% des cas enregistrés chez les femmes.
- La quasi-totalité des patients atteints était de sexe féminin avec une proportion de 99,1%. Le sexe masculin représentait moins de 1% des cas enregistrés.

b-Incidence :

- Taux d'incidence : entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé, passant de 29 970 à 58 400 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne.
- 12 146 décès en 2018, en baisse de 1,6 % par an entre 2010 et 2018.
- Les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein au cours des dix dernières années à savoir hausse de l'incidence et baisse de la mortalité pourraient s'expliquer

en partie par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et par un diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage.

2- Épidémiologie Analytique :

• Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque sont rapportés avec un risque relatif différent pour chacun :

• Facteurs hormonaux endogènes

Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein.

Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'oestrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement

Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause.

• Facteurs hormonaux exogènes

Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'oestrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes.

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1 000

• Facteurs liés à la reproduction

Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements

Allaitement naturel

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible.

Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois.

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées

• Antécédents familiaux de cancer du sein et d'autres cancers :



Le sur-risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'antécédents familiaux de cancer du sein invasif et avec la précocité de l'âge des antécédents au diagnostic.

- Facteurs génétiques, environnementaux

Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans.

D'autres mutations génétiques, plus rares, augmentent également le risque de cancer du sein : TP53 (syndrome de Li-Fraumeni), CHEK2/ATM (ataxie-télangiectasies), PTEN (syndrome de Cowden), STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers).

Les femmes porteuses d'une mutation génétique prédisposant au cancer du sein doivent bénéficier d'une stratégie de prise en charge spécifique, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, fondée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique.

Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations.

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures.

Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy.

Âge/sexe

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein [22]. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

Cancers du sein liés au sexe ¼ Moins de 1 % de tous les cancers du sein sont observés chez l'homme. Ce sont pour la plupart des carcinomes canaux infiltrants.

Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.

Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois.

- Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

Obésité et prise de poids

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'oestradiol libre.

L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes.

Consommation d'alcool :

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool.

IV- Anatomie pathologie [2] :

1-Type histologique :

Les carcinomes sont les tm maligne fréquentes (98%), Autres (lymphomes, sarcomes).

1.1-Les carcinomes in situ ccis

a-Carcinomes canalaire in situ :

*Lésions non palpables.

*Le comédocarcinome étant le plus agressif.

*Etape préliminaire à la lésion infiltrante.

*Le pathologiste doit préciser : la taille, le grade nucléaire, la présence d'une nécrose et les limites chirurgicales=fc prédictifs de récurrence, le statut RH ++

b-Carcinome lobulaire in situ CLIS

*bilatérale dans 30% des cas, multicentrique dans 70% des cas.

*Le CLIS n'est pas considéré comme une lésion préneoplasique mais son existence augmente le risque d'un carcinome mammaire=surveillance

1.2-Les carcinomes infiltrants

- Carcinome non spécifique de type non spécifique NOS (anciennement CCI)

- Le + fréquent des carcinomes (85%), palpable.
- Une composante intracanaire est présente dans 75% des cas.

- Carcinome lobulaire infiltrant CLI

Pas de traitement conservateur car souvent multicentrique. M+ : séreuses, ovaire++.

- Autres carcinomes infiltrants

2- Classification TNM anatomique (8ème édition) :

Tumeur primitive (T)

- Tx : Tm primitive ne peut pas être évaluée
- To : Tm primitive n'est pas palpable
- Tis : CiS : intra canalaire, lobulaire in situ, maladie paget du mamelon sans tm décelable
- T1 : Tumeur inf/égale à 2 cm dans sa plus grande dimension.
- T1mic : micro invasion inf/égal 1 mm.

- T1a : 0,1 cm - 0,5 cm.
- T1b : 0,5 cm - 1 cm.
- T1c : 1 cm - 2 cm.
- T2 : Tumeur > 2 cm et inf/égale à 5 cm dans sa plus grande dimension.
- T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
- T4 : Tm de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.
- T4a : Extension à la paroi thoracique.
- T4b : Oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
- T4c : A la fois 4a et 4b.
- T4d : Carcinome inflammatoire.
- Adénopathies régionales (N)
- Nx : Evaluation de l'atteinte gg impossible
- No : Absence de signe d'envahissement gg régional.
- N1 : ganglions axillaires homo latéraux mobiles.
- N2 : N2a : gg axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.
- N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement envahis sans adénopathie axillaire cliniquement évidente.
- N3 : N3a : ganglions sous claviculaires homos latéraux.
- N3b : ganglions mammaires internes homolatéraux + axillaires.
- N3c : ganglions sus claviculaires homolatéraux.
- Métastases à distance (M)
- Mx : Evaluation impossible de l'extension métastatique.
- Mo : Absence de métastases à distance.
- M1 : Présence de métastases à distance.
- Classification histologique TNM (8ème édition)
- Taille tumorale histologique (pT)
- Envahissement ganglionnaire histologique (pN)
- pNx : Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire

- pNo : Pas d'envahissement des ganglions régionaux
 - pN1 : 1-3 gg axillaires et/ou mammaires internes microscopiques détectés par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
 - pN1mi : Micro métastases > 0,2 mm et inf/égal à 2 mm
 - pN1a : 1-3 ganglions axillaires
 - pN1b : ganglions mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
 - pN1c : pN1a + pN1b
 - pN2 : 4 à 9 gg axillaires ou présence clinique d'ADP mammaires internes sans ADP axillaires méta
 - pN2a : 4-9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement > 2mm
 - pN2b : Présence clinique d'ADP mammaires internes sans ADP axillaires métastatiques
 - Envahissement ganglionnaire histologique (pN)
 - pNx : Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire.
 - pNo : Pas d'envahissement des ganglions régionaux
 - pN1 : 1-3 gg axillaires et/ou mammaires internes microscopiques détectés par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
 - pN1mi : Micro métastases > 0,2 mm et inf/égal à 2 mm
 - pN1a : 1-3 ganglions axillaires
 - pN1b : ganglions mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
 - pN1c : pN1a + pN1b
 - pN2 : 4 à 9 gg axillaires ou présence clinique d'ADP mammaires internes sans ADP axillaires méta
 - pN2a : 4-9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement > 2mm
 - pN2b : Présence clinique d'ADP mammaires internes sans ADP axillaires métastatiques
 - pN3 : 10 ganglions axillaires ou plus, ou ganglions sous claviculaires, ou mammaires internes avec envahissement axillaire, ou sus claviculaires.
 - pN3a : 10 ganglions axillaires ou plus, ou sous claviculaires.
 - pN3b : Ganglions mammaires internes cliniquement. Envahis avec au moins 1 ganglion axillaire envahi ou micro- métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle avec plus de 3 ganglions axillaires envahis.
 - pN3c : ganglions sus claviculaires homolatérale.
- Regroupement par stades

Stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade o	To	No	Mo
Stade I	Tis	No	Mo
Stade IIA	To	N1	Mo
	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
Stade IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
Stade IIIA	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1-N2	Mo

Stade IIIB	T ₄	Tous N	Mo
	Tous T	N ₃	Mo
Stade IV	Tous T	Tous N	M ₁

3- Taille tumorale

- Facteur pronostique important surtout si N-.
- corrélé à l'envahissement ganglionnaire.
- La survie relative diminue clairement entre T₁T₂ et T₃.
- Valeur seuil de 1cm (NCI) ou de 2 cm (St gallen) pour décision de chimiothérapie adjuvante mais fortement liée au sous type IHC et type histologique.
- si tumeur multifocale : considérer la taille du plus grand foyer.

4 -L'envahissement ganglionnaire histologique

- Le paramètre pronostique le plus discriminant, il permet de prédire des rechutes métastatiques et de la survie des patientes : seulement 20 à 30% des patientes N- rechutent à 10 ans contre 70% des patientes N+.
- Le nombre de ganglions envahis est déterminant: pNo ou N-. SG a 5 ans 82%.

5- Grade histopronostique SBR

- Système d'analyse : l'architecture de la tumeur, de son irrégularité cellulaire et de sa prolifération (cellules qui se divisent).
- 1 à 3 points à chaque paramètre •On additionne, obtient 3 catégorie : I (3,4,5) II (6,7) et III(8,9).
- C'est un facteur Pc important et indépendant pour le risque métastatique et la survie.
- Le grade I est de bon Pc, les grades 2 et 3 sont plus défavorables.
- le grade II est fréquent (60%) et hétérogène ; sa pertinence est discutée du fait de sa faible reproductibilité et d'une mauvaise discrimination dans ce groupe des tumeurs de bon ou mauvais pronostic. La valeur du score de mitoses paraît être alors l'élément le plus pertinent.

- le grade III est un facteur suffisant pour indiquer la chimio (Saint gallen).

6- Emboles vasculaires ou lymphatiques

- L'existence d'emboles néoplasiques endolymphatique ou endovasculaire en péri-tumoral rend compte du risque de dissémination et peut expliquer le mauvais pronostic de certaines patientes N-.
- Introduit dans St gallen depuis 2005 pour décision de chimiothérapie adjuvante puis retiré
 - mais reste un facteur important à prendre en considération

7- Récepteurs hormonaux : RE et RP

- valeur prédictive de l'hormonosensibilité tumorale, également valeur pronostique,
- Seuil : 1%(ASCO) 10%(France), entre 1-10% : faible pourcentage
- Les RP pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE sur la survie. Intérêt dans la définition des luminaux A/B (seuil 20%)
- RE- : forte sensibilité à la chimio
- RE+ : sensibilité à HT proportionnelle au degré d'expression

8- HER 2/neu (cerbB-2)

- L'amplification du gène cerbB2 se produit dans 15-20% des cas.
- Recommandation ASCO 2018 et GEPICs 2021 ==>HER2 +:
- Intensité et %, positif si > 10% et marquage continu
- Systématique pour tous les cancers infiltrants et rechutes
- HER2 négatif : absence de surexpression (scores 0 ; 1+ et 2+ non amplifiés)

HER2 positif : surexpression forte (score 3+) et surexpression 2+ amplifiés

Zone grise : entre 4 et 6 copies, Ratio HER2/C17 entre 1.8 et 2 ==> équivoque : susceptible de

Bénéficier d'un traitement anti-HER2 selon données clinico-pathologiques

-Les patientes HER2neu positives sont souvent associés à :

- Grade histopronostique élevé, N+, RH-, taille élevée
- augmentation de risque de récurrence et métastase, survie réduite

-Facteur prédictif de réponse aux anti-HER2

-Facteur pronostique négatif si la patiente ne reçoit pas les anti Her2.

Actuellement un nouveau sous groupe émerge à savoir le Her2 low défini comme her2 score 1 ou her2 score 2 avec fish négative. Ce sous groupe peut bénéficier des nouveaux anticorps monoclonaux conjugués.

9- Ki67 :

Le plus pertinent pour évaluer la prolifération:- Présent en G1, S, G2 et M.

-Facteur pronostique et prédictif en situation néo-adjuvante

-Evaluation simple de la prolifération cellulaire (IHC).

-Indications : Définition des tumeurs lumineuses A&B Décision de CMT pour les tumeurs RE+, Grade II.

- Classification moléculaire :

Luminal A: expression élevée du gène RE et des gènes qui en dépendent, faible expression des gènes liés à la prolifération, P53 muté : 13%.

Luminal B: expression plus faible du gène RE et des gènes qui en dépendent, expression élevée des gènes liés à la prolifération, P53 muté : 66%.

Basal : PEG ressemblait à celui des cellules épithéliales basales des différents épithéliums, et à celui des cellules myo-épithéliales du sein,

absence d'expression du gène RE et des gènes qui en dépendent, faible expression de HER2, forte expression des cytokératines basales (CK 5, 6 et 17) et des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire). P53 muté : 82%.

HER2 enrichi : Pas d'expression de RE, expression élevée des gènes de l'amplification HER2, expression élevée des gènes liés à la prolifération, P53 muté : 71%.

- Signatures moléculaires

-Mammaprint : l'étude MINDACT. Signature de 70 gènes (Mammaprint).

Cette signature peut classer les tumeurs à bon ou mauvais pronostic sur la base d'un risque de récurrence à 5 et 10 ans.

Le risque clinique utilisé a fait appel à une version modifiée d'Adjuvant Online.

Seules les patientes avec des résultats discordants étaient randomisées pour recevoir ou non une chimiothérapie adjuvante.

L'hormonothérapie était standard.

OP : survie sans métastase à distance (MFS).

Avec un suivi médian de 5 ans, dans le bras haut risque clinique et bas risque génomique, MFS a été de 94.7% (OP atteint).

Pas de bénéfice du test dans la population bas risque clinique ; absence de bénéfice significatif de la chimio dans la population haut risque clinique bas risque génomique.

- Oncotype Dx : 21 gènes ; (RH+,HER2-,No (0 à 3N),3 niveau de risque :

Bas, intermédiaire et haut risque identifie des populations à très faible ne nécessitant en aucun cas une CMT adj ;

Etude TailorX :

*survie sans récurrence à 5 ans de 99, 3% et OS 98% pour les patientes à faible risque n'ayant reçu qu'une hormonothérapie => Validation d'Oncotype Dx.

* résultats de la cohorte comparant chez les patientes à risque intermédiaire : HT vs CMT => L'hormonothérapie était non inférieure au

traitement par chimio : A 9 ans pas de différence en termes de survie sans maladie et OS.

Cependant l'analyse en sous-groupe des patientes ≤ 50 ans : un bénéfice de la CMT avec un risque intermédiaire.

Bas : 0-10 / intermédiaire : 11-25 / haut > 25

Essai Rxponder :

RH+ HER2- N+ 1-3 ganglions (pN1) chez la femme ménopausée : identification d'une population de faible risque (RS).

- Marqueurs émergents :

1-BRCA :

Les 6 gènes rendus en routine pour prédisposition génétique au cancer de sein :

BRCA1, BRCA2, PALB2 ; TP53, PTEN, CDH1
BRCA1 : risque du cancer du sein de 80%, avec 60% de risque de survenue d'un cancer controlatéral, haut grade, type basal, grande taille ; N+ ; phénotype TN

BRCA2 : risque est de 60% à 70%, aucune particularité phénotypique.

En effet, deux inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase (PARP ; olaparib et talazoparib) ont obtenu une AMM dans les cancers du sein métastatique HER2-négatif avec une mutation germinale BRCA1/2.

La recherche de mutations germinales BRCA1/2 peut théoriquement être envisagée pour tous les cancers du sein métastatique HER2-négatif (donc cancers triple négatif et RH+ HER2-), chez des patient(e)s dont l'état général permet d'envisager un traitement par inhibiteur de PARP.

2-PDL1 :

Dans le cancer du sein, l'expression de PD-L1 est hétérogène et généralement associée à la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur ainsi qu'à la présence de facteurs de mauvais pronostic, tels qu'un âge jeune, un grade élevé, une négativité de récepteurs aux œstrogènes, une négativité de récepteurs à la progestérone et une surexpression d'HER-2, un indice de prolifération élevé et des sous-types moléculaires agressifs (triple négatif, « basal-like », « HER-2-overexpressing ») [3].

3-TILs :

- Lymphocytes + lymphoplasmocytes + plasmocytes présent dans le lit tumoral
- effecteurs et régulateurs de la réponse immunitaire au cancer.
- La densité de TIL, correspondant à une évaluation quantitative du pourcentage de la surface du stroma tumoral occupé par les TIL, est actuellement le biomarqueur pronostique et prédictif le mieux développé.
- Une densité de TIL de 50 % et plus, au diagnostic, est associée à une meilleure survie sans rechute et survie globale et à un taux particulièrement élevé de réponse complète histologique aux traitements néoadjuvants (pour TN et HER2+).

4- pCR

L'association de la pCR avec une meilleure survie varie selon : le type histologique, le grade, la classe moléculaire et le type de traitement.

- les données actuelles : pCR est corrélée à la survie dans TN et HER2.

5-PI3k :

Marqueur thérapeutique : facteur de prédiction à la réponse aux inhibiteurs de PI3K Indications : Cancer du sein infiltrant RH+/HER2- métastatique.

Présence d'une mutation activatrice sur le gène PIK3CA prescription d'un inhibiteur de PI3KCA (ALPELISIB) en association avec le Fulvestrant.

V - Diagnostic positif :

1 - Clinique

a - Circonstances de découverte :

- Palpation d'une masse ou d'un nodule par la patiente elle-même, ou le médecin dans 80% des cas.
- Écoulement sanglant du mamelon : 5% des cas,
- Rétraction du mamelon, signes inflammatoires.
- Découverte d'une adénopathie.



- Découverte de métastases suite à un point d'appel osseux, pulmonaire...
- Examen systématique, dépistage (mammographie systématique).

b - Interrogatoire:

- Rechercher des antécédents personnels et familiaux.
- Rechercher les facteurs de risque.

c- Examen clinique:

- ▶ Inspection :
- Déformation, rétraction, signes inflammatoires
- ▶ Palpation des seins et aires ganglionnaires :
- Lésions mammaires, situation, mobilité, taille
- Adénopathie axillaire ou sus claviculaire

2 - Imagerie :

a - Mammographie bilatérale

- Comporte deux incidences : cranio-podale (face) et oblique externe
- Des profils en cas de tumeur.

Des clichés en compression localisée (asymétrie de densité, distorsion architecturale).

- Clichés en agrandissement (face et profil) pour les microcalcifications.
- À partir de 35 ans chez toute femme symptomatique.

▶ Résultats : renseignements dans 97% des lésions palpables.

- Les opacités
- Bien circonscrite, ronde ou ovalaire à contours réguliers en faveur plutôt de bénignité
- Spiculaires ou stellaires, à contours irréguliers, présence d'un halo clair péri tumoral en faveur plutôt de la malignité.
- Désorganisation architecturale.
- Les micro calcifications à la recherche des 5 critères : taille, nombre, forme, densité, répartition selon la Classification de Le Gal.

• Classification BIRADS: Breast Imaging Reporting system & data System de l'ACR « Américain College of Radiology ».

- BI-RADS 0 : Evaluation incomplète nécessite un complément d'imagerie.
- BI-RADS 1 : Examen négatif : mammographie normale.
- BI-RADS 2: Constatations bénignes : adénofibrome, kyste
- BI-RADS 3 : Anomalie probablement bénigne > 98% : Risque du cancer du sein de 0,3 – 1,7%
- BI-RADS 4 : Anomalie suspecte : Risque du cancer du sein de 10 – 50%
- BI-RADS 5 : Haute probabilité de malignité : Risque du cancer du sein >95%
- BI-RADS 6: Malignité histologiquement prouvée

b - Echographie :

- Associée à la mammographie
- ▶ Indications :
- Investigation des opacités mammographiques solides ou liquides
- Seins denses à la mammographie
- Guidage des procédures interventionnelles

▶ Résultats :

- En présence d'une masse, les critères discriminants pour le diagnostic de cancer sont : la forme irrégulière, le contour non circonscrit (indistinct, anguleux, microlobulé ou spiculé), l'hypoéchogénicité et les extensions digitiformes
- En cas de non-masse, l'échostructure hétérogène, l'hypoéchogénicité marquée ou une atténuation focale des ultrasons doivent faire éliminer un processus malin.
- Les calcifications isolées sont difficilement détectées en échographie. Lorsqu'elles sont associées à une lésion, elles se traduisent par des spots hyperéchogènes le plus souvent sans atténuation postérieure des ultrasons.

c - IRM: ± Gadolinium

► Indications :

- Recherche de récidives sur traitement conservateur après cancer du sein.
- Bilan d'extension des cancers du sein, à la recherche de multifocalité ou multicentricité, en particulier en cas de carcinomes lobulaires infiltrants.
- Recherche de résidus tumoraux après traitement chirurgical, en cas de berges non saines, en particulier en cas de cancers lobulaires infiltrants
- Recherche de primitif, en cas d'adénopathie axillaire métastatique de carcinome (0,4 %)
- Surveillance des cancers localement avancés ou inflammatoires traités par chimiothérapie néo adjuvante
- Surveillance des prothèses mammaires en silicone
- Dépistage du cancer du sein chez des patientes jeunes, en présence de facteurs de risque familiaux (présence de la mutation du gène BRCA1, BRCA2).

3- Histologie :**a - Cytoponction à l'aiguille fine 21 – 23G**

- Permet d'apporter un diagnostic de bénignité ou de malignité mais ne permettent pas de préciser le caractère infiltrant.
- Les cytoponctions ne peuvent être suffisantes que si l'analyse cytologique est formelle et concordante avec l'imagerie.
- Elles peuvent avoir un intérêt devant un ganglion suspect.

b - Microbiopsies au TRU-CUT (18 à 14 G)

- Le plus souvent guidées par l'échographie
- Technique la plus recommandée
- Plus de détails anatomo-pathologiques : type, grade et statut hormonal, HER 2

c - Macrobiopsies assistées par aspiration (11 à 8 G)

Réalisées avec guidage stéréotaxique :

- Les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence.

d - Biopsie chirurgicale (excisionnelle)**e- Biopsie cutanée: option pour évaluer les tumeurs inflammatoires.****4- Bilan d'extension :**

- Radiographie pulmonaire ± TDM thoracique : recherche de métastases pleuro-pulmonaires.
- Echographie Abdominale ± TDM abdominale : recherche de métastases hépatiques.
- Scintigraphie osseuse au technetium Tc 99m :
- Recherche de lésions osseuses.
- Non justifié pour stades 0-I.
- Justifiée pour stade III-IV ou signes d'appel.
- Stade II: prescription au cas par cas.
- TDM cérébrale : si signe d'appel.
- La place du TEP-Scanner :
 - Diagnostic du cancer du sein
- Le TEP-FDG n'est pas indiqué pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires. (Niveau de preuve A).
- Risque de faux négatif =12% pour une tumeur <1cm.
 - Bilan d'extension locorégional
- Pas un standard « ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire » (niveau de preuve B2).
- Option « permet de faire le bilan de l'invasion locorégionale des tumeurs invasives lors du bilan initial d'un cancer du sein » (niveau de preuve B2).
- Bilan d'extension à distance :
 - Sensibilité et spécificité à 100%
 - Modification du stade initial chez 42% des Patientes.

► Diagnostic des récidives :

- Le TEP est une option

5- Bilan pré thérapeutique :

- Hémogramme.
- Bilan hépatique.
- Ionogramme sanguin : en particulier la calcémie, Phosphatases alcalines.
- Marqueurs du cancer du sein :
- CA15-3 : n'est pas un élément diagnostique, avant tout traitement constitue une valeur de référence pour un suivi ultérieur.
- Echo-cœur : si traitement par antracyclines ou trastuzumab prévu.

VI- Traitement locorégional

A-Chirurgie

La prise en charge des cancers du sein est pluridisciplinaire. Le traitement chirurgical est souvent le premier à être discuté et représente un pilier principal de la prise en charge des cancers du sein. Si la mastectomie et le curage axillaire gardent des indications indiscutables (multicentricité,,), la chirurgie conservatrice, depuis son introduction en 1960 est progressivement devenue le traitement de référence des cancers du sein. Elle est actuellement indiquée chez 60 à 70% des patientes. L'efficacité carcinologique de la chirurgie conservatrice a été démontrée par plusieurs essais randomisés (NSABP-Bo6, NCI et EORTC 108. 01). L'intégration des techniques de chirurgie plastique à la chirurgie carcinologique conservatrice ou chirurgie oncoplastique permet d'anticiper le résultat esthétique et d'augmenter les marges de résection. La technique du ganglion sentinelle permet d'appréhender le statut ganglionnaire, de faire un ultra staging et de prévenir les séquelles des curages classiques.

1. Evaluation initiale

L'évaluation initiale de tous les paramètres qui influencent la décision chirurgicale sera faite en RCP afin de prendre la meilleure décision chirurgicale. En dehors des paramètres d'ordre carcinologique, il faut

prendre en considération les facteurs prédictifs d'un mauvais résultat esthétique :

- Le terrain : la surcharge pondérale, l'âge, le tabagisme, le diabète, l'existence d'une pathologie vasculaire.
- La tumeur : le siège, la taille tumorale, le rapport du volume de la tumorectomie /volume du sein.
- La morphométrie du sein : le degré de la ptose et de l'hypertrophie et la décision de la patiente après son consentement éclairé. Il est recommandé d'avoir un diagnostic histologique avant de s'engager dans une chirurgie modifiant les rapports anatomiques du sein.

1. Modalités techniques

a- La chirurgie de la tumeur mammaire

a1-La chirurgie conservatrice « conventionnelle » Doit impérativement être in sano et s'accompagner de bons résultats esthétiques

* Incisions

Le siège de l'incision est fondamental car doit permettre une exérèse carcinologique, la possibilité de conversion en mastectomie avec éventuellement conservation de l'étui cutané et doit éviter le décolleté. En général, elle est arciforme dans les quadrants supérieurs, radiaire dans les quadrants inférieurs, et peut être périaréolaire ou sous mammaire.. L'exérèse cutanée n'est indiquée que pour les tumeurs proches de la peau avec le plus souvent une rétraction cutanée.

* Exérèse de la tumeur

L'exérèse de la tumeur doit être complète, non fragmentée, de la peau jusqu'au muscle grand pectoral, avec des limites saines et marges adéquates. Les marges chirurgicales minimales tolérées selon le 14th St Gallen International Breast Cancer Conference (2015) sont l'absence de composante invasive au niveau des berges de résection. Selon l'étude du Danish breast cancer cooperative group (11,900 patiente ; Bodilsen SABCS 2015) , le taux de récurrence est de 2.4% à 5ans et augmente si les berges sont positives si l'âge est jeune et si plus de 4 ganglions sont envahis. . La pièce opératoire et

les recoups doivent être orientées. L'analyse en examen extemporané des limites de la résection permet de vérifier la qualité de la résection qui doit assurer une berge macroscopique de 1 cm. En cas de berges insuffisantes, il faut faire des recoups. Le lit tumoral doit être « clippé » au niveau du perimysium musculaire et des berges de la tumorectomie afin de faciliter le centrage lors de l'irradiation complémentaire ou boost.

Le remodelage glandulaire est nécessaire pour combler le defect glandulaire et fait appel à des lambeaux glandulaires mobilisés par décollements postérieur et antérieur de la glande. Ce remodelage est suffisant si le volume de la tumorectomie ne dépasse pas un quadrant du sein sinon il faut utiliser des techniques d'oncoplastie de type 2.

Cette chirurgie conservatrice peut parfaitement être réalisée en ambulatoire.

a2- La chirurgie oncoplastique

L'intégration des procédés de chirurgie plastique à la chirurgie carcinologique de base ou chirurgie oncoplastique permet d'améliorer la qualité du résultat esthétique, d'élargir les indications du traitement conservateur à certaines tumeurs de plus de 3cm ainsi qu'aux lésions centrales et d'augmenter la taille des berges de l'exérèse chirurgicale

Plusieurs techniques ont été décrites, et sont actuellement bien codifiées.

* Oncoplastie « mineure » ou niveau 1 :

L'oncoplastie de type 1 associe après tumorectomie un remodelage glandulaire à une centralisation de la PAM par désépidermisation périaréolaire du coté opposé à la tumorectomie (fig 1 et 2).

* Oncoplastie « étendue » ou niveau 2 :

L'oncoplastie de type II est surtout utilisée pour des restions glandulaires plus importantes (20 à 50%) et nécessite l'utilisation de techniques élaborées de chirurgie plastique. Un geste de symétrisation controlatéral peut être effectué de manière immédiate. Il est différé si le risque de multifocalité ou d'atteinte des berges est important comme dans les formes lobulaires par exemple. Actuellement, chaque localisation tumorale a sa technique spécifique : (Figures : 1 ; 2 : 3 ; 4 ; 5, 6)

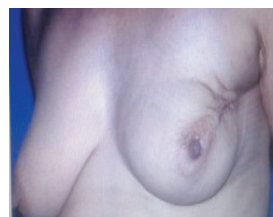


Fig 1 : Séquelle esthétique après chirurgie classique



Fig 2 :



Fig 3 : Round Block pour cancer à l'union des Q. Supérieurs



Fig 4 : « T inversé » à pédicule supérieur



Fig 5 : Plastie après mastectomie centrale



Fig 6 : Plastie verticale en J pour cancer du Q. infero externe

*Résultats de la chirurgie oncoplastique

Les seules données publiées ne concernent que des séries rétrospectives. les taux de récives locales sont comparables à ceux de la chirurgie classique et ce malgré qu'en chirurgie oncoplastique la taille tumorale est plus importante (30 à 32 mm) et que toutes les localisations (retroaréolaire ...) sont traitées par oncoplastie. le taux de récives à 5 ans est évalué à 6. 8% avec une taille tumorale moyenne (pt) de 29mm. Dans notre série la taille moyenne est de 28 mm et la marge de sécurité moyenne est de 5. 4mm.

a3- Les mastectomies

Gardent des indications en cas de tumeur multicentriques ; en cas de carcinome intra canalaire et en cas de carcinome inflammatoire préalablement traité par chimiothérapie. Les tumeurs retro aréo-

lares ; une taille supérieure à 3 cm et des lésions plurifocales sont actuellement traitées par chirurgie oncoplastique. Plusieurs types de mastectomies ont été décrits :

L'intervention de Halsted Décrite en 1882 ; elle consiste en l'ablation totale du sein, des pectoraux et des groupes ganglionnaires (Berg¹ ; 2 et 3)

L'intervention de Patey ; associe une résection du muscle petit pectoral à un curage des 3 étages de Berg. Cette intervention est d'utilisation exceptionnelle.

La mastectomie radicale modifiée type Madden est la plus utilisée actuellement. Elle permet l'ablation totale du sein avec un curage des 2 étages de Berg tout en respectant les pectoraux.

b- Le geste ganglionnaire

b1- Le curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire est un important facteur pronostique et a un rôle déterminant dans l'indication du traitement adjuvant. Ni la radiologie ni la TEP 18F. FDG (TFN 60pcent) n'ont détrôné le curage axillaire. Le curage axillaire consiste à prélever tous les ganglions situés en dessous de la veine axillaire entre le bord du grand dorsal et la paroi thoracique longée par le nerf grand dentelé. Il doit respecter les structures vasculo-nerveuses tel que le nerf long thoracique ; le nerf thoraco dorsal ; les nerfs perforants inter costaux et le pédicule artério-veineux du grand dorsal. Le curage ganglionnaire est souvent infra et retro pectoral (niveaux 1 et 2 de Berg) et doit prélever 10 ganglions. La morbidité à court terme est marquée par les lymphocèles et les douleurs. Le capitonnage du creux axillaire permet de réduire le taux de ponction pour lymphocèle (1 patiente sur 5). La principale complication à long terme du CA est le lymphœdème (10 à 20 p cent).

b2- Le ganglion sentinelle

Le GS représente le premier relais ganglionnaire qui draine la tumeur. Le principe de la recherche du GS est basé sur son identification son prélèvement et son analyse. En effet ; si le GS n'est pas envahi ; il est inutile de faire le curage car les ganglions non sentinelles (qui restent dans le creux axillaire) ne sont pas envahis ; ce qui est le cas dans 60 à 90 p cent des tumeurs inférieures à 25mm. En plus de ce caractère

sélectif du curage axillaire ; la recherche du GS permet une ultra stratification du statut ganglionnaire (macro métastases ; micrométastases PNI^{mi} et cellules circulantes PNI⁽⁺⁾) et une diminution très importante de la morbidité par rapport au curage axillaire. Le taux de faux négatifs varie de 2 à 5 p cent. La technique du ganglion sentinelle est actuellement validée pour le staging axillaire des cancers du sein diagnostiqués précocement. Les modalités d'identification du GS dépendent des équipes. L'identification isotopique au technetium 99m est la plus utilisée et permet en même temps de réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire. La technique colorimétrique utilise le bleu patenté qui est injecté en péri aréolaire ou en péri tumoral. La dissection du creux axillaire doit être très minutieuse pour repérer les canaux lymphatiques « bleus » qui vont aboutir au GS. La méthode combinée allie les deux techniques et permet d'avoir un taux très faible de faux négatifs. L'injection du traceur en péri et sous aréolaire offre des taux d'identification supérieurs à l'injection peritumorale.

Plusieurs études ont montré la possibilité d'un élargissement prudent des indications, aux tumeurs jusqu'à 5cm (essai ALMANAC 62 CHIR. GAS 2+) ; aux tumeurs multifocales ; après chimiothérapie ou chirurgie antérieure. Les carcinomes in situ doivent bénéficier de la technique du GS en cas de forte suspicion de cancer invasif associé. Ces situations à risque sont les tumeurs supérieures à 4cm ; solides ; le grade III ; ou la présence de micro calcifications diffuses et multicentriques. En cas d'indication de mastectomie pour DCIS, le GS est recommandé.

Les essais NSABP B32 et ACOSOG 0011 ont montré que la survie et le taux de récurrence ne sont pas améliorés par l'adjonction du curage axillaire en cas de GS positif. Néanmoins ; l'essai ACOSOG 0011 présente plusieurs biais dont l'inclusion du nombre prévu de patientes ; les hypothèses statistiques initiales ; et le suivi relativement court. L'essai ACOSOG Z1071 étudiant le rôle du ganglion sentinelle chez les patientes N+ traitées par chimiothérapie néo-adjuvante a montré que Le ganglion sentinelle identifie correctement le statut ganglionnaire dans 91,2 % des cas et donc peut être utilisé dans cette situation.

c- La reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire (RM) fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein. Elle doit être évoquée dès la première consultation car en plus de son innocuité carcinologique, elle permet l'adhésion au traitement. La RM peut être immédiate ou différée. Au cours d'une RM immédiate, on peut conserver l'étui cutané (SSM) ou même la plaque aréolo-mamelonnaire, ceci permet d'améliorer le résultat esthétique. La RM peut être faite par implant prothétique. Dans une loge entièrement retro musculaire (fig 7). Il existe plusieurs types, tailles et formes de prothèses. La RM peut également être autologue et faite par des lambeaux myocutanés : grand dorsal (fig 8), grand droit de l'abdomen TRAM ou grand fessier. Le grand dorsal peut être utilisé seul ou avec prothèse. Sa principale complication est le sérome. Plusieurs variétés de TRAM ont été décrites : TRAM bipédiculé, TRAM libre, Turbo TRAM. les lambeaux perforants permettent de faire une épargne musculaire et d'éviter les séquelles des prélèvements musculaires (DIEP...)

Les RM autologues ont l'avantage d'être stables dans le temps ,naturelles, et avec possibilité de remodelage.



Fig 7 : R MI par lambeau du grand dorsal



Fig 8 : mastectomie bilatérale avec conservation de la PAM et reconstruction par prothèse

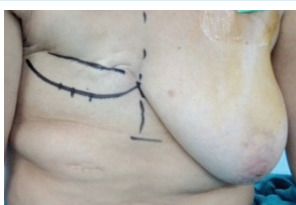


Fig 9 et 10 : Reconstruction mammaire différée par LGD et prothèse

d- La chirurgie préventive

La mastectomie prophylactique réduit de 95% le risque de cancer dans les formes génétiquement transmissibles. 4 à 5% des cancers du sein sont héréditaires avec présence de deux gènes de prédisposition : BRCA 1 et BRCA 2. La transmission est autosomique dominante avec un risque de 50% chez tout apparenté au premier degré. En cas de mutation, le risque de développer un cancer du sein est de 80% (50% avant 50 ans) avec un risque de 40% de développer un cancer de l'ovaire (BRCA 1). La prévention des cancers du sein BRCA1/2 repose sur la mastectomie prophylactique associée à la salpingo ovariectomie bilatérale. La reconstruction du sein est souvent immédiate avec prothèse. La conservation de la Plaque aréolo-mamelonnaire, dont l'innocuité carcinologique a été démontrée, permet d'améliorer le résultat esthétique. La salpingo-ovariectomie bilatérale permet de diminuer le risque de cancer de l'ovaire de 95% et celui du sein de 50% ; plusieurs études ont montré que la mastectomie prophylactique réduit le risque de cancer de 90 à 100% , avec une satisfaction de 70% et une bonne QOL . Les décisions doivent être prises par un groupe multidisciplinaire (FAR) avec information éclairée et décision partagée avec la patiente une fois que la certitude du risque génétique a été confirmée.

Actuellement, Le nombre de mastectomies prophylactiques hors mutation, augmente aux USA (14% par an) et ce malgré l'absence de rationnel médical. La demande concerne principalement les femmes jeunes (effet Angellina) (fig 11).

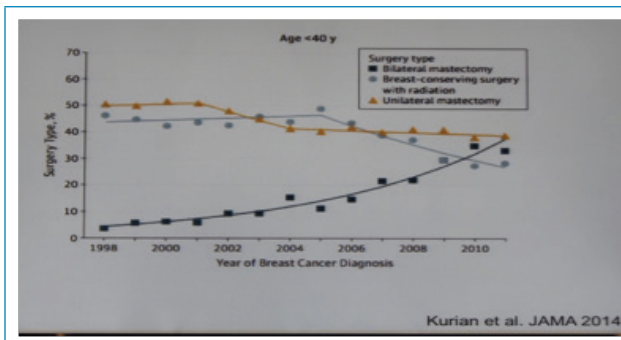


Fig 11 : Tendances chirurgicales chez la femme jeune (USA) Kurian et AL Jama 2014

B-radiothérapie

1. But de la radiothérapie

L'objectif de la radiothérapie est de réduire le taux de rechute locorégionale et d'augmenter la survie.

2. Rationnel

2.1 Radiothérapie adjuvante

Carcinome invasif

Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie totale

La radiothérapie adjuvante après mastectomie améliore le taux de contrôle local et celui de survie spécifique, chez les patientes atteintes de tumeur localement évoluée ou bien en cas d'atteinte ganglionnaire histologique, quel que soit le nombre de ganglions atteints. Dans la méta-analyse d'Oxford, la radiothérapie adjuvante diminue de 9,3% le risque de décès par cancer du sein à 20 ans (HR [Hazard Ratio] : 0,87 ; $p = 0,04$) en cas d'atteinte ganglionnaire [63].

Irradiation de la glande mammaire après mastectomie partielle

La radiothérapie postopératoire augmente le taux de contrôle local pour tous les sous-groupes de patientes, y compris celles atteintes de cancer à faible risque plus de 65-70 ans, stade pT1No, exérèse avec des marges saines, expression des récepteurs hormonaux) [64, 65].

Elle diminue la mortalité spécifique dans la méta-analyse d'Oxford, même en incluant les essais ne portant que sur des femmes atteintes de cancer à faible risque de récurrence (de 25,2% à 21,4% ; $p = 0,00005$) [66].

Intérêt du boost

Étant donné que le site des récurrences mammaires, dans 65 à 80 % des cas, est le premier emplacement de la tumeur ou ses environs immédiats, deux grands essais randomisés ont étudié si le boost peut fournir un bénéfice de contrôle local [67, 68].

L'essai Lyon boost trial a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I à II (< 3 cm de tumeur). Après tumorectomie avec marges

négatives + curage ganglionnaire axillaire et 50 Gy RT, les patientes ont été randomisées pour recevoir ou non un boost de 10 Gy par électrons. Avec un recul médian de 5 ans, l'ajout de boost a réduit les échecs locaux. Malgré une augmentation non significative des télangiectasies de grade 1-2, aucune différence n'a été observée dans la réponse esthétique auto-évaluée entre les bras [67].

Le deuxième essai, l'EORTC Boost Trial, a randomisé des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I/II pour recevoir 50 Gy RT contre 50 Gy + 16 Gy de boost après une tumorectomie (marges invasives négatives, marges CCIS ignorées). Au suivi à 10 ans, une diminution de l'échec local a été notée chez les patientes ayant reçu un boost, et le bénéfice le plus important a été observé chez les patientes ≤ 40 ans [68]. De plus, les résultats actualisés de cette étude avec un suivi médian de 17,2 ans ont détecté une réduction significative du risque sur 20 ans. Encore une fois, le bénéfice le plus évident a été observé chez les patients âgés de ≤ 40 ans au détriment d'une augmentation des taux de fibrose modérée/sérieuse [69]. De plus, l'essai EORTC 22881 n'a démontré aucune différence de contrôle local entre trois méthodes différentes d'application de boost : photons, électrons et curiethérapie interstitielle [71].

Irradiation partielle du sein

Plusieurs essais randomisés et de non-infériorité ont été publiés [71, 72, 73]. Ceux-ci permettent de proposer la radiothérapie partielle du sein comme une option à l'irradiation la glande mammaire en totalité, chez des patientes sélectionnées atteintes de cancer répondant aux critères suivants : plus de 50 ans, tumeur de moins de 2 cm, expression des récepteurs hormonaux, marges saines, de type non spécifique, grade 1 ou 2, sans emboles.

Irradiation ganglionnaire :

L'irradiation des aires ganglionnaires a été longtemps sujet de discussion et de controverses.

- Intérêt de l'irradiation ganglionnaire prophylactique

L'étude de l'EORTC a randomisé entre 1996 à 2004, 4004 patientes N+ ou avec des tumeurs internes

et/ou centrales, entre une radiothérapie des aires ganglionnaires et sein/paroi thoracique (n=2002) ou une radiothérapie du sein/paroi thoracique seul (n = 2002). Les aires ganglionnaires concernées étaient les sus- et sous-claviculaire et mammaire interne avec ou sans l'aire axillaire. À 10 ans, il existait un gain de survie sans progression, de survie sans métastases, de taux de rechute locorégionale ou à distance et de risque de décès par cancer du sein. On ne notait pas de bénéfice en termes de survie globale. Des données actualisées ont été communiquées oralement en 2018 [74]. À 15 ans, on notait toujours un bénéfice en termes de risque de décès par cancer du sein et de risque de rechute locorégionale ou à distance. Il n'y avait pas de bénéfice sur le taux de survie globale.

L'étude canadienne du MA 20 a randomisé entre 2000 et 2007, 1832 patientes N+, entre une irradiation du sein et de toutes les aires ganglionnaires (sus claviculaire, axillaire Berg I, II, III et mammaire interne) comparée à l'irradiation du sein seul. Les résultats à 10 ans ne trouvaient pas de différence en survie globale, mais une meilleure survie sans récurrence en faveur de l'irradiation ganglionnaire (82% Vs 77%, p : 0.01) et cela quelque soit le nombre de ganglions envahis. Ce bénéfice était dû à une toxicité majorée dans le bras radiothérapie locorégionale, à savoir plus de pneumonie radique aiguë (1.2% vs 0.2%, p : 0.01) et plus de lymphœdème (8.4% vs 4.5%, p : 0.001) [75].

• Chaîne mammaire interne

Comme l'ont démontré les résultats de deux essais de l'EORTC 22-922 et MA.20, il existe un bénéfice à l'irradiation des aires ganglionnaires incluant la chaîne mammaire interne. Cependant, le bénéfice spécifique de l'irradiation de la chaîne mammaire interne n'a pas été étudié dans ces deux essais.

Deux essais prospectifs ont tenté de répondre à la question du bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne.

L'essai randomisé publié en 2013 par Hennequin, ayant inclus 1400 patientes a comparé une irradiation de la CMI à l'absence d'irradiation pour les patientes N+, ou ayant une tumeur interne et/ou centrale n'a pas démontré de bénéfice à cette irradiation [76].

Le deuxième essai prospectif, est celui de Thorsen et al. [77]. Il s'agissait d'une étude prospective de cohorte, non randomisée. Les patientes étaient séparées en deux groupes entre cancer du sein droit avec irradiation de la chaîne mammaire interne (n = 1492) et cancer du sein gauche sans irradiation de la chaîne mammaire interne (n = 1597). Elles étaient prises en charge par mastectomie ou tumorectomie et avaient un curage axillaire puis radiothérapie qui incluait la paroi ou le sein, les aires ganglionnaires sus-claviculaires et sous-claviculaires. À 8 ans, la probabilité de survie globale était significativement plus élevée dans le groupe où la chaîne mammaire interne était irradiée.

Niveau I

De grands essais comparant le curage axillaire à la procédure du ganglion sentinelle, essais de l'ACOSOG Z0011 et de l'IBCSG 23-01 ont montré le faible taux de rechute axillaire après la procédure du ganglion sentinelle [78,79] ; Cela pourrait être expliqué par l'adjonction de traitement systémique et par le fait que l'irradiation du sein par faisceaux tangentiels irradierait également une partie de l'aire axillaire.

L'essai de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 [80] a inclus 891 patientes suivies pour des tumeurs de stade T1 ou T2, cNo, Mo avec un maximum de deux ganglions sentinelles atteints. Après la technique du ganglion sentinelle, les patientes ont été randomisées entre la surveillance simple ou le curage axillaire et ont reçu quasiment toutes un traitement adjuvant. À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression ou de risque de rechute locorégionale. La mise à jour de l'étude en 2016, s'intéressant uniquement à la rechute locorégionale, n'a pas montré de différence significative à 10 ans sur ce risque [81].

L'essai multicentrique AMAROS a inclus 1425 patientes atteintes de tumeur de stade T1 ou T2, avec un ganglion sentinelle pN1 [82]. Les patientes, prises en charge par tumorectomie, étaient randomisées entre le curage axillaire et la radiothérapie du sein/paroi ou l'absence de curage axillaire et la radiothérapie du sein/paroi et des aires

ganglionnaires. Le curage axillaire devait concerner les niveaux I et II et retirer au moins dix ganglions. Une radiothérapie axillaire pouvait également être réalisée dans ce groupe s'il y avait au moins quatre ganglions atteints. La radiothérapie concernait les niveaux I, II et III et la partie interne de la fosse sus-claviculaire (qui correspond au niveau IV). L'essai AMAROS a montré l'équivalence en termes de rechute entre le curage axillaire et la radiothérapie axillaire en cas d'envahissement démontré du ganglion sentinelle avec un avantage à l'irradiation pour le risque du lymphœdème.

Carcinome in situ

Après mastectomie partielle :

Cinq essais randomisés ont montré que la radiothérapie adjuvante après mastectomie partielle pour un carcinome canalaire in situ diminuait de moitié le taux de récurrence locale et surtout celui de récurrence infiltrante [83]. Ainsi, dans la méta-analyse d'Oxford portant sur quatre essais, le taux de récurrence locale passait de 28,1% à 12,9% ($p < 0,00001$) et celui de récurrence infiltrante de 15,4% à 6,8% ($p < 0,001$), mais sans impact sur la mortalité globale ou spécifique. Il pourrait exister un sous-groupe de patientes pour lequel la radiothérapie adjuvante pourrait être omise : carcinome canalaire in situ de bas grade, avec marges saines (de ≥ 2 mm) et taille tumorale ≤ 2 cm. Cependant, un essai randomisé portant sur ce sous-groupe de patientes a montré que la radiothérapie adjuvante diminuait le taux de récurrence locale de 11,4% à 2,8% (HR : 0,26 ; $p = 0,0001$) et celui de récurrence infiltrante de 5,8% à 1,5% (HR : 0,34 ; $p = 0,016$) [84]. L'omission de la radiothérapie pour un carcinome canalaire in situ de faible risque après mastectomie partielle ne peut donc aujourd'hui être envisagée que dans le cadre d'essais.

Il n'a pour l'instant pas été démontré qu'un complément de dose dans le lit tumoral améliore le taux de contrôle local. Dans l'attente des résultats des essais BONBIS et du Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 07.01, il peut être discuté au cas par cas, en fonction des autres facteurs du pronostic local.

2.2 Radiothérapie néoadjuvante

L'irradiation mammaire postopératoire peut parfois entraîner des séquelles tardives altérant l'esthétique, les résultats fonctionnels et la qualité de vie des patientes. Ainsi, certains essais ont été conduits dans le but d'évaluer le bénéfice de l'irradiation préopératoire en termes de séquelles mais également de contrôle local et de conservation mammaire.

- Radiothérapie néoadjuvante sans chimiothérapie

Dans la littérature, il existe un seul essai randomisé suédois, ayant inclus 960 patientes atteintes de cancers du sein opérable d'emblée traitées entre 1977 et 1992. Les patientes avaient eu soit une mastectomie seule soit une mastectomie précédée ou suivie d'une irradiation. Après un suivi médian de 16 ans, il n'a pas été observé de différence entre les patientes traitées par irradiation pré- ou postopératoire [85].

- Radiothérapie néoadjuvante associée à une chimiothérapie dans trois des quatre essais publiés, les résultats en termes de contrôle et de survie avec le traitement concomitant sont modestes au prix d'une augmentation significative des toxicités aiguës et tardives [86,87,88].

3-indications de la radiothérapie [89]

Carcinome invasif

Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie totale

Elle est indiquée de façon systématique :

- En cas de tumeur classées cT3-T4 et/ou
- En cas d'atteinte histologique ganglionnaire après curage ganglionnaire et/ou
- En cas d'exérèse chirurgicale incomplète
- En cas de tumeur de stade pT1-T2 pNo Ro, elle doit être discutée selon la présence de deux ou plusieurs des facteurs de risque suivant : grade SBR3, âge de moins de 40 ans, embolies vasculaires, expression de HER2+++, carcinome triple négatif, multifocalité.

Une recherche du ganglion sentinelle (GS) est parfois réalisée avant mastectomie.

- En cas d'atteinte du ganglion sentinelle sans curage avec macro-métastase, l'irradiation pariétale est indiquée.
- En revanche en cas de micro-métastase ou de cellules isolées, il n'y a pas pour l'instant d'indication à une radiothérapie pariétale.

Après chimiothérapie néo-adjuvante :

- En cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée ;
- En cas de tumeur ypNo : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs de stade cT3-T4 ou atteinte ganglionnaire) avant la chimiothérapie néo-adjuvante.

Radiothérapie après mastectomie et reconstruction mammaire immédiate :

les indications de la radiothérapie ne sont pas modifiées.

Irradiation de la glande mammaire après mastectomie partielle.

Cas général

L'irradiation de la glande mammaire après mastectomie partielle est systématique.

Complément d'irradiation du lit opératoire :

Il est recommandé de manière systématique après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire chez les patientes de moins de 50 ans, entre 50 ans et 60 ans, ce complément peut être omis en cas de tumeur de pronostic favorable (stade T1, résection Ro, expression des récepteurs hormonaux).

Après 60 ans, il n'est plus indiqué.

Irradiation partielle du sein

La radiothérapie partielle du sein peut être proposée comme une option à l'irradiation la glande mammaire en totalité, chez des patientes sélectionnées atteintes de cancer répondant aux

critères suivants : plus de 50 ans, tumeur de moins de 2 cm, expression des récepteurs hormonaux, marges saines, de type non spécifique, grade 1 ou 2, sans embolies.

Carcinome in situ

Après mastectomie totale : pas d'indication à une irradiation pariétale complémentaire

Après mastectomie partielle :

L'irradiation de la glande mammaire doit être systématique quels que soient les critères cliniques ou histologiques de la tumeur.

Un complément de dose dans le lit tumoral peut être discuté au cas par cas, en fonction des facteurs du pronostic local.

• IRRADIATION DES AIRES GANGLIONNAIRES

Irradiation axillaire basse (niveau 1 de Berg)

En cas de curage chirurgical, elle majore le risque de lymphœdème.

Ses indications sont limitées (atteinte ganglionnaire massive ; curage insuffisant) et doivent être discutées au cas par cas.

En l'absence de curage chirurgical :

- Si ganglion sentinelle sain : pas d'indication.
- Si ganglion sentinelle avec cellules isolées ou micro-métastases : pas d'indication.
- Si atteinte du ganglion sentinelle avec macro-métastase : irradiation axillaire basse systématique

En l'absence de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas en fonction des facteurs de risque d'atteinte axillaire.

Irradiation sus (niveau 4) et sous-claviculaire (niveaux 2 et 3 de Berg et aire inter-pectorale)

Irradiation systématiquement en cas de d'atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée (après curage) ou d'atteinte du ganglion sentinelle avec macro métastase sans curage.

Données anatomocliniques	Aire axillaire basse (Niveau 1 de Berg)	Aire sus et sous- laviculaires
Atteinte ganglionnaire massive, Curage insuffisant	?*	OUI
Autres atteintes ganglionnaires	NON	OUI
GS : macro-métastase (≥ 2 mm) sans curage	OUI	OUI
GS : micro-métastase (≥ 0.2 et < 2 mm) sans curage	NON	NON
GS : Cellules isolées (< 2 mm) sans curage	NON	NON

Tableau 4 : Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus/sous-claviculaires

* Pas d'attitude consensuelle, à discuter au cas par cas, en fonction des autres facteurs pronostiques

Groupe	Définition	Population
1	Sous-groupe bénéficiant avec une forte probabilité de l'irradiation de la CMI	• Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (TEP-TDM positif) • Atteinte ganglionnaire axillaire importante (≥ 4 ganglions histologiquement atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, absence d'expression des récepteurs hormonaux négatifs, etc.)
2	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est possible	• Atteinte axillaire modérée (un à trois ganglions) • Tumeur interne de stade pNo
3	Sous-groupe ne bénéficiant probablement pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	• Tumeur externe de stade pNo

Tableau 5 : Bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne – groupes prédictifs

Irradiation mammaire interne

La décision d'irradiation de la chaîne mammaire interne sera prise en fonction du rapport bénéfice / risque.

Bénéfice : Certaines patientes tirent bénéfice d'une irradiation mammaire interne. Il est impossible de définir précisément le sous-groupe qui pourrait en tirer bénéfice.

Risque : Si une irradiation de la chaîne mammaire interne est décidée, il faudra tenir compte de la dose reçue par le cœur. On prendra en compte également les traitements associés (chimiothérapie, trastuzumab, etc.) et des comorbidités (tabagisme) de la patiente.

4-Delai entre chirurgie et radiothérapie

En l'absence de chimiothérapie :

Un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.

En cas de chimiothérapie :

- La radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie.

- Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas, si possible, excéder 28 semaines.

5- Elements utiles à la préparation de la radiothérapie

L'oncologue radiothérapeute doit disposer pour poser correctement les indications de l'irradiation du résultat du :

- Bilan préopératoire (mammographie, compte-rendu d'échographie, IRM et TEP-TDM si ces examens ont été réalisés).
- Compte-rendu de la RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire).
- Compte-rendu opératoire.
- Compte-rendu anatomopathologique de la pièce opératoire.

L'oncologue radiothérapeute doit aussi disposer des modalités de la chimiothérapie réalisée.

En cas de traitement conservateur, il doit également disposer de l'imagerie préopératoire (mammographie, échographie, IRM). Des clips chirurgicaux (au minimum quatre clips) doivent avoir été posés pendant l'opération pour délimiter la cavité de tumorectomie.

L'examen clinique avant radiothérapie comprend:

- Examen clinique du ou des deux seins évaluant :
 - L'état de la cicatrice, volume mammaire, résultat esthétique.
 - La présence de signes inflammatoires ou de signes de récurrence locale.
 - Recherche d'une raideur du bras.
 - Recherche de lymphœdème.
- Palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires.
- Examen général.

6-Technique de la radiothérapie

- POSITIONNEMENT - IMMOBILISATION - CONTENTION

Le Décubitus dorsal est la technique de référence.

Le Décubitus ventral ou latéral peuvent être alternative en cas de sein volumineux et ptosés.

Immobilisation avec un plan incliné et appui-bras.

Les deux bras relevés au dessus de la tête, reposant sur des supports ajustables, garantissant le confort de la patiente et le bon dégagement de la glande mammaire.

Plan incliné, ajusté en fonction de la morphologie du thorax et la taille de la glande mammaire.

Tête en hyper-extension (si irradiation sus-claviculaire).

Des systèmes d'immobilisation plus complexes (matelas-coquille sous vide, moules thermoformées...) ne sont pas indispensables sauf en cas de sein volumineux.

Le laser sagittal sera placé en plein centre de la patiente. Il doit passer par le centre du sternum et par la fourchette sternale, des marques à l'encre sont tracées à l'intersection de la ligne médiane et la ligne transversale.



Figure 12 : Moyens d'immobilisation au cours de simulation dans le cancer du sein

• REPERES

En cas de mastectomie : il est conseillé de marquer sur la peau les limites théoriques du sein (supérieur, inférieures et latérales) en se basant sur le sein controlatéral et la cicatrice de mastectomie.

En cas de tumorectomie : Il est conseillé de cercler l'ensemble de la glande mammaire au moment du scanner de repérage (sillon sous-mammaire, racines interne et externe du sein, limite supérieure du sein). On cerclera également la cicatrice de tumorectomie (en cas d'abord direct) et le mamelon.



- 1 : cerclage du sein
2 : repérage de la cicatrice
3 : repérage du mamelon

Figure 13 : Repérage des contours cliniques du sein, de la cicatrice et du mamelon

• ACQUISITION DES DONNÉES ANATOMIQUES

Scanner dosimétrique est réalisée en position de traitement.

Coupes de 2-5 mm, allant de l'os hyoïde jusqu'en dessous des coupes diaphragmatiques.

Transfert des données sur la console de contourage.

• DELINÉATION DES VOLUMES CIBLES [89]

Glande mammaire après tumorectomie

La définition du volume mammaire est essentiellement clinique (voir repères en cas de tumorectomie)

- Volume cible anatomoclinique (CTV) mammaire: ensemble de la glande mammaire visible sur la scanographie en excluant le pectoral et les 5 premiers millimètres de la peau sauf en cas d'atteinte cutanée.
- Le volume cible prévisionnel (PTV) est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 10 mm autour du CTV.

Complément d'irradiation du lit opératoire (boost) :

Le CTV du boost est défini par la cavité de tumorectomie remodelée : celle-ci est repérée grâce aux clips mis en place pendant la chirurgie. L'ensemble des clips est inclus dans le CTV, hormis les clips implantés dans le muscle grand pectoral et situés parfois à distance de la tumeur (notamment en cas de migration de clip).

On s'aidera également des remaniements post-opératoires, parfois bien visibles sur la scanographie postopératoire ainsi que de la cicatrice de tumorectomie (en cas d'abord direct), qui doit être matérialisée par un fil de plomb lors du centrage en cas d'incision directe. Certains clips peuvent avoir migré après la chirurgie. Le positionnement de ces clips étant parfois difficile, il est fondamental de confronter le volume obtenu avec l'imagerie préopératoire, en tenant compte d'un éventuel remodelage peropératoire (oncoplastie).

Une échographie mammaire permet également de bien localiser la cavité de tumorectomie en l'absence de clips chirurgicaux. Elle donne les meilleurs résultats quand elle est réalisée tôt après la chirurgie.

Ce CTV ne doit pas dépasser le muscle grand pectoral ni le revêtement cutané.

Le PTV du boost est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 10 mm autour du CTV du boost. Cette expansion doit tenir compte de l'étendue de la chirurgie, de la taille tumorale initiale et de la taille des berges chirurgicales.

Radiothérapie partielle du sein

- Le CTV correspond au lit opératoire défini ci-dessus avec une marge de 1 cm, excluant la paroi thoracique, le grand pectoral et 5 mm de tissu sous-cutané.
- Le PTV est obtenu en ajoutant une marge de 1cm autour du CTV

Paroi thoracique après mastectomie [90]

La définition de la paroi thoracique est également essentiellement clinique (voir repères en cas de mastectomie)

Sur la scanographie, à la différence du sein en place, on ne rognera pas systématiquement 5mm

sous la peau car la paroi restante après mastectomie est souvent fine.

Le CTV exclura le grand pectoral si celui-ci n'est pas atteint initialement.

Un bolus peut être utile pour améliorer la couverture cutanée et devra être proposé en cas d'envahissement cutané.

Aires ganglionnaires : [91]

La position des aires ganglionnaires dépend très fortement de la position du bras. Il est très important, en cas d'irradiation ganglionnaire d'avoir une position du bras reproductible entre le scanner et la table de traitement avec une contention parfaite.

- Niveau I de Berg (en dessous du petit pectoral) correspond
 - ♦ En cas de curage : à l'aire ayant fait l'objet du curage
 - ♦ En l'absence de curage : à l'aire ganglionnaire axillaire proprement dite (niveaux I Berg)
- Limite supérieure : croisement des vaisseaux axillaires avec le bord externe petit pectoral
- Limite inférieure : Insertion costale du grand pectoral, habituellement 4^e et 5^e côtes
- Limite postérieure : bord antérieur du muscle sous scapulaire et du muscle grand dorsal
- Limite antérieure : bord postérieur du grand pectoral
- Limite interne : aire sous-claviculaire
- Limite externe : limite externe du grand pectoral
- Niveau II de Berg (en arrière du petit pectoral) et niveau interpectoral (en avant du niveau II)
 - ♦ Limite antérieure : face postérieure du grand pectoral
 - ♦ Limite inférieure : coupe au-dessus des clips du curage et/ou incluant la zone en dedans de la veine sous-clavière
 - ♦ Limite postérieure : paroi thoracique
 - ♦ Limite interne : bord interne du petit pectoral/ niveau III

- ♦ Limite externe : bord externe du petit pectoral/ Niveau I
- Niveau III (au-dessus du petit pectoral)
 - ♦ Limite antérieure : face postérieure du grand pectoral
 - ♦ Limite inférieure : espace entre grand et petit pectoral/paroi thoracique
 - ♦ Limite postérieure : paroi thoracique
 - ♦ Limite supérieure : Petit pectoral
 - ♦ Limite interne : Angle costo-claviculaire/ niveau IV
 - ♦ Limite externe : bord interne du petit pectoral/ Niveau II
- Niveau IV (sus-claviculaire) (au-dessus de la clavicule)
 - ♦ Limite supérieure : Cartilage cricoïde
 - ♦ Limite interne : bord interne de la carotide interne
 - ♦ Limite inférieure : chaîne mammaire interne (incluant la veine sous-clavière)
 - ♦ Limite externe : bord latéral du sterno-cléido-mastoïdien/niveau III
 - ♦ Limite antérieure : bord postérieur du sterno-cléido-mastoïdien
 - ♦ Limite postérieure : muscle scalène antérieur en haut et confluent jugulo-carotidien en bas
- Chaîne mammaire interne
 - ♦ Les lymphatiques suivent les vaisseaux mammaires internes. Il s'agit donc de repérer ces vaisseaux mammaires internes, ce qui apparaît régulièrement faisables sur une scanographie sans injection.
 - ♦ La position de ces vaisseaux est variable d'une patiente à l'autre. Leur origine est située dans la fosse sus-claviculaire, puis ils descendent parallèlement au sternum. On les inclura jusqu'à la partie supérieure de la 4^e côte.



• DELINEATION DES ORGANES A RISQUE ET CONTRAINTES DE DOSE

Le coeur

La coupe supérieure du cœur se situe juste en dessous de l'artère pulmonaire gauche. Celle-ci est habituellement bien visible même sans injection de produit de contraste.

Le volume cardiaque doit être délinéé en totalité.

Contrainte de dose : le paramètre le mieux validé est la dose moyenne cardiaque. Il est nécessaire de maintenir cette dose aussi faible que possible. Il apparaît légitime de ne pas dépasser une dose moyenne dans le cœur de 5 à 7 Gy.

Cette dose supérieure limite doit être pondérée par l'existence de comorbidités cardiovasculaires (et en particulier le tabagisme) qui doit rendre plus stricte cette contrainte.

Le poumon

- Classiquement, l'épaisseur maximale de volume pulmonaire irradiée par les faisceaux tangentiels ne doit pas dépasser 2 cm (quantifiable sur les beam-eye views).
- Par analogie avec les autres maladies thoraciques, il paraît important de spécifier le V20 homolatéral et d'essayer de ne pas dépasser 30 %.

Autres organes à risque : en cas d'irradiation ganglionnaire

La moelle épinière : La dose maximale reçue ne doit pas dépasser 45 Gy

Oesophage : Délinéation de l'organe en totalité

- Limite supérieure : sous le cartilage cricoïde
- Limite inférieure : JOG
- Les contraintes suggérées dans la littérature sont très variables : $V_{45} < 40\%$ et $V_{20} < 45\%$
- SFRO : Dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 15 cm.
- RTOG 0617 : $D_{mean} < 34$ Gy.

Plexus brachial : SFRO : $D_{max} < 55$ Gy

La thyroïde :

• DOSE ET FRACTIONNEMENT

Glande mammaire après tumorectomie

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy (ou équivalente) dans l'ensemble de la glande mammaire.

- Fractionnement classique :

50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines +/- boost de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine.

- Hypofractionnement :

Traitement hypofractionné modéré

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés :

- ♦ 42,5 Gy/16 fractions en 22 jours par fraction de 2.66 Gy
- ♦ 40 Gy/15 fractions en trois semaines par fraction de 2.67 Gy
- ♦ 41.6 Gy/13 fractions en cinq semaines par fraction de 3.2 Gy

Quand l'hypofractionnement est proposé, les données ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du boost et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Traitement très hypofractionné

En option : réservé à l'irradiation du sein sans les aires ganglionnaires, chez les patientes selon les critères d'éligibilité des études mentionnées.

- 28,5 Gy en 5 fractions de 5,7 Gy, 1 jour par semaine sur 5 semaines (essai UK FAST) [92]
- 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy, 5 jours par semaine sur 1 semaine (essai FAST FORWARD) [93]

Radiothérapie partielle du sein :

- ♦ Radiothérapie externe partielle : les schémas validés sont :
- 40 Gy en 15 fractions de 2.67 Gy, une séance par jour, cinq séances par semaine
- 38,5 Gy en dix fractions administrées deux fois par jour (bifractionné), séparées de 6–8 h sur cinq à huit jours au total;

Irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires

Les données prospectives concernant l'irradiation pariétale ont été obtenues avec une irradiation de 45-50 Gy en fractionnement classique.

Un hypofractionnement modéré est une option après mastectomie, en l'absence d'irradiation de la chaîne mammaire interne.

Un traitement très hypofractionné (en option) : chez les patientes selon les critères d'éligibilité des études mentionnées.

- 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy, 5 jours par semaine sur 1 semaine (essai FAST FORWARD) [93]

• TECHNIQUE D'IRRADIATION

Aujourd'hui, l'irradiation mammaire standard est conformationnelle tridimensionnelle avec la technique dite « field-in-field » qui permet de limiter les zones de surdosage.

La glande mammaire [89]

Son irradiation est habituellement traitée par deux faisceaux tangentiels

Le complément d'irradiation du lit opératoire [89]

De nombreuses techniques sont envisageables : faisceaux tangentiels réduits, électrons, curiethérapie.

Il est difficile de schématiser les indications respectives de ces différentes techniques, qui dépendent tout autant de l'habitude des équipes que de la taille et de la localisation tumorale dans le sein, ainsi que de la taille du sein.

La technique du « boost intégré » réalisée avec modulation d'intensité n'a pour l'instant pas fait l'objet d'études prospectives de haut niveau de preuve. Elle peut être proposée de manière optionnelle sous couvert d'une technique adaptée et parfaitement reproductible.

Paroi thoracique [89]

Son irradiation est habituellement traitée par deux faisceaux tangentiels, de manière identique à la glande mammaire, mais elle peut être également réalisée par des faisceaux d'électrons.

La cicatrice de mastectomie doit être entièrement incluse dans les faisceaux. Si cette cicatrice débute très en interne, il est préférable de traiter la partie interne de la cicatrice par un faisceau spécifique d'électrons plutôt que d'élargir les faisceaux tangentiels (augmentation du volume cardiaque et pulmonaire irradié).

Irradiation axillaire et sous/sus-claviculaire [89]

Le niveau I de Berg est habituellement inclus, au moins en partie, dans les faisceaux tangentiels.

Les niveaux II et III de Berg sont habituellement traités par un faisceau spécifique, antérieur. La technique tridimensionnelle permet de montrer que le faisceau antérieur ne permet pas toujours de couvrir ces niveaux II&III et que l'adjonction d'un faisceau postérieur est nécessaire. Il faut s'assurer de l'absence de recoupe entre ces faisceaux ganglionnaires et les faisceaux tangentiels lors de l'étape de simulation virtuelle.

Si les objectifs dosimétriques, en particulier sur les organes à risque, ne peuvent être atteints une irradiation avec modulation d'intensité pourra être envisagée.

Irradiation de la chaîne mammaire interne [89]

Plusieurs techniques existent : il importe de choisir celle qui protège le mieux les organes critiques en fonction de la morphologie de la patiente et de la situation de la chaîne mammaire interne.

- Technique classique : faisceau antérieur spécifique, qui peut obliquer du côté du sein traité pour réduire la dose dans la moelle et le triangle froid en jonction avec les faisceaux tangentiels.

Si cette technique est choisie, le volume cible doit être traité pour une part par photons et pour une part par électrons. La dose au cœur définit la proportion de ces particules.

Il importe de minimiser au maximum les recoupes avec les faisceaux tangentiel interne et sus-claviculaire pour éviter des zones de fibrose cutanée.

- Technique : inclusion dans les faisceaux tangentiels



Dans certains cas, il est possible d'inclure l'ensemble de la chaîne mammaire interne dans les faisceaux tangentiels tout en respectant les organes critiques (poumon, cœur). Ceci est en particulier possible quand les vaisseaux mammaires internes sont situés à distance de la ligne médiane.

- Si les objectifs dosimétriques, en particulier dans les organes à risque, ne peuvent être atteints une irradiation avec modulation d'intensité pourra être envisagée.

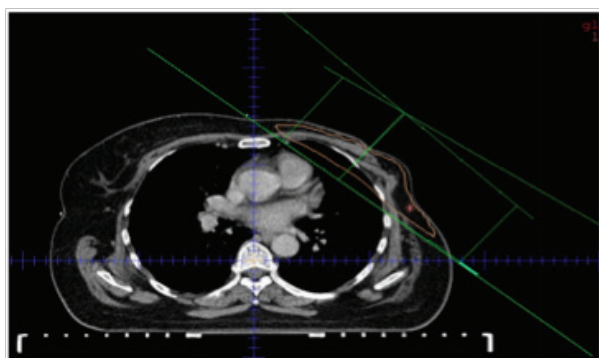


Figure 14 : Irradiation de la paroi par 2 faisceaux tangentiels, opposés (ou presque) interne et externe

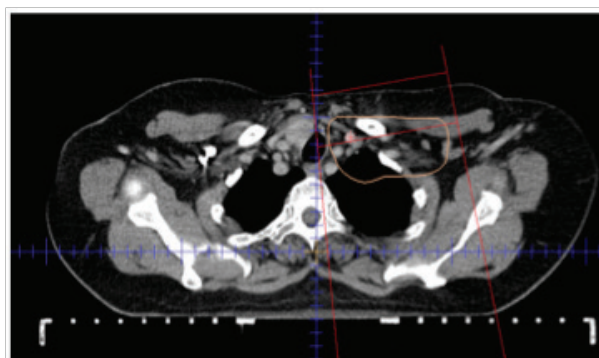


Figure 15 : Irradiation sus et sous claviculaire par un faisceau antérieur, bras incliné de 10-15° pour épargner la moelle épinière.

Technique monoisocentrique :

Parmi les inconvénients de la technique classique avec des isocentres multiples, est le risque de sous dosage au niveau de la zone de jonction « gap », ou le risque de surdosage secondaire aux recoupes entre les champs (tangentiels et antérieur) et leur divergences.

Une solution élégante pour pallier à cet inconvénient est l'utilisation monoisocentrique qui consiste à placer un isocentre unique à la partie inférieure de la tête claviculaire.

Les mâchoires asymétriques du collimateur multilames sont utilisées pour obtenir des bords de champs non divergents, permettant une jonction parfaite entre le champ sus claviculaire (hémichamp) en haut et les champs tangentiels (quart de champ) en bas.

En dehors de l'avantage de la jonction parfaite, cette technique est mieux reproductible que l'irradiation classique avec beaucoup moins d'erreurs de positionnement en interfractions.

Elle permet aussi un gain de temps non négligeable puisque le manipulateur n'est plus obligé de rentrer à la salle de traitement à chaque champ pour remplacer les champs.

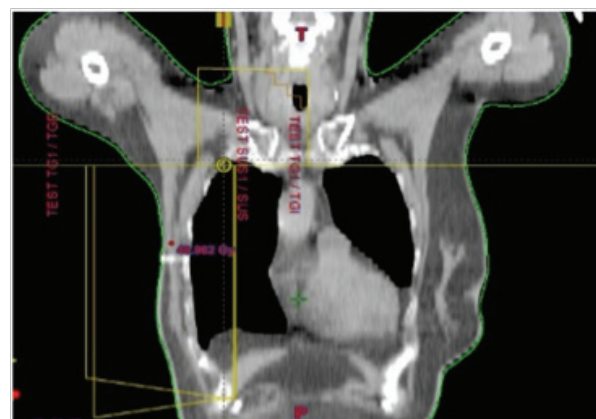


Figure 16 : coupe coronale montrant le positionnement de l'isocentre dans la technique monoisocentrique

Nouvelles techniques :

La dernière décennie a vu l'émergence de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et planification inverse.

Actuellement la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, VMAT, Tomothérapie) peut être indiquée en cas de :

- ♦ Sein très volumineux, induisant des hétérogénéités au sein de la glande mammaire ($\geq 110\%$)
- ♦ Pectus excavatum

- ♦Cancer du sein bilatéral
- ♦Couverture inadaptée du CTV/PTV avec une technique tridimensionnelle ou contraintes de dose dans les organes à risque non respectées
- ♦Paroi fine après mastectomie

L'asservissement respiratoire en cas d'irradiation du sein gauche pourrait permettre de diminuer la dose au cœur en particulier en cas d'irradiation ganglionnaire. Cette technique est conseillée si les contraintes de dose en particulier cardiaques ne sont pas respectées [94]

Les données de SBRT mammaire ne sont pas suffisamment établies. Il n'a pas été validé dans une étude prospective significative avec un suivi à long terme en termes de contrôle de la maladie à long terme

Enfin, la protonthérapie dans le cadre d'irradiation mammaire (et ganglionnaire) se développe, dans le but d'améliorer l'épargne cardiaque et pulmonaire, par rapport à la photonthérapie [95,96]. De nombreuses études sont en cours.

• VALIDATION DU PLAN DE TRAITEMENT

Conjointement avec le physicien médical, vérifier la répartition de dose dans les 3 plans orthogonaux et coupe par coupe, analyse des histogrammes dose volume (DVH) : Objectif : PTV : 95-107 % de la dose prescrite, respect des contraintes de dose aux OAR (Toujours calculer l'équivalent de dose en normofractionné).

• DÉROULEMENT ET CONTRÔLE DU TRAITEMENT

MEP sous l'appareil de traitement vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

Repositionnement dans les conditions de simulation Ajustement du nouvel isocentre (modifications) selon les données de la dosimétrie Contrôle de l'IP et comparaison avec la DRR (Matching) Validation, traçage et délivrance du TRT.

• CONTRÔLE DE QUALITÉ [89]

- Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : imagerie portale de basse énergie (kV) hebdomadaire

- RCMI : contrôle quotidien

• SURVEILLANCE HEBDOMADAIRE :

- La patiente est vue en consultation hebdomadaire pendant son traitement par un médecin.

- Enregistrement et traitement médical des effets secondaires.

- Surveillance du poids (un amaigrissement important peut conduire à refaire une contention et une dosimétrie).

• COMPTE RENDU DE FIN DE TRAITEMENT

Date de réalisation de la mise en place, la procédure réalisée et l'identification de l'appareil de traitement, la dose délivrée aux différents volumes cibles ainsi qu'aux organes à risque.

Enregistrement des symptômes et des signes de toxicité :

Précoce : généralement modérée

Epithélites : rapidement résolutive, plus sévère en cas de seins volumineux et au niveau du sillon sous mammaire.

Oesophagite

7- Interactions avec les traitements systémiques [89]

Hormonothérapie

• Tamoxifène :

Deux études rétrospectives, anciennes et de faible valeur méthodologique, ont montré un risque de fibrose pulmonaire quand il était donné en concomitance à l'irradiation. Mais plusieurs larges analyses rétrospectives ont montré qu'il était possible de réaliser concomitamment la radiothérapie et le tamoxifène sans bénéfice sur le plan carcinologique mais sans augmentation de la toxicité. La pratique habituelle est de débiter le tamoxifène après la fin de la radiothérapie, essentiellement pour faciliter l'administration optimale des deux modalités thérapeutiques.

• Inhibiteurs de l'aromatase :

Une administration concomitante est possible.



Chimiothérapie

Selon les modalités de la chimiothérapie :

- De type CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracile) sans anthracyclines : en concomitance, elle augmente la toxicité aiguë mais reste acceptable. L'irradiation peut donc être débutée pendant la chimiothérapie dans ce cas.
- Avec anthracyclines et docetaxel : en administration concomitante, la toxicité aiguë est majorée de même probablement que la toxicité cardiaque. Elle est contre-indiquée en pratique quotidienne.
- Avec le paclitaxel : en l'absence de données prospectives de qualité, l'association concomitante n'est pas conseillée.
- Avec la capecitabine : l'irradiation peut être réalisée de manière concomitante, sans majorer de manière majeure la toxicité (niveau de preuve faible).
- Avec le trastuzumab : poursuivie après la chimiothérapie adjuvante et possédant une demi-vie longue, elle sera de toutes façons présente au moment de l'irradiation. Dans ce cas, il faudra limiter la dose moyenne cardiaque, particulièrement pour les cancers du sein gauche.

8-CURIETHÉRAPIE [97,98]

Indications :

Complément d'irradiation du lit tumoral ou boost

Irradiation partielle accélérée du sein

Principes et techniques :

Implantation du matériel

La curiethérapie du sein est le plus souvent interstitielle. L'implantation du matériel vecteur (cathéters en plastique avec mandrin ou plus rarement aiguilles métalliques) est toujours réalisée au bloc opératoire, en condition d'asepsie stricte et après vérification de la crase sanguine.

Elle peut avoir lieu en peropératoire, au moment de la tumorectomie, en présence du chirurgien et sous anesthésie générale afin d'apprécier au mieux

le volume à traiter, ou, dans un second temps, en postopératoire et le plus souvent sous anesthésie locale. Dans les 2 cas, l'utilisation de clips laissés par le chirurgien au sein du lit tumoral est indispensable afin de repérer le volume cible.

La technique d'implantation doit être rigoureuse, de façon à couvrir correctement le volume à traiter et à éviter les surdosages, conformément au système de Paris. Afin de s'assurer du caractère rectiligne, parallèle et équidistant de chaque cathéter, on peut s'aider de plaques perforées (figure 6). Selon ce principe, la disposition des sources devra être linéaire pour les implantations en un seul plan, et carrée ou en forme de triangle équilatéral pour les implantations en 2 plans ou plus (figure 7). L'équipe soignante doit être entraînée car l'optimisation dosimétrique ne saurait en aucun cas pallier une mauvaise technique d'implantation initiale.



Figure 17 : Implantation des cathéters au bloc, à l'aide de plaques perforées.

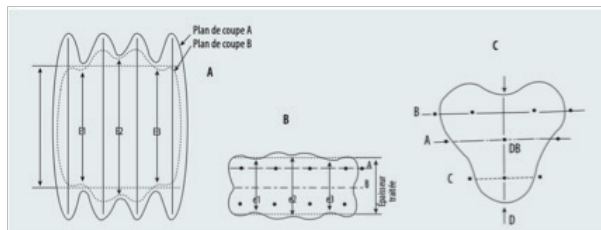


Figure 18 : Implantation des sources : disposition linéaire en 1 plan (A), carrée en 2 plans (B) et triangulaire en 2 plans (C).

Un système de ballonnet est également employé (surtout aux états unis) pour sa simplicité d'utilisation.

Scanner dosimétrique

Le scanner est réalisé sans produit de contraste, patiente éveillée, en position de traitement.

Délinéation du volume cible [99,100].

Des clips chirurgicaux sont nécessaires pour déterminer correctement le volume cible. La détermination du volume cible commence par la détermination d'un volume cible estimé tenant compte de l'imagerie initiale (mammographie, échographie, IRM), de la cicatrice, de la position des clips et de l'importance des marges chirurgicales. Le volume cible clinique est défini comme le volume cible estimé plus les marges de sécurité totales correspondantes, c'est-à-dire 20 mm moins la marge chirurgicale (par exemple : une marge chirurgicale de 3 mm nécessite une marge de sécurité de 17 mm), mais au moins 10 mm. La paroi thoracique et la peau (généralement une épaisseur de 5 mm) ne doivent pas faire partie du volume cible clinique. Pour le PTV, aucune marge supplémentaire n'est nécessaire si le lit tumoral et les clips sont clairement visibles. En cas d'incertitudes, des marges supplémentaires de 5 à 10 mm peuvent être délimitées.

Optimisation de la distribution de dose

La distribution de dose est calculée à l'aide du (Treatment Planning System [TPS]. En indiquant au logiciel les points et les temps d'arrêt des sources, on parvient à modéliser les isodoses de traitement afin de couvrir correctement en volume et en dose le volume cible prévisionnel, tout en limitant les volumes recevant de très fortes doses.

À la fin du processus, on doit s'assurer que Le volume cible de planification recevant 100 % de la dose prescrite doit être supérieur à 90 % (indice de couverture $\geq 0,9$), avec un V_{150} % (volume recevant 150 % de la dose prescrite) inférieur à 30 % et un V_{200} % (volume recevant 200% de la dose prescrite) inférieur à 15% avec un rapport d'inhomogénéité de dose (V_{150}/V_{100}) $< 0,35$ (0,30 idéalement). La dose maximale acceptable pour la peau doit être inférieure à 70 % de la dose prescrite.

Phase de traitement (HDD ou PDR)

L'irradiation peut être réalisée selon 2 méthodes :

► Le haut débit de dose (HDR), qui consiste à délivrer de manière itérative de fortes doses en un temps court, ce qui permet un traitement ambulatoire.

► Le débit de dose pulsé (PDR), qui consiste à délivrer la totalité de la dose en de multiples fractions, appelées "pulses". Le temps de traitement est de 10 à 30 minutes par heure, la source rentrant dans son conteneur plombé entre chaque pulse. Cette technique nécessite une unique hospitalisation de quelques jours en secteur protégé.

Dose et fractionnement

La dose et le fractionnement dépendent de l'indication :

- Complément d'irradiation du lit tumoral ou boost

De nombreux schémas existent :

- Curiethérapie à haut débit $2 \times 4-6$ Gy, ou $3 \times 3-5$ Gy programmés deux fois par jour, avec un intervalle entre les fractions d'au moins 6 heures, et un temps de traitement total de 1 à 2 jours, soit une seule fraction de 7 à 10 Gy.
- Curiethérapie à débit de dose pulsé 0,5 à 0,8 Gy par impulsion, pour une dose totale de 10 à 20 Gy, programmée toutes les heures, 24 heures sur 24 avec une durée totale de traitement de 1 à 2 jours.
- Irradiation partielle accélérée du sein
 - Curiethérapie interstitielle de haut débit de dose :
- 32 Gy en huit fractions sur quatre jours (bifractionné) (intervalle entre les fractions d'au moins 6 heures)
- 30.1 Gy en sept fractions de 4.3 Gy sur quatre jours (bifractionné)
 - Curiethérapie à débit de dose pulsé est de 0,5 à 0,8 Gy par impulsion, pour une dose totale de 50 Gy, programmée toutes les heures, 24 heures sur 24, avec une durée totale de traitement de 4 à 5 jours.

Retrait du matériel et surveillance ultérieure

Le retrait des cathéters est indolore et ne nécessite aucune anesthésie mais doit être effectué dans des conditions d'asepsie strictes. Des soins de traitement locaux doivent être effectués et un suivi doit être fait à un mois puis tous les 6 mois.

C- Traitement médical :

Moyens

1-La chimiothérapie :

Le cancer du sein est une maladie hétérogène et chimiosensible. De ce fait, la chimiothérapie est une arme thérapeutique majeure dans sa prise en charge sous réserve d'indications bien posées et de stratégies individualisées : Schémas intensifiés, schémas désescaladés, maintenance,...

Dans les stades avancés, on distingue deux types de maladie :

*Maladie à progression rapide : nombreuses localisations viscérales résistantes à l'hormonothérapie, peu ou pas chimio-sensible avec une survie courte. Parfois, il pourrait même s'agir d'une crise viscérale nécessitant une intervention médicale rapide et agressive. La définition de la crise viscérale est plutôt

consensuelle : « le dysfonctionnement sévère d'un organe caractérisé par la présence de signes et symptômes cliniques, d'anomalies biologiques et d'une progression rapide de la maladie ». Sa présence, ou non, est décisive pour le choix thérapeutique dans les maladies lumorales Her2- métastatiques.

*Maladie à progression lente, sensible à l'hormonothérapie, pauci-métastatique, pauci-symptomatique et chimio-sensible avec une survie longue.

Pour les stades avancés, pas d'essais comparant la chimiothérapie aux soins de support.

Tous les médicaments ont d'abord été testés pour les stades avancés en monothérapie puis en association.

Même si certaines molécules ont prouvé leur efficacité en phase avancée, leur bénéfice en néo/adjuvant n'a pas été établi (tableau 1, 2)

Famille	Molécule	RO	Néoadjuvant	Adjuvant	Stade avancé
Anti-Topoisomérases II	Anthracyclines	40-50	Oui	Oui	Oui
	-Doxorubicine ^{102,103}	30-50	Oui	Oui	Oui
	-Epirubicine ¹⁰²	30-50	Oui	Oui	Oui
	-Doxorubicine liposomale ^{103,104}	25-30	Non	Non	Oui
	Mitoxantrone ⁴				
Alkylants	Cyclophosphamide ¹⁰⁶		Oui	Oui	Oui
Poisons du fuseau	Taxanes ^{107,108} :	30-60	Oui	Oui	Oui
	-Docétaxel	20-50	Oui	Oui	Oui
	-Paclitaxel	30-40	Non	Non	Oui
	-Nab-paclitaxel				
	Vinca-alcaloïdes :				
	-Vinorelbine ¹⁰⁹ .	35-50	Non	Non	Oui
	Halichondrines :				
Epothilones :	-Eribuline ^{110,111}	11-57	Non	Non	Oui
	-Ixabépilone ¹¹²	11	Non	Non	Oui
Sels de platine	-Cisplatine ^{113,114}	11-50	Non	Non	Oui
	-Carboplatine ¹¹⁴	6-32	Oui	Non	Oui
Antimétabolites	-Methotrexate ¹⁰⁶	9-20	Non	Oui(CMF)	Oui
	-5-Fluorouracile ¹¹⁵	27-40	Non	Oui (CMF)	Oui
	-Capécitabine ¹¹⁶	15-30	Non	Oui	Oui
	-Gemcitabine ¹¹⁷	20-40	Non	Non	Oui

Tableau 1 : Activité anti-tumorale des principales drogues actives sur le cancer du sein, tout sous type confondu

	Molécule	NA	A	SA
Bithérapie	-Epirubicine-cyclophosphamide (EC)	+	+	+
	-Doxorubicine-cyclophosphamide (AC)	+	+	+
	-Doxo liposomale-cyclophosphamide (DLC)	+	+	+
	-Docétaxel-cyclophosphamide (TC)	+	+	+
	-Paclitaxel-carboplatine (PC)	+	-	+
	-Doxorubicine-paclitaxel (AP)	-	-	+
	-Doxorubicine-Docétaxel (AD)	-	-	+
	-5Fluorouracile-vinorelbine (FUN)	-	-	+
	-5Fluorouracile-cisplatine	-	-	+
	-Capécitabine-vinorelbine	-	-	+
	-Gemcitabine-vinorelbine	-	-	+
	-Docétaxel-Capécitabine	-	-	+
	-Gemcitabine-paclitaxel	-	-	+
Trithérapie	-Cyclophosphamide-Methorexate-5Fluorouracile (CMF)	+	+	+
	-Docétaxel-Doxorubicine-cyclophosphamide (TAC)	+	+	+
	-5FU-Doxorubicine-cyclophosphamide (FAC)	+	+	+

Tableau 2 : Associations thérapeutiques validées

En situation avancée :

Les drogues actives en monothérapie

Avec la mono-chimiothérapie dans les stades avancés, les taux de réponse sont de l'ordre de 30 à 70 %. Ce taux de réponse diminue au fur et à mesure que l'on avance dans les lignes thérapeutiques, mais le bénéfice clinique avec des stabilisations peuvent exister même après plusieurs lignes.

Avec la meilleure compréhension des mécanismes moléculaire certaines drogues ont montré plus d'efficacité que d'autres dans certains sous-types de cancer du sein, comme le carboplatine dans le cancer triple négatif sous réserve de la présence d'une mutation BRCA (Etude TNT)¹⁰¹.

Les associations de chimiothérapie validées :

Pour les stades avancés, plusieurs associations thérapeutiques ont été validées par une multitude d'essais cliniques et leur supériorité en RO, SSP et

SG a été établie par deux méta-analyses. Ceci au prix d'une toxicité cutanéomuqueuse, digestive et hématologique non négligeable^{118, 119}

La polychimiothérapie est donc à privilégier uniquement devant des maladies avec volume tumoral important responsable d'une symptomatologie rapidement évolutive et chez des patientes pouvant supporter une polychimiothérapie.

La maintenance :

La maintenance par chimiothérapie paraît être une stratégie intéressante surtout dans les tumeurs non hormonosensibles où l'hormonothérapie de maintenance n'est pas valable comme option thérapeutique, où en cas de persistance de volume tumoral important malgré une réponse initiale.

Il peut s'agir soit de maintenir le même type de chimiothérapie utilisée en première ligne, soit d'alléger le protocole (maintenir par une



monothérapie après une polychimiothérapie) soit de switcher à une drogue orale moins contraignante pour les patients. Les molécules les plus étudiées dans ces stratégies sont : le methotrexate-cyclophosphamide, la capécitabine, le paclitaxel et à un degré moindre la doxorubicine liposomale. La capécitabine est la seule molécule ayant prouvé une efficacité en survie globale. Le bénéfice en temps jusqu'à progression a été remarqué avec toutes les molécules, avec un retentissement négatif sur la qualité de vie¹²⁰

En situation localisée :

Le méta analyse EBCTCG avait montré en 1994 que le CMF améliore la survie globale versus l'observation (BA de SG à 10 ans de 4,7%). Ce qui est toujours confirmé à la 3ème actualisation en 2012. Selon la même méta analyse, les anthracyclines font mieux que le CMF et l'adjonction des taxanes offre BA supplémentaire de 3,2% à 8 ans¹²¹ Le docétaxel et le paclitaxel ont été évalués aussi bien en concomitant avec les anthracyclines qu'en séquentiel dans plusieurs essais randomisés^{122, 123}, Les résultats en SG étaient équivalents avec un seul essai ayant démontré un bénéfice en SSE en faveur du schéma séquentiel. Mais les bras comparés n'étaient pas égaux en termes de dose intensité. Et les toxicités étaient beaucoup plus fréquentes dans le bras concomitant. La méta-analyse EBCTCG est venue confirmer la supériorité du schéma séquentiel en 2019, en SSR et en SG¹²⁴

Selon la même méta-analyse, un schéma séquentiel dose dense est encore mieux avec un BA en SG à 10 ans de 2,3% et un BA en SSR de 4,3% indépendamment du statut RH et Her2. Avec un bénéfice plus marqué dans les cancers dits à haut risque de récurrence¹²⁴. Le schéma dose-dense est donc une option à considérer en cas de cancer du sein à haut risque clinique.

La question de la chimiothérapie adjuvante ne peut plus être abordée sans citer les deux grands essais Mindact et Tailorx^{125,126}, posant essentiellement la question de la faisabilité d'une désescalade thérapeutique en cas de faible risque génomique malgré un risque clinique élevé. Dans l'essai Mindact,, les patientes dont les tumeurs

présentaient une dissociation pronostique entre des caractéristiques clinicobiologiques standard et la signature génomique, étaient randomisées entre suivre le risque clinique ou suivre les indications de la signature génomique pour décider ou non d'une chimiothérapie adjuvante. L'essai était positif en faveur de l'utilisation de la signature permettant une désescalade thérapeutique. Mais la SSM à 8 ans des patientes sans chimiothérapie était de 89,4 % (IC95% 86,8 -91,5%) vs 92% avec la chimiothérapie. (IC95 : 89,6-93,8). En analysant ces résultats en fonction de l'âge (avant ou après 50 ans), il apparaît clairement qu'il n'y a aucun avantage à l'ajout de la chimiothérapie adjuvante pour les patientes de plus de 50 ans. Par contre la différence en SSM à 8 ans est de près de 5 % pour les moins de 50 ans : 88,6 % (IC95 : 83,5-92,3) sans chimiothérapie contre 93,6 % (IC95 : 89,3-96,3) avec chimiothérapie. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'essai TAILORx, se basant sur l'Oncotype Dx et qui a suggéré un possible bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les moins de 50 ans pour les risques intermédiaires.

Le 5FU ne fait plus partie de la polychimiothérapie à base d'anthracyclines depuis qu'il a été démontré par le groupe GIM dans un essai phase 3 randomisé que le FEC n'est pas supérieur à l'EC dans le cadre d'un protocole séquentiel, chez les patientes avec un cancer du sein N+¹²⁷.

La capécitabine a également intégré l'arsenal thérapeutique en adjuvant en l'absence d'une réponse histologique complète après traitement néoadjuvant. Deux études asiatiques ont évalué la capécitabine dans la situation adjuvante. L'étude Create-X a inclut tous les sous types histologiques n'ayant pas achevé une pcR après traitement néoadjuvant ; et a montré que la capécitabine à la dose de 1000mg/m²x2/j J1-J14 pendant 6-8 cycles a donné un bénéfice significatif en SSM, objectif primaire de l'étude (HR 0,70 IC95% 0,53 -0,92; p = 0.01.) qui s'est traduit en bénéfice en SG (HR 0,59 IC95%, 0,39-0,90; p = 0,01), les deux plus marqués dans le type triple négatif¹²⁸ L'essai SYSUCC001 a été conçu spécialement chez les patientes suivies pour cancer du sein triple négatif T1-3No-3et a évalué la capécitabine en maintenance après le traitement standard 650 mg/m²x2/j en continu pendant un

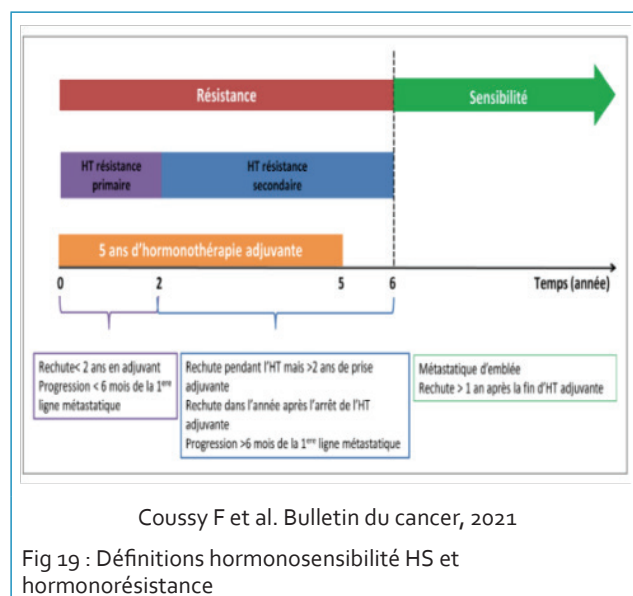
an. L'objectif primaire en SSM a été atteint avec un $HR=0,64$ (IC95%, 0,42-0,95; $p = 0,03$)¹²⁹

En néoadjuvant, un nouveau standard a été établi pour les cancers du sein triples négatifs depuis le résultat positif en SSM de l'étude Brightness. L'ajout du carboplatine AUC6 au paclitaxel hebdomadaire dans le cadre du protocole séquentiel classique, en séquence inversée a presque doublé le taux de pCR (58% vs 31%, $p<0.0001$) et a réduit le risque de récurrence à 4 ans de 43% ($HR 0,57$ IC95% 0,36-0,91), $P = 0,02$)¹³⁰

2 -L'hormonothérapie et les anti CDK4/6

Les thérapies efficaces avec une toxicité minimale, comme l'hormonothérapie est hautement souhaitable et devrait être considérée comme une préférence chez les patients avec récepteurs hormonaux positifs.

L'hormonothérapie comprend : La castration, les anti-estrogènes (SERM : selective estrogen receptor modulators), Les inhibiteurs de l'aromatase. Les anti CDK4/6 sont une thérapie ciblée prescrite toujours en association avec l'hormonothérapie. Ils seront donc traités dans ce chapitre.



Dans les stades avancés, la notion d'hormonosensibilité ou d'homonorésistance est importante à définir avant la prescription d'une éventuelle hormonothérapie (fig 18).

La castration :

Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Elle peut être définitive chirurgicale ou radique) ou réversible (par les analogues de LHRH). La castration médicale est préférée en raison de sa réversibilité. Des études en rapport avec la castration radique, controversée en ce qui concerne son efficacité vu la difficulté liée au fait que les ovaires ne sont pas des organes figés, ont montré qu'il s'agit d'une technique efficace, mais à effet tardif et il conviendrait donc d'évaluer biologiquement la fonction ovarienne avant de retenir le statut ménopausique des patientes^{131,132}. Les molécules déjà validées utilisées en castration médicale sont : la Leuproréline (Enantone) la Triptoréline (Décapeptyl® LP 3mg) et la Goséréline (Zoladex® 3,6mg). Cette dernière est la plus utilisée. La castration constituait autrefois une option comme ligne thérapeutique à part entière. Actuellement, sa place en adjuvant a été validée par les essais SOFT et TEXT, ayant démontré un bénéfice en SSM et en SG en association avec le tamoxifène ou avec exemestane par rapport au tamoxifène seul. Le bénéfice en SSM à distance était encore plus important chez les patientes qui sont restées non-ménopausées après chimiothérapie¹³³. La castration est un standard en métastatique en association avec les anti-oestrogènes ou les anti-aromatases dans le cadre d'une bithérapie avec les anti CDK4/6.

Les anti-oestrogènes : 2 molécules sont sur le marché et une 3ème est entrain de trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Tamoxifène : Agoniste-antagoniste, considéré pendant plus de 30 ans comme le standard en 1ère ligne métastatique et en adjuvant, quelque soit le statut ménopausique. Puis, fut détrôné par les AA chez les femmes ménopausées. Il est indiqué en métastatique, en adjuvant et même en néoadjuvant quand l'hormonothérapie néoadjuvante est indiquée exceptionnellement chez les femmes âgées. Seul, la durée est entre 5 et 10 ans surtout pour les patientes avec une maladie dite haut risque vu le bénéfice en SG prouvé par la méta-analyse des eux essais ATTOM et ATLAS¹³⁶.

Fulvestrant : a activité purement antagoniste. Il n'est indiqué qu'en situation avancée. L'essai

FALCON a démontré sa supériorité (schéma 500mg J1, J14, J28 puis J1=J28) à l'anastrozole en SSP en intention de traiter. La différence n'était significative qu'en cas de présence de maladie viscérale¹³⁴ ;

Elacestrant : le premier de sa classe, l'elacestrant est un antioestrogénique antagoniste, comme le fulvestrant, mais sous forme orale. La molécule a été évaluée en 3^{ème} ligne dans l'essai randomisé phase III EMERALD versus « le traitement hormonal standard » après une ou deux lignes d'hormonothérapies dont une avec anti-CDK4/6 et au maximum une ligne de chimiothérapie, et montré sa supériorité en SSP même en présence d'un ERS1 muté. L'analyse intermédiaire n'a pas retrouvé de bénéfice en SG¹³⁵.

Antiaromatases (AI) : Chez la femme ménopausée, la principale source d'estrogènes provient de la conversion périphérique des précurseurs de stéroïdes sexuels d'origine surrénalienne. L'aromatase présente au niveau de certains tissus (tissu adipeux surtout, os, muscles, foie) mais souvent exprimée aussi dans les tumeurs du sein elles-mêmes est nécessaire à la conversion des précurseurs surrénaliens (androstènedione) en estrogènes. Les anti-aromatases permettent d'inhiber cette synthèse d'estrogènes d'origine extra-ovarienne. 3 molécules de 3^{ème} génération sont prescrites : les AA non stéroïdiens Letrozole, anastrozole, et une AA stéroïdienne: Exemestane.

Elles sont prescrites chez les femmes ménopausées, soit spontanément soit par castration, en situation localisée ou métastatique.

En situation adjuvante, Les AA permettent la prolongation de la survie sans maladie sans impact significatif sur les OS (1%-2%, en fonction du choix d'une stratégie de switch ou séquentielle). Elles peuvent être utilisés dès le départ, en switch après 2-3 ans de tamoxifène ou après 5 ans de tamoxifène. La durée prolongée des AA a fait couler beaucoup d'encre à travers 3 essais randomisés, dont deux évaluant l'anastrozole et un évaluant le letrozole. Au total, après 2-3 ans de tamoxifène, Letrozole pendant 5ans fait mieux en SSM que Letrozole pendant 2-3 ans et l'anastrozole 6 ans n'est pas supérieur à l'anastrozole 3 ans avec des effets secondaires plus importants^{137,138}. De même que pour l'anastrozole

pendant 10 ans versus 7 ans. La durée prolongée n'est pas meilleure et est plus toxique¹³⁹.

En situation avancée, et indépendamment des anti-CDK4/6, les AA de 3^{ème} génération sont clairement supérieures au tamoxifène en RO, SSP et en SG¹⁴⁰ Les données suggèrent que les 3 molécules auraient la même efficacité

Les anti-CDK4/6 :

Les inhibiteurs de CDK4 & 6 sont des thérapies ciblées, actives par voie orale, qui ciblent préférentiellement les protéines CDK4 & 6 essentielles au cycle cellulaire (Figure) 4 molécules sont actuellement disponibles dont 3 largement utilisées avec des profils de toxicité relativement différents : Palbociclib, Ribociclib, Abémaciclib et Dabpilisib

Dans le cancer du sein avancé, l'inhibition de ces protéines, en association avec les anti-œstrogènes ou les AA inhibiteur de l'aromatase a permis d'allonger significativement le SSP et la SG que ce soit en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne, chez les femmes ménopausées ou préménopausées (castrées), en situation d'hormonosensibilité ou d'hormonorésistance (tableau). Ce qui a rendu l'association antiCDK4/6-hormonothérapie un standard thérapeutique en situation métastatique.

En situation adjuvante, l'abemaciclib associé à l'hormonothérapie adjuvante est le seul ayant démontré un bénéfice en SSMI dans les N2, N1 avec un T≥5cm, gr 3 ou Ki67 ≥ 20% (HR=0,75 95% CI 95%, 0.60-0.93)¹⁵⁰

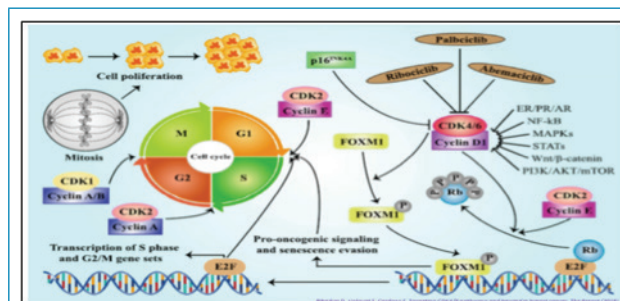


Figure 20 : Mécanisme d'action des anti CDK4/6

	PALBOCICLIB-PALOMA ^{142,143}		RIBOCICLIB-MONALEESA ^{144,146}			ABEMACICLIB-MONARCH ^{147,148}		DALPICLIB DAWNA-1 ¹⁴⁹
	2 N=666	3 N=868	2 N=668	3 N=728	7 N=672	2 N=669	3 N=493	N=361
Ligne	1	1 2	1	1 2	1		1	1 2
Population	M	PréM et M	M	M	PréM	PréM et M	PréM et M	PréM et M
HS	S	R	S	M	M	R	S	M
HT associée	Letrozole	Fulvestrant (aLHRH)	Letrozole	Fulvestrant	Tamoxifene ou AA (aLHRH)	Fulvestrant (aLHRH)	AANS (aLHRH)	Fulvestrant
SSP	24,8 HR=0,58	9,5 HR=0,46	25,3 HR=0,56	20,5 HR=0,59	23,8 HR=0,55	16,4 HR=0,55	28,1 HR=0,54	15,7 HR=0,42
SG	53,9 HR 0,95 ns	34,8 HR=0,79	63,9 HR 0,76	53,7 HR=0,73	58,7 HR=0,76	46,7 HR=0,75		

Tableau 3 : Essais cliniques des antiCDK 4/6 en situation avancée

Les anti-androgènes :

Des études de phase II ont évalué l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide avec une réponse minime et surtout un bénéfice clinique. Ils ne se sont pas recommandés en dehors d'essai clinique.

3-Thérapie ciblée :

a-Les anti HER2 :

a.1 Trastuzumab:

*En situation métastatique

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine extracellulaire de la protéine HER2.

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique sur-exprimant HER2 (+++) depuis les résultats de l'étude phase III pivotale de Slamon en 2001, qui a comparé AC (antracycline-cyclophosphamide) ou pacli plus ou moins trastuzumab avec un bénéfice en RO, en SSP et en SG pour l'association paclitaxel + trastuzumab et un risque cardiaque accru de 27% pour l'association AC+ trastuzumab et à partir de cette étude l'association trastuzumab+ paclitaxel est devenue un standard en 1ère ligne métastatique chez les patientes HER2+,

et l'association anthracyclines et trastuzumab a été contre indiquée.

D'autres associations ont été également testé en association avec le trastuzumab : le docetaxel (essai phase II Marty et qui a démontré un bénéfice de l'association en RO, en SSP et en SG) ; le vinorelbine (étude de non infériorité ph III Hernata en comparaison avec le docetaxel) ; et en 2ème ligne la poursuite de trastuzumab en association avec la capecitabine était également associé à un bénéfice en SSP.

En matière d'hormonothérapie : l'anastrozole et le letrozole + trastuzumab ont été évalué dans 2 études phase III (TAnDEM, eLEcTRA) avec bénéfice en SSP. (151)

L'étude PERTAIN (PIIR) avait aussi montré l'intérêt supérieur de la triple association trastuzumab + pertuzumab + AI par rapport au simple « doublet » trastuzumab + AI pour les patientes présentant un cancer du sein « triple positif » avec un avantage certain sur la PFS.

Les asiatiques ont également comparé l'association trastuzumab, chimiothérapie au trastuzumab seul avec l'hormonothérapie dans

un essai de non infériorité phase III randomisée (SYSUCC-002, ASCO 2021), Le bras avec hormonothérapie était non-inférieur au bras avec chimiothérapie chez les patients métastatique de novo ou rechutant après 2 ans du premier diagnostic. (152)

*En situation adjuvante (153-156)

HER2 est surexprimé ou amplifié chez 20% des patientes, et ressort comme un facteur prédictif indépendant d'une mauvaise survie globale et survie sans récurrence. Ce qui fait de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante un standard thérapeutique en vue de d'une réduction du risque de rechutes et de décès de 30-50% dans cinq grands essais de phase III publiés. (HERA, NSABP B-31, NCCG N9831, BCIRG 006)

La durée définie du trastuzumab en adjuvant est de 12 mois selon l'Essai PHARE qui a randomisé les patientes Her2+ après 6 mois de traitement par trastuzumab entre 2 bras : soit observation, soit continuer le trastuzumab pendant 06 mois pour compléter un an de traitement. Il s'agissait d'un essai de non infériorité (HR défini entre 1 et 1.15). La durée de 6 mois n'est pas non inférieure à 1 an.

Le schéma séquentiel anthracycline puis taxanes + Trastuzumab est le standard, des protocoles sans anthracycline ont été testés dans l'essai du BCIRG (TCH : docétaxel : 75 mg/m² + Carboplatine AUC 6 + Trastuzumab) objectivant la validité de cette option thérapeutique chez les patientes ayant une CI aux AC, et l'Essai APT (Tolaney et al) était également en faveur d'un schéma sans anthracyclines avec une désescalade thérapeutique (12 PW + Trastuzumab pendant 1 an, SSR 93,3% et OS 95%) chez des patientes sélectionnées (les stades I, Her2+, RH+, t<2cm, No).

*En Situation néo-adjuvante (157-159)

L'apport du trastuzumab dans l'arsenal thérapeutique pour les tumeurs HER2+ en phase néo-adjuvante a été évalué dans plusieurs essais dont les résultats constatés en termes de pCR sont tellement significatifs.

À l'heure actuelle, l'association du trastuzumab avec des anthracyclines n'est pas recommandée vu

la cardiotoxicité potentielle de cette association, L'association aux taxanes était le standard surtout au docétaxel.

Dans l'essai de phase II NOAH, l'ajout du trastuzumab a doublé la pCR de 38% vs à 19% vs la chimio seule

Parmi les patients ayant atteint une pCR, les patients traités par trastuzumab présentaient une EFS (survie sans événement) significativement meilleure que ceux ne l'ayant pas.

a-2) Pertuzumab :

Intérêt du double blocage :

*Situation métastatique

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, pan HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4), dont l'action est de bloquer l'homo ou l'hétérodimerisation HER2 et 3. L'activité synergique avec trastuzumab dans les essais cliniques, est très faible en monothérapie. Son AMM et FDA en première ligne a été obtenu après une étude phase III CLEOPATRA, randomisée et qui a associé docétaxel-trastuzumab plus ou moins pertuzumab objectivant une augmentation de la SSP de 6 mois, RO et SG à 3 ans très significative, sans majoration de toxicité cardiaque, dans l'essai PERUSE le paclitaxel était une bonne alternative au docétaxel.

*Situation adjuvante :

Pour les patientes à haut risque de rechute, L'essai APHINITY a montré l'intérêt d'ajouter le pertuzumab au trastuzumab en situation adjuvante (chimiothérapie+ trastuzumab +/- pertuzumab versus placebo). L'étude était positive mais le gain était très minime (1.7% de IDFS à 4 ans qui passe de 93.2 à 94.1%, HR 0.81), mais bénéficie chez les N+ plus important quelque soit le statut RH, suite à ces résultats le pertuzumab a eu l'approbation de la FDA, l'EMA et l'AMM marocaine en situation adjuvante dans les cancers du sein Her2+ à haut risque. (160)

*Situation néo-adjuvante

L'étude NeoSphere comparait, 4 groupes de traitement : TH associant docétaxel + trastuzumab; THP associant docétaxel + trastuzumab + pertuzumab; HP associant trastuzumab + pertuzumab ; TP associant docétaxel + pertuzumab. (10) A démontré

une amélioration de la PCR (pTopNo) passant de 16,8 % en PT à 45,8 % avec PTD ; avec une tendance à la réduction du risque de progression bonne tolérance et sans majoration de la toxicité cardiaque, FDA 2013 et EMA 2015, AMM marocaine en 2016. (161)

L'ajout de pertuzumab n'augmente pas la cardiotoxicité (essai TRYPHANEA P II).

Le double blocage devient alors le standard thérapeutique en néoadjuvant, est ce qu'on peut se passer des anthracyclines ? : l'Essai TRAIN 2 ph III, comparant un schéma avec et sans anthracycline : carbo pacli trastu pertu 9 cycles vs 3FEC100 puis 6 carbo taxol trastu pertu : Pas de différence en terme de PCR entre les 2 bras, NF +fréq dans le bras anthra, update après 3 ans ASCO 2020 : pas de différence en EFS et SG.

a-3)-TDM-1

*Situation métastatique

T-DM1 est un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-HER2 qui se fixe sur un domaine différent de celui du trastuzumab conjuguant le trastuzumab à un agent cytotoxique antimicrotubule, il a montré son activité en deuxième ligne dans l'essai III EMILIA: TDM-1 vs capécitabine+lapatinib avec amélioration significative de la RO, de la PFS et de la SG dans le bras TDM1 et un profil de tolérance favorable pour TDM1, ce qui lui rend la première molécule qui a objectivé un bénéfice en SG en deuxième ligne.

Au-delà de L2 le TDM-1 a montré sa supériorité par rapport aux choix de l'investigateur dans l'essai THERESA aussi bien en termes de survie sans progression et de survie globale.

*Situation adjuvante :

Le TDM-1 a trouvé sa place en adjuvant chez les patients avec un résidu tumoral invasif post chimiothérapie néoadjuvante suite aux résultats de l' Etude KATHRINE (1500pts, HER+, les patiente avec résidu tumoral invasif ; T1a/Bno étaient exclus), le TDM1 a réduit de 50% du risque de décès et de récurrence, avec un bénéfice en SSR (88 vs 77%),en le comparant au trastuzumab et donc le TDM 1 a pu rejoindre l'arsenal thérapeutique en adjuvant

chez les patientes sans PCR après chimiothérapie néoadjuvante.

*Situation néo-adjuvante :

Dans l'essai KRISTINE :T-DM1 + Pertuzumab (TP, 6 cycles) comparé au Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab (DCHP, 6 cycles), la PCR était inférieure dans le bras TP

a-4)Lapatinib :

*Situation métastatique

Le lapatinib est une petite molécule dirigée contre les tyrosines kinases des récepteurs Her 1 et Her 2 et qui a montré son efficacité en deuxième ligne chez les patientes prétraitées par anthracyclines, taxanes et trastuzumab avec un bénéfice en RO et SSP et une diminution du risque de décès de 20%.

Au-delà de la 2ème L : l'association Lapatinib+ trastuzumab était associée à un bénéfice en SSP et en SG (Blakcwell).

Avec l'HT : lapatinib+ letrozole a montré bénéfice en SSP sans impact sur la SG vs letrozole, avec une toxicité acceptable.

*Situation adjuvante :

Le trastuzumab fait mieux que lapatinib en adjuvant (Gepar Quinto)

*Situation néo-adjuvante :

L'essai GeparQuinto comparait le lapatinib au trastuzumab donné de façon concomitante avec une chimiothérapie néo-adjuvante par épirubicine, cyclophosphamide et docétaxel, Les taux de pCR étaient respectivement de 31,3 % dans le bras trastuzumab et de 21,7 % dans le bras lapatinib. (162)

L'essai Neo-ALTTO compare l'association trastuzumab et lapatinib avec chimiothérapie à l'association chimiothérapie lapatinib ou trastuzumab , la pCR a été améliorée dans le groupe combiné , mais pas d'amélioration ni la survie sans maladie ni de la survie globale

a-5)-Neratinib :

*Situation métastatique

le neratinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase pan-HER qui a prouvé son efficacité



dans l'Essai NALA ph III (ASCO 2020) en association avec la capecitabine par rapport à l'association Lapatinib - Capécitabine à partir de la 3L (amélioration de la PFS). (163)

*Situation adjuvante :

Le Neratinib une autre molécule anti HER2 qui a également obtenu l'approbation de la FDA en adjuvant, suite aux résultats de l'étude phase III exteNET qui a montré une amélioration de la survie sans récurrence dans le cancer du sein Her2+ RH+ en maintenance après trastuzumab en adjuvant pendant 1 an ; Le Neratinib était associé à des diarrhées grade *3 chez 40 % des patientes.

Situation néo-adjuvante :

En néoadjuvant l'essai du Neratinib est associé à des résultats intéressants mais le trastuzumab fait mieux.

Les résultats de l'essai I-SPY2, étaient intéressants mais dans l'essai randomisé NSABP FB-7 comparant le paclitaxel-nératinib au paclitaxel-trastuzumab en tant que traitement néoadjuvant du cancer du sein Her2+, le trastuzumab faisait mieux.

a-6)Tucatinib

Le Tucatinib est UN inhibiteur tyrosine kinase, hautement sélectif de l'HER 2 et de l'EGFR, il a démontré un bénéfice en survie globale chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ avec ou sans métastases cérébrales et lourdement pré traitées ; Dans L'essai HER2CLIMB phase III (ASCO 2020) (Tucatinib, Trastuzumab, Capécitabine vs avec Placebo, Trastuzumab et Capécitabine en 3ème ligne).(170)

a-7)Pyrotinib :

Le pyrotinib est un inhibiteur tyrosine kinase pan HER 1, 2 et 4, son efficacité a été évaluée en association avec la Capécitabine dans l'essai de phase III (PHOEBE, ASCO 2020) versus Capécitabine + Lapatinib en situation de 3e ligne avec doublement de la PFS.(171)

Une analyse poolée de trois essais randomisés (PHOEBE NCT03080805, PHENIX NCT02973737 ; NCT02422199), a ensuite confirmée l'efficacité de

l'association Pyrotinib-Capécitabine dans le cancer du sein HER2+ en première ligne ou en rechute. (165)

a-8)-Trastuzumab Deruxtecán :

Le Trastuzumab Deruxtecán est un anticorps monoclonal anti HER2 conjugué à une drogue de chimiothérapie (anti topoisomérase I) ; il a été testé dans un essai phase II DESTINY-Breast 01 (ASCO 2020) et il a démontré des résultats impressionnants chez les patientes lourdement prétraitées avec une RO à 60%, PFS à 16 mois. (172)

L'essai DESTINY-Breast 03 a démontré la supériorité incontestable du trastuzumab-deruxtecán par rapport au TDM1 en seconde ligne de traitement après taxanes et trastuzumab ; Le profil de tolérance était globalement bon mais nécessitant une surveillance vigilante pulmonaire du fait du risque de pneumopathie interstitielle induite. (173)

Le trastuzumab-deruxtecán a reçu l'approbation de la FDA en mai 2022 pour le traitement du cancer du sein HER2-positif chez les patientes ayant déjà reçu un traitement anti-HER2.G

Puis le trastuzumab-deruxtecán a objectivé dans l'essai DESTINY-Breast04 (ASCO 2022) une amélioration à la fois la survie sans progression et la survie globale chez les personnes diagnostiquées avec un cancer du sein métastatique HER2-low précédemment traité une par rapport à la chimiothérapie choisie par les investigateurs. (PFS 9.9 m vs 5.1 m; OS overall 23.4 mvs 16.8 m). La forte efficacité du trastuzumab deruxtecán dans cette population de patientes à faible HER2 justifie la nécessité de reclasser désormais HER2-faible en tant que nouvelle catégorie thérapeutiquement ciblable dans le cancer du sein métastatique et donc changeront la pratique dans un futur proche.

a-9) Le Margetuximab M

Le Margetuximab M est un anticorps monoclonal anti HER2 qui a un mécanisme de liaison au récepteur Her2 et un effet antiprolifératif similaire au Trastuzumab ; cette molécule a montré une supériorité en association avec la chimiothérapie en survie sans progression SSP dans l'essai SOPHIA (est un essai randomisé phase III ASCO 2020) chez les

patientes avec cancer du sein Her2+ métastatique prétraités par 1 à 3 lignes thérapeutiques. (166)

b)-Les Anti-angiogéniques :

Le Bevacizumab : testé en première ligne initialement dans l'étude E2100 avec paclitaxel hebdo chez les patientes HER2 négatif avec un bénéfice en RO et SSP mais pas en SG ceci a été démontré par 2 autres études AVADO et RIBBON1 mais une analyse poolée des 3 essais a démontré que le bénéfice en SSP est de 2,5 mois et aucun impact sur la SG. À partir de ces données le bevacizumab est actuellement indiqué exclusivement en 1ère ligne métastatique en association avec le Paclitaxel. (166-168)

c)-Les Inhibiteurs m-TOR :

L'Everolimus a été prouvé pour contourner la résistance à l'hormonothérapie : dans l'étude BOLERO 2, les Patientes ménopausées présentant un cancer du sein RE+ échappant au letrozole ou à l'anastrozole ont été randomisée entre exemestane + everolimus 10 mg/j et exemestane + placebo et qui a montré un bénéfice important en matière de SSP.

d)-Les ANTI-PARP :

*Situation métastatique

Les inhibiteurs de PARP ont été testés dans plusieurs études avec un bénéfice significatif par rapport à une chimiothérapie standard chez patientes porteuses d'une mutation germinale BRCA. Ces études avaient inclus les tumeurs HER2- indépendamment du statut des récepteurs hormonaux.

L'Olaparib a été testé dans la phase III OlympiAD versus chimio, chez les patientes mutées BRCA et il a apporté un bénéfice en PFS plus marqué chez les TN, pré-traitées par anthracyclines ou taxanes en adjuvant ou métastatique.

L'étude EMBRACA a comparé un 2^{ème} anti PARP à la chimiothérapie : Le Talazoparib entraîne également une amélioration de la survie sans progression chez la population mutée BRCA.

Sur la base de ces données, ces deux molécules ont obtenu l'approbation de la FDA en 2018.

Le veliparib a montré également un bénéfice en PFS mais pas en cas de CNS métastases, chez les patientes HER2- BRCA mutés (essai Brocade 3).

*En situation adjuvante :

En 2021 l'Olaparib a pris une place dans l'arsenal thérapeutique chez les patientes avec un cancer du sein her2-, muté BRCA avec un haut risque de rechute, selon l'essai OlympiA (phase III, randomisée, multi-centrique) :

L'essai a inclus 1836 patients suivi pour un cancer du sein her2-, muté gBRCA1 ou 2 et avec haut risque de rechute (82.2% de triple négatif et 17.8% de RH+/her-) randomisés à la fin du traitement (chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie), entre Olaparib pendant 1 an versus placebo. Un haut risque clinique était défini dans les TNBC opérés d'emblée par la présence d'une tumeur > 2 cm ou 1N+, ou par la présence d'une maladie résiduelle après traitement néo-adjuvant ; Dans les cancers RH+/her2- opéré par la présence de 4N+ ou par un score CPS+EG 3 après traitement néo-adjuvant. Cette étude était positive avec à la première analyse intermédiaire une iDFS à 3 ans de 85.9% dans le bras olaparib versus 77.1% dans le groupe placebo.

*En situation néoadjuvante :

Le Veliparib a été évalué dans l'essai BrightNess chez une population de cancer du sein TN mutés ou non pour BRCA, en association avec le carbo paclitaxel vs le carbo paclitaxel vs le paclitaxel seul, et il n'y avait pas de différence significative avec ajout du veliparib (pCR : 53% vs 58% vs 31%).

e)-Les inhibiteurs de PI3K :

Taselisib ET L'Alpelisib ont été testé dans 2 essais phase III (respectivement Essai SANDPIPER et SOLAR1) en association avec le fulvestrant après progression sous une hormonothérapie 1ère et ils ont montré une amélioration de la PFS en comparaison avec le fulvestrant seul chez les patients avec mutation PIK3CA mais aux prix de toxicités importantes .

f)-Anti trop 2 : Sacituzumab Govitecan:

Le sacituzumab govitecan, est un anticorps monoclonal conjugué à un inhibiteur de topoisomérase ciblant la protéine Trop-2 et testé dans l'essai AS-



CENT ESSAI ph III (ESMO2020 ,TNBC M+ avec 2 ou > à 2 lignes de chimio métastatique) montrant un bénéfice de SG et de survie sans progression chez les patients sans et avec métastases cérébrales (PFS) vs chimiothérapie au choix de l'investigateur (FDA en 3e Ligne TNBC M+) au prix d'une toxicité hématologique et digestive .

4-Immunothérapie :

*Situation métastatique

L'immunothérapie a été testée dans les cancers du sein TN vu la charge mutationnelle élevée dans ces sous types, présence des TILs et l'expression de PDL1.

L' Atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1, la première immunothérapie qui a obtenu la FDA en 1ère ligne pour PD-L1 >1 en se basant sur les résultats de l'essai IMpassion 130 (atezo + nab pacli ou nab pacli + placebo en 1L : dans les TNBC M+), démontrant une amélioration de la PFS et d'un bénéfice en survie globale maintenue (Update ESMO 2020 :) dans le groupe PD-L1+ (25,4 mois versus 17,9 ; Différentiel de 7,5 mois (HR=0.67 ; IC95% : 0.53-0.86))

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1, testé initialement en monothérapie en 2 cohortes avec des résultats encourageants.

Puis L'essai KEYNOTE-355 (ASCO 2020) a évalué l'association pembrolizumab, chimiothérapie vs placebo plus chimiothérapie en première ligne de traitement pour les cancers du sein avancés triple-négatif prouvant que l'adjonction du pembrolizumab à la chimiothérapie, améliore significativement la survie sans progression dans les tumeurs triple négatif, PDL1+/ CPS >+10%. (174)

Le pembrolizumab devient en standard en L1 et le score en considérant le CPS PDL1 comme biomarqueur pour les TNBC en attendant mieux.

*Situation néo-adjuvante :

L'immunothérapie commence à gagner également sa place en neoadjuvant dans le cancer de sein TN avec un bénéfice en PCR , le Pembrolizumab évalué dans l'essai Keynote 522 (chimio néoadj

4 carbo pacli 4 AC ou EC avec ou sans pembro puis pembro en adj), l'essai était + sur le critère principal pCR avec un bénéfice plus important chez les PDL1+ Pembrolizumab a été approuvé par la FDA pour les patientes ayant un TNBC à haut risque.

L'essai Impassion031 (ESMO 2020) a évalué l'Atezolizumab en neoadjuvant également (Chimio par NAB-pacli + AC60 avec ou sans Atezolizumab) et il a démontré une amélioration de la pCR quel que soit le statut PD-L1(57,6% vs 41,1%, différence 16,5%) ; avec amélioration de la PCR .

Le durvalumab améliore aussi l'iDFS dans le cancer du sein triple négatif selon les résultats de l'étude de phase II randomisée GeparNUEVO portant sur le durvalumab néoadjuvant en plus d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline/taxane dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) précoce.

3-Les soins de support :

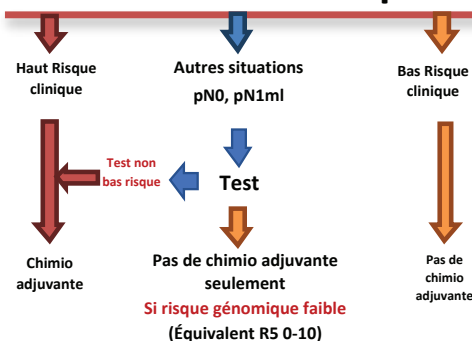
Les agents modulateurs de l'os:

Biphosphonates : pamidronate, clodronat, ibandronate, zoledronate. Leur rôle en métastatique en cas de présence de métastases osseuses pour retarder les événements osseux est bien établi par des essais randomisés. L'acide zolédronique est supérieur en matière de retarder les événements liés aux métastases osseuses. Egalement, pour préserver le capital osseux en cas d'ostéoporose.

Par ailleurs, le groupe EBCTCG a évalué le rôle des biphosphonates dans la prévention des récives. Sur une MA portant sur les données individuelles de 18766 femmes, l'utilisation des biphosphonates en adjuvant pendant une durée entre 2 et 5 ans a offert un gain en SSM, en SSM à distance, en Survie sans rechute osseuse et en survie globale mais uniquement chez les patientes ménopausées au début du traitement. Dans la population globale, le bénéfice était observé uniquement en prévention de rechute osseuse 175.

Le dénosumab : est un anticorps qui bloque l'interaction RANK/RANK Ligand. il a été comparé en phase III à l'acide zoledronique, et il a démontré une réduction significative des événements osseux avec une bonne tolérance en traitement de la douleur :

Patiente non Ménopausée



Les analgésiques anti-inflammatoires non stéroïdiens et certains antidépresseurs peuvent souvent fournir un effet synergique favorable lorsqu'il est prescrit en même temps que les stupéfiants, en particulier pour la douleur soupçonnée d'être d'origine neuropathique. Lorsque la douleur est directement attribuable à des foyers de maladies spécifiques, telles que les métastases osseuses, une radiothérapie palliative de courte durée peut réduire l'intensité de la douleur.

La préservation de la fertilité :

La survenue de cancer du sein chez les femmes jeunes pose la problématique de la fertilité. Celle-ci peut être envisagée soit par Cryo préservation des ovocytes ou à défaut des injections des aLHRH.

INDICATIONS : Senorif 2021/ESMO 2020

Le cancer luminal Her2- :

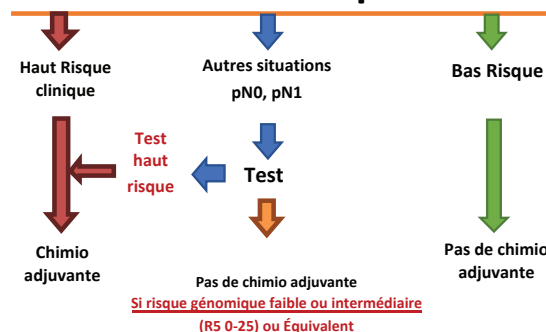
► Stade localisé :

- $T \leq 2$ cm et/ou chirurgie avec de bons résultats esthétiques faisable : Chirurgie.
- $T > 2$ cm et/ou chirurgie optimale non faisable : Chimiothérapie néoadjuvante.
- Chimiothérapie adjuvante indiquée selon le risque clinique et le statut ménopausique (Voir schéma) :

*Les tumeurs T1abNo sont considérées de bas risque.

*Le haut risque clinique est défini par pT3, grade 3, pN1 préménopausée ou pN2 postménopausée.

Patiente Ménopausée



- L'hormonothérapie adjuvante :

*Femme préménopausée avec maladie :

Bas risque : Tamoxifène 5-10 ans

Haut risque : castration + AA (ou + tamoxifène)

*Femme ménopausée : Antiaromatases (5-7ans).

Option : Tamoxifène

Si haut risque : Acide zoledronique / 6 mois pendant 3-5 ans.

- Mutation BRCA : Olaparib pendant un an après traitement standard.

► Stade avancé :

- En l'absence de crise viscérale : antiCDK4/6 + hormonothérapie
- En présence de crise viscérale : chimiothérapie. La monothérapie est préférée.
- Si mutation BRCA : olaparib ou talazopariben 2ème ligne
- Les lignes ultérieures sont en fonction de la thérapie reçue en 1ère ligne.

Le cancer Triple négatif :

► Stade localisé :

-Si $T \leq 2\text{cm}$ No : Chirurgie d'emblée.

-Si $T > 2\text{cm}$ ou N+ : traitement néoadjuvant. : Séquentiel

*12 Paclitaxel hebdo + carbo AUC6 J1=J21

*4AC6oDD ou séquence standard

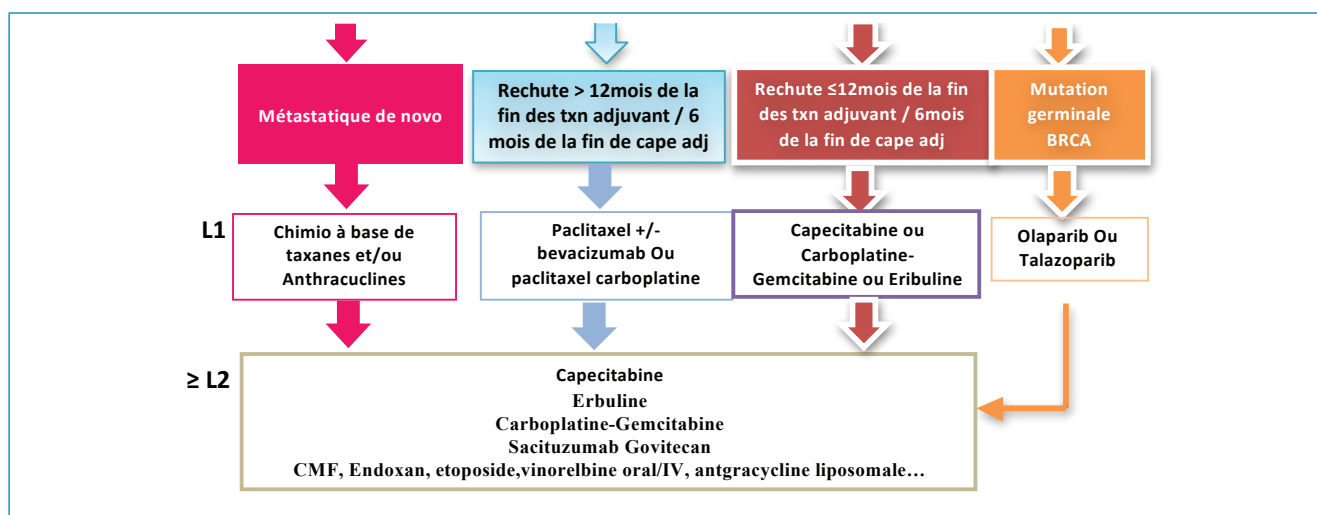
- En postopératoire, en l'absence de pCR, capécitabine pendant 6-8cycles.

-Si mutation BRCA, olaparib après traitement standard.

- Stade avancé :

CPS ≥ 10 : Pembrolizumab + Gemcitabine-carboplatine ou paclitaxel ou nabpaclitaxel

- Sinon : voir schéma



A- Surveillance :

1- Objectifs de la surveillance

- La surveillance régulière pour cancer du sein permet de rassurer les patientes, mais reste sans valeur préventive ou thérapeutique.
- Le dépistage, le diagnostic et la prise en charge précoce des récidives locales ou d'un cancer controlatéral.
- Evaluer les résultats à long terme d'une stratégie thérapeutique.
- Le diagnostic et la prise en charge de complications iatrogènes.
- Le dépistage des difficultés psychologiques.

2- Méthodes et rythme de la surveillance

- Les cancers du sein ont un pic de récurrence précoce les 5 premières années et un taux de récurrence annuel constant par la suite qui semble

plus important pour les patientes RH+ que les patientes RH-

- Tout type de récurrence augmente le risque de mortalité
- 2/3 des récidives sont métastatiques
- La récurrence locorégionale augmente le risque de mortalité de façon moins importante que les récidives métastatiques

2.1- Cas d'un traitement conservateur

Chez une femme asymptomatique, les seuls examens systématiques à recommander sont l'examen clinique et la mammographie : la première mammographie est effectuée à 6 mois, puis à un rythme annuel à vie.

2.2- Rythme de surveillance

Une surveillance intensive est inutile, voire néfaste car anxiogène. En effet, découvrir précocement des métastases ne confère aucun bénéfice, ni de survie,

ni de qualité de vie, et le traitement n'est pas plus efficace

Une surveillance clinique tous les 3 à 6 mois les trois premières années puis tous les 6 à 12 mois est habituellement conseillée.

Les examens complémentaires ne sont demandés qu'en fonction des signes d'appel.

VI- Conclusion :

Le traitement du cancer du sein est un défi quotidien pour les oncologues vu sa fréquence et la multitude des choix thérapeutiques devant des tumeurs à biologie différentes, et survenant sur des terrains hétérogènes. Il s'agit de l'exemple concret de l'application de la médecine de précision qui ne cesse d'évoluer et d'ouvrir de nouvelles pistes de recherche qui offrent de plus en plus d'options thérapeutiques, contribuant à l'amélioration du pronostic des patientes et à l'allongement de leur survie.

Références

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. Register des cancers de la région du grand Casablanca 2007
2. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast Cancer Major changes in the the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer cancer staging manual. *Ca Cancer J Clin* 2017 ; 67 (4) : 290-303.
3. Monneur A, Gonçalves A, Bertucci F. Expression de PD-L1 et inhibiteurs de la voie PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein [PD-L1 expression and PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer]. *Bull Cancer.* 2018 Mar;105(3):263-274.
4. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
5. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-14.
6. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3399-406.
7. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo-controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008 ;26:1664-70.
8. Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344-2356.
9. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 2288-2293.
10. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013; 49:3579-3587.
11. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658-1667.
12. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29-40.
13. Geyer CE Jr, Samuel JA, Wilson JW et al. A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *SABCS* 2014; S3-02.
14. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM et al. HER2 And TOP2A as predictive markers for anthracycline-

- containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1134–1142.
15. Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
 17. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–244.
 18. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
 19. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706.
 20. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.
 21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
 22. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–717.
 23. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948–1955.
 24. Cuzick J, Ambrosini L et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
 25. Paganì O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632–640.
 26. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, Melnikova OA, Paltuev RM, Kletzel A, Berstein LM. *Cancer*. 2007; 110(2): 244.
 29. Mauri et al. *JNCI* 2005 97(3): 188
 30. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
 31. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664–71.
 32. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2



- testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118- 45
33. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Peintinger F, Broglio K, Symmans WF, Kau SW et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007;110:1195-200
34. Gianni et al. *Lancet* 2010;375(9712):377-84
35. Untch et al. GeparQuinto (GBG44) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2012 vol 13 135- 144)
36. Baselga J et al. *Lancet*. Vol 379 2012
37. Gianni L. et al. *Lancet Oncol*. Vol 13 January 2012
38. Campbell FC, Morgan DAL, Bishop HM et al. The management of locally advanced carcinoma of the breast by Nolvadex (tamoxifen): a pilot study. *Clin Oncol* 1984;10:111 –
39. Allan SG, Rodger A, Smyth JF, Leonard RCF, Chetty U, Forrest APM. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *Br Med J* 1985;290:358
40. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012; 23:3069.
41. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:33
42. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008; 8:62.
43. K. Clough, C. Nos, and A. Fitoussi, « sequelles esthetiques du traitement conservateur des cancers du sein, *Ann chir Plast Esthet* 2008 ; 53:88-101 .
44. A. Fitoussi, S. Alran, B. Couturaud, H. Charitansky, G. Pollet, V. Fourchette, R.-J. Salmon. Oncoplastie avec conservation mammaire dans le traitement du cancer du sein. EMC (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales - Gynécologie, 41-975, 2008
45. Fisher, B., S. Anderson, et al. (1995). Reanalysis and Results after 12 Years of Follow- up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy with Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. 333: 1456-1461.
46. Jacobson, J. A., D. N. Danforth, et al. (1995). Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. 332: 907-911.
47. Van Dongen, J. A., A. C. Voogd, et al. (2000). «Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial.» *Journal of the National Cancer Institute* 92(14): 1143-1150.
48. V Doridot, C Nos, J.S Aucouturier, B Sigal- Zafrani, A Fourquet, K.B Clough, Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein, *Cancer/ Radiothérapie*, Volume 8, Issue 1, February 2004, Pages 21-28
49. E. Delay, J. Gosset, G. Toussoun, T. Delaporte, M. Delbaere, Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein, *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 2008; Volume 53, 135-152
50. I.Cothier ;F.Rimarex « Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein, *Ann chir Plast Esthet* 2008 ; 53:102-111 .
51. Anees B. Chagpar, M.D., A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer *N engl j med* 373;6 nejm.org August 6, 2015
52. A. Fitoussi, S. Alran, B. Couturaud, H. Charitansky, G. Pollet, V. Fourchette, R.-J. Salmon. Oncoplastie avec conservation mammaire dans le traitement du cancer du sein. EMC (Elsevier Masson SAS),

- Techniques chirurgicales - Gynécologie, 41 - 975, 2008
53. A. Fitoussi, B. Couturaud, H. Charitanskyt R.- J. Salmon. Oncoplastic breast surgery for cancer; plastic and reconstructive surgery vol 125; number 2 february 2012
 54. MintCheikhjamila, A. Jalil. chirurgie oncoplastique et conservation mammaire dans le cancer du sein ; thèse N31 ; 2012 ; faculté de médecine et de pharmacie Rabat
 55. Clough KB, Lewis J, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of Surgery* 2003; 237 (1): 26-34.
 56. Classe ; L. Sentilhes ; P. Descamps ; chirurgie des cancers invasifs du sein ; journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2010) 395 ; F43 F62
 57. E. Fondrinier, P. Remoue, C. Vannier, N. Paillocher, E. Fondrinier, P. Remoue, C. Vannier, N. Paillocher. Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés). *EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie*, 8 : 71-A-27, 2008
 58. Classe J Metal. Randomised clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy . *br j.surg.* 2006.93.820-4
 59. Schulze T and all long terme morbidity for patients with early breast cancer after SLNB compared to axillary LN dissection ; *J.Surg.omcol* 2006.93 :109-19
 60. Sindy. M.G. Vlastos : prise en charge du creux axillaire dans le cancer du sein. *imagerie de la femme* (2009) 19 ; 100-104
 61. chapgar : validation of sub areolar and peri areolar inj for breast SLNB 2004 ; 139-614-8
 62. I. Malka, R. Villet, A. Fitoussi, R.-J. Salmon, Oncoplastic conservative treatment for breast cancer. Part 1: Generalities and techniques for the external quadrants, *Journal of Visceral Surgery*, Volume 147, Issue 4, August 2010, Pages e233-e237.
 63. EBCTCG Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014.
 64. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-7
 65. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73.
 66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
 67. Romestaing P, Lehingue C, Carrie C, Couquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):963-8.
 68. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1378-87.
 69. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.



70. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):25–33.
71. White J, Thompson A, Whelan T. Accelerated Partial Breast Irradiation and Intraoperative Partial Breast Irradiation: Reducing the Burden of Effective Breast Conservation. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2254–62.
72. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ.* 2020;370:m2836.
73. Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, et al. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020:e200249.
74. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317–27.
75. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307–16.
76. [15] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860–6.
77. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG- IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:314–20.
78. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomised trial. *Ann Surg* 2010;252:426–32.
79. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro- metastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.
80. Giuliano AE. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569.
81. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264:413–20. 2005;61:163–8.
82. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10.
83. Hwang ES, Solin L. De-Escalation of Locoregional Therapy in Low-Risk Disease for DCIS and Early-Stage Invasive Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2230–9.
84. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709–15.
85. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery

- alone in operable cancer: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *Radiother Oncol* 1993;26:104–10.
86. Toledano A, Azria D, Garaud P, Fourquet A, Serin D, Bosset JF, et al. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol* 2007;25:405–10.
 87. Rouesse J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, Combe M, et al. A phase III randomised trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;64:1072–80.
 88. Fernando NI, Bowden SJ, Herring K, Brookes CL, Ahmed I, Marshall A, et al. Synchronous versus sequential chemo-radiotherapy in patients with early stage breast cancer (SECRAB): a randomised, phase III, trial. *Radiother Oncol* 2019;142:52–61.
 89. C. Hennequin, Y. Belkacémi, C. Bourcier, D. Cowen, B. Cutuli, A. Fourquet, J.-M. Hannoun-Lévi, D. Pasquier, S. Racadot, S. Rivera. Radiothérapie des cancers du sein *Cancer/Radiothérapie* Volume 26, Issues 1–2, February–April 2022, Pages 221–230
 90. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):205–8.
 91. Loganadane G, Truong PT, Taghian AG, Tesanovic D, Jiang M, Geara F, et al. Comparison of Nodal Target Volume Definition in Breast Cancer Radiation Therapy According to RTOG Versus ESTRO Atlases: A Practical Review From the TransAtlantic Radiation Oncology Network (TRONE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(3):437–48.
 92. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3261–72.
 93. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; 395: 1613–26.
 94. Giraud P, Djadi-Prat J, Morelle M, Pourel N, Durdax C, Carrie C, et al. Contribution of respiratory gating techniques for optimization of breast cancer radiotherapy. *Cancer Invest*. 2012;30(4):323–30.
 95. Speers C, Pierce LJ. Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a review. *JAMA Oncol* 2016;2:1075–82.
 96. Verma V, Shah C, Mehta MP. Clinical outcome and toxicity of proton radiotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2016;163:145–54.
 97. F. Compagnon et al. La curiethérapie du sein *La Lettre du Cancérologue* • Vol. XXIV - n° 5 - mai 2015
 98. S. Sumodheea, V. Strnad, J.-M. Hannoun-Lévi. Multicatheter interstitial brachytherapy for breast cancer *Cancer/Radiothérapie* 22 (2018) 341–344
 99. Strnad V, Hannoun-Lévi J-M, Guinot J-L, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 2015;115:342–8.
 100. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 2016;118:199–204.

101. TNT Tutt A, Tovey H, Cheang MCU ; Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-637.
102. Rivera E. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. *Oncologist.* 2003;8 Suppl 2:3-9.
103. Lorusso V, Manzione L, Silvestris N. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi70-3.
104. 3-Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast.* 2012 Apr;21(2):142-9.
105. Koeller J, Eble M. Mitoxantrone: a novel anthracycline derivative. *Clin Pharm.* 1988 Aug;7(8):574-81.
106. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Nov;12(11):631-44.
107. Nabholz JM, Gligorov J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Jun;6(7):1073-94.
108. Brufsky A. nab-Paclitaxel for the treatment of breast cancer: an update across treatment settings. *Exp Hematol Oncol.* 2017 Mar 22;6:7.
109. Domenech GH, Vogel CL. A review of vinorelbine in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2001 Jul;2(2):113-28.
110. McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 May 1;69(9):745-55.
111. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
112. Ibrahim NK. Ixabepilone: Overview of Effectiveness, Safety, and Tolerability in Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021 Jul 6;11:617874.
113. Hortobagyi GN. Is cisplatin useful for breast cancer? *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987 Feb;23(2):119-21.
114. Martín M. Platinum compounds in the treatment of advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2001 Oct;2(3):190-208; discussion 209.
115. Zaniboni A. The emerging role of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced breast cancer. A review. *J Chemother.* 1989 Oct;1(5):330-7.
116. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):594-601.
117. Smith IE. Overview of gemcitabine activity in advanced breast cancer. *Semin Oncol.* 2006 Jun;33(3 Suppl 9):S19-23.
118. Carrick Carrick S, Parker S, Thornton CE et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;2009(2):CD003372.
119. Fossati Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3439-60.
120. Rossi Rossi S, Schinzari G, Basso M et al. Maintenance hormonal and chemotherapy treatment in metastatic breast cancer: a systematic review. *Future Oncol.* 2016 May;12(10):1299-307.
121. EBCTCG 2012 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
122. CALGB Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential

- versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
123. NSABP B30 Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jret al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jun 3;362(22):2053-65.
 124. EBCTCG 2019 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452.
 125. Mindact Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):476-488.
 126. Tailorx Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 1;6(3):367-374.
 127. Del Mastro Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1863-72.
 128. Create x Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.
 129. Sysucc 001 Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 5;325(1):50-58.
 130. brightness Geyer CE, Sikov WM, Huober J et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):384-394.
 131. MA Asiri MA, Tunio MA, Abdulmoniem R. Is radiation-induced ovarian ablation in breast cancer an obsolete procedure? Results of a meta-analysis. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2016 May 25;8:109-16.
 132. Bese Bese NS, Iribas A, Dirican A, et al. Ovarian ablation by radiation therapy: is it still an option for the ablation of ovarian function in endocrine responsive premenopausal breast cancer patients? *Breast.* 2009 Oct;18(5):304-8.
 133. Soft et text Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):122-137.
 134. Falcon Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005.
 135. emerald Bidard FC, Kaklamani VG, Neven Pet al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022 May 18;JCO2200338.
 136. Attomet atlas Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ et al. Extended adjuvant tamoxifen for early

- breast cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 20;9(2):e88238.
137. Data Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM et al Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) for the DATA Investigators. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1502-1511.
138. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Gruppo Italiano Mammella investigators. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1458-1467.
139. Anastrozole 7 ans Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):395-405.
140. MA tam vs AA en méta Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep 20;98(18):1285-91.
141. Paloma 2 Rugo HS, Finn RS, Diéras V et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):719-729.
142. Paloma 2 Finn. NEJM. 2016;375:1925. 2. Finn. ASCO 2022. Abstr LBA1003
143. Paloma 3 Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-439.
144. Monaleesa-2 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):942-950.
145. Monaleesa-3 Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1015-1024.
146. Monaleesa-7 Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):851-859.
147. Monarch-2 Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jan 1;6(1):116-124.
148. Monarch-3 Johnston S, Martin M, Di Leo A et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5.
149. Dawna-1 Xu B, Zhang Q, Zhang P et al. Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. Nat Med. 2021 Nov;27(11):1904-1909.
150. Monarch Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. MonarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.

151. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
152. Zhongyu Yuan et al. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 1003)
153. Romond E, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge, Jr. GW, Geyer, Jr. CE, Martino S, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. S5-5 SABCS Dec 2012.
154. J Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and Trastuzumab, with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab, in HER 2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat (Abst.1)*.
155. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC[®]T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC[®]TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. SABCS 2015.
156. Tolane SM, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer *N Engl J Med* 2015; 372:134-141 January 8, 2015
157. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 118- 45
158. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Peintinger F, Broglio K, Symmans WF, Kau SW et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007;110:1195-200
159. Gianni et al. *Lancet* 2010;375(9712):377-84
160. Gunter von Minckwitz, M.D., Marion Procter, Ph.D., Evandro de Azambuja, M.D., Dimitrios Zardavas, M.D., Mark Benyunes, M.D., Giuseppe Viale, M.D., Thomas Suter, M.D., Amal Arahmani, Ph.D., Nathalie Rouchet, M.Sc., Emma Clark, M.Sc., Adam Knott, Ph.D., Istvan Lang, M.D., et al., for the APHINITY Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131 DOI: 10.1056/NEJMoa1703643. July 13, 2017
161. Neosphere . Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791–800
162. Untch et al. GeparQuinto (GBG44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2012 vol 13 135-144)
163. Cristina Saura, Mafalda Oliveira et al ; capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 1002)
164. Extenet Chan A, Delagoe S, Holmes FA, et al: Neratinib after trastuzu-mab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET). *Lancet Oncol* 17:367-377, 2016.
165. Zefei Jiang, Binghe Xu, Min Yan et al ;Pyrotinib combined with capecitabine as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: A



- pooled analysis of three randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr e13022)
166. Santiago Escrivá, Seock-Ah Im, Fatima Cardoso et al; SOPHIA analysis by chemotherapy (Ctx) choice: A phase III (P3) study of margetuximab (M) + Ctx versus trastuzumab (T) + Ctx in patients (pts) with pretreated HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 1040)
 167. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
 168. E. Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, et al. Final Overall Survival (OS) Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III AVADO Study of Bevacizumab (BV) Plus Docetaxel (D) Compared with Placebo (PL) Plus D for the First-Line Treatment of Locally Recurrent (LR) or Metastatic Breast Cancer (mBC). *SABCS* 2009.
 169. F. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr.
 170. Nancy U. Lin et al., Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). *J Clin Oncol*, 2020
 171. JZefei Jiang et al, Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 38: 2020
 172. Shanu Modi, Fabrice Andre, et al ; Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer:DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *Clin Oncol* 38: 2020
 173. Javier Cortés, M.D., Ph.D., Sung-Bae Kim, et al.for the DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:1143-1154 DOI: 10.1056/NEJMoa2115022. March 24, 2022
 174. Schmid P1, Adams S1, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
 175. EBCTCG biph Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3 ;386(10001):1353-1361.
 176. Denosumab Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.

Cancers du col utérin

I. Lalya (1), T. Kebdani (2), I. Essadi (3), H. Sifat (1)

1. Service de Radiothérapie, Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, Rabat

2. Service de Radiothérapie, Institut National d'oncologie, Rabat

3. Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech

Introduction

- Prolifération tumorale maligne du col de l'utérus
- Troisième cancer chez la femme au niveau mondial.
- Fréquent dans les pays en voie de développement et de bas niveau socio-économique, ce qui en fait un véritable problème de santé publique
- Maladie sexuellement transmissible : infection persistante par l'HPV (Human Papillomavirus)
- Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent : 80%
- Modèle de l'efficacité du dépistage des lésions précancéreuses, permettant une diminution significative à la fois de l'incidence et de la mortalité dans les pays développés.
- Extension essentiellement locorégionale vers les organes de voisinage et les chaînes ganglionnaires pelviennes.
- Traitement multimodal décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire et varie en fonction des stades : chirurgie et/ou radiothérapie aux stades précoces, radio-chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie aux stades localement avancés, traitement systémique palliatif en situation métastatique et lors des rechutes inopérables.

Le cancérologue est confronté à de nombreux problèmes lors de la prise en charge de ce cancer, en particulier :

- Retard diagnostique dans notre contexte : stades avancés représentent 80% des cancers diagnostiqués
- Récidives locorégionales souvent difficiles à gérer

- Répercussions des traitements sur la sexualité et la fertilité
- Toxicités digestives et urinaires altérant significativement la qualité de vie

I - Rappel anatomique

- Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus, de forme cylindrique ou conique, mesure 3 à 4 cm de longueur et 2.5 cm de diamètre. Cependant, la forme et les dimensions peuvent varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme.
- Il donne insertion au vagin qui le divise en 2 parties : une partie supra-vaginale (ou endocol) et intra vaginale (ou exocol).
- L'insertion vaginale forme quatre cul-de-sac : antérieur, postérieur, latéral droit et gauche. Ces culs-de-sac ainsi que l'exocol et l'orifice externe du canal cervical sont accessibles à l'examen clinique au speculum et par le toucher vaginal.
- La partie intra vaginale est percée par l'orifice externe du col qui se prolonge vers le haut par le canal cervical.

Fixité assurée par :

- Paramètres, vagin
- Lames sacro-recto-génito-pubiennes
- Ligaments utérosacrés
- Ligaments cardinaux
- Ligaments pubo-vésico-urinaires

Vascularisation :

- Artérielle est assurée par les artères cervicales et cervico-vaginales branches de l'artère utérine dont l'origine est l'artère hypogastrique

- Le retour veineux est tributaire des plexus veineux cervico-vaginaux qui vont se jeter dans la veine utérine puis par son biais dans la veine hypogastrique

Drainage lymphatique : riche, expliquant d'une part la fréquence des métastases ganglionnaires et justifiant d'autre part le traitement systématique des aires ganglionnaires de drainage, que ce soit par le curage lors de la chirurgie, ou par leur inclusion dans les champs d'irradiation lors d'une radiothérapie externe. En effet, à partir des collecteurs lymphatiques cervicaux puis paramétriaux le drainage se fait par le biais de trois pédicules, que le chirurgien ainsi que l'oncologue radiothérapeute devraient pertinemment connaître, étant donné l'intérêt aussi bien pronostique que thérapeutique :

- Pédicule principal iliaque externe : situé en avant de l'uretère, correspond surtout à la chaîne médiale ou moyenne sous veineuse (aussi appelée groupe des ganglions obturateurs dont le ganglion obturateur de Leveuf et Godard). Aboutit aux ganglions iliaques communs puis aux ganglions lombo-aortiques.
- Pédicule accessoire iliaque interne : en arrière de l'uretère, se draine dans les ganglions hypogastriques
- Pédicule inconstant : suit le ligament utérosacré, et se draine dans les ganglions pré-sacrés (dont le ganglion du promontoire sous la bifurcation aortique).

II- ÉPIDÉMIOLOGIE :

A- Épidémiologie descriptive :

1- Fréquence-Incidence

a) Situation dans le monde :

- Le 1^{er} cancer gynécologique pelvien en fréquence au niveau mondial, le 3^{ème} cancer de la femme.
- 500000 nouveaux cas (IARC2012) :
- 85% dans les pays en voie de développement.
- 15% dans les pays développés.

- Le plus fréquent parmi les populations des pays à faible ressources. C'est ainsi le premier cancer de la femme dans 39 pays, principalement situés en Afrique sub-saharienne, en Amérique centrale et en Asie du Sud-Est. 20% des cas de cancer du col dans le monde surviennent en Inde.

b) Situation en France : exemple de l'impact du dépistage

- Autrefois l'un des cancers les plus fréquents en France, son incidence a diminué drastiquement depuis 30 ans grâce au dépistage des lésions pré invasives par le frottis cervico-utérin.
- En France, en 2018, le cancer du col de l'utérus représentait la 11^{ème} localisation tumorale en termes d'incidence avec 2920 nouveaux cas et la 12^{ème} en termes de mortalité avec 1117 décès.

Tableau 1: impact du dépistage sur l'évolution épidémiologique du cancer du col utérin en France

Taux pour 100000 habitants standardisés Monde	Taux incidence	Taux de mortalité
1980	15	5
2017	6	1,7

c) Situation au Maroc :

Au Maroc nous disposons de deux registres nationaux du cancer, le registre du grand Casablanca (RCGC) et le registre de Rabat (RECRAB) :

- Selon RCGC 2008-2012 : 11,2% des cas de cancer féminins enregistrés, avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 14,1 pour 100 000 femmes et sur la population mondiale de 16,3 pour 100 000 femmes.
- Selon RECRAB 2009-2012 : l'incidence standardisée sur la population marocaine est de 12,1 pour 100 000 femmes et sur la population mondiale est de 12,7 pour 100 000 femmes.

2- Mortalité mondiale :

Selon les statistiques de l'IARC en 2012 : la mortalité mondiale totale imputable au cancer du col utérin est 300000 décès, ce qui correspond à 0,9% de la mortalité totale chez la femme, dont

231000 dans les pays en voie de développement, et 35000 dans les pays développés. Ainsi, il s'agit de la première cause de décès par cancer chez la femme dans les pays en voie de développement, et occupe la 5ème position au niveau mondiale après respectivement les cancers du sein, du poumon, d'estomac, et puis le cancer colorectal.

3- Age :

L'âge moyen au diagnostic varie en fonction des séries et peut aller de 47 à 51 ans, et à peu près 46% des patientes sont toujours en période d'activité génitale, ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique.

B- Épidémiologie analytique :

1- L'infection persistante à papilloma virus humain (HPV)

- Facteur de risque de loin le plus important aujourd'hui
- Les papillomavirus humains (HPV - Human Papillomavirus) sont retrouvés dans la quasi-totalité des cas de cancer du col de l'utérus et en constituent la principale cause, quel que soit le type histologique.
- Une centaine de types d'HPV a été caractérisée mais les HPV de types 16 et 18, dits oncogènes, sont présents dans plus de 70 % des cas de cancer invasif du col utérin en France (HPV 16 : 55 %, HPV 18 : 15 %).
- Ils sont également associés à d'autres cancers : canal anal, vulve, vagin et certains cancers ORL.
- L'HPV est principalement transmis par contact sexuel. L'infection se produit le plus souvent dès le début de la vie sexuelle. La prévalence de l'infection est maximale avant 30 ans, avec un taux de 17 %.
- La majorité des femmes exposées aux HPV développe une immunité suffisante pour éliminer le virus : clairance virale. Cependant, celui-ci persiste chez certaines femmes et cette persistance peut conduire au développement d'une lésion précancéreuse.

- Oncogenèse virale : Le rôle viral est déterminant et majeur dans l'initiation du processus aboutissant à la transformation cancéreuse. L'infection par HPV des cellules basales de la jonction endocol-exocol est le point de départ de la carcinogenèse du col utérin. L'HPV, pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse du col cervical, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire. La persistance d'une infection génitale par HPV oncogène est à l'origine de l'apparition de lésions précancéreuses après plusieurs années. C'est l'intégration du génome viral (ADN) au génome de la cellule hôte qu'il infecte qui est l'événement précoce de la cancérogenèse cervicale. En effet, dans les tumeurs bénignes l'ADN viral est non intégré à l'ADN cellulaire et se trouve sous forme d'épisomes (ADN circulaire cytoplasmique) alors que dans les tumeurs malignes, l'ADN viral est intégré. Cette intégration va entraîner la disparition de la protéine E2 du virus, qui présente une action suppressive sur les protéines **E6** et **E7** qui seront alors hyper produites. Ces dernières sont des onco-protéines qui inhiberont à leur tour la **p53** et la **pRb** (protéines suppressives de tumeurs). Ces lésions peuvent régresser, se stabiliser ou progresser et les chances de régression sont inversement proportionnelles à la sévérité des anomalies cytologiques : le risque d'évolution vers l'invasion est, par contre, en rapport direct avec le haut grade de la lésion. L'évolution des lésions se fait selon la chronologie suivante : condylome >> lésions intraépithéliales de bas grade >> lésions intra-épithéliales de haut grade >> cancer in situ >> micro-invasion >> invasion.

Cette évolution est très lente pouvant s'étaler sur 10 à 15 ans, ouvrant ainsi une large fenêtre de dépistage des lésions précancéreuses, et permettant de garantir les meilleures chances d'éviction de progression à l'étape du cancer invasif (et donc de curabilité). Ceci étant dit, et contrairement au cancer du sein dont le dépistage par mammographie en augmente l'incidence, le dépistage du cancer du col utérin en réduit l'incidence puisqu'il détecte les lésions précancéreuses et non pas le cancer en soi.



2- Rôle des cofacteurs :

Pendant la puberté, la grossesse et chez les femmes qui utilisent une contraception orale depuis plus de 5 ans, la zone de remaniement du col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroître la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain et expliquer pourquoi la précocité des rapports sexuels, les grossesses multiples et, à un moindre degré, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux sont des cofacteurs de risque pour le développement d'un cancer du col de l'utérus.

a) Cofacteurs liés à l'hôte :

- L'activité sexuelle : le jeune âge au premier rapport (< 17 ans) et le nombre de partenaires sexuels sont les éléments essentiels :
- L'activité sexuelle précoce (≤ 17 ans) multiplie le risque par 2 en raison de l'immaturité de la jonction endocol-exocol.
- La multiplicité des partenaires sexuels : le nombre total de partenaires sexuels, et notamment le nombre de partenaires récents, interviendrait en tant que facteur de risque principal d'infection par le papillomavirus humain.
- Le statut immunitaire : chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le VIH ou à l'utilisation de médicaments antirejet après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence est plus élevée.
- La parité : le risque de cancer du col augmenterait avec une parité plus importante.
- Le bas niveau socioéconomique.
- La non adhérence au protocole de dépistage de cancer du col.

b) Cofacteurs exogènes :

- Le tabagisme : le tabagisme augmenterait le risque de cancer du col de l'utérus ; le tabagisme potentialiserait également l'effet cancérigène du papillomavirus humain.

- Une coinfection par le VIH : chez ces femmes immunodéprimées on observe une prévalence plus élevée d'infections par l'HPV à haut risque oncogène et donc un risque accru de développer un cancer invasif du col. Le diagnostic de cancer du col de l'utérus est posé 10 ans plus tôt que chez les femmes séronégatives.
- Une coinfection par une autre infection sexuellement transmissible comme le virus herpès simplex 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhoeae.
- L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux augmente le risque de cancers glandulaires.

III- PREVENTION :

Outre l'éducation sexuelle, elle repose sur la combinaison de deux démarches complémentaires : la vaccination contre les HPV 16 et 18 et le dépistage par frottis du col utérin.

A- Vaccination :

La vaccination permet de prévenir l'infection persistante par les HPV 16 ou 18. Pour un maximum d'efficacité, elle doit être réalisée avant la survenue d'une première contamination, et donc avant les premiers rapports sexuels. Elle diminue le risque de dysplasie modérée et sévère (CIN2 et 3).

La vaccination préventive est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans, et en rattrapage vaccinal entre 15 et 19 ans révolus.

Deux vaccins sont actuellement disponibles :

Gardasil® : vaccin quadrivalent (contre HPV 16, 18, 6 et 11) qui protège aussi des condylomes liés aux HPV 6 et 11.

Cervarix® : vaccin bivalent (contre HPV 16 et 18).

Un vaccin nonavalent (dirigé contre 9 sérotypes oncogéniques) est en cours de mise au point et devrait être commercialisé très prochainement, ce qui pourrait améliorer l'efficacité de la vaccination.

La vaccination contre les HPV n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto- immunes, mais une augmentation

de l'incidence des syndromes de Guillain-Barré a été observée (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées). Cependant les différents plans de gestion des risques concluent en une balance bénéfice/risque de la vaccination en faveur du bénéfice.

Fait important : La vaccination ne confère qu'une **protection partielle** contre l'infection à HPV, limitée aux virus 16, 18 les plus oncogéniques. Elle ne dispense pas du **dépistage triennal par frottis**.

B-Dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) :

Du fait de son évolution lente et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, le cancer du col peut être dépisté à un stade précoce, et même être prévenu par la détection de lésions précancéreuses.

Ces lésions précancéreuses sont invisibles à l'examen clinique. Leur dépistage repose sur le frottis cervico-utérin (FCU) qui permet une analyse cytologique des cellules du col utérin à la jonction exocol-endocol.

En France, le FCU permet le diagnostic de lésions précancéreuses chez plus de 31 000 femmes par an, soit une incidence 10 fois supérieure à celle du cancer invasif.

Il n'existe pas à ce jour de programme national de dépistage organisé du cancer du col ni en France, ni au Maroc. Mais des campagnes d'incitation sont régulièrement organisées.

La Haute Autorité de Santé recommande que le FCU soit réalisé chez les femmes de 25 à 65 ans (sauf celles n'ayant jamais eu de rapport sexuel) tous les 3 ans, à deux FCU normaux à un an d'intervalle. Il n'est pas recommandé avant 25 ans car il détecterait des lésions qui, pour la plupart, n'évolueront pas vers le cancer et il entraînerait des traitements inutiles.

Les anomalies cytologiques sont classées selon le système de Bethesda. En fonction de leur sévérité, plusieurs types d'explorations complémentaires sont recommandées :

- En cas d'atypies des cellules malpighiennes ou glandulaires de signification indéterminée: recherche d'HPV oncogène par génotypage. Si celui-ci est présent ou si les anomalies

persistent au frottis, un examen du col à la loupe binoculaire (colposcopie) est nécessaire

- En cas d'anomalies cytologiques plus sévères, une colposcopie avec biopsies est nécessaire d'emblée.

tableau 2 : classification bethesda des anomalies cytologiques au fcu

	Description des lésions	Abréviation
Anomalies des cellules malpighiennes	Atypies de signification indéterminée	ASC-US
	Lésion intra-épithéliale de bas grade	LSIL
	Atypies ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade	ASC-H
	Lésion intra-épithéliale de haut grade	HSIL
	Carcinome malpighien	
Anomalies des cellules glandulaires	Atypies des cellules glandulaires	AGC
	Adénocarcinome endocervical in situ	AIS
	Adénocarcinome	

IV- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

A- Les lésions précancéreuses : le néoplasie intraépithélial du col

1. Définition :

Il s'agit des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) caractérisées par une désorganisation architecturale et la présence de cellules atypiques. Leur sévérité est évaluée en fonction de l'extension des anomalies dans l'épithélium.

- CIN1 : dysplasie légère, atteinte limitée au 1/3 inférieur de l'épithélium, (aspect cytologique habituel : LSIL) ;
- CIN2 : dysplasie modérée, extension aux deux tiers inférieurs de l'épithélium, (aspect cytologique habituel : HSIL) ;
- CIN3 : dysplasie sévère ou carcinome in situ, extension à la totalité de l'épithélium, (aspect cytologique habituel : HSIL ou ASC-H).

2. Autres classifications :

- Lésions intra épithéliales de bas grade, image d'une infection à HPV : CIN1
- Lésions intra épithéliales de haut grade : CIN2 et CIN3

3. Topographie des lésions :

- Orifice externe du col chez la femme jeune et femme enceinte
- Au niveau de l'endocol après la ménopause
- Plus la dysplasie est sévère plus les chances de transformation en carcinome invasifs élevées et plus le délai est court
- Le délai de progression et d'évolution des lésions CIN3 vers un carcinome invasif est de 2 à 20 ans.
- Les CIN1 et 2 peuvent régresser spontanément (50% des cas)

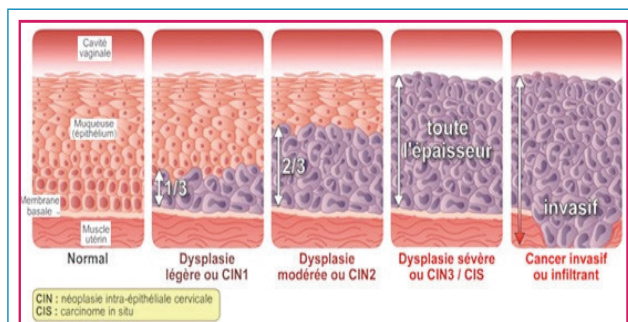


Figure 1 : anomalies cytologiques et architecturales de l'épithélium malpighien

B-cancer invasif :

1. Cancer micro invasif :

Le cancer micro-invasif est invisible à l'œil nu et donc n'a pas d'aspect macroscopique caractéristique, on distingue sur le plan microscopique :

a) Invasion stromale débutante

L'envahissement du tissu conjonctif (TC) est inférieur à 3mm en profondeur, avec ou sans emboles lympho- vasculaires

b) Micro-invasion véritable :

L'envahissement du tissu conjonctif est supérieur à 3 mm en profondeur mais inférieur à 5mm

en profondeur, avec ou sans emboles lympho-vasculaires.

2. Cancer invasif :

a) Macroscopie :

Les trois formes macroscopiques les plus fréquentes :

- ♦ Forme bourgeonnante végétation
- ♦ Forme infiltrante ulcération
- ♦ Forme Mixte ulcéro-végétante

b) Microscopie :

- ♦ Carcinome épidermoïde (CE) : 80% des cancers du col. Il se développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol au niveau de la zone de jonction avec l'endocol (jonction squamo- cylindrique)
- Kératinisant
- Non kératinisant à grandes cellules
- Non kératinisant à petites cellules
- ♦ Adénocarcinome (ADK) : Il est plus rare (20 % environ). Il se développe à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol. Il est également précédé de lésions précancéreuses mais, à la différence des cancers épidermoïdes, il n'a pas été établi de niveaux de sévérité
- ♦ Autres : carcinomes adénosquameux, adéno-acanthome (Adénocarcinome + contingent malpighien métaplasique), carcinosarcomes, tumeurs neuroendocrines, sarcomes, lymphomes, métastases...

C-Modalités d'extension :

Le cancer du col utérin est une maladie locorégionale dont le point de départ est la zone de jonction pavimento-cylindrique.

1. Extension locale :

- ♦ Extension vaginale : continue ou par embolisation lymphatique sous muqueuse. La transformation de lésions dysplasiques vaginales associées n'est pas à exclure

- ♦ Extension en haut vers isthme, corps utérin: ne modifie pas le stade lorsqu'il s'agit de la seule extension extra-cervicale
- ♦ Extension au tissu cellulaire pelvien : paramètres (tournant majeur dans l'histoire naturelle), vessie et rectum (tardivement)

2. Extension lymphatique :

- ♦ À partir des collecteurs péri-cervicaux et paramétriaux vers les ganglions pelviens iliaques externes (1er relai = groupe médial sous-veineux)
- ♦ L'atteinte iliaque primitive est secondaire à l'atteinte iliaque externe et/ou interne, et est rarement isolée (3%)
- ♦ L'envahissement des ganglions lombo-aortiques fait suite aux deux relais précédents et est exceptionnellement isolée (0,5 à 2%)
- ♦ Le statut ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques les plus déterminants dans les cancers du col.
- ♦ L'extension lymphatique est corrélée à la profondeur de l'invasion stromale et au volume tumoral. Ainsi en cas d'invasion stromale débutante et en absence d'embolies vasculaires, le risque d'atteinte ganglionnaire est tellement négligeable qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un curage ganglionnaire. Dans tous les autres cas, le traitement des aires ganglionnaires qu'il soit chirurgical ou radique devient systématique.

3. Extension hématogène :

Rare et tardive, elle est essentiellement pulmonaire (20-35%), et rarement elle se fait vers : os, foie, péritoine, cérébrale (fosse cérébrale postérieure)

V- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

A- Circonstances de découverte :

- ♦ Un frottis cervico-utérin anormal est la circonstance de découverte la plus fréquente dans les pays développés, permettant le diagnostic de lésions pré invasives et au

maximum d'un cancer du col invasif à un stade précoce en absence de toute symptomatologie évocatrice, sinon en présence de symptômes mineurs.

- La présence de symptômes marqués et répétitifs dans le temps, témoigne d'un cancer invasif, quant à leur sévérité, elle est souvent témoin du caractère extensif locorégional :

- ♦ Métrorragies : symptôme le plus fréquent, soient provoquées (post-coïtales) ou spontanées, et pouvant être responsable d'une anémie ferriprive.
- ♦ Dyspareunies.
- ♦ Leucorrhées (en cas d'infection associée).

Symptômes traduisant une extension locorégionale :

- Douleurs pelviennes
- Symptômes vésicaux ou rectaux
- Douleurs lombaires par compression urétérale secondaire à une extension aux paramètres (urétéro- hydronéphrose)
- Lymphœdème et douleurs neurogènes des membres inférieurs par compression vasculo-nerveuse.

Autres modes de découverte :

- ♦ Fortuite à l'occasion d'une consultation de dépistage ou pendant une grossesse
- ♦ Découverte sur une pièce de conisation
- ♦ Par une métastase.

B- Interrogatoire :

- Précise les symptômes : ancienneté, sévérité
- Recherche les facteurs de risque : âge du premier rapport sexuel, nombre de partenaires sexuels, parité, antécédents d'infections sexuellement transmissibles, immunodépression, tabagisme, contraception orale.
- Recherche des antécédents qui peuvent interférer ou contre-indiquer les traitements oncologiques



C- Examen gynécologique :

L'examen au speculum : (qui doit être fait avant le toucher vaginal)

- Le col (exocol) est le plus souvent d'aspect anormal : tumeur d'aspect bourgeonnant ou ulcéré, saignant au contact. Parfois, il s'agit d'une induration globale du col le déformant. Des biopsies sont systématiquement réalisées.
- Le col peut être macroscopiquement normal dans les formes peu invasives ou en cas de cancer de l'endocol.

Le toucher vaginal qui évalue la taille du col, l'atteinte des culs de sac, de la muqueuse vaginale, et la mobilité utérine.

Le toucher rectal recherche une atteinte paramétriale ou sacrée.

Le toucher bidigital peut mettre en évidence une atteinte de la cloison recto-vaginale.

Examen des aires ganglionnaires, la présence d'adénopathies inguinales peut signer une extension au 1/3 inférieur du vagin ou une infection qu'il convient de traiter par antibiothérapie avant de conclure à une atteinte ganglionnaire métastatique.

L'examen clinique doit être répété sous anesthésie générale s'il est difficile ou si la tumeur est volumineuse et faire l'objet d'un schéma daté et signé.

D- Examen général :

- Apprécie le retentissement général : état hémodynamique, coloration des conjonctives, état des phanères.
- Apprécie l'état nutritionnel (poids, taille, MC).
- Il est orienté par les sites métastatiques les plus fréquents et doit rechercher une extension à distance (anomalies de l'examen pleuropulmonaire, un épanchement abdominal, hépatomégalie, ganglion de Troisier, des points douloureux osseux)

E-Confirmation histologique :

1. S'il y a une anomalie macroscopique

- Biopsie de la lésion tumorale lors de l'examen au speculum.
- Le frottis cervico-utérin ne doit jamais être réalisé à visée diagnostique.

2. Si le col est macroscopiquement normal

- Réalisation d'une colposcopie (examen du col à la loupe binoculaire). Elle ne permet de visualiser que les lésions exo cervicales :
 - ♦ Sans préparation : visualisation du col et notamment de la zone de jonction, recherche d'ectropion, d'ulcération, de saignement, d'un bourgeonnement
 - ♦ Après application d'acétate qui provoque le blanchissement des zones tumorales ;
 - ♦ Après application de Lugol qui, au contraire, ne colore pas les zones tumorales ;
- Permet la réalisation de biopsies orientées (il ne peut y avoir de traitement sur les seuls résultats d'un frottis anormal).

3. Conisation chirurgicale

La conisation est systématique dans les formes infra cliniques ou endocervicales pour préciser la taille maximale, la profondeur de l'infiltration stromale et la présence d'embolies vasculaires tumoraux. Elle doit être précédée de l'IRM abdomino-pelvienne.

VI- BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE :

A. Bilan du cancer :

1. Bilan d'extension locorégionale :

a) Examen clinique sous AG en concertation chirurgien-radiothérapeute :

Examen au speculum, toucher vaginal, toucher rectal, toucher bidigital, examen des aires ganglionnaires inguinales

b) Biologie :

NFS : à la recherche d'un syndrome anémique en rapport avec une tumeur volumineuse qui saigne abondamment.

Bilan rénal : à la recherche d'une insuffisance rénale obstructive en rapport avec une compression urétérale et donc d'un envahissement paramétriale (ancien stade III urinaire).

c) IRM abdomino-pelvienne :

C'est la technique d'imagerie la plus fiable pour le bilan d'extension locorégionale. Elle est systématique quel que soit le stade.

Elle comprend au minimum : des séquences en pondération T2 sans saturation de la graisse, en pondération diffusion et en pondération T1 avec saturation de la graisse après injection de gadolinium.

Elle permet de visualiser la tumeur, d'apprécier sa taille et son extension locale (vers les paramètres, l'utérus, la vessie, le rectum), de rechercher des métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques et une dilatation urétérale.

Dans les stades infra-cliniques, elle doit être réalisée avant mais aussi après la conisation afin de vérifier que cette dernière n'a pas laissé en place une partie de la tumeur.

d) Cystoscopie, rectoscopie :

Elles sont réalisées, lors de l'examen clinique sous anesthésie générale, uniquement en cas de suspicion clinique ou radiologique d'extension vésicale et/ou rectale.

2. Bilan d'extension à distance :

a) Examen clinique :

Orienté vers les sites métastatiques

b) Biologie :

Bilan hépatique : cytolysé hépatique en rapport avec des métastases hépatiques.

Bilan phosphocalcique : hypercalcémie et augmentation des phosphatases alcalines en rapport avec des métastases osseuses.

Pas de marqueurs tumoraux spécifiques.

c) Imagerie :

TDM thoraco-abdominale : à partir des stades localement avancés (> IB2), à la recherche de métastases pulmonaires ou abdominales TEP-TDM

au 18 FDG dans les formes localement avancées (stade > IB2) : permet la recherche de métastases, en particulier ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques (supérieur à la TDM et l'IRM, avec sensibilité = 60 à 90% et spécificité proche de 100%)

d) Curage ganglionnaire pré-thérapeutique par laparoscopie

Se justifie par le fait que L'IRM et le TEP-TDM ont un risque significativement élevé de faux négatifs pour la détection d'une extension ganglionnaire. Or celle-ci a une importance pronostique mais intervient également pour les choix thérapeutiques. Un curage ganglionnaire est donc préconisé dans tous les cas sauf si l'imagerie a déjà mis en évidence des métastases ganglionnaires ou autres.

Dans les formes localisées, candidates à la chirurgie : réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien avec examen extemporané. S'il est positif, il sera complété dans le même temps opératoire par un curage lombo-aortique et la chirurgie curatrice sera contre-indiquée.

La technique de détection des ganglions sentinelles par double repérage colorimétrique et isotopique est une technique prometteuse en cours de validation.

Dans les formes localement avancées qui seront traitées par radio-chimiothérapie pelvienne : réalisation d'un curage lombo-aortique coelioscopie (sans curage pelvien).

B. Bilan de la patiente :

1. Évaluation clinique :

Âge, état général, comorbidités, évaluation oncogériatrique si patiente âgée, recherche et correction d'un syndrome anémique, recherche et traitement de foyers infectieux pelviens.

Examen neurologique si chimiothérapie concomitante par Cisplatine

2. Évaluation paraclinique :

a. Biologie : NFS, Ionogramme, urée-créatinine, bilan hépatique

b. Audiogramme : si chimiothérapie par Cisplatine

c. Marqueurs tumoraux : peu utilisés en pratique



3. Consultation pré anesthésique

Stade I : Tumeur limitée au col	
IA	Carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement
IA1	Envahissement du chorion ≤ 3 mm sur une largeur ≤ 7 mm
IA2	Envahissement du chorion > 3 mm et ≤ 5 mm sur une largeur ≤ 7 mm
IB	Carcinome visible cliniquement limité au col
IB1	Diamètre maximum de la lésion < 2 cm
IB2	Diamètre maximum de la lésion ≥ 2 à $3,9$ cm
IB3	Diamètre maximum ≥ 4 cm
Stade II : Carcinome étendu aux paramètres ou au vagin mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin	
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres
IIA1	Diamètre maximal ≤ 4 cm
IIA2	Diamètre maximal > 4 cm
IIB	Atteinte d'au moins un des paramètres avec ou sans extension vaginale
Stade III : Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet	
IIIA	Extension au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
IIIB	Extension aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
IIIC1	Présence de métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Présence de métastases ganglionnaires lombo-aortiques
Stade IV : Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne	
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou à la muqueuse rectale
IVB	Métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

Tableau 3: classification FIGO 2018 des cancers du col utérin

VII- CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

A- Classification FIGO (2018) :

Au terme du bilan pré thérapeutique, la tumeur est classée selon la classification. De la Fédération internationale de gynécologie- obstétrique (FIGO) qui repose sur les caractéristiques du cancer lui-même et sur la présence ou non d'un envahissement local, régional ou à distance. Cette classification dans sa dernière version de 2018 a finalement intégré le statut ganglionnaire qui était non pris en considération dans les versions précédentes.

B- Facteurs pronostiques :

1. Liés à la patiente :

- L'anémie : Un taux d'hémoglobine > 12 g/dl est corrélé à de meilleurs taux de contrôle local, à distance, et de survie à 5ans. Ainsi, une hypoxie tumorale (Pression partielle d'O₂ < 10 mmHg) constitue un facteur de récurrence tumorale locale, quel que soit le type de traitement réalisé (chirurgie ou radiothérapie).
- La co-infection HIV: facteur de mauvais pronostic associé à des taux significativement bas aussi bien de survie sans rechute locale que de survie globale
- L'âge et le niveau socio-économique : ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants

2. Liés à la tumeur :

- La taille de la tumeur : une taille tumorale supérieure ou égale à 4 cm est un facteur indépendant de mauvais pronostic
- Le degré d'invasion du chorion : facteur indépendant corrélé à un plus grand risque d'envahissement ganglionnaire et d'échec local
- L'aspect macroscopique : les formes infiltrantes sont radio-résistantes par rapport aux formes végétantes et donc de mauvais pronostic
- L'extension aux paramètres : facteur de mauvais pronostic ayant une influence majeure sur l'attitude thérapeutique, puisqu'il rend souvent la chirurgie impossible
- La présence d'embolies tumorales lymphovasculaires
- La présence de métastases ganglionnaires : Il s'agit pourtant d'un facteur pronostic essentiel qui modifie radicalement l'attitude thérapeutique.
- Le statut HPV : les tumeurs HPV positives sont de meilleur pronostic avec une risque de mortalité réduit de 43% par rapport aux tumeurs HPV négatives selon les données d'une étude de 2800 patientes publiées en 2022 dans le JCO.

3. Liés au traitement :

- a. Qualité de la chirurgie : une chirurgie non planifiée, ne respectant pas les règles d'exérèse carcinologique, est un facteur de mauvais pronostic
- b. Qualité de la radiothérapie : un étalement de la radiothérapie supérieur à 55 jours est associé à une perte d'1% de chances de contrôle local par jour supplémentaire d'étalement

VIII- TRAITEMENT :

A. BUTS :

1. Assurer le contrôle locorégional
2. Éviter les récives
3. Limiter les toxicités thérapeutiques à court et à long terme
4. Préserver la fertilité dans les limites du possible

B. Impératifs :

1. La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sous forme d'un projet de soin personnalisé
2. Sur la base de l'avis rendu en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire réalisée avant tout traitement.
3. Pour les femmes jeunes prises en charge pour un stade précoce, un avis concernant la préservation de la fertilité est recommandé.

C. Modalités thérapeutiques :

1. La chirurgie :

a) Buts : triple intérêt

- Intérêt diagnostique : confirmation du diagnostic histologique
- Intérêt Thérapeutique : exérèse carcinologique in Sano de la tumeur et de ses extensions ganglionnaires
- Intérêt pronostique et de stadification : stadification chirurgicale et recueil des

informations pronostiques par l'étude de la pièce opératoire

b) Types d'intervention :

b-1-Chirurgie tumorale conservatrice de la fertilité:

- Conisation :
 - » Exérèse d'une partie du col utérin sous forme d'un cône
 - » Technique : consiste à passer à 5 mm au-delà de la lésion exo-cervicale et obtenir au moins 10 mm du canal endocervical

• Trachélectomie :

Exérèse totale du col utérin, l'utérus lui-même étant laissé en place.

- » Simple : n'intéressant que le col
- » Élargie : emportant aussi les la partie sup du vagin (1/3), la partie supérieure du paracolpos et les paramètres. La plupart du temps par voie vaginale (VRT) et rarement par voie abdominale (ART). Souvent précédée d'un curage ganglionnaire pelvien coelioscopique, si ce dernier est positif à l'examen extemporané, la procédure est arrêtée et le traitement rejoint celui des stades localement avancés.

b-2-Chirurgie tumorale radicale: les hystérectomies

- La voie d'abord de référence est la voie abdominale
- La coelioscopie peut être envisagée avec une information éclairée de la patiente sur les données de la littérature :
 - » Stades $\leq$ IB₁ : la balance bénéfice/risque penche pour la laparoscopie qui reste recommandée
 - » Stades $>$ IB₁ : la laparotomie est la voie recommandée.
 - » Post-curiothérapie préopératoire : en option pour les tumeurs <4 cm.
- Le type d'hystérectomie pourra être défini selon la classification de Piver (types I à V) ou de

Querleu (A à D). Il convient d'utiliser préférentiellement cette dernière. La classification et le type de chirurgie utilisés doivent être précisés sur le compte-rendu opératoire.

Tableau 4 : Classification des Hystérectomies selon QUERLEU

Type selon QUERLEU	Description
Type A	Résection minimale du Paracervix
Type B	Section du Paracervix au niveau de l'uretère
Type C	Section du Paracervix à la jonction avec l'axe vasculaire iliaque interne
Type D	Résection latérale étendue

- Hystérectomies par voie abdominale : classification de Piver :

- » Type I : Hystérectomie extra-fasciale : permet simplement l'exérèse complète de tout l'utérus, uretère non disséqué, ligaments sectionnés au plus près de l'utérus.
- » Type II : Vieux Wertheim (selon Novak) = Wertheim classique : 1^{er} type des exérèses réellement élargies, section du paramètre à l'aplomb de l'uretère avec colpectomie du 1/3 supérieur du vagin
- » Type III : Vrai Wertheim-Meigs = exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne, avec colpectomie de la 1/2 supérieur du vagin
- » Type IV : technique de Magara = dissection complète de l'uretère jusqu'à sa pénétration vésicale, avec colpectomie des 3/4 supérieurs du vagin.
- » Type V : exentération pelvienne = antérieure (vésicale) ou postérieure (recto-sigmoïdienne) ou totale.

En pratique, on admet que : le type I n'est pas une hystérectomie élargie, les types IV et V se rapprochent plus des exentérations, les principales hystérectomies élargies sont les types II et III.

- Hystérectomie par voie basse avec curage ganglionnaire coelioscopique :

» Intervention de Schauta-Stoeckel = type II Piver

» Intervention de Schauta-Amreich = type III Piver

b-3-Chirurgie ganglionnaire : le curage ganglionnaire

Lymphadénectomie : par laparotomie, coelioscopie :

- Au niveau pelvien : doit prélever 8+/-2 ganglions de chaque côté, intéresse les collecteurs situés entre la veine iliaque externe, le nerf obturateur, l'artère ombilicale et la bifurcation artérielle, elle doit enlever les nœuds lymphatiques inter-iliaques.
- Au niveau lombo-aortique : plus difficile, avec exérèse en moyenne 11+/-4 ganglions. Intéresse les groupes pré et latéro-caves, pré et latéro-aortiques et inter-aortico-caves.

Quatre niveaux de lymphadenectomie peuvent être distingués :

- Niveau 1 : curage iliaques externe et interne
- Niveau 2 : étendu aux iliaques communes
- Niveau 3 : étendu à l'aire para-aortique infra-mésentérique
- Niveau 4 : étendu à l'aire para-aortique sous-rénale.

b-4-Gestes associés :

Reconstruction pelvienne : en cas d'exentération pelvienne :

- Au niveau rectal : rétablissement de la continuité digestive : anastomose colorectale basse ou colo-anale
- Dérivation urinaire : continente ou non

Reconstruction vaginale :

- Par des entéroplasties (le plus souvent sigmoïdiennes)
- Lambeaux musculaires

Transposition ovarienne : ou oophoropexie ; proposée chez les patientes opérées désireuses de conserver la fertilité et pour les quelles une

radiothérapie adjuvante sera indiquée. Défendue vu le faible risque de métastase ovarienne pour les stades précoces (1% pour les CE et 5% pour les ADK).

A proposer préférentiellement chez une femme jeune < 40 ans, Tumeur < 2cm, carcinome épidermoïde bien différencié, sans emboles lympho-vasculaires.

Exclusion pelvienne qui consiste à réduire le volume de l'intestin grêle irradié pour réduire la fréquence des complications radiques :

- Soit comblement pelvien qui refoule les anses (prothèse mammaire intra pelvienne)
- Soit suspension des anses au-dessus du champ d'irradiation

b-5-Chirurgie de confort:

Dérivations urinaires si insuffisance rénale obstructive (néphrostomie , montée de sonde JJ). Colostomie si fistule recto-vaginale.

c) Étude de la pièce opératoire :

Élément essentiel pour établir la stratégie adjuvante, et devrait ainsi faire l'objet d'une représentation systématique en réunion de concertation pluridisciplinaire, à laquelle prendra part obligatoirement un oncologue radiothérapeute expert en cancérologie gynécologique, en plus de l'anatomopathologiste et du chirurgien cancérologue qui rendra compte de certains éléments de décision constatés en per opératoire.

Le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire précisera :

- La taille tumorale macroscopique
- Le type histologique et la différenciation
- Le caractère invasif, et la profondeur de l'invasion stromale
- L'atteinte ou non des paramètres
- La présence ou non d'emboles lympho-vasculaires (ELV)
- Les éventuels engainements péri-nerveux

- L'état des marges chirurgicales (Ro : limites saines, R1 : atteinte microscopique, R2 : atteinte macroscopique)

- Le nombre de ganglions prélevés
- Le nombre de ganglions envahis (pN+)

Ces éléments réunis permettront d'estimer le niveau de risque de rechute locale et la nécessité de recourir à un traitement adjuvant basé sur la radiothérapie plus moins une chimiothérapie concomitante (RCC) :

- Risque intermédiaire :
 - » ELV+ invasion stromale du 1/3 profond+ quelle que soit la taille
 - » ELV+ invasion stromale du 1/3 moyen + taille tumorale > 2 cm
 - » ELV+ invasion stromale du 1/3 superficiel + taille tumorale > 5cm
- Haut risque :
 - » Marges positives et/ou
 - » Paramètres + et/ou
 - » Atteinte ganglionnaire pN+
- Faible risque : aucun des éléments précédents

d) Complications :

d-1- Générales : communes à toute chirurgie pelvienne

- Thromboemboliques
- Hémorragiques
- Sceptiques
- Mortalité opératoire (<1%)

d-2- Spécifiques: faites essentiellement des sections des éléments vasculo-nerveux et lymphatiques du pelvis et toutes les dysfonctions qui s'en suivent

- Per opératoires : lésions de l'uretère, vessie, vaisseaux latéro-pelviens, nerf obturateur (1%)
- Fistules (1-2%)
- Lymphocèle (5%)



- Lésion neurologique (1%)
- Dysfonctionnement vésical (3%)
- Complications sexuelles : dyspareunies, synéchies.

2. La radiothérapie externe :

a) Buts et modalités :

- Préopératoire : réduire le volume tumoral et faciliter la chirurgie
- Exclusive : éradiquer la tumeur et ses extensions visibles ou présumées
- Postopératoire : détruire les résidus microscopiques post chirurgicaux

b) Préparation :

- Psychologique : expliquer à la patiente par des mots clairs et intelligibles l'intérêt de la radiothérapie, le bénéfice attendu, les effets secondaires et surtout la nécessité de ne pas interrompre la radiothérapie
- Physique :
 - » Traitement de tout foyer infectieux pelvien
 - » Transfusion en cas d'anémie
 - » Montée de sonde JJ si insuffisance rénale
 - » Régime sans résidus
 - » Charbon oral avant scanner dosimétrique si colopathie fonctionnelle
 - » Nécessité de boire de l'eau en quantité suffisante
 - » Ralentisseurs de transit et antiseptiques urinaires à la demande

c) Technique : conformationnelle tridimensionnelle RC-3D

c-1-Positionnement-Contention-Acquisition des données anatomiques:

- Décubitus dorsal, mains sur la poitrine
- Contention par des cales sous les genoux et les pieds
- Vessie pleine, rectum vide

- Injection de produit de contraste sous réserve d'une fonction rénale correcte (meilleure visualisation de la tumeur et des aires ganglionnaires)
- Alignement par les lasers muraux et matérialisation de l'isocentre par des billes de positionnement
- Sur la console de simulation :
- Champ d'acquisition : de L2-L3 ou D10-D11 si atteinte Lombo-aortique jusqu'aux petits trochanters
- Espacement des coupes : de 3-5 mm
- Transfert des données DICOM sur la console de contourage

c-2-Contourage des volumes d'intérêt :

Volumes cibles :

» Col en place :

Volume tumoral macroscopique (GTV) :

- GTV T : Tumeur cervicale primitive et extensions visibles macroscopiques et radiologiques (TDM/IRM)
- GTV N : adénopathie de taille ≥ 1 cm sur imagerie (TDM/IRM), et/ou fixante au PET.

Volume cible anatomo-clinique tumoral (CTV) :

- CTV T = GTV + utérus + annexes + paramètres

+ marges de sécurité au niveau du vagin :

- » 1/3 sup si pas d'atteinte vaginale
- » mi- vagin si atteinte du 1/3 sup
- » tout le vagin si l'atteinte dépasse le 1/3 sup

- CTV N = GTV N + groupes ganglionnaires (iliaques externes, iliaques internes, obturateurs, pré-sacrés, +/- iliaques primitifs si adénopathie iliaque externe ou interne, +/- l'aire lombo-aortique si adénopathie lombo-aortique)

Volume cible prévisionnel :

- PTV T = CTV T + 10-15 mm
- PTV N = CTV N + 7-10 mm

» Col opéré :

Volume cible anatomo-clinique tumoral(CTVT) :

CTV T : tranche de section vaginale+ expansion 2cm + 3-5cm au-dessous (en totalité si atteinte $\geq 1/2$ vagin) + tissus mous para vaginaux et entre vessie et rectum (expansion 2cm) + paramètres

CTV N : même définition que dans le cas de l'irradiation d'un col utérin en place

Volume cible prévisionnel :

- CTV T+ 10-15 mm

- CTV N+ 7mm

Organes à risque :

- Vessie : $V_{45} \text{ Gy} \leq 50\%$
- Rectum : $V_{40} \text{ Gy} \leq 50\%$
- Grêle : dose max à 50 Gy sur quelques cm³
- Têtes fémorales : $V_{50} \text{ Gy} \leq 10\%$
- Ovaires (femme jeune désirant grossesse)
- Moelle épinière et reins : en cas d'irradiation lombo-aortique

c-3-Dose-Fractionnement-Étalement :

- Dose prophylactique : 45-50,4Gy sur le pelvis en post-opératoire ou en cas d'association radiothérapie externe et curiethérapie pour les tumeurs en place
- Dose tumoricide : 70 Gy
- Une surimpression ou boost par radiothérapie externe pour atteindre 55-60Gy(en cas d'envahissement distal des paramètres) ou jusqu'à 60-65Gy (en cas d'adénopathie pelvienne macroscopique) doit être délivrée en tenant compte de la dose reçue par curiethérapie, et sans dépasser 8 semaines à l'étalement total du traitement.

c-4-Étude balistique et dosimétrique :

- Faisceaux : un antérieur, un postérieur, deux latéraux droit et gauche (en boîte)
- La forme des faisceaux est adaptée à celle du PTV en utilisant la fonction Beam Eye View du TPS

- Marge automatique de 7-8 mm autour du PTV pour tenir compte de la pénombre des photons de 10 à 25 MV

- Prescription de la dose à l'isocentre et normalisation à la 100%

c-5-Validation du plan de traitement :

- Vérification coupe par coupe et dans les trois plans du volume prévisionnel, la bonne couverture du PTV par l'isodose 95% de la dose prescrite.
- Vérification sur l'histogramme dose-volume (HDV) que le PTV reçoit entre 95 et 107% de la dose prescrite et que les contraintes dose-volume pour les OAR sont respectées

c-6-Contrôle de qualité :

- Vérification du bon positionnement de la patiente et de l'isocentre au moyen de l'imagerie embarquée sur la machine de traitement (IP/KV/CBCT), à J1J2J3 puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du plan de traitement
- Correction en fonction de la marge d'incertitude tolérée (<5 mm)
- Renouvellement des marques de repérage si menace de disparition
- Prise en compte de la dose résultante des imageries de contrôle
- Suivi approprié de la patiente durant le traitement (au moins hebdomadaire et à la demande)

d) La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT):

L'IMRT est une méthode d'irradiation avancée permettant d'obtenir des distributions de dose concaves épousant au plus près la forme du volume cible, et ainsi de mieux épargner le tractus digestif et la vessie et de diminuer de manière significative le volume de moelle osseuse hématopoïétique recevant plus de 30 Gy.

Son bénéfice clinique, en termes de diminution du taux et de la sévérité des effets secondaires digestifs et urinaires, est suggéré surtout en cas d'irradiation postopératoire. Cependant l'IMRT ne peut pas être



considérée comme un standard dans la prise en charge en routine clinique des cancers du col utérin.

L'IMRT doit être évitée pour les irradiations des tumeurs en place (sauf pour les irradiations lombo-aortiques), et ne doit en aucun cas remplacer la curiethérapie en tant que technique de complément d'irradiation.

e) Complications :

e-1-Aigues : prévisibles, réversibles, survenant au cours de l'irradiation et jusqu'à trois mois après la fin de traitement. Ils sont l'apanage des tissus sains à renouvellement rapide.

- Subjectifs :
 - » Mal de rayons : céphalée, nausée, vomissements, asthénie
- Objectifs :
 - » Générales : anémie, leucopénie, thrombopénie (secondaires à l'irradiation du bassin : 25% du capital médullaire)
 - » Radiodermite aiguë, rarement de grade 3-4 depuis l'utilisation des photons de haute énergie des accélérateurs linéaires
 - » Radiomucite : vulvo-vaginite parfois accompagnée d'infections fongiques
 - » Iléite : douleurs abdominales, diarrhée
 - » Rectite-Anite : proctalgies, symptomatologie hémorroïdaire ou fissuraire
 - » Cystite : signes d'irritation vésicale (dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles)

e-2-Tardives : imprévisibles et irréversibles, survenant au-delà de 3 mois voire 6 mois après la fin de l'irradiation. Apanage des tissus sains à renouvellement lent, avec comme mécanismes principaux une atteinte vasculaire et une fibrose radio-induite.

- Radiodermite chronique : dystrophie, atrophie, télangiectasies, dépigmentation
- Vulvo-vaginite : sécheresse, synéchie, dyspareunie

- Iléite chronique (grêle radique) : douleurs abdominales, syndrome de malabsorption, occlusion, fistule.
- Rectite chronique : syndrome rectal, rectorragies
- Cystite chronique : hématurie macroscopique, petite vessie hyperactive (pollakiurie, fuites urinaires)

3. La curiethérapie :

Place importante dans la prise en charge des cancers du col utérin, car elle permet d'atteindre des niveaux de dose impossible à atteindre par la radiothérapie externe. En effet plusieurs études ont démontré de façon formelle que les patientes qui n'ont pas bénéficié de complément d'irradiation par curiethérapie ont une survie nettement inférieure par rapport aux autres patientes qui ont en bénéficié. De surcroît, même les techniques d'irradiation externes telles que l'IMRT et la stéréotaxie corporelle (SBRT) n'arrivent pas à concurrencer la curiethérapie en tant que technique de complément focalisé de la dose.

Le plus souvent il s'agit d'une curiethérapie endocavitaire, c'est-à-dire que les sources radioactives scellées sont placées au contact de la tumeur dans une cavité naturelle.

Du point de vue du débit de la dose, la technique la plus utilisée actuellement est la technique HDR (haut débit de dose), étant donné ses nombreux avantages par rapport à la curiethérapie LDR (bas débit de dose), d'ailleurs les sources LDR ne sont presque plus commercialisées.

a) Buts et modalités :

- Préopératoire : réduire le volume tumoral, faciliter la chirurgie, éviter une radiothérapie externe postopératoire.
- Exclusive : stériliser une tumeur macroscopique de petit volume sans extensions ganglionnaires visibles ou probables
- Complément focalisé d'irradiation externe (Boost) : surdosage du volume tumoral
- Postopératoire : détruire les résidus microscopiques post chirurgicaux au niveau vaginal

b) Impératifs :

- Volume cible tumoral de petite taille
- Volume cible accessible
- Expertise technique
- Infrastructure et matériel adaptés

c) Sources radioactives et débit de dose :

- Bas débit de dose (LDR) : débit < 2Gy/h, grains de Césium 137 ou fils d'Iridium 192, nécessitant une hospitalisation de quelques jours.
- Haut débit de dose (HDR) : débit > 12Gy/h, source miniaturisée de haute activité d'Iridium 192 ou de Cobalt 60, permettant un traitement en quelques minutes et donc en ambulatoire, réparti sur plusieurs fractions. La source est chargée de manière totalement automatique et télécommandée par un projecteur de source, ce qui confère un avantage de radioprotection optimale.
- Moyen débit de dose (MDR) : 2-12 Gy/h
- Débit de dose pulsé (PDR) : source miniaturisée délivrant des pulses horaires de 0,5-0,7 Gy. Le traitement se fait en une application unique, étalé sur un temps de traitement équivalent à celui de la curiethérapie LDR. Cette technique purement française allie à la fois l'avantage radiobiologique de la curiethérapie LDR, aux avantages d'automatisation et de radioprotection de la curiethérapie HDR.

d) Curithérapie HDR versus LDR :

- ▶ Avantages de la curiethérapie HDR :
- Temps de traitement court (5-10 min pour 7-8Gy)
- Évite les complications de l'alitement prolongé
- Permet de traiter plusieurs malades en peu de temps
- Radioprotection optimale pour la patiente et le personnel hospitalier.
- Stabilité anatomique au cours du traitement et stabilité de l'applicateur (limite le risque de déplacement accidentel du matériel)

- Possibilité d'optimisation : permettant de réduire la dose aux organes à risque tout en donnant une dose maximale sur la tumeur
- Traitement en ambulatoire et réduction de la durée d'hospitalisation : élimination des complications de décubitus et la nécessité d'anti coagulation préventive

▶ Inconvénients :

- Traitements en plusieurs fois
- Reproductibilité incertaine
- Coût élevé
- Changement de source chaque 3 mois pour l'iridium 192

e) Préparation :

- Traitement de tout foyer infectieux pelvien
- Vérification de l'hémostase
- Consultation pré anesthésique
- Anti coagulation préventive si curiethérapie LDR ou PDR
- Ralentisseurs de transit

f) Procédure :**e-1-La curiethérapie (LDR) : col en place**

- L'application se fait au bloc sous anesthésie générale ou rachianesthésie
- Position Gynécologique
- Asepsie rigoureuse
- Examen gynécologique : évaluation du résidu post-radiothérapie externe, état du cul-de-sac et des parois vaginales
- Pose d'une sonde urinaire à ballonnet gonflée par un produit radio opaque.
- Choix de l'applicateur : applicateurs standards (Fletcher, Delouche), ou personnalisés (système de moulage)
- Dilatation de l'orifice cervical si nécessaire
- Hystérométrie, puis pose d'une sonde utérine.



- Placer en suite les sondes vaginales sur la sonde utérine pour les loger dans les cul-de-sac vaginaux.
- Solidarisation de l'ensemble.
- Sonde avec des repères plombés dans le rectum.
- Contrôle radiologique de l'implantation par 2 clichés orthogonaux de radiographie standard
- Numérisation des points de référence selon l'ICRU 38
- Vessie(DMV) et rectum (DMR,Q1,Q2,Q3)
- Aires ganglionnaires (trapèze lymphatique de FLETCHER)
- Paroi pelvienne (points de CHASSAGNE)
- Dosimétrie informatisée
- Prescription sur l'isodose de référence (60 Gy si curiethérapie exclusive ou première avant chirurgie radicale, 85-90 Gy si curiethérapie de boost après radiothérapie externe) qui couvre de manière optimale le volume cible (recommandations ICRU 38)
- Vérification du respect des contraintes de dose au niveau de la vessie et du rectum
- Chargement différé : manuel

e-2-La curiethérapie (HDR)

- Généralement sous sédation
- Mise en place de marqueurs pour l'identification radiologique de la position du col utérin
- Choix d'un applicateur HDR (le mieux adapté à l'anatomie utéro-vaginale et au volume à traiter, fait d'un matériel compatible avec l'acquisition scanographique des données anatomiques):Fletcher, Utrecht, Ring, Ring type Vienna, Cylindre vaginal, Moule personnalisé.
- Rétracteur rectal : permet de déplacer temporairement le rectum de la zone de haute dose.
- Mise en place d'une sonde rectale pour empêcher l'accumulation des gaz.

- Contrôle radiologique par scanner de simulation(CuriethérapieHDR3D).
- Fusion avec une IRM en position de traitement permettant une meilleure définition des volumes cibles.
- Volumes cibles /HDR : Recommandations de GYNGEC ESTRO :
 - CTVHR (Haut risque): Tumeur résiduelle macroscopique (GTV B), doit recevoir une dose totale de 85 – 90 Gy en équivalence de dose de 2Gy (EQD2)
 - CTV IR (risque intermédiaire) : tumeur résiduelle microscopique en tenant compte de l'extension tumorale initiale (avant radiothérapie externe =GTVD),doit recevoir une dose d'au moins 60Gy
- Organes à risque et contraintes :
 - Vessie : D2cc <90-95 Gy
 - Rectum : D2cc <70-75 Gy
 - Sigmoides : mêmes contraintes que le rectum
- Doses prescrites :
 - Post- radio chimiothérapie 45 Gy : 4x7 Gy, 5x6 Gy, 5x5, 5 Gy
 - Per-opératoire : 6x7 Gy
 - Postopératoire : 2x5,5 Gy après radiothérapie externe 45 Gy
- Dosimétrie :
 - Dosimétrie informatisée par la distribution de dose à partir du repérage de la position des sources dans l'espace
 - Des doses élevées sont délivrées au volume cible puis les doses diminuent rapidement en s'éloignant des sources
 - La prescription et la planification du traitement reposent sur la dose à des points de référence, essentiellement points A et B (système de Manchester)
- Système de Manchester :
 - La dose est prescrite au "point A" (croisement des vaisseaux utérins avec l'urètre): 2 cm au-

dessus de l'orifice cervical et 2 cm en dehors du canal cervical

- La durée du traitement est basée sur la dose au niveau du point A
- Point B : 3cm en dehors du point A
- La société américaine de curiethérapie (ABS) a défini un point A en fonction de l'applicateur utilisé, appelé point H
- ▶ Validation :
 - Vérification que volumes cibles (HR, IR) reçoivent les doses prescrites après calcul de l'EOD2 en cumulant la dose déjà reçue en radiothérapie externe.
 - Vérification du respect des contraintes au niveau des OAR
- ▶ chargement différé :
 - Automatique par un projecteur de sources

g) Complications :

- Immédiates :
 - » Déchirures vaginales
 - » Déplacement accidentel du matériel
 - » Aigue :
 - » Cystites
 - » Rectites
 - » Mucite du col et du vagin
 - » Endométrite infectieuse
 - » Complications thromboemboliques : apanage de la curiethérapie LDR
- Tardives : rares, et dépendent des traitements reçus (sub-occlusion, incontinence urinaire, fistules, cystite, rectite radique)

4. Chimiothérapie et thérapies ciblées :

a) Buts et modalités :

- Concomitante : radio-sensibilisation dans le but d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie
- Néo adjuvante : réduire le volume tumoral et faciliter la chirurgie, traitement précoce des micro-métastases

- Adjuvante : stériliser les éventuelles micro-métastases
- Palliative : prolonger la survie, et améliorer la qualité de vie

b) Rationnel scientifique :

b-1- Rationnel de la chimiothérapie concomitante :

La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) est le standard indétrônable des cancers du col utérin localement avancés. En plus du bénéfice constant démontré dans plusieurs essais randomisés des années 80 et 90 ayant mené à une alerte du NCI en 1999, la RCC s'appuie avec certitude sur trois méta-analyses dont la plus importante est celle de Green et al, ayant compilé les données de 19 essais randomisés avec un effectif global de 4580 patientes, comparant RCC versus radiothérapie exclusive, dont 12 essais avec Cisplatine. Cette méta-analyse avait démontré un bénéfice significatif en survie sans récurrence (bénéfice absolu de 16%) et en survie globale (bénéfice absolu de 12%), en faveur de la RCC à base de Cisplatine. Le bénéfice de l'association chimio-radiothérapie est observé dans les différents stades de la maladie localement avancée mais son amplitude diminue avec le stade.

b-2- Rationnel de la chimiothérapie néoadjuvante NAC :

N'est pas un standard thérapeutique dans le traitement du cancer du col utérin par manque de données factuelles robustes appuyant cette approche. En effet, une 1ère Méta analyse (Tierney&al1999) ayant inclus 21 essais randomisés identifiés (dont 15 ont été analysés), n'avait pas montré de bénéfice de la NAC. Une 2ème Méta analyse (Cochrane, 2004) sur données individuelles (18 essais, 2074 malades: CT+RT vs RT, 5 essais, 872 malades: CT+ Chirurgie vs RT), n'avait pas non plus pu démontrer un avantage significatif de la NAC.

Dans un essai randomisé Phase III publié en 2018 dans le JCO, ayant inclus 633 randomisées entre NAC à base de 3 cycles de Paclitaxel-Carboplatine suivie d'hystérectomie radicale versus le bras standard à base de RCC, le bras NAC s'est montré inférieur en survie sans maladie DFS (69.3 versus 76.7% ; HR :



1.38), toutefois la survie globale OS était similaire dans les deux bras (75.4 versus 74.7 % ; HR 1.025).

Ces données ont été confirmées par les résultats préliminaires d'un essai phase III de l'EORTC ayant inclus 620 patientes, et qui a montré aussi une baisse de la DFS dans le bras NAC par rapport à la RCC (57 versus 66 % ; différence de 9 percent), malgré une survie globale comparable (72 versus 76 % ; HR 0.87).

b-3- Rationnel de la chimiothérapie adjuvante CTA :

A l'instar de la NAC, la chimiothérapie adjuvante n'a pas pu démontrer un bénéfice significatif permettant de la considérer comme une option thérapeutique valable. En effet, dans un essai randomisé phase III présenté à l'ASCO 2021, après RCC les patientes étaient soit surveillées, soit traitées par 4 cycles de carboplatine + paclitaxel. Les résultats de l'essai sont négatifs avec une SG à 5 ans identique dans les 2 groupes : 71 % (RCC) contre 72 % (RCC suivie de CTA) ; HR = 0,90 (IC95 : 0,70-1,17 ; p = 0,8). Aucune différence en termes de SSP n'a également été notée : 61 % (RCC) contre 63 % (RCC suivie de CTA) ; HR=0,86. La qualité de vie et la toxicité étaient inférieures dans le groupe traité par CTA, avec notamment plus de neuropathies, de toxicités hématologiques et d'alopécies. En définitive, cet essai confirme l'absence de bénéfice de la CTA. Dans cette situation, l'avenir est probablement à l'immunothérapie adjuvante : plusieurs essais de phase III sont en cours et devraient répondre à la question.

b-4- Rationnel de la chimiothérapie Palliative :

Dans les cancers du col utérin métastatiques ou récidivants non résécables, le standard thérapeutique pendant longtemps était le Cisplatine 50 mg/m² toutes les trois semaines en monothérapie. La première étude ayant démontré un bénéfice de polychimiothérapie par rapport à la monochimiothérapie avait comparé l'association topotecan-cisplatine au cisplatine seul, et puis une autre étude avait comparé 4 doublets à base de cisplatine (avec paclitaxel, topotecan, gemcitabine, vinorelbine) et il n'y avait aucune différence de survie globale entre les quatre bras

avec des profils de toxicité différents. Ainsi un doublet à base de cisplatine était devenu le nouveau standard thérapeutique. Toutefois, en situation de prétraitement par cisplatine en association avec la radiothérapie et/ou de fonction rénale altérée et/ou à l'état général limite, le bénéfice du cisplatine devient presque négligeable par rapport au carboplatine. En effet, dans un essai randomisé phase III de non infériorité, le bras expérimental par paclitaxel-carboplatine n'a pas démerité face au bras standard par paclitaxel-cisplatine puisqu'il n'y avait aucune différence en survie globale dans toute la population de l'étude. Toutefois, l'analyse du sous-groupe des patientes naïves de cisplatine, le bras standard à base de cisplatine s'est révélé supérieur au bras expérimental à base de carboplatine.

Une autre étude phase III récente, avait permis une nouvelle avancée dans le traitement du cancer du col utérin métastatique, puisqu'elle avait montré la supériorité de l'association polychimiothérapie (paclitaxel-cisplatine, paclitaxel-topotecan) au bevacizumab par rapport à la polychimiothérapie seule en termes de survie globale, néanmoins les toxicités étaient particulièrement plus marquées dans le bras bevacizumab, ce qui incite à bien sélectionner les patientes pour cette association.

c) Drogues et protocoles

c-1- En concomitant à la Radiothérapie externe :

- Cisplatine (CDDP) : 40mg/m²/semaine, 70 mg dose totale maximale, 5-6 cures (schéma recommandé)
- Carboplatine : uniquement si contre-indication à CDDP

c-2- En situation métastatique ou rechute inopérable :

- Patientes naïves de cisplatine : Paclitaxel 175 mg/m² + CDDP 50 mg/m² +/- Bevacizumab/ 3 semaines
- Patientes ayant déjà reçu du cisplatine et /ou à fonction rénale altérée et /ou état général limite: Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC₅ +/-Bevacizumab / 3 semaines 6 cures ou jusqu'à progression

Alternatives :

- Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab
- Topotecan + CDDP
- Gemcitabine + CDDP
- Vinorelbine + CDDP

d) Toxicité :

d-1-Générale :

- Hématologique : anémie, leucopénie, thrombopénie
- Digestive : nausées, vomissements
- Cutanéomuqueuse : mucites, alopecie

d-2-Spécifique :

- CDDP : néphrotoxicité, ototoxicité, neuropathies périphériques
- Paclitaxel : Réaction Allergique,

Syndrome de rétention hydrique (œdèmes membres et séreuses, épanchements pleuraux et péricardiques) Neuropathies périphériques, troubles du rythme cardiaque, Onycholyse (Ongles), alopecie

- Carboplatine : thrombopénie
- Topotecan : toxicité hématologique
- Gemcitabine : toxicité hématologique, syndrome pseudo grippal, radio sensibilisation, mucites
- Vinorelbine : Neuropathies périphériques (orteils, doigts), constipation (occlusions) veinotoxique (scléroses, nécroses) arthralgies, myalgies.

d-3-Toxicité du bevacizumab :

- Hypertension artérielle
- Protéinurie
- Complications thromboemboliques
- Fistules et troubles trophiques si chirurgie récente ou tumeur localement avancée en pré-fistulisation
- Problèmes de cicatrisation

5. Immunothérapie :

a) Buts et modalités :

- Palliative : prolonger la survie, et améliorer la qualité de vie

b) Rationnel scientifique :

KEYNOTE 826 (pembrolizumab) : dans cet essai de phase III, 617 patientes recevaient un traitement par carboplatine + paclitaxel avec ou sans bevacizumab et étaient randomisées 1:1 entre pembrolizumab et placebo. Une stratification était effectuée sur la présence d'une maladie métastatique de novo (19% des patientes), l'expression PD-L1 selon le score CPS (< 1 versus $1-10$ versus ≥ 10 ; 11 % des patientes avaient un score < 1) et l'utilisation prévue du bevacizumab (63 % en ont reçu dans l'étude). L'étude est positive : l'ajout du pembrolizumab améliore :

- La médiane de survie sans progression (SSP) : 12,4 contre 8,2 mois ; HR = 0,65 (IC95 : 0,53-0,79) ; $p < 0,001$
- La médiane de survie globale (SG) : 24,4 contre 16,3 mois ; HR = 0,67 (IC95 : 0,54-0,84) ; $p < 0,001$.

Le bénéfice est confirmé dans tous les sous-groupes, sauf pour les patientes avec un cancer de novo métastatique et CPS < 1 . Le pembrolizumab devient un nouveau standard de traitement en 1ère ligne chez les patientes CPS > 1 en combinaison avec une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab.

EMPower-Cervical 1 (cemiplimab) : Dans cet essai de phase III, le cemiplimab (anti- PD-1) a été comparé à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes atteintes d'un cancer du col avancé ≥ 2 lignes. Une amélioration de la médiane de SG est démontrée : 12 contre 8,5 mois ; HR = 0,69 (IC95 : 0,56-0,84) ; $p = 0,00011$, alors que la SSP est comparable entre les 2 groupes (environ 2,9 mois). L'analyse PD-L1 n'a été réalisée que pour 42 % des patientes. Comme en 1ère ligne, un bénéfice statistiquement significatif de l'immunothérapie n'est retrouvé que pour les patientes PD-L1 ≥ 1 % (environ deux tiers des patientes). Cet essai positionne le cemiplimab comme nouveau standard chez les patientes atteintes d'un cancer du col ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement



c) Drogues et protocoles :

- Le pembrolizumab (Anti-PD1) : 200 mg toutes les trois semaines jusqu'à 35 cycles + une bi-chimiothérapie à base de sels de platine +/- bevacizumab
- Le cemiplimab (Anti-PD1) : 360 mg toutes les trois semaines jusqu'à progression

d) Toxicités :

De type immunomédiées, concernent 60% des patients, dont 15% de grade 3-4 avec les anti-PD1-PDL1, versus 30% avec les anti-CTLA4. Ubiquitaires pouvant toucher n'importe quel organe, et doivent être gérées en concertation avec les spécialistes d'organe. Le spectre des toxicités est similaire entre les anti-CTLA4 et les anti-PD1-PDL1 avec cependant des variations en termes de fréquence :

- Fatigue
- Rash cutané
- Pneumopathie inflammatoire
- Hypothyroïdie
- Arthralgies
- Colite inflammatoire, diarrhées
- Péricardite, myocardite
- Hépatite auto-immune
- Diabète
- Hypophysite
- Myasthénie et Syndrome de Guillain-Barré (<1%)

D. Indications :**1. Stades IA****a) Stade IA 1 sans emboles :**

- Conisation in Sano (avec des marges d' au moins 3mm) si désir de conserver la fertilité)
- Hystérectomie simple

b) Stade IA1 avec emboles et stade IA2 :

- Trachélectomie radicale et lymphadénectomie pelvienne laparoscopique (conserver la fertilité)

- Hystérectomie radicale modifiée + lymphadénectomie pelvienne

2. Stades : IB1, IB2**a) Chirurgie : traitement de choix +++**

- Hystérectomie élargie et lymphadénectomie pelvienne
- Trachélectomie radicale et lymphadénectomie laparoscopique : Les lésions de diamètre < 2 cm et désir de conservation de la fertilité
- Association radio-chirurgicale pour les lésions > 2 cm et < 4 cm : curiethérapie première et hystérectomie (Priver II ou III) + lymphadénectomie pelvienne
- Irradiation exclusive si patiente à haut risque opératoire ou refuse la chirurgie : radiothérapie externe et curiethérapie

3. Stades précoces opérés avec facteurs de risque à l'étude de la pièce opératoire :**a) Risque intermédiaire :**

- Radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie concomitante
- Plus ou moins curiethérapie vaginale de barrage

b) Haut risque :

- Radio-chimiothérapie concomitante
- Curithérapie vaginale de barrage

4. Stades localement avancés : IB3-IVA

- Radio-chimiothérapie concomitante plus curiethérapie utéro vaginale
- L'hystérectomie de clôture n'est pas un standard et ne doit être proposé qu'en cas de persistance d'un résidu macroscopique

5. Stades métastatiques ou récidivants :

- Traitement systémique
- Discuter traitement local en fonction des traitements déjà reçus

E. Résultats et Pronostic :

Stade	Taux de survie à 5ans
IA	90-100%
IB	70 à 85%
IIB	60 à 65%
IIIB	≤ 50%
IVA	0 à 20%

F. Surveillance :

1. Buts :

- Juger l'efficacité thérapeutique
- Guetter les récurrences
- Détecter et gérer les complications

2. Fréquence :

- 1x/3 à 4 mois : les 2 premières années
- 1x/6 mois : les 3 années qui suivent
- 1x/an : après 5ans

3. Moyens :

- Interrogatoire
- Examen clinique minutieux et régulier
- FCV : valeur très limitée après radio-curiethérapie. Réaliser une biopsie en cas de lésion suspecte. Le FCV garde sa place après trachélectomie (à 6mois puis annuellement).
- Imagerie notamment IRM pelvienne en fonction des signes d'appel
- Marqueurs tumoraux : peu utilisés en pratique courante

4. Résultats :

a) Récidive locale centro-pelvienne :

- Après radio-curiethérapie : chirurgie type exentération pelvienne (antérieure, postérieure, ou totale), ou traitement systémique si résection impossible. Les ré-irradiations stéréotaxiques sont discutées dans les cas des récurrences limitées non éligibles à la chirurgie.

- Après chirurgie : radiothérapie externe de préférence par modulation d'intensité (IMRT, VMAT) avec chimiothérapie concomitante.

b) Récidive métastatique :

- 1ère ligne : bi-chimiothérapie à base de sels de platine plus pembrolizumab (si PDL1 positif) plus ou moins Bevacizumab
- Après progression :
 - » Mono-chimiothérapie
 - » Cemiplimab si pas d'immunothérapie reçue en première ligne

Conclusion:

- Problème de santé publique dans les pays en voie de développement
- Diagnostic le plus souvent à des stades tardifs
- Dépistage permet la diminution de la mortalité et la détection des lésions précancéreuses
- Prise en charge multidisciplinaire
- Progrès thérapeutiques majeurs : techniques chirurgicales, techniques d'irradiation, avènement de l'immunothérapie
- Progrès dans la prévention par la vaccination

Références

- 1- LEI J, ARROYO-MÜHR LS, LAGHEDEN C, EKLUND C. et al. Human Papillomavirus Infection Determines Prognosis in Cervical Cancer. J Clin Oncol. 2022 Jan 25;JCO2101930.doi: 10.1200/JCO.21.01930
- 2- CANCEROLOGIE : Référentiel du collège national des enseignants de cancérologie (CNEC). MED-LINE.2021
- 3- OLAWAIYE AB, BAKER TP, WASHINGTON MK, MUTCH DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2021;71(4):287. Epub 2021 Mar 30.

- 4- Corrigendum to «Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri» [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. Int J Gynaecol Obstet. 2019;147(2):279.
- 5- BHATLA N, AOKI D, SHARMA DN, SANKARANARAYANAN R, et al. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:22.
- 6- FERLAY J, SHINHR., BRAY F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality World wide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at : <http://globocan.iarc.fr> 2010.
- 7- AHMEDIN J., FREDDIE B., MELISSA M. et al. Global cancer statistics CA Cancer J Clin, Mar 2011; 61:69-90.
- 8- PISANI P., BRAY F. et al. Estimates of the world-wide prevalence of cancer of 25 sites in the adult population. (2002).
- 9- MUÑOZ N., BOSCH FX., DE SANJOSE S. et al. International Agency for Research on Cancer Multi center Cervical Cancer Study Group : Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer . N Engl J Med 2003.
- 10- POINTREAU Y., RUFFIER L., DENISE F. et al. Cervix cancer Cancer / Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S147-S153.
- 11- NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER Fact Sheet Cervical Cancer
- 12- BOSCH FX., MANOS MM., MUNOZN. et al. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: a world wide perspective. J Natl Cancer Inst 1995.
- 13- KHAN MJ., CASTLE PE., LORINCZAT. et al. The Elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papilloma virus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (14) : 1072-9
- 14- ARBYN M., RAIFUAO., AUTIER P. et al. Burden of Cervical cancer in Europe : estimates for 2004. Ann Oncol 2007; 18 (10) : 1708-15..
- 15- IARC. IARC hand books of cancer prevention Vol. 10 cervix cancer screening. Lyon, 2005. <http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf> (consulté le 12/03/2008).
- 16- BASEMAN JG., KOUTSKY LA. The epidemiology of human papilloma virus infections. J Clin Virol 2005 Mar; 32 (Suppl 1): S16-S24.
- 17- OMS 2007. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
- 18- BENEDET JL., BENDER H., JONES H. 3rd et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70:209-62.
- 19- FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGICAL CANCER. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:10-4..
- 20- PECORELLI S. Corrigendum to — Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108 : 176
- 21- PEREZ CA., GRIGSBY PW., CASTRO - VITA H. et al. Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:3 - 11.
- 22- DISCHE S. Radiotherapy and anaemia: the clinical experience. Radiother Oncol 1991; 20(suppl. 1):35-40.
- 23- BUSH RS., JENKINS RD., ALLT WE. et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer 1978; 37 : 3026 - 306.
- 24- WINTER R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. J Obstet Gynaecol Res 1998; 24 : 433-6.
- 25- BARBERA L., THOMAS G. Management of early and locally advanced cervical cancer. Semin Oncol 2009; 36: 155 - 169.
- 26- LANDONI F., MANEO A. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I-II cervical cancer. Lancet 1997; 350 : 535-40.

- 27-PETERS WA., LIU PY. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606-13.
- 28- CASTELLS AGUÉX., BOSCH FX., MUNOZ N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89:191 — 9.56 57
- 29- SPANO J-F. Le cancer du col utérin : un nouvel espoir grâce à un vaccin thérapeutique. *Bull. cancer* 2005; 92,3.
- 30- BRINTON LA., REEVES WC. et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *American Journal of Epidemiology* 130 : 486 – 496 (1989).
- 31- MONSONE GOJ. Prévention du cancer du col utérin : en jeux et perspectives de la vaccination anti papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(3): 189-201.
- 32- SCHLECHT NF., PLATT RW. et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1336-43.
- 33- RIETHMULLER D., SCHAAL JP., MOUGIN C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papilloma virus humain. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30 (2) : 139 - 46.
- 34- HOGY., BIERMAN R., BEARDSLEY L. et al. Natural History of cervicovaginal papilloma virus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338 (7) : 423-8.
- 35- MITCHELL MF., HITTELMAN WN. et al. The natural history of cervical intra epithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. 1994
- 36- BARRON BA., RICHART RM. Statistical model of the natural history of cervical carcinoma: II. Estimates of the transition time from dysplasia to carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 1970.
- 37- CHRISTOPHERSON WM, GRAY LA, PARKER JE. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1976.
- 38- FERENCZY A., ANDWINKLER B. Cervical intra epithelial neoplasia and condyloma. In : R.J. Kurman (ed.), *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 1987.
- 39- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORK SHOP. The 1982 Bethesda System for Reporting Cervical Papinab Conference Diagnoses. *JAMA*, 1988.
- 40- PEREZ CA., CAMEL HM., ASKIN F. et al. Endometrial extension of carcinoma of the uterine cervix : a prognostic factor that may modify staging. *Cancer* 1981
- 41- INOUE T., OKUMURA M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma, stages IB, IIA and IIB: a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without post operative irradiation. *Cancer* 1984.
- 42- HENRIKSEN E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus : a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949
- 43- BENEDETTO PANICIP., MANESCHIF. et al. Early Cervical carcinoma. The natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000 (May; 88 (10).
- 44- BENEDETTO PANICIP., MANESCHIF. et al. Lymphatic Spread of cervical cancer : an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996; 62 (1) : 19-24.
- 45- GERBAULET A., COENV. Cancer du col utérin. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997. <http://www.caducee.net>
- 46- BERNARD P. *Cancers invasifs du col utérin*. <http://www.sante.ujf-grenoble.fr>
- 47- HOUVENAEGHEL G., BOUTARELLE M., et al. Chirurgie des cancers avancés et récidives du col : quand ? comment ? pour quelles raisons ? *E-Memoires. Acad. Natl. Chir.*, 2004, 3, (2), 30-34.
- 48- AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE 2007 : Cervical Screening in Australia



- 2004-2005. Cancer Series No38. Catno. CAN33. Canberra, Australia,
- 49- BELOTA., GROSCLAUDEP., BOSSARDN. etal. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. RevÉpidemiolSantéPublique2008(souspresse).
- 50- ROBYR R. Étude pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région rurale camerounaise. ThèseMéd.Genève 2002, 10292.
- 51- FRANCOEL., SCHLECHT NF. etal (2003) The epidemiology of cervical cancer. CancerJ9(5):348-359
- 52- BOSCHFX., LORINCZA., MUNOZN. etal. The causal relation between human papilloma virus and cervicalcancer. JClinPath 2002.
- 53- WRIGHTTC., ELLERBROCKTV., CHIASSONMA. etal. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, riskfactors, and validity of Papanicolaou smears. ObstetGynecol 1994.
- 54- WALBOOMERS JM. et al. Human papilloma virus is anecessary cause of invasive cervical cancer world wide. Journal of Pathology 189 : 12-19 (1999).
- 55- BOSCHFX., DESANJOSES. CHAPTERL. Human Papilloma virus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. Journal of the National Cancer Institut eMonographs 31:3-13 (2003).
- 56- HaieC, Pejovic MH, GerbauletA, etal. Isprophylacticpara-aorticirradiation worthwhile in thetreatment of advanced cervical carcinoma? Results of acontrolled clinical trial of the EORT Cradiotherapy group. Radiother Oncol 1988; 11 : 101-112.
- 57- Rotman M, Sedlis A, PiedmonteMR, etal. A phaselll randomized trial of post-operative pelvic irradiation instage IBcervical carcinoma with poorprognostic features : follow-up of agynecologi concology groupstudy. IntJRadiatOncolBiolPhys 2006; 65 : 169-176.
- 58- MoriceP, RouanetP, Rey A,etal. Results of the GYNECO02 Study, an FNCLCC PhaseIII trial comparinghysterectomy with nohysterectomy in patient switha (clinical and radiological) complete response after chemo radiation therapy for stage IB2orII cervical cancer. Oncologist 2012; 17 : 64-71
- 59- Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aorticir radiation for high-risk cervical cancer : anupdate of radiation therapy oncology grouptrial (RTOG) 90-01. JClinOncol 2004 ; 22 : 872-880.
- 60- WHO guide lines for treatment of cervical intra epithelialneoplasia 2-3 and adeno carcinoma in situ. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104174/1/9789241506779_eng.pdf

Cancers de l'endomètre

H. Haddad¹, N. Sellal², Z. Bourhaleb³, T. El Harroudi⁴

1- Centre international d'oncologie Boughaz de Tanger

2- Centre d'Oncologie – CHU Tanger

3- Centre Mohamed VI de Traitement des cancers – Casablanca

4- Centre d'Oncologie – CHU Mohamed VI- Oujda

Introduction

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés.

Ce cancer survient surtout après la ménopause. Son incidence augmente avec l'espérance de vie des femmes.

Les facteurs de risque sont bien connus. Ils sont essentiellement liés à l'hyperoestrogénie relative.

La chirurgie de première intention est de règle pour les stades localisés et permet d'individualiser les facteurs pronostiques nécessaires pour décider de la stratégie postopératoire, représentée principalement par la radiothérapie.

Le pronostic est excellent quand le diagnostic est précoce. En effet, la survie globale à cinq ans est supérieure à 80% quand le cancer de l'endomètre est localisé à l'utérus.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

L'utérus est un organe centro-pelvien sous péritonéal, situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière (Figure 1).

Il comporte 3 parties : corps, isthme et col et s'unit en bas au vagin.

La cavité du corps de l'utérus est une fente étroite, en vue latérale, et en forme de triangle inversé, en vue ventrale.

Le corps de l'utérus est aplati d'avant en arrière et présente en haut une extrémité arrondie appelée fond de l'utérus.

Chacun des angles supérieurs de la cavité est en continuité par l'intermédiaire des cornes avec la lumière des trompes utérines. Celles-ci s'ouvrent dans la cavité péritonéale immédiatement adjacentes aux ovaires. L'angle inférieur étant en continuité avec le canal central du col.

L'utérus est formé par une couche musculaire très épaisse (Myomètre), doublée à l'intérieur par une muqueuse appelée endomètre (où prend naissance l'adénocarcinome endométrial) et recouverte par une séreuse.

B- Rapports

La face antérieure : l'utérus répond en avant à la vessie dont il est séparé par le cul de sac vésico-utérin (et sa profondeur dépend de la situation abdominale ou pelvienne de la vessie).

La face postérieure : recouverte du péritoine, elle répond, par l'intermédiaire du cul de sac recto-utérin (cul de sac de Douglas) devenu plus profond, au rectum.

Les faces latérales : elles sont en rapport avec les paramètres contenant les vaisseaux utérins et l'uretère pelvien.

En haut : le fond utérin répond aux anses grêles et au colon sigmoïde.



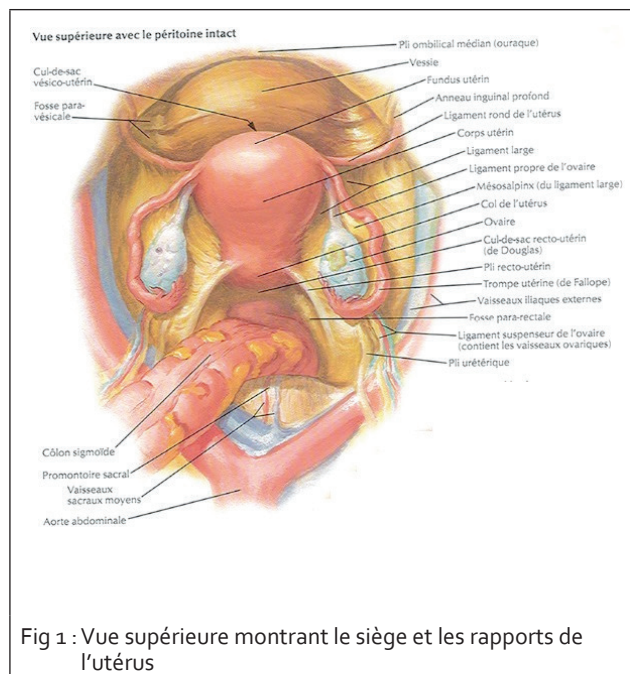


Fig 1 : Vue supérieure montrant le siège et les rapports de l'utérus

C- Vascularisation (Figure 2)

1- Vascularisation artérielle

- Artères principales

Les artères utérines sont issues directement de l'artère iliaque interne ou le plus souvent d'une branche interne de l'artère ombilicale.

- Artères secondaires

La vascularisation de l'utérus est assurée accessoirement par les artères des ligaments ronds issues du réseau iliaque externe.

L'utérus est aussi irrigué par les artères ovariennes via les ligaments utéro-ovariens.

2- Vascularisation veineuse

Les veines utérines sont le plus souvent au nombre de quatre de chaque côté. Elles cheminent le long du ligament cardinal.

Les veines secondaires suivent le trajet des artères du même nom.

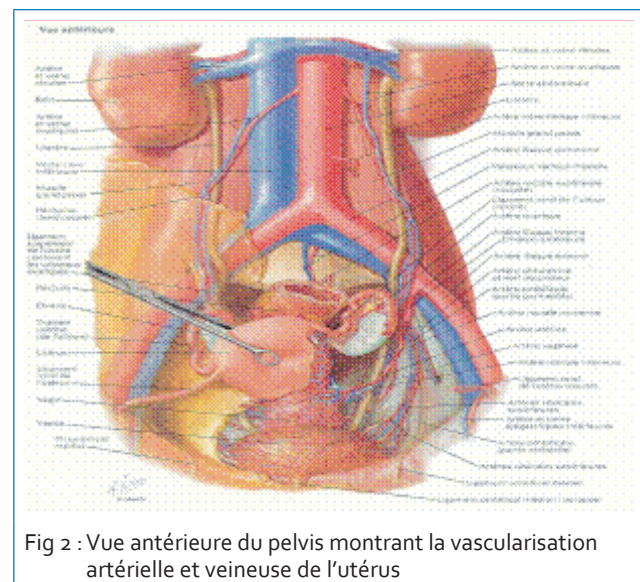


Fig 2 : Vue antérieure du pelvis montrant la vascularisation artérielle et veineuse de l'utérus

D- Drainage lymphatique

L'anatomie lymphatique pelvienne est constituée de trois lymphocentres : iliaques externe, interne et primitif, eux-mêmes constitués à partir des réseaux des ganglions encore appelés lymphonœuds.

Tous les ganglions situés dans l'espace pyramidal limité par les vaisseaux iliaques internes et externes et la paroi pelvienne jusqu'au plan du nerf obturateur constituent le groupe des ganglions inter-iliaques (Figure 3). Ils correspondent anatomiquement aux groupes moyens et internes du lymphocentre iliaque externe et sont les premiers relais des cancers gynécologiques (carcinomes). D'autres groupes ganglionnaires sont des seconds relais de drainage : le groupe externe (ou latéro-artériel) des ganglions situés entre l'artère iliaque externe et le muscle psoas et le lymphocentre iliaque commun, dernier relais avant l'atteinte para-aortique. Il est constitué de trois groupes ganglionnaires : externe ou latéro- artériel, interne sous la bifurcation aortique et moyen devant les articulations sacro-iliaques (fossette de Cunéo et Marcille).

Une lymphadénectomie pelvienne standard s'attache en premier lieu à prélever les ganglions inter-iliaques. Cette dissection, à but diagnostique, est suffisante pour la plupart des tumeurs endométriales. Elle est volontiers étendue en iliaque externe (latéro-artériel).

Le lymphocentre iliaque interne regroupe les ganglions profonds situés entre les branches de division des vaisseaux hypogastriques et divisés en groupes fessiers supérieur, inférieur et présacré.

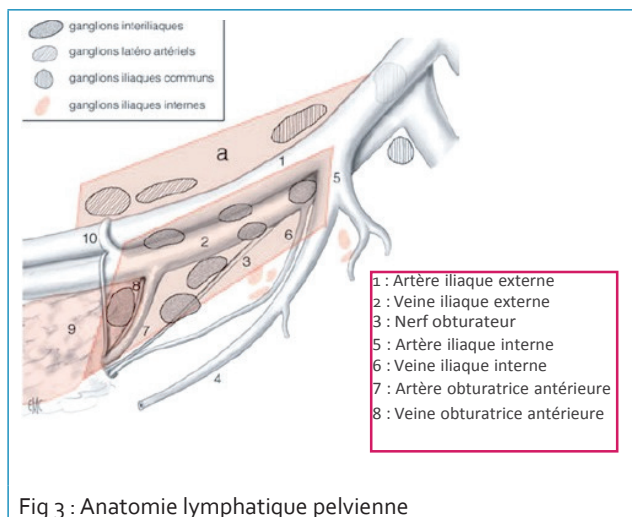


Fig 3 : Anatomie lymphatique pelvienne

II- Épidémiologie

A- Incidence – Fréquence

L'incidence du cancer de l'endomètre est plus élevée en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie. En France, il représente le premier cancer gynécologique ; son incidence avoisine les 10 à 15 nouveaux cas/105 habitants. La fréquence augmente parallèlement avec l'augmentation de l'espérance de vie.

Au Maroc, et selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC), le cancer de l'endomètre représente 2,5% de l'ensemble des cancers de la femme avec une incidence standardisée de 3,1 nouveaux cas pour 105 habitants. Il occupe ainsi 11,2% des cancers gynécologiques soit le 3ème rang après les cancers du col utérin et de l'ovaire.

B- Age

Le cancer de l'endomètre survient généralement après la ménopause, l'incidence maximale survient entre 60 et 70 ans, l'âge moyen lors du diagnostic se situe à 68 ans. C'est un cancer rare chez les femmes de moins de 40 ans où il représente moins de 2% des cas.

C- Facteurs de risque

Les facteurs hormonaux et familiaux sont les facteurs de risque prédominants des cancers de l'endomètre :

1- Facteur hormonal :

Est représenté par l'hyperoestrogénie pouvant être d'origine endogène ou exogène. L'hyperoestrogénie endogène fait suite à la ménarche précoce, la ménopause tardive, l'infertilité, la nulliparité et l'obésité (aromatisation de l'androstène dione du tissu adipeux en œstrone). L'hyperoestrogénie exogène peut être secondaire à un traitement hormonal substitutif (par oestrogénothérapie exclusive ou en quantité insuffisante en progestatifs), ou suite à une hormonothérapie au long cours par tamoxifène, du fait de son effet paradoxal œstrogène-like au niveau endometrial, d'où la nécessité d'une surveillance gynécologique régulière des patientes sous tamoxifène.

2- Facteur familial :

Est représenté par un antécédent familial d'un cancer de l'endomètre (le risque relatif est multiplié par 2) ; un antécédent personnel de cancer du sein, colon et/ou ovaire dans le cadre du syndrome de LYNCH II ou HNPCC (Hereditary Non Polypoid Colorectal Cancer).

Pour toute patiente présentant un cancer de l'endomètre, quel que soit le sous-type histologique, il est recommandé de rechercher une instabilité des microsatellites (MSI) ou de réaliser une analyse immunohistochimique des protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 avec le statut de méthylation du promoteur de MLH1 en de perte d'expression en immunohistochimie de MLH1/PMS2). Une consultation d'oncogénétique sera proposée selon les résultats.

3- Autres :

Les lésions précancéreuses sont principalement représentées par l'hyperplasie atypique de l'endomètre qui constitue le précurseur de plus de 40% des carcinomes de type endométrioïde.

D'autres facteurs de risque peuvent intervenir plus rarement tels que le diabète, l'hypertension artérielle

ou les troubles thyroïdiens mais le mécanisme de carcinogénèse est mal connu.

III- Anatomie pathologique

Le diagnostic de cancer de l'endomètre reste basé sur l'analyse anatomopathologique du matériel obtenu lors d'une biopsie d'endomètre. D'après les nouvelles recommandations, on note la modification du grade qui est désormais qualifié de bas grade (ancien grade 1-2) ou de haut grade (ancien grade 3). Aussi, les types histologiques sont maintenant regroupés en endométrioïde ou non- endométrioïde (séreux, cellules claires, carcinosarcomes), plutôt qu'en type 1 et type 2. Il est maintenant recommandé de réaliser une analyse complémentaire associant les marqueurs immunohistochimiques (p53, MLH1, PMS2, MSH6, et MSH2) et un test moléculaire (analyse de mutation du domaine d'exonucléase du POLE). Cette classification moléculaire est particulièrement encouragée pour les tumeurs de haut grade. L'analyse des mutations POLE peut être omise dans les cas de tumeurs à faible risque et risque intermédiaire avec un bas grade histologique.

C- Modalités d'extension

Le cancer de l'endomètre évolue localement, pouvant s'étendre aux organes avoisinants dans le péritoine et disséminer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1- Extension locale et régionale

La tumeur s'étend en surface aux cornes utérines et aux annexes, en bas vers l'isthme, l'orifice cervical et l'endocol.

En profondeur il est important de noter le degré d'infiltration du myomètre (facteur pronostique capital) et l'atteinte ou non de la séreuse

D'autre part, l'envahissement du vagin n'est pas rare. Il se fait généralement sous forme de nodules sous muqueux au niveau du dôme vaginal.

L'envahissement du péritoine se fera en cas d'infiltration transmurale du myomètre, de la séreuse ou des trompes (la cytologie du liquide péritonéal est positive dans 10 à 20%)

2- Extension lymphatique

L'extension ganglionnaire est d'autant plus fréquente que l'atteinte du myomètre est importante, que le grade est élevé et que le siège est cervico isthmique.

L'extension se fait vers les ganglions para aortiques pour les tumeurs siégeant au niveau du fond utérin et des cornes utérines et vers les ganglions pelviens pour celles qui prennent naissance au niveau de la partie moyenne de la cavité utérine, de l'isthme et de l'endocol.

3- Extension Générale

Le cancer de l'endomètre est diagnostiqué à un stade métastatique dans environ 10% des cas, principalement vers les poumons et le foie

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de description : cancer de l'endomètre
symptomatique

a- Circonstances de découverte

Par ordre de fréquence, le cancer de l'endomètre peut se manifester cliniquement par des métrorragies post-ménopausiques spontanées, d'abondance moyenne ou peu abondantes et indolores au début. Elles peuvent être atypiques (pertes brunâtres ou noirâtres ou suintements minimes).

« Le cancer de l'endomètre est la première cause à évoquer devant des métrorragies post-ménopausiques et celles-ci doivent être systématiquement explorées +++ »

- Leucorrhées (hydrorrhée, leucopyorrhée ou pyorrhée) accompagnées généralement de pertes sanguines leur donnant alors une coloration rosée,
- Pesanteurs ou douleurs pelviennes,
- Signes de diffusion d'une infection endométriale telle qu'une paramétrite douloureuse, une cystite, etc.

b- Examen clinique

- L'interrogatoire permet de préciser notamment:
 - » les antécédents personnels et familiaux (recherche du syndrome HNPCC / Lynch),
 - » les facteurs de risque et les comorbidités.
 - » les symptômes pouvant évoquer un cancer de l'endomètre.
- L'examen clinique est généralement pauvre, il comprend un examen abdomino-pelvien: L'examen gynécologique apprécie par la palpation abdominale l'absence de masse pelvienne ou de contact lombaire.
 - » Au spéculum, on recherche l'origine des métrorragies ou des leucorrhées, on apprécie l'intégrité du col utérin et du vagin.
 - » Le toucher vaginal apprécie la position, la taille et la mobilité de l'utérus.
 - » Le toucher rectal associé au toucher vaginal recherche un envahissement rectal ou une atteinte paramétriale.

c- Examens paracliniques

- Une échographie pelvienne, sus-pubienne et endovaginale est réalisée à la recherche d'une hypertrophie endométriale qui impose alors une biopsie de l'endomètre
- Biopsie endométriale : le diagnostic de cancer de l'endomètre repose sur l'examen anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre. La biopsie peut être obtenue par pipelle de Cornier. Si le prélèvement est négatif, on procède à une hystéroscopie diagnostique qui permet une cartographie des lésions avec des biopsies dirigées (sensibilité de 95%).

L'analyse anatomopathologique de la biopsie permet de confirmer la malignité et de définir le type et le grade histologique dont dépendront le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

2- Formes cliniques

- Cancer pré-clinique (asymptomatique) : plus rarement, le cancer de l'endomètre peut être découvert lors de la surveillance des femmes à

haut risque (Syndrome de Lynch, patiente sous tamoxifène....)

- Carcinosarcome utérin : caractérisé par la fréquence des métastases pulmonaires avec ou sans altération de l'état général. Seule l'étude anatomo-pathologique de la biopsie endométriale ou de la pièce opératoire permettra de poser le diagnostic.

B- Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres causes de métrorragies post ménopausiques :

- Cancer du col utérin : les métrorragies sont généralement provoquées par la toilette vaginale ou les rapports sexuels, le toucher vaginal retrouve une tumeur cervicale. Cependant, il faut retenir que « Toute métrorragie chez une femme ménopausée doit être considérée comme suspecte de cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire »
- Tuberculose génitale
- Polype ou fibrome sous muqueux
- Hyperplasie ou atrophie de l'endomètre
- Adénomyose
- Pyométrie

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan d'extension

1- Bilan loco-régional

- L'examen clinique essentiellement gynécologique permet d'évaluer l'extension clinique de la maladie dont dépendra la prise en charge thérapeutique (extension au col utérin, vagin, paramètres ou rectum).
- Le bilan d'extension locorégional repose sur l'IRM pelvienne ; examen de choix dans l'évaluation de l'envahissement myométrial, cervical, paramétrial et l'extension aux organes pelviens. Elle sera associée à une exploration des aires ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.



- Les performances plus modestes de l'échographie endovaginale et du scanner abdominopelvien conduisent à ne les demander qu'en cas de contre-indication ou de non disponibilité de l'IRM où leur association peut être indiquée.

2- Bilan Général

- La TDM thoracique et l'exploration hépatique (par échographie, TDM ou IRM) systématiques ne font pas partie du bilan d'extension sauf en cas d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.
- En cas de tumeur localement avancée, la réalisation d'une TEP-FDG/TDM peut être discutée à la recherche de métastases à distance
- La TEP-FDG/TDM est indiquée en cas de type histologique endométriode avec suspicion d'extension extra-utérine, en cas de carcinome séreux, à cellules claires, de carcinosarcome ou en cas de sarcome utérin.

- Le dosage du CA125 ne fait pas partie du bilan d'extension, mais peut être discuté en cas de suspicion d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.

B- Bilan pré-thérapeutique

L'examen clinique et le bilan biologique (hémogramme, ionogramme sanguin, bilan d'hémostase) permettent de rechercher des facteurs pronostiques de la maladie notamment son état général et des tares associées (HTA, diabète, cardiopathie, obésité) pouvant contre indiquer un traitement chirurgical.

VI- Classification

La classification la plus utilisée est la classification anatomo-chirurgicale de la FIGO 2009 : (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification de la FIGO 2009 et correspondance avec la classification TNM 2009

FIGO (2009)	TNM (2009)	DESCRIPTION
Stades I	T1	Tumeur limitée au corps utérin
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre
Stades II	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus
Stades III	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ ou régionales comme suit :
IIIA	T3a	Séreuse et / ou annexes
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ ou paramétrial
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
IIC1		Ganglions pelviens
IIIC2		Ganglions lomboaortiques + /- ganglions pelviens
Stades IV	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et / ou métastases à distance
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ ou intestinale
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ ou ganglions inguinaux.

VII- Pronostic

Les nouvelles recommandations ont établi une classification en 4 groupes de risque (faible, intermédiaire, haut-intermédiaire et élevé) basés sur les données de la classification FIGO 2009, l'analyse anatomopathologique (type, grade binaire, emboles), et également les données de l'analyse moléculaire. Il est important de préciser que les emboles décrits comme absents ou focaux sont considérés comme négatifs, et ceux décrits comme substantiels sont considérés comme positifs. Cette classification servira à adapter le traitement chirurgical initial et également le traitement adjuvant. On remarque que cette nouvelle classification se différencie de celle des recommandations de 2016 qui n'intégraient pas les données moléculaires et qui étaient constituée de 3 groupes en préopératoire, et de 4 groupes en post opératoire.

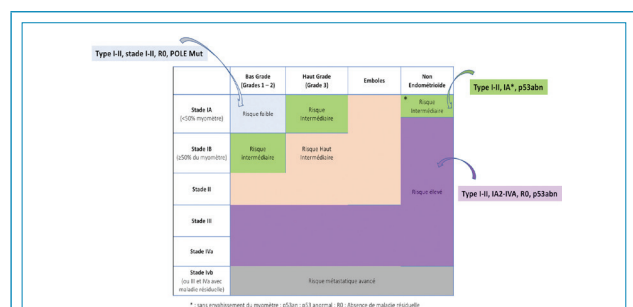


Fig 1. Groupe à risque pronostique selon les nouvelles recommandations européennes concernant la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre (Coccia N, et al. Int J Gynecol Cancer 2021).

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known [†]
Low	Stage IA endometrioid + low-grade[‡] + LVSI negative or focal	- Stage I-II POLEmut endometrioid carcinoma, no residual disease - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade[‡] + LVSI negative or focal
Intermediate	- Stage IB endometrioid + low-grade[‡] + LVSI negative or focal - Stage IA endometrioid + high-grade[‡] + LVSI negative or focal - Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	- Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade[‡] + LVSI negative or focal - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade[‡] + LVSI negative or focal - Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	- Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB endometrioid high-grade[‡] regardless of LVSI status - Stage II	- Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade[‡] regardless of LVSI status - Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	- Stage II-IVa POLEmut endometrioid carcinoma with no residual disease - Stage I-IVa non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	- Stage II-IVa MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease - Stage I-IVa p53abn endometrioid carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease - Stage I-IVa NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced/metastatic	- Stage II-IVa with residual disease - Stage IVb	- Stage II-IVa with residual disease of any molecular type - Stage IVb of any molecular type

[†]For stage II-IVa **POLEmut** endometrioid carcinoma and stage I-IVa **MMRd** or **NSMP** clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk group in the molecular classification. Prospective registries are recommended.

[‡]See text on how to assign double classifiers (eg, patients with both **POLEmut** and **p53abn** should be managed as **POLEmut**).

[§]According to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

LVSI, lymphovascular space invasion; MMRd, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53abn, p53 abnormal; **POLEmut**, polymerase mutated.

VIII- Traitement

A- But

Dans les formes localisées, le but du traitement est de stériliser la tumeur primitive, de réduire le risque de récurrence loco-régionale et métastatique, tout en entraînant un minimum de complications et de séquelles.

Dans les formes évoluées, la prise en charge thérapeutique permet essentiellement d'offrir une meilleure qualité de vie aux patientes.

B- Moyens

1- Chirurgie

Le traitement initial est chirurgical chaque fois que possible (stades précoces, risque anesthésique acceptable).

La chirurgie assure le contrôle locorégional, précise le stade et recueille les facteurs pronostiques (défini les groupes à risque).

* Voies d'abord :

- La voie coelio-vaginale est la voie d'abord de référence notamment chez des patientes âgées, obèses ou présentant des comorbidités. Elle permet de réaliser tous les gestes nécessaires.

- La laparotomie est une option en cas de contre indication à la coelioscopie.

- La voie vaginale exclusive peut être discutée en cas de très haut risque chirurgical. Elle permet de réaliser une hystérectomie mais sans lymphadenectomie.

* Gestes chirurgicaux :

- Exploration complète de la cavité péritonéale à la recherche de métastases hépatiques, d'implants péritonéaux, d'adénomégalies pelviennes et lombosacrées et réalisation d'une cytologie péritonéale

- Hystérectomie totale sans conservation annexielle (type Piver I). En cas d'atteinte cervicale, l'hystérectomie sera élargie de type Piver II (section du paramètre à l'aplomb de l'uretère et colpectomie du tiers supérieur du vagin). En cas d'envahissement des annexes ou

de carcinome papillaire séreux, la chirurgie sera maximaliste (type ovaire) comportant également une omentectomie infragastrique.

- Lymphadénectomie pelvienne bilatérale est sujette de controverses dans les stades I. Elle est recommandée pour la stadification (définition des sous groupes qui bénéficieront d'un traitement adjuvant). La lymphadénectomie iliaque commune et aortique est indiquée en cas d'envahissement des ganglions pelviens, d'adénocarcinome papillaire séreux, d'atteinte ovarienne et de grade 3.
- Autres gestes possibles : exentération pelvienne antérieure ou postérieure, chirurgie palliative ...

2- Radiothérapie

- La radiothérapie reste le pilier de la prise en charge postopératoire. Elle a pour but de diminuer le risque de rechute loco-régionale. L'irradiation peut être réalisée par radiothérapie externe ou curiethérapie.
 - » La curiethérapie vaginale permet de limiter les rechutes au niveau du dôme vaginal qu'elle soit faite en pré ou en post-opératoire.
 - » La Radiothérapie externe permet de limiter les rechutes pelviennes.
- En cas de tumeurs localement avancées ou de contre-indication à la chirurgie, la radiothérapie peut être exclusive.
- * Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe est réalisée suivant des modalités conformationnelles et avec des photons de haute énergie (18-25 MV). Le volume d'irradiation dépend de l'extension tumorale. Il se limite au pelvis, en l'absence d'atteinte ganglionnaire iliaque commune ou lomboaortique. En cas d'atteinte ganglionnaire lomboaortique, le volume d'irradiation inclut la région lomboaortique.

En post-opératoire, la dose totale est de 45 à 50

Gy, avec 5 fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy.

En cas d'irradiation exclusive (non précédée de chirurgie), une surimpression des ganglions suspects

d'envahissement à l'imagerie peut être proposée jusqu'à une dose totale d'au minimum 60 Gy.

* Curiethérapie :

La curiethérapie vaginale post-opératoire est effectuée à bas débit de dose ou préférentiellement à haut débit de dose, évitant l'hospitalisation et les complications de décubitus.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, l'irradiation externe sera suivie par un complément de curiethérapie utéro-vaginale.

3- Chimiothérapie

La chimiothérapie est principalement utilisée chez les femmes métastatiques pouvant la supporter. En effet, la place de la chimiothérapie est limitée du fait de la faible chimio-sensibilité des cancers de l'endomètre et une médiane de survie ne dépassant pas généralement 1 an pour les formes métastatiques. D'autre part, la toxicité est non négligeable sur un terrain généralement fragile.

En cas de carcinosarcome, les associations utilisées sont ifosfamide/doxorubicine ou cisplatine/ifosfamide ou cisplatine/doxorubicine.

En situation adjuvante, plusieurs données rapportent un bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes ayant un risque élevé de récurrence. L'indication de la chimiothérapie adjuvante doit être discutée mais sa place n'est pas encore clairement établie notamment en association avec la radiothérapie adjuvante.

L'essai PORTEC3, de phase III comparant une radio chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante (Paclitaxel/Carboplatine), à une irradiation pelvienne seule dans les carcinomes de l'endomètre de stade avancé et à haut risque (Stade I grade III– Stade IIIC), n'a pas montré une amélioration de la survie globale, toutefois, il a montré une amélioration de la survie sans récurrence.

A l'heure actuelle, si une chimiothérapie adjuvante est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie de façon séquentielle. Si la patiente n'est pas en mesure de supporter le traitement séquentiel, la radiothérapie seule sera préférée.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, une chimiothérapie concomitante peut se discuter par analogie au cancer du col utérin.

4- Hormonothérapie

En situation métastatique, elle peut être indiquée lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec des récepteurs hormonaux positifs. Le traitement repose alors principalement sur l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. En cas de contre-indication, des anti-oestrogènes peuvent être utilisés.

L'hormonothérapie adjuvante n'est jamais recommandée.

C- Indications thérapeutiques

Le traitement optimal du cancer de l'endomètre n'est pas encore standardisé et toutes les attitudes thérapeutiques doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elles dépendent du stade et d'autres facteurs pronostiques. Selon les nouvelles recommandations, la prise en charge thérapeutique varie en fonction des groupes à risque. Les indications thérapeutiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1
Traitement adjuvant selon le groupe à risque selon les nouvelles recommandations européennes concernant la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre (Concin N, et al. Int J Gynecol Cancer 2021).

Groupe	Définition 2016	Définition 2021	Prise en charge recommandations 2016	Prise en charge recommandations 2021
Risque faible	Stade I, Endométriode, Bas grade (1-2), IM <50 %, LVSI-	Stade IA, Endométriode, Bas grade (1-2), LVSI-ou focale Classification moléculaire POLEmut, Stade I-II, Résection complète MMRd/NSMP, Stade IA, grade faible (1-2), LVSI-ou focale	Absence de traitement adjuvant (I, A)	Absence de traitement adjuvant (I, A)
Intermédiaire	Stade I, Endométriode, Grade faible (1-2), IM ≥ 50 %, LVSI-	Stade IB, Endométriode, Bas grade (1-2), LVSI-ou focale Stade IA, Endométriode, Haut grade (3), LVSI-ou focale Stade IA, Non-endométriode, sans IM Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade IB, Endométriode, grade faible (1-2), LVSI-ou focale MMRd/NSMP, Stade IA, Endométriode, grade élevé (3), LVSI-ou focale p53abn et/ou Non-endométriode, Stade IA, sans IM	Curiethérapie adjuvante (I, B) Absence de traitement adjuvant possible surtout pour les patientes de moins de 60 ans (II, C)	Curiethérapie adjuvante (I, A) Absence de curiethérapie possible surtout pour les patientes de moins de 60 ans (II, A)
Risque haut intermédiaire	Stade I, Endométriode, Grade élevé (3), IM < 50 % Stade I, Endométriode, Grade faible (1-2), LVSI +	Stade IA, Endométriode, LVSI conséquent Stade IB, Endométriode, Haut grade (3) Stade II Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade I, Ednométriode, LVSI conséquent MMRd/NSMP, Stade IB, Endométriode, Grade élevé (3) MMRd/NSMP, Stade II, Endométriode	pN0 et stadification chirurgicale faite : Curiethérapie adjuvante (III, B) Absence de traitement adjuvant optionnelle (III, C) cN0/pNx et stadification chirurgicale non réalisée : Radiothérapie externe si LVSI+ (III, B) Curiethérapie seule si grade E et LVSI- (III, B) La chimiothérapie n'est pas recommandée (III, C)	pN0 et stadification chirurgicale faite : Curiethérapie adjuvante (II, B) Radiothérapie externe si LVSI conséquent et/ou stade II (I, B) Chimiothérapie adjuvante si grade élevé et LVSI conséquent (II, C) Absence de traitement adjuvant possible (IV, C) cN0/pNx et stadification chirurgicale non réalisée : Radiothérapie externe recommandée (I, A) Chimiothérapie à considérer pour les grades élevés et/ou LVSI conséquent (II, B) Radiothérapie externe seule à considérer pour les grades élevés sans LVSI et pour les grades 1 stade II endométriodes (II, B)

Tableau 1 (Suite)

Groupe	Définition 2016	Définition 2021	Prise en charge recommandations 2016	Prise en charge recommandations 2021
Élevé	Stade I, Endométriode, Grade élevé (3), IM $\geq$ 50 % Stade II Stade III, Endométriode, résection complète Non-endométriode (séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome)	Stade III-IVA, résection complète Non-endométriode, Stade I-IVA, avec IM, résection complète Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade III-IVA, Endométriode, résection complète p53abn, Stade I-IVA, avec IM, résection complète NSMP/MMRd, Stade I-IVA, Non-endométriode	Stade I, Endométriode, Grade élevé (3), IM $\geq$ 50 %, pN0 : Radiothérapie externe à considérer (I, B) Curiethérapie en alternative (III, B) Chimiothérapie en cours d'investigation (II, C) Stade I, Endométriode, Grade élevé (3), IM $\geq$ 50 %, cN0/pNx : Radiothérapie externe recommandée (III, B) Chimiothérapie séquentielle à considérer (II, C) mais préférer radiochimiothérapie concomitante (II, B) Stade II, pN0, grade 1-2, LVSI- : curiethérapie (III, B) Stade II, pN0, grade 3 ou LVSI+ : radiothérapie externe (III, B) ; curiethérapie en boost à considérer (IV, C) ; chimiothérapie en cours d'investigation (III, C) Stade II, pNx : radiothérapie externe (III, B) ; curiethérapie en boost à considérer (IV, C) Stade II, pNx, grade 3 ou LVSI+ : radiochimiothérapie à considérer (III, B) Stade III Radiothérapie recommandée (I, B) Chimiothérapie recommandée (II, B) Préférer une administration concomitante (II, B) Non-endométriode : chimiothérapie à considérer (III, B) Non-endométriode, Stade IA, LVSI- : curiethérapie sans chimiothérapie à considérer (IV, C) Non-endométriode, Stade > IB : radiothérapie à considérer en plus de la chimiothérapie (III, C) Carcinosarcomes et tumeurs indifférenciées : chimiothérapie recommandée (II, B) ; radiothérapie à considérer (III, C)	Radiochimiothérapie concomitante (I, A) ; séquentielle (I, B) Chimiothérapie seule en option (I, B) Les carcinosarcomes doivent être traités comme des cancers de l'endomètre et non comme des sarcomes (IV, B)

IM : invasion myométriale ; LVSI : lympho-vascular space invasion : invasion lympho-vasculaire.

D- Résultats

Les taux de survie à 5 ans des patientes traitées pour cancer de l'endomètre varient principalement en fonction du stade anatomo- pathologique. Pour les stades I-II, la survie à 5 ans est de 70-85% et pour les stades III-IV, elle est de 15-45%

IX- Surveillance

A-But

- Détecter les récurrences locales ou à distance.
- Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Prévenir ou détecter précocement un second cancer.

B-Moyens

Le suivi des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique qui comprend un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires.

Il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques. Les examens complémentaires seront demandés en cas de symptômes.

Le suivi du cancer de l'endomètre s'intègre dans une prise en charge médicale globale notamment cardio-vasculaire ; l'obésité et le diabète étant des facteurs de risque de ce cancer.

C- Rythme

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 3 ans, très rarement après 5 ans. Ainsi, la consultation doit être trimestrielle les trois premières années, semestrielle les deux années suivantes puis annuelle.

X- Perspectives d'avenir

- Nouvelles molécules de chimiothérapie.
- Découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules de thérapie ciblée.
- Standardisation du traitement
- Poursuite des essais thérapeutiques vers un traitement adjuvant optimal.

Conclusion

Le pronostic des cancers de l'endomètre est lié principalement au stade. L'amélioration progressive de la survie post-thérapeutique et la réduction de la lourdeur du traitement des cancers de l'endomètre nécessite :

- Un diagnostic précoce, devant toute métrorragie chez la femme ménopausée
- La surveillance des profils à risque
- Une prise en charge multidisciplinaire offrant une meilleure exhaustivité du bilan d'extension et une adaptation de la thérapeutique aux groupes pronostiques.



Références

- 1- Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) : années 2005-2006-2007; Edition 2012.
- 2- Standards, Options et Recommandations: cancer de l'endomètre, stades non métastatiques ; 2000
- 3- Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer de l'endomètre- Bulletin du Cancer. Volume 88, Numéro 2, 181-98 ; Février 2001
- 4- Institut National Du Cancer : Recommandations pour la pratique clinique : Cancer de l'endomètre; 2010
- 5- Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up-Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv29–iv31; 2009
- 6- [http://www.nccn.org/Uterine neoplasms;Version 2. 2012-2016](http://www.nccn.org/Uterine%20neoplasms;Version%202012-2016).
- 7- www.oncolor.org/ Référentiels : endomètre; 2011
- 8- Atlas d'anatomie, Nitter 2010.
- 9- Référentiel de la société française d'oncologie gynécologique : adénocarcinome de l'endomètre; 2010
- 10- Réseau ONCOLIM : Référentiel du cancer de l'endomètre ; 2011.
- 11- Quelles nouveautés pour la prise en charge du cancer de l'endomètre ? Le point sur les recommandations européennes de 2021, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie – Article in press

Cancers de l'ovaire

M.Fetohi¹, S. Benhmida², A. Tahri², R. Belbaraka³, M. Khouchani⁴, A. Ammor², N. Bouras²

¹ Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès

² Clinique Spécialisée Ménara, Marrakech

³ Service d'Oncologie Médicale, CHU Mohamed VI, Université Cadi Ayad, Marrakech

⁴ Service de Radiothérapie, CHU Mohamed VI, Université Cadi Ayad, Marrakech

• Introduction :

Le cancer de l'ovaire occupe le 5ème rang des cancers féminins et la 4ème cause de décès par cancer.

Rare chez la femme jeune, il concerne principalement la femme après 45 ans.

Ces tumeurs peuvent se développer à partir de tous les tissus qui constituent l'ovaire.

Les tumeurs épithéliales représentent plus de 90% des tumeurs de l'ovaire.

Le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic précoce difficile. Deux tiers des cas sont découverts à un stade avancé dont le pronostic est sombre.

Le traitement est bien codifié, repose principalement sur la chirurgie et la chimiothérapie.

• Epidémiologie – Facteurs de risque :

Les cancers de l'ovaire représentent 4% des cancers de la femme et occupent le 5ème rang des causes de mortalité par tumeur maligne. Au Maroc, selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer de l'ovaire est le 5ème cancer chez la femme représentant 4,7 % des cas . L'âge moyen est de 52,4 ans .

À Rabat, il se situe au 4ème rang avec une fréquence de 4,5 % . L'âge moyen au moment du diagnostic est de 55 ans et près d'un cas sur six survient avant 35 ans, mais la tendance globale de l'incidence est l'augmentation avec l'âge .

Cette fréquence peut paraître faible, mais ces tumeurs sont la première cause de mortalité par cancer gynécologique dans le monde.

Les facteurs de risque impliqués dans le cancer de l'ovaire sont assez mal connus. On reconnaît que :

- la multiparité multiplierait le risque par deux.
- l'infertilité plus que la multiparité augmenterait le risque surtout par l'utilisation d'un traitement stimulateur de l'ovulation.
- l'utilisation des contraceptifs oraux bloquant l'ovulation ferait baisser le risque.
- le tabac et l'obésité pourraient majorer le risque.

Les facteurs de risque actuellement identifiés sont d'ordre génétique : 5-10% des cancers de l'ovaire sont héréditaires, en lien avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 ou le syndrome HNPCC.

• Rappels anatomiques :

A - Anatomie descriptive :

L'ovaire est la gonade paire de la femme. C'est une glande exocrine qui produit les ovules. C'est aussi une glande endocrine qui sécrète des hormones sexuelles. Il se situe dans la grande cavité péritonéale contre la paroi pelvienne. Il a la forme d'une amande, de couleur blanchâtre, en position à peu près verticale. Il présente :

- 2 faces : latérale et médiale
- 2 bords :
 - Dorsal (bord libre)
 - Ventral (bord mésovarique) = c'est le hile de l'ovaire et la zone de réflexion du péritoine.
- 2 pôles :
 - Supérieur (extrémité tubaire)

- Inférieur (extrémité utérine) L'ovaire a une consistance ferme.
- Il est lisse et régulier avant la puberté.
- Mamelonné par les follicules ovariens pendant la période d'activité génitale.
- Atrophié, scléreux, après la ménopause. Ces dimensions moyennes sont, chez l'adulte :
- Longueur : 4 cm
- Largeur : 2 cm
- Epaisseur : 1 cm
- Poids : 8 g.

B - Rapports :

L'ovaire est entièrement dépourvu de péritoine, sauf sur son bord ventral.

Ses moyens de fixité sont :

- Le mésovarium qui se termine sur le bord mésovarique de l'ovaire.
- Le ligament utéro-ovarien (ou ligament propre de l'ovaire) qui relie l'extrémité utérine de l'ovaire à la corne (angle latéral) utérine
- Le ligament tubo-ovarien qui relie l'extrémité tubaire de l'ovaire au pavillon de la trompe
- Le ligament lombo-ovarien (ou ligament suspenseur de l'ovaire) qui accompagne les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire et qui se termine au niveau de l'extrémité tubaire. Ses rapports avec les organes se font essentiellement avec les anses grêles et le colon sigmoïde.

C- Vascularisation

- Arteres

a- Ovariens

- Naissent de la face ventrale de l'aorte au niveau de L2.
- Suivent le ligament lombo-ovarien.
- Croisent l'uretère au niveau de L3.
- Se terminent au niveau de l'extrémité tubaire de l'ovaire, par l'artère ovarique latérale qui

s'anastomose avec une branche de l'artère utérine.

- Donnent une collatérale, l'artère tubaire latérale.

b. Utérines:

- Naissent du tronc ventral de l'artère iliaque interne.
- Atteint l'ovaire au niveau de son extrémité utérine.
- Donnent 3 branches terminales :
- L'artère rétrograde du fundus, destinée à l'utérus.
- L'artère tubaire médiale qui s'anastomose avec l'artère tubaire latérale.
- L'artère ovarique médiale qui s'anastomose avec l'artère ovarique latérale.
- Veines:

Forment un plexus veineux complexe au niveau de l'ovaire, puis deviennent satellites des artères et rejoignent :

- Les veines utérines qui rejoignent la veine iliaque interne homolatérale.
- Les veines ovariens qui rejoignent :
- directement la veine cave à droite, en L2.
- la veine rénale gauche à gauche.
- Lymphatiques :

Ils sont satellites de l'artère ovarique et rejoignent les noeuds latéro-aortiques situés en L2, sans relais intermédiaire (même origine embryologique que le testicule).

- Nerfs : Plexus hypogastrique
- Anatomie pathologique :

A- Rappel histologique

L'ovaire est revêtu par un épithélium cubique simple.

L'ovaire comprend deux zones : la corticale et la médullaire.

Zone corticale : épaisse, située à la périphérie, elle comporte :

- des follicules ovariens contenant les ovocytes
- le stroma ovarien

Zone médullaire : située au centre de l'ovaire, faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, vaisseaux sanguins et lymphatiques.

B - Classification histologique des tumeurs ovariennes

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquence d'une embryogenèse complexe.

La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée.

Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal.

Tumeurs épithéliales communes

- Les tumeurs séreuses
- Les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs endométrioïdes
- Les adénocarcinomes à cellules claires
- Les tumeurs de Brenner
- Les tumeurs mixtes épithéliales
- Les carcinomes indifférenciés

Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels

- Les tumeurs à cellules de la Granulosa et stromales

A- Tumeurs de la Granulosa

B - Tumeur du groupe fibro-thécal

- Les tumeurs de Sertoli-Leydig
- Tumeur des cordons avec tubules annelés
- Gynandroblastome

Tumeurs germinales

- Le dysgerminome
- La tumeur du sinus endodermique

- Le carcinome embryonnaire
- Le polyembryome
- Le choriocarcinome
- Le tératome immature
- Le tératome mature
- Le tératome monodermique A- goitre ovarien

B - carcinoïde

- Les tumeurs germinales mixtes
- Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

C - Tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes des tumeurs ovariennes : elles représentent 2/3 des tumeurs ovariennes primitives. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales

• Tumeurs séreuses

a - Cystadénome papillaire séreux à la limite de la malignité (tumeur borderline) :

Bilatéraux dans 30 % des cas. Variété tumorale particulière à l'ovaire, ces tumeurs se situent entre les lésions morphologiquement bénignes et les tumeurs malignes.

Elles doivent être individualisées en raison de leur fréquence, de leur âge de survenue (inférieur à celui des tumeurs malignes) et surtout de leur excellent pronostic par rapport à celui des tumeurs malignes.

Macroscopiquement, il s'agit habituellement de tumeurs kystiques, pourvues de végétations endokystiques et parfois exokystiques.

Aucun critère macroscopique ne permet de les différencier d'une part d'un cystadénome papillaire bénin et d'autre part des tumeurs malignes ou cystadénocarcinomes.

Histologiquement, les cellules qui bordent la paroi des kystes et les papilles reflètent le caractère proliférant de la lésion.

On observe des pluri-stratifications du revêtement épithélial, des touffes faites de cellules épithéliales desquamant dans la lumière du kyste, des atypies cytonucléaires et des mitoses.

Il n'existe aucune infiltration du stroma+++.

Dans 20 % à 40 % des cas, la tumeur est associée à des localisations extra-ovariennes, sous forme d'implants péritonéaux, qu'il ne faut pas confondre avec des lésions de carcinose péritonéale.

Le diagnostic de tumeur borderline ne doit être porté que sur l'analyse de la tumeur ovarienne, qu'il y ait ou non des localisations extra-ovariennes.

Le pronostic des tumeurs séreuses à la limite de la malignité est très bon.

b- Tumeurs séreuses malignes :

Ce sont des adénocarcinomes ou des cystadénocarcinomes habituellement papillaires.

Ces tumeurs sont souvent bilatérales, volumineuses, partiellement kystiques, tapissées de végétations et fréquemment remaniées par des phénomènes nécrotiques et hémorragiques.

Ce sont des tumeurs infiltrantes ou invasives, pouvant réaliser tous les aspects entre un adénocarcinome bien différencié d'architecture papillaire et une tumeur peu différenciée où prédominent des secteurs solides.

• Tumeurs mucineuses

Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes, rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal. Elles sont moins fréquentes que les tumeurs séreuses.

a-Tumeurs mucineuses à la limite de la malignité ou Cystadénome papillaire à la limite de la malignité (borderline) :

Elles correspondent au même concept que leurs homologues séreuses. Les papilles nombreuses sont revêtues par des cellules mucosécrétantes, plus ou moins atypiques, et réalisant de nombreuses touffes desquamant dans la lumière des kystes.

Il n'y a pas d'invasion du stroma ++++ Comme pour les tumeurs séreuses, les tumeurs mucineuses à la limite de la malignité peuvent s'accompagner d'implants péritonéaux. Le pronostic est bon.

b-Tumeurs mucineuses malignes :

Moins fréquentes que les tumeurs séreuses malignes, les adénocarcinomes et

cystadénocarcinomes mucineux ne diffèrent en rien macroscopiquement de ceux-ci. Ils réalisent le plus souvent une tumeur mi-kystique, mi-solide, remaniée par des zones de nécrose et d'hémorragie.

L'aspect histologique est celui d'une tumeur maligne, infiltrante, mucosécrétante. Tous les aspects sont possibles entre une tumeur bien différenciée et une prolifération tumorale peu différenciée.

• Tumeurs endométrioïdes

Cette variété de tumeurs regroupe toutes les tumeurs dont la morphologie ressemble aux tumeurs de l'endomètre.

La majorité des tumeurs endométrioïdes de l'ovaire sont des tumeurs malignes. Ces adénocarcinomes et cystadénocarcinomes sont des tumeurs de la femme âgée. Elles sont bilatérales dans 30 % des cas.

Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans 20 % des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre.

• Tumeurs indifférenciées

Ce sont des tumeurs malignes épithéliales trop peu différenciées pour permettre de les inclure dans une des variétés précédentes.

5. Grading des adénocarcinomes ovariens

Le diagnostic d'un carcinome épithélial de l'ovaire doit obligatoirement s'accompagner d'un grading (1, 2, ou 3), en fonction des anomalies architecturales. Actuellement, 5 sous types sont distingués :

- Carcinome séreux de haut grade (70 %)
- Carcinome séreux de bas grade (< 5 %)
- Carcinomes endométrioïdes (10 %)
- Carcinomes à cellules claires (10 %)
- Carcinomes mucineux (3 %)

D. Classification moléculaire du cancer de l'ovaire: 2 groupes

(origine et modalités de cancérogenèse différents)

	Tumeurs type I	Tumeurs type II
Type histologique	Carcinomes séreux de bas grade (70%) Carcinomes endométrioides (10%) Carcinomes mucineux (3%) CCC (10%)	Carcinome séreux de haut grade
Précurseurs	Tumeurs Borderline Endométriose atypique	Pas de lésions précurseurs
Anomalies génétiques	KRAS, BRAF, PTEN et β caténine	BRCA P53
Stades	Précoces : I-II	Avancés :III-IV
Evolution	Indolente/variable SM=80 mois	Agressive SM= 24 mois
Chimiosensibilité	Faible	Elevée

- Par ailleurs, une surexpression des récepteurs au VEGF (VEGFR) a été mise en évidence au niveau des cellules tumorales ovariennes.

• Diagnostic :

A. Diagnostic positif :

- Forme de description : Tumeur ovarienne épithéliale commune
- Circonstance de découverte :

le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic clinique précoce difficile. Les symptômes peuvent être :

- Douleurs abdomino-pelviennes
- Métrorragies.
- Leucorrhées post ménopausiques

A un stade plus tardif : troubles digestifs, et urinaires, une dyspnée, une altération de l'état général ou une ascite.

- Interrogatoire et examen clinique :

L'examen clinique doit être complet incluant notamment un examen abdominal, les touchers

pelviens (vaginal et rectal), la palpation des aires ganglionnaires et la mesure du poids.

L'interrogatoire devra préciser les antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation BRCA1 ou 2, mais aussi cancer de l'endomètre ou du côlon évoquant un syndrome de Lynch).

- Examens complémentaires à visée diagnostique:
- Imagerie abdomino-pelvienne l'échographie abdomino-pelvienne sus-pubienne et endovaginale : examen de première intention qui donne des arguments évocateurs de malignité (la taille, végétations)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : permet une caractérisation fine de la tumeur, en plus d'une exploration du pelvis plus performante que celle du scanner.

La tomодensitométrie abdomino-pelvienne : permet le bilan d'extension. Elle évalue les localisations péritonéales, la présence d'adénopathies lombo-aortiques et pelviennes, l'atteinte de l'appareil digestif et la présence de métastases viscérales.

En cas de suspicion clinique ou radiologique de métastases ovariennes d'une autre tumeur maligne :

- Coloscopie et fibroscopie gastrique à la recherche d'un cancer primitif digestif.
- mammographie à la recherche d'un cancer primitif mammaire.

La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxy-glucose peut être intéressante dans la recherche de métastases à distance pour les stades avancés.

- Marqueurs tumoraux
- Le dosage initial du marqueur CA-125 est recommandé.
- Les dosages des marqueurs CA 19-9 et ACE ne sont réalisés qu'en cas d'orientation clinique ou radiologique vers une tumeur mucineuse de l'ovaire ou pour orienter le diagnostic différentiel vers une tumeur digestive.
- Formes cliniques :

Tumeurs germinales malignes

Elles touchent essentiellement les enfants et femmes jeunes sous forme de tumeurs principalement solides. Elles peuvent représenter une urgence thérapeutique. Elles sont très chimiosensibles. Pour décider des modalités de prise en charge, l'avis d'un centre expert est indispensable. Certaines tumeurs sont non sécrétantes. D'autres sont caractérisées par la sécrétion de marqueurs : alpha-foeto-protéine, bêta-HCG, LDH. Le traitement repose sur l'annexectomie unilatérale. L'hystérectomie et l'annexectomie bilatérale ne sont pas indiquées chez les femmes jeunes même dans les formes étendues et les stades avancés. Lorsqu'elle est indiquée, la chimiothérapie comprend bléomycine, étoposide et sels de platine.

Tumeurs des cordons sexuels

Certaines se révèlent par des manifestations endocrines :

- sécrétions oestrogéniques responsables de métrorragies postménopausiques pour les tumeurs de la granulosa.
- virilisation pour les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig.

Les dosages sériques spécifiques pouvant être réalisés sont : pour les tumeurs de la granulosa: l'Inhibine B, l'AMH et estradiolémie ; pour les tumeurs de Sertoli Leydig : hormones masculines, testostérone et delta 4 androstènedione.

Le traitement de première intention est chirurgical, radical ou conservateur en fonction de l'âge et du stade. Lorsqu'une chimiothérapie est indiquée, elle est similaire à celle utilisée pour les tumeurs germinales. Ces tumeurs nécessitent un suivi à long terme, des récurrences pouvant apparaître au-delà de 10 ans.

Tumeur frontière (borderline)

Il s'agit de tumeurs épithéliales de l'ovaire à faible potentiel malin pouvant se présenter sous une forme:

- limitée à l'ovaire : son traitement est alors conservateur chez les femmes jeunes sans indication de chimiothérapie.
- avec une extension péritonéale (implants) qui peut être invasive ou non : seuls les implants invasifs peuvent nécessiter une chimiothérapie.

B. Diagnostics différentiels :

Le diagnostic différentiel gynécologique est indiqué au tableau I. Étant donné la grande variabilité des symptômes d'appel du cancer de l'ovaire, les sphères digestive et urologique comptent plusieurs affections qui peuvent y ressembler de près ou de loin. Des maladies systémiques responsables d'ascite, tel que les insuffisances hépatique, cardiaque et rénale, méritent aussi d'être considérées comme causes possibles de ce signe physique. Par ailleurs, le syndrome de Meigs (association de léiomyome ovarien, d'ascite et d'épanchement pleural) peut ressembler de prime abord à une néoplasie de l'ovaire. Enfin, les métastases de cancers primaires issues du sein, de l'endomètre, de l'estomac et du côlon peuvent être confondues avec une tumeur ovarienne primitive (les métastases ovariennes de ces deux derniers cancers primaires se nomment « tumeurs de Krukenberg »).

VI- Classifications et Facteurs pronostiques :

A - Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives

Tableau II

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	No	Mo	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	No	Mo	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	No	Mo	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	No	Mo	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	No	Mo	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	No	Mo	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	No	Mo	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	Mo	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	No	Mo	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	No	Mo	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	Mo	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

* : stade IC

IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

** : stade IIIA

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm

IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies.

*** : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

IVA : plèvre (cytologie positive)

B - Facteurs pronostiques :

- Stade de la FIGO (III-IV)
- Survie à 5 ans selon le stade

Stade I	75 %
Stade II	50 %
Stade III	20 %
Stade IV	5 %

- Grade (1=faible risque / 2,3= haut risque)

Grade de la FIGO : Critères architecturaux et atypies cellulaires, utilisés pour les cellules endométrioïdes.

Silverberg : Architecture, degré d'atypie cellulaire, indice mitotique, utilisés pour les tumeurs séreuses et mucineuses.

Grades de l'OMS : Selon la différenciation histologique.

- Type histologique (à cellules claires, indifférencié)
- Le volume du reliquat tumoral à la fin de la première intervention chirurgicale +++: Reliquat nul : facteur Pc très important et supérieur à l'étendue initiale de la tumeur.

Qualité de la résection :

==> R nul survie médiane 106 mois

==> R < 5 mm 66 mois

==> R 6-10mm 48 mois

- L'expérience du chirurgien
- Chimiosensibilité (décroissance du CA 125 post-op vs pré-op)
- Rupture tumorale
- Age avancé (>65 ans)
- PS
- Dans les stades précoces: ascite, liquide de lavage péritonéal+, rupture capsulaire, végétations exokystiques .

VII. Traitement :

A - Buts :

- Conduire le traitement le plus adapté.
- Augmenter la survie globale et la survie sans progression ;

- Éviter et prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements ;
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage ;

B - Moyens :

1 - Chirurgie :

Chirurgie de cytoréduction

- La chirurgie est le premier temps du traitement. L'intervention standard minimale comprend une annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale.
- La stadification complète comprend au minimum une omentectomie totale, une appendicectomie surtout pour les formes mucineuses, un curage ganglionnaire pelvien et aortique infrarénal bilatéral, des biopsies péritonéales, une cytologie péritonéale.
- La laparotomie médiane xiphopubienne est l'incision standard (femme ménopausée ou femme ne désirant plus d'enfant). La voie coelioscopique est envisageable en particulier pour les stades I sous réserve de réaliser une stadification complète. En cas de stadification incomplète lors d'une première intervention chirurgicale, une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée.
- Chez la femme désirant une grossesse, un traitement conservateur (annexectomie unilatérale) peut être proposé pour les stades IA G1 sous couvert d'une stadification péritonéale et ganglionnaire complète négative avec curetage utérin. Le traitement conservateur doit être exceptionnel et faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les autres stades.
- L'objectif de la chirurgie est la résection complète (absence de résidu macroscopique). Si la résection complète ne peut être obtenue d'emblée, une chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée : une chirurgie d'intervalle (entre 2 cures de chimiothérapie, au plus tard après la 3e cure) est ensuite envisagée, avec objectif de réaliser une résection complète. La résécabilité doit être

fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie, éventuellement complétée par une coelioscopie et discutée dans le cadre d'une RCP. Le risque chirurgical et l'altération de la qualité de vie associés aux exérèses multiples doivent être pris en compte.

- **Complications de la chirurgie :** La chirurgie des cancers avancés est une chirurgie lourde qui entraîne en moyenne 30 % de complications (thromboemboliques, infectieuses, digestives...). Elle peut comprendre des gestes digestifs ayant eux-mêmes leurs propres complications. Au retour à domicile, on peut observer à distance: un lymphocèle (collections de lymphes au site de curage ganglionnaire) pouvant nécessiter un drainage habituellement sous contrôle radiologique ou en deuxième intention chirurgicale; un lymphoedème pouvant nécessiter un traitement par drainage lymphatique manuel et/ou contention.

Rôle de la chirurgie lors de rechute :

La chirurgie a une place importante dans les récidives localisées opérables.

Les deux essais DESKTOP I et II ont évalué le rôle de la chirurgie dans les rechutes de l'ovaire sensibles au platine et ont validé en prospectif l'AGO score qui permet de sélectionner les patientes pouvant bénéficier de cette chirurgie : PS 0, l'absence d'ascite et le résidu nul à la chirurgie initiale.

La présence de ces éléments permet une résection complète dans 76% des cas. D'autres critères ont permis de sélectionner les patientes candidates à une chirurgie lors de la rechute : ascite <500 ml ; tumeur localisée, intervalle de rechute supérieur à 16 mois.

L'essai DESKTOP III a testé la chirurgie de cytoréduction secondaire versus pas de chirurgie chez les patientes ayant une rechute sensible aux platines.

L'analyse finale publiée en 2020 a démontré un bénéfice significatif en survie globale et en survie sans progression en faveur de la chirurgie de cytoréduction secondaire chez les patientes avec un AGO score positif soulignant ainsi l'importance d'une bonne sélection des malades.

2- chimiothérapie :

Drogues actives :

Le cancer de l'ovaire est une maladie chimiosensible mais exceptionnellement chimiocurable en cas de stade évolué. Plusieurs drogues ont montré leur efficacité :

Sels de platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine.

Alkylants : cyclophosphamide Anthracyclines : doxorubicine, doxorubicine

liposomale pegylée.

Gemcitabine, topotecan, Taxanes

Chimiothérapie en première ligne

L'association carboplatine-paclitaxel est considérée comme le traitement standard en première ligne. Ceci repose sur les résultats de deux études qui avaient montré la supériorité de l'association cisplatine-paclitaxel par rapport au cisplatine-cyclophosphamide (protocole GOG111 et EORTC-NCIC OV10). Puis 3 études ont montré que l'association carboplatine-paclitaxel donnait des résultats au moins équivalents à l'association cisplatine-paclitaxel avec un meilleur index thérapeutique (protocole GOG158 et AGO).

Par ailleurs, l'étude ICON 3, qui est une grande étude phase III ayant inclus 2074 patientes comparant un bras carboplatine-paclitaxel à un bras carboplatine seule ou association cisplatine-adriamycine-cyclophosphamide, n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de survie sans récurrence, ni de survie globale, entre les 2 bras de comparaison.

Une métaanalyse à partir des données de 5 essais randomisés évaluant l'impact du paclitaxel associé au platine en première ligne, conclut malgré tout au bénéfice de l'association platine-paclitaxel.

Le carboplatine en monothérapie reste une alternative intéressante particulièrement chez des patientes avec un état général précaire.

Intérêt des autres drogues :

Une étude randomisée a comparé l'oxaliplatine au cisplatine associés au cyclophosphamide. Il n'a

pas été mis en évidence de différence d'efficacité, avec des profils de toxicité différents.

Par ailleurs, l'association docetaxel-carboplatine a été comparé au protocole standard paclitaxel-carboplatine chez 1077 patientes, et a montré une efficacité identique. Les profils de toxicités sont par contre différents, avec une moindre toxicité neurologique avec le docetaxel. C'est une association qui reste intéressante chez des patientes présentant déjà une neuropathie (diabétique par exemple)

Autres bithérapies :

D'autres drogues ont été testées en association au carboplatine et comparés à l'association standard en première ligne.

- La doxorubicine liposomale : efficacité comparable chez 820 patientes, et des profils de toxicité différents (plus de toxicité hématologique avec la doxorubicine liposomale)
- gemcitabine : taux de réponse comparables mais toxicité hématologique plus importante avec la gemcitabine.

Intérêt d'une trithérapie :

Sept essais incluant un total de 10658 patientes ont été menés en ajoutant au protocole standard (de façon concomitante ou séquentielle) une troisième drogue (épirubicine, gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, ou topotecan). Aucun essai n'a montré de bénéfice en terme d'efficacité, mais une majoration de la toxicité avec la trithérapie.

Chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces.

Deux grands essais randomisés comparant une chimiothérapie contenant un sel de platine par rapport à une surveillance des stades localisés.

ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm1), et EORTC-ACTION (Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm)

L'analyse combinée des résultats de ces 2 essais (925 ptes) a retrouvé un gain significatif en termes de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) à 5 ans, en faveur de la chimiothérapie.

Dans l'étude ACTION, en cas de chirurgie non optimale : gain significatif avec la chimiothérapie adjuvante en terme de SG et SSR, par contre en cas de chirurgie optimale : pas de bénéfice avec la chimiothérapie adjuvante.

L'essai GOG 157 a randomisé 321 patientes présentant un stade localisé de cancer de l'ovaire entre 3 cycles et 6 cycles de chimiothérapie adjuvante paclitaxel et carboplatine. Il n'y avait pas de bénéfice en terme de SG dans le bras 6 cycles.

Place et intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante a un rationnel solide : elle permettrait d'augmenter le taux de cytoréduction optimale, une chirurgie moins agressive avec réduction de la morbidité, de la mortalité et amélioration de la qualité de vie.

L'essai de phase III EORTC (Vergote NEJM 2010) a comparé une CMT néoadjuvante suivie de chirurgie puis chimio vs chirurgie de cytoréduction première suivie de CMT dans les stades IIIC et IV, c'est un essai de non infériorité ayant conclu à une même SG et PFS, morbidité moindre avec CMT neoadj avec 50% de chir sans résidu grâce à la CMT neoadj.

La chimiothérapie néoadjuvante doit être programmée de 3 à 6 cycles avant une chirurgie de cytoréduction, dans les cancers épithéliaux ovariens stades IIIC - IV histologiquement prouvés. pour le cisplatine), hépatique, cardiaque, une mycose ou une mucite.

En situation de récurrence :

Les rechutes surviennent dans 75% des cas dans les 2 ans. Le traitement dépend de plusieurs facteurs: L'Intervalle libre qui est le facteur pronostique le plus important. , les symptômes, la toxicité de la chimiothérapie préalable.

- On distingue 3 groupes de patientes avec des pronostics différents :
 - » Sensibles aux platines: IL >12 mois, SM > 12mois
 - » Partiellement sensible IL 6-12 mois SM > 12 mois
 - » Résistants aux platines: IL <6mois

Sensibles aux platines et partiellement sensibles (IL > 6 mois) :

Les récidives sont à priori chimiosensibles. Il est préconisé pour ces patientes de faire la reprise d'un traitement à base de sel de platine selon un schéma proche de celui de la première ligne, en fonction des toxicités observées lors de la 1^{re} ligne et/ou séquellaires. La polychimiothérapie à base de sels de platine est supérieure à un platine seul. Ceci a été démontré par 3 Essais phase III :

- Carbo + Paclitaxel > Carbo [ICON 4, AGO 2.2]
- Carbo + Gemcitabine > Carbo [AGO OVAR 2.5]
- Carbo+Doxo liposomale pég > Carbo [SWOG S0200, Gynecol Onc 2008] (Carbo AUC5 + DLP 30mg/m2 / 4 semaines)

Le choix de la deuxième drogue dépend de la toxicité préalable.

3-b Résistants aux platines (IL < 6 mois) :

Les objectifs de la chimiothérapie : améliorer QOL, traiter symptômes, améliorer SSP/SG, le traitement le plus efficace, le moins toxique. Plusieurs molécules de chimiothérapie sont actives mais la meilleure molécule n'est pas connue. La monothérapie est le standard. Toutes les études ayant comparé mono vs polychimiothérapie sont négatives

Plusieurs options possibles : Doxo liposomale pegylée, Gemcitabine, Topotecan, paclitaxel (hebdo), Ifo, Vinorelbine, VP16 per os, 5FU, anthracyclines (doxo, épi), capécitabine, Oxaliplatine, Tamoxifène (RO=10-15%, SM=9mois)

Le choix du traitement dépend de l'âge, PS, des comorbidités et de la toxicité des chimiothérapies préalables. La doxorubicine liposomale est préférée en raison de sa bonne tolérance ainsi que le paclitaxel weekly.

Complications de la chimiothérapie :

L'attention de la patiente doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement. En présence d'effets indésirables, il pourrait être nécessaire d'adapter les

doses ou de changer de molécules. Les principaux effets indésirables observés après la chimiothérapie sont les suivants :

- Toxicité hématologique : neutropénie, anémie et thrombopénie
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée Les nausées et vomissements doivent être prévenus par des antiémétiques prescrits dès la première cure avec un relais oral à domicile.
- Neuropathies périphériques(sels de platine)
- Alopécie
- Réaction allergique Plusieurs chimiothérapies dans le traitement du cancer de l'ovaire peuvent entraîner des réactions allergiques : taxanes (lors des premiers cycles, prévenues par une corticothérapie prophylactique), sels de platine (après plusieurs cycles), doxorubicine liposomale. Les signes sont notamment les suivants : flush, hyper ou hypotension, dyspnée, fièvre, frissons, douleurs abdominales, dorsales ou des membres, rash cutané, nausées, vomissements. Plus rarement peut survenir un choc anaphylactique. La prise en charge est celle d'une réaction allergique sans particularité liée à la chimiothérapie.
- Autres Selon les molécules utilisées, d'autres effets peuvent également être observés, notamment une toxicité rénale (en particulier

La chimiothérapie intra péritonéale et la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique(HIPEC):

L'administration de la chimiothérapie par voie intra péritonéale est théoriquement très intéressante pour les cancers de l'ovaire qui restent longtemps confinés dans la cavité péritonéale. Elle permet ainsi d'obtenir de fortes concentrations de la drogue à la surface des tumeurs situées dans la cavité abdomino-pelvienne tout en limitant sa concentration plasmatique.

Plusieurs études randomisées ont évalué son efficacité en première ligne, avec des résultats discordants. L'essai (GOG 172) de phase III comparant



cisplatine + paclitaxel J1 en intraveineux à paclitaxel IV suivi par cisplatine intra péritonéal(IP) le 2^{ème} jour et le paclitaxel en IP le 8^{ème} jour. Les résultats sont en faveur de la chimiothérapie intra péritonéale tant en terme de survie sans récurrence qu'en survie globale. Malgré ces résultats prometteurs, la toxicité avec la chimiothérapie IP était significativement plus élevée avec une qualité de vie plus faible et un taux d'achèvement plus faible pour 6 cycles en IP par rapport aux études précédentes rapportées.

Un autre essai de phase III (GOG 252) a été réalisée sur des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire de stade II à IV. En tant que premier essai comparant l'administration par voie intraveineuse et par voie intrapéritonéale de doses similaires de chimiothérapie, l'essai GOG 252 n'a pas confirmé l'amélioration de la SSP avec la chimiothérapie par voie intrapéritonéale. De plus, la chimiothérapie intraveineuse était mieux tolérée que la chimiothérapie intraveineuse.

Un autre essai présenté à l'ASCO 2017 a inclut des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III et IV répartis au hasard dans le bras HIPEC (cisplatine 75 mg/m², 90 min) ou un bras témoin (pas d'HIPEC) en peropératoire en fonction de la taille du résidu tumoral (taille <1 cm). L'analyse de survie n'a pas montré la supériorité statistique du bras HIPEC. Compte tenu de ces résultats, HIPEC pourrait fournir un bénéfice supplémentaire en termes de survie dans les cancers de l'ovaire, mais de vastes études prospectives sont nécessaires pour quantifier davantage son efficacité réelle et sa compatibilité avec un traitement ciblé (par exemple, le bevacizumab). Dans l'intervalle, HIPEC ne devrait pas être considéré comme un traitement standard et être limité à des essais cliniques potentiels bien conçus.

3- Les thérapies ciblées :

Les antiangiogéniques :

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), principal médiateur de l'angiogénèse, est impliqué dans la progression tumorale de la plupart des cancers.

Le bevacizumab, anticorps monoclonal, anti- angiogénique, dirigé contre le facteur de croissance

vasculaire endothélial (VEGF), a prouvé son efficacité en prolongeant la survie sans progression en première ligne de traitement en association avec la chimiothérapie puis en maintenance, ainsi que dans les rechutes aussi bien sensibles que résistantes aux platines.

Dans les stades avancés

Deux grands essais randomisés ont évalué l'intérêt de l'ajout du bevacizumab à une bi-chimiothérapie classique (ICON 7 et GOG 218). Ces 2 études ont atteint leur objectif primaire qui était l'amélioration de la survie sans progression. L'ESMO recommande l'ajout du bevacizumab en première ligne à un schéma paclitaxel-carboplatine chez les patientes avec un très mauvais pronostic (stade IV avec chirurgie non optimale). Une analyse intermédiaire (de ICON 7) a montré que la survie globale (OS) a été prolongée chez les patientes à haut risque (stade III – IV et résidu tumoral > 1cm).

Les toxicités observées sont celles habituellement décrites avec le bevacizumab, avec un taux de perforation digestive minime.

Dans les cancers récidivants

L'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie améliore le pronostic des patientes en récurrence, quel que soit le profil ; aussi bien en cas de rechute sensible ou résistante/réfractaire aux platines. Le bevacizumab augmente le taux de réponse objective et retarde la progression

Dans les rechutes sensibles

D'après l'étude OCEANS, le bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines est recommandé en association avec un schéma classique paclitaxel- carboplatine ; chez les patientes n'ayant pas reçu le bevacizumab en première ligne.

Dans les rechutes réfractaires ou résistantes

D'après les résultats de l'étude AURELIA, le bevacizumab est recommandé en association avec une monothérapie (paclitaxel, PLD ou gemcitabine) chez les patientes n'ayant pas reçu ce traitement en première ligne.

En association à la chimiothérapie néoadjuvante

En ce qui concerne l'administration de bévacicumab avec NACT, deux essais de phase II ANTHALYA et GEICO 1205/NOVA ont été réalisés. Les patientes ont reçu 4 cycles de carboplatine/paclitaxel en néoadjuvant avec au moins 3 cycles de bévacicumab (15 mg/kg).

Le bévacicumab a été arrêté 4 à 5 semaines avant la chirurgie et recommencé au moins 7 semaines après chirurgie dans l'essai ANTHALYA par rapport à 6 semaines avant et 6 semaines après la chirurgie dans l'essai GEICO 1205/NOVA. Dans l'essai ANTHALYA le taux de résection complète (CRR) était significativement plus élevé avec du bévacicumab en association à la chimiothérapie néoadjuvante. En revanche, l'essai GEICO 1205/NOVA n'a montré aucun bénéfice dans le taux de réponse macroscopique complète, mais a trouvé un taux accru d'opérabilité chirurgicale. Les deux études ont montré des profils d'innocuité similaires, sans augmentation de la toxicité par rapport au traitement par carboplatine/paclitaxel. Par conséquent, le bévacicumab dans le cadre néoadjuvant est considéré comme sûr et peut améliorer les résultats chirurgicaux.

Les anti-PARP (poly ADP-ribose polymérase) :

Les PARP sont des enzymes nucléaires qui jouent un rôle important dans la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN. Elles sont en particulier impliquées dans la réparation des coupures simple-brin par le mécanisme de réparation par excision de base (Base Excision Repair [BER]). Les coupures double-brin, induites notamment par une chimiothérapie à base de sels de platine, peuvent être réparées par recombinaison homologue (RH), mécanisme assuré par des protéines principalement BRCA1 et 2. Le concept de la létalité synthétique est basé sur l'inactivation des 2 voies de réparation (BER – PARP et RH – BRCA) ce qui entraîne une absence de réparation de l'ADN et la mort de la cellule par apoptose.

Ces nouveaux traitements dont le chef de file est l'Olaparib ont connu un immense développement ces dernières années aboutissant à des autorisations de mise sur le marché dans différentes indications : dans la maintenance après 1^{ère} Ligne et après rechute sensible aux sels de platine (RSSP), en alternative à la

chimiothérapie après RSSP et en re challenge après rechute sous anti-PARP.

La maintenance après 1^{ère} Ligne

L'étude SOLO1 a prouvé la spectaculaire efficacité de 2 ans d'olaparib en traitement de maintenance après une chimiothérapie de première ligne pour les patientes ayant une mutation de BRCA 1 ou BRCA2. A 5 ans, 48 % des patientes traitées par olaparib ne présentaient pas de progression tumorale versus 21% avec le placebo.

La question du positionnement de l'Olaparib par rapport au Bévacicumab a été répondue par l'étude PAOLA-1 qui a récemment rapporté le bénéfice de l'adjonction de 2 ans d'olaparib en maintenance au traitement standard par bevacizumab. La survie sans progression médiane était allongée de 15 mois en cas de mutation de BRCA et de 11 mois en cas de déficit de la recombinaison homologue non lié à BRCA.

Un autre inhibiteur de PARP, a été évalué en entretien après chimiothérapie de première ligne dans l'étude PRIMA. Dans cette étude, le niraparib améliorerait la survie sans progression en cas de mutation de BRCA ou de déficit de la recombinaison homologue non lié à BRCA mais également, de façon plus modeste, en l'absence de déficit de la recombinaison homologue.

La maintenance après rechute sensible aux sels de platine (RSSP)

En cas de cancer de l'ovaire récidivant plus de 6 mois après la chimiothérapie de 1^{ère} ligne (rechute dite « platine-sensible »), plusieurs études ont également démontré l'intérêt des inhibiteurs de PARP en maintenance en cas de réponse tumorale après une nouvelle ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Trois inhibiteurs de PARP sont disponibles dans cette situation : l'olaparib, le niraparib et le rucaparib.

L'olaparib permettait une survie globale à 5 ans de 42% contre 33% avec le placebo dans l'étude SOLO-2 dans une population mutée BRCA. Le niraparib améliorerait la survie sans progression par rapport au placebo en cas de mutation BRCA (Risque Relatif : 0.27) mais également en l'absence de mutation BRCA (RR : 0.45). Des résultats similaires étaient observés



avec un 3ème inhibiteur de PARP, le rucaparib, dans l'étude ARIEL 3.

En alternative à la chimiothérapie après RSSP

Le rucaparib a également été évalué en traitement de 3e ligne ou plus chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute platine-sensible ne pouvant pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. En cas de mutation BRCA la survie sans progression médiane était allongée de près d'un an.

En rechallenge après rechute sous anti-PARP.

L'étude de phase III OReO/ENGOT Ov-38 présentée à l'ESMO 2021 a démontré la possibilité de rechallenger l'Olaparib chez une population de patients en récurrence et prétraitées par anti-PARP avec obtention d'un gain en survie sans progression chez tous les sous groupes et quel que soit le statut BRCA.

4 - Radiothérapie :

Il n'y a pas d'indication à la radiothérapie dans la prise en charge initiale hors essai clinique. En cas de récurrence, la radiothérapie peut être discutée pour des localisations tumorales limitées et particulières.

C- Indications : selon les recommandations ESMO 2021 et NCCN 2022

► Stades I-II

Le traitement chirurgical standard est une chirurgie initiale complète

- Stade IA, IB grade 1 + non à cellules claires :
 - Si stadification complète : chirurgie + pas de CMT adjuvante
 - Si stadification incomplète : restadification chirurgicale systématique
 - Si restadification impossible : 3 cures de CMT au moins, à base de platine
- Stade IA, IB grade 2-3 ou histologie à cellules claires (qq soit grade) ou ≥IC, IIA
 - Restadifier si non fait
 - Au moins 3 cures de CMT à base de platine si stade reste identique après reprise
- Stade IIB, IIC sans résidu macroscopique

- 6 cures CMT à base de platine (Pacli : 175mg/m²/3h+Carbo AUC 7)

- Rechercher une tumeur digestive si ADK mucineux bilatéral

► Stades III et IV :

- Chirurgie de cytoréduction chirurgicale optimale avec résidu nul suivie de 6 cures de CMT adjuvante à base de platine (un total de 6-8 parfois 9 cures) (Dose recommandée de Carbo : AUC 5 avec le paclitaxel)

- CMT néoadjuvante dans 2 cas :

- chirurgie de debulking optimale impossible
- PS altéré ne permettant pas une chirurgie première
 - Séquence thérapeutique :
 - Laparoscopie diagnostique et cartographie des lésions
 - CMT néoadj : 3 cures
 - Chirurgie
 - CMT adj 3 à 6 cures

Le bevacizumab en association avec pacli-carbo dans stades IIIB-IIIC et IV à la dose de 15mg/kg pendant 15 mois (22 cycles)

Au maroc dose recommandée : 7.5mg/kg

- Traitements des stades III à IV avec résidu macroscopique

- Les patientes doivent bénéficier de 6 à 9 cycles de chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel.
- Une monochimiothérapie par carboplatine peut être proposée en première ligne aux patientes en cas de comorbidité.
- Une chimiothérapie néoadjuvante par paclitaxel et carboplatine et bevacizumab peut être proposée si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle.

- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible.
- Le bevacizumab est indiqué en association avec le paclitaxel-carboplatine dans les stades IIb-IIIC et IV puis seul en maintenance pour compléter le traitement de 15 mois.
- Traitements de maintenance en cas de réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de 1ère ligne

Mutation BRCA1, 2

Les patientes BRCA mutés doivent recevoir une maintenance par un anti-PARP : 2 ans pour l'Olaparib et 3 ans pour Niraparib.

La combinaison de l'Olaparib et du Bévacicumab est à proposer quand le bévacizumab a été utilisé en association avec la chimiothérapie de première ligne.

Test HRD positif (Avec ou sans Mutation BRCA1,2)

Une maintenance par Niraparib pendant 3 ans peut être envisagée

La combinaison de l'Olaparib et du Bévacicumab est à proposer quand le bévacizumab a été utilisé en association avec la chimiothérapie de première ligne.

Test HRD Négatif

Le Niraparib est approuvé dans cette indication et peut être proposé pendant 3 ans.

La combinaison Olaparib et Bévacicumab n'apporte pas de bénéfice chez les patientes à statut HRD négatif et ne doit pas être proposée

-Traitement des récidives

Sensibles et partiellement sensibles aux platines:

- » Combinaison avec Platine-Taxol-carboplatine, Doxorubicine-carboplatine, Gemcitabine-carboplatine
- » Combinaison sans Platine – Doxorubicine-Trabectedine
- » Combinaison avec Platine et Bevacizumab (1ère rechute, pas de bevacizumab en 1ère ligne)
- » Combinaison avec platine suivie d'olaparib en cas de mutation BRCA1, 2.

» Combinaison avec platine suivie de niraparib ou rucaparib quelque soit le statut de recombinaison homologue.

» Monothérapie par carboplatine en cas de comorbidités .

Réfractaires :

Monochimiothérapie sans platines + bevacizumab (si pas de bevacizumab en 1ère ligne)

- » DLP: traitement de choix (le moins toxique)
- » Gemcitabine
- » Topotecan (si DLP ou Gem non disponibles)
- » Paclitaxel weekly

VIII- Le pronostic :

Le pronostic du cancer de l'ovaire dépend bien sûr de la précocité du diagnostic et du caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale, mais aussi du stade évolutif, du type et du grade histologique.

Le pronostic global est sévère car 70% des malades ont une extension intra- abdominale au moment du diagnostic. Ce pronostic est nettement amélioré depuis l'avènement des anti-Parp.

Le taux de survie à 5 ans pour les différents stades d'extension est approximativement le suivant :

- stade I : 70 à 95%.
- stade II : 50%.
- stade III : 25%.
- stade IV : < 5%.

Surveillance :

A - But :

Détecter la persistance ou la récurrence de la maladie

B - Moyens :

Examen clinique : Permet le diagnostic tardif de carcinose péritonéale.

Élévation de CA-125 : Constitue de premier signe dans 75% des rechutes.



TDM : ne détecte que 7% des nodules infra centimétriques et 37% de ceux juxta centimétriques.

C - Rythme :

La surveillance clinique et biologique par le CA125 doit être faite à raison d'une fois tous les 3 à 4 mois les deux premières années, puis tous les six mois de 2 à 5 ans, puis tous les ans au-delà. L'imagerie est à solliciter en cas d'anomalies clinique et/ou biologique.

Conclusion :

L'ovaire est un organe complexe soumis à des désordres génétiques, des influences hormonales et des dérèglements immunitaires. Mieux cerner l'étiologie permettra de développer de nouvelles thérapeutiques et d'établir une stratégie de dépistage qui pallierait au retard diagnostique de ces tumeurs. Cette pathologie a bénéficié d'une formidable avancée thérapeutique par l'avènement des anti-PARP, signant ainsi son entrée dans l'ère de la médecine personnalisée.

Références :

- Pautier P, Even C, Lhommé C. Oncologie 2010
- Bats AS, Barranger E. J Gynecol Obst Biol Reprod. 2008
- Floquet A, Sire M. Oncologie 2010
- Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Gynecol Obst Fert 2009.
- Guastalla JP, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer 2006.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011 Feb;21(2):289-95.
- Philipp Harter, M.D., Ph.D., Jalid Sehouli, Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for

Relapsed Ovarian Cancer N Engl J Med 2021; 385 : 2123-213

- Tazi Y. et al. Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire. Gynécologie obstétrique & Fertilité, Octobre 2013. Volume 41, Issue 10, Pages 611-616.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019; 381(25) : 2391-2402.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-2428.
- Banerjee S, Moore K, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Ann Oncol. 2020;31 (Suppl 4):abstr 811MO
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 1949-1961.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016; 375: 2154-2164.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1274-1284.
- Friedlander M, Matulonis U, Gourley C et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. Br J Cancer 2018; 119: 1075-1085.

Cancers du rein

N. Ismaili (1) et (2) ; M. Sqalli Houssaini (1) et (2) ; R. Rahhali (3) ; H. Rais (4)

1) Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, et Hôpital Universitaire International Mohammed VI, Casablanca, Maroc

(2) Faculté de Médecine, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca

(3) Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger, Maroc

(4) Service d'anatomie pathologie, CHU Mohammed VI de Marrakech, Maroc

I- INTRODUCTION

Le cancer du rein représente environ 3-5% de tous les cancers. Environ 80 % de ces tumeurs sont des carcinomes rénaux à cellules claires. Seuls 20 à 30 % des cancers sont diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée. Cependant, 30 à 40 % des tumeurs non métastatiques deviennent métastatiques au cours de l'évolution.

Son développement est étroitement lié aux maladies métaboliques et son incidence est en constante augmentation.

Sa prise en charge a été largement transformée ces vingt dernières années, non seulement par l'avènement de nouvelles options thérapeutiques (chirurgicales et médicales), mais aussi grâce à une meilleure compréhension des bases génétiques et une caractérisation plus précise des voies moléculaires impliquées dans la progression de ces tumeurs.

II- RAPPELS ANATOMIQUES

A- Siège

Le rein siège en arrière du péritoine, c'est un organe rétro-péritonéal ; en dessous du diaphragme ; de part et d'autre du rachis lombaire (bord supérieur D12 et bord inférieur L1) ;

Le rein droit est plus bas que le gauche.

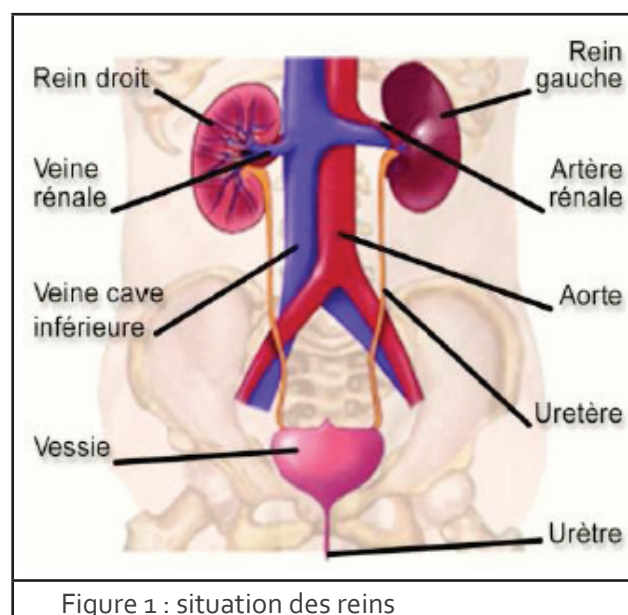


Figure 1 : situation des reins

B- Rapports

1) Postérieurs :

S'effectuent avec la paroi postérieure, à laquelle le feuillet postérieur de la loge rénale est séparé par la graisse para-rénale contenant le dernier paquet vasculo-nerveux intercostal, les 2 nerfs abdominogénitaux et le nerf fémoro-cutané.

a- Au niveau de l'étage supérieur : thoracique :

- Les fibres verticales du diaphragme
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur de la plèvre
- Le 12^{ème} espace intercostal.

b- Au niveau de l'étage inférieur : lombaire, de la profondeur à la superficie :

- Le muscle psoas et carré des lombes ;
- Aponévrose postérieure du transverse ;
- Petit dentelé et muscle grand dorsal.

2) Antérieurs :

a- A droite :

- Par l'intermédiaire du péritoine pariétal : face inférieure du foie,
- Le 2ème duodénum le long du bord interne de la face antérieure, et fascia de treitz,
- La racine du méso colon transverse en bas,
- L'angle colique droit accolé par le fascia de Toldt droit,
- Plus en dedans la partie droite du colon transverse et du méso colon transverse,
- Tous ces éléments sont couverts par la face inf. du foie et la vésicule biliaire.

b- A gauche : de haut en bas :

- La queue du pancréas,
- La face interne de la rate,
- Péritoine pariétal post,
- Extrémité gauche de la racine du méso colon transverse,
- Angle colique gauche.

3) Externes : gouttière pariéto-colique.

4) Internes :

- Dans la partie toute supérieure : la glande surrénale
- A distance : apophyse transverse de L1 et L2.
- Les piliers du diaphragme, l'aorte à gauche, la veine cave inférieure à droite
- Segment initial de l'uretère
- Pédicule rénal.

C- Rein en coupe :

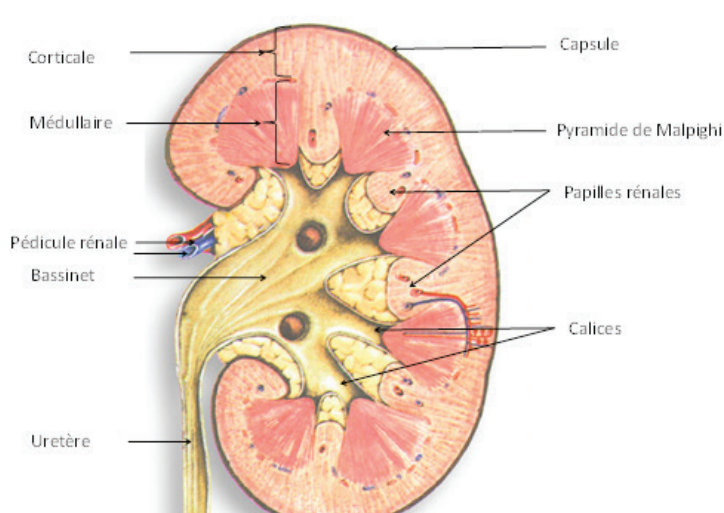
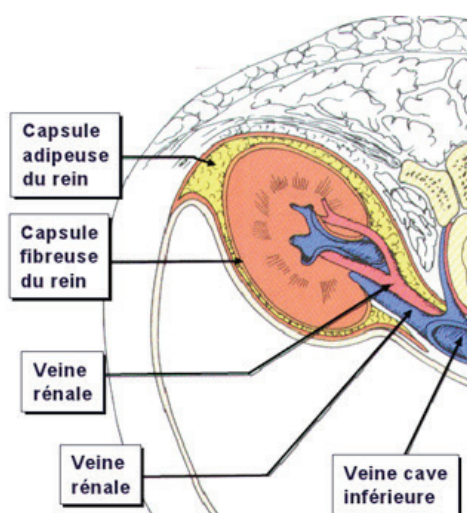


Figure 2 : Le rein en coupe

D- Vascularisation

1) Artères :

- Une artère rénale par rein partant directement de l'aorte (gauche plus courte).

- L'artère rénale se divise en artères segmentaires, artère inter-lobaire, artère arciforme, artère inter-lobulaire.
- A partir des artères inter-lobulaires naissent les artérioles afférentes.

- Les vasa-recta (vaisseaux de la médullaire) naissent des artères arciformes.

2) Veines :

- Veine sous capsulaire, veine étoilée, veine interlobulaire, veine arciforme, veine inter-lobaire.
- Une veine rénale par rein se jette directement dans la veine cave inférieure.

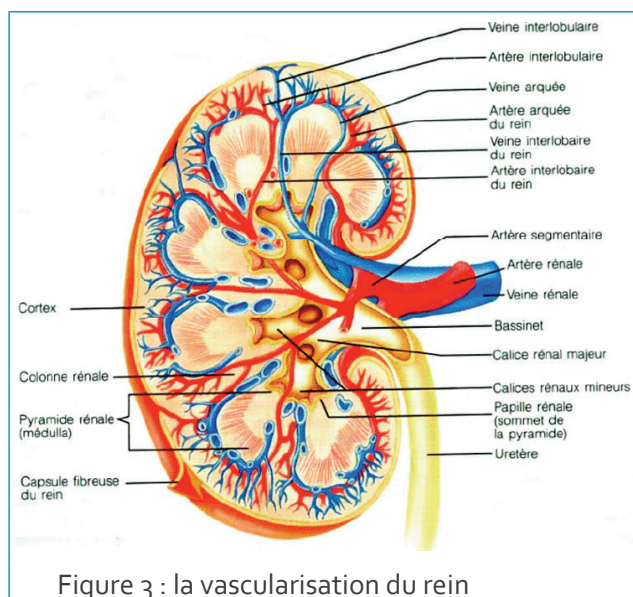


Figure 3 : la vascularisation du rein

D- Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique du rein se collecte dans les ganglions lombo-aortiques :

- A droite :
 - les troncs antérieurs, péri-veineux se drainent au niveau des ganglions juxta-aortiques droits.
 - les troncs postérieurs, rétro-veineux se drainent au niveau des ganglions rétro-caves.
- A gauche : tous le drainage se fait au niveau des ganglions juxta-aortiques gauches.

III- EPIDEMIOLOGIE

A- Descriptive :

1) Dans le Monde :

Le cancer du rein est le quatorzième cancer au monde en terme d'incidence selon les données de

l'OMS, avec une incidence de 4.6 cas par 100 000. Son incidence est en constante augmentation, elle varie considérablement selon les régions, avec un pic au niveau de l'Australie, l'Europe de l'est et de l'Amérique du nord. Selon les données de GLOBOCAN ; 76 975 nouveaux cas ont été enregistré en 2020 en Amérique du nord et 49 772 nouveaux cas en Europe central et d'est.

En terme de mortalité ; 179 368 décès ont été enregistré dans le monde en 2020. Le taux de mortalité le plus élevé en 2020 était enregistré en Europe central et d'est avec un taux de 3.4 décès par 100 000.

2) Au Maroc :

Selon certaines statistiques régionales, le cancer du rein représente environ 1% des nouveaux cancers diagnostiqués avec des incidences très variables selon les régions.

B- Analytique :

1) Age, sexe :

Le cancer du rein est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sexe ratio 2/1).

Sa prévalence est maximale entre la sixième et la septième décennie, alors qu'il reste rare chez le sujet jeune et chez l'enfant.

L'incidence du cancer du rein est basse en Asie de l'est et en Afrique noire, cependant, elle est plus élevée chez afro-américains aux USA.

2) Facteurs de risque :

Il existe des facteurs de risque liés au patient (acquis ou héréditaires) et des facteurs environnementaux.

3) Facteurs liés aux patients :

- La multikystose acquise du dialysé :

Chez les patients atteints par la multikystose acquise du dialysé, le risque de cancer du rein est dix fois plus élevé par rapport à la population générale et ce risque augmente avec la durée de dialyse. Le type histologique prédominant est le carcinome tubulopapillaire. Ce surrisque justifie une surveillance annuelle des reins par échographie.

- Patients transplantés :

Les reins natifs sont exposés au développement d'un carcinome rénal. Le risque est identique aux patients dialysés.

- L'Hérédité :

Les formes héréditaires du cancer du rein restent rares (1 à 2% des cas). Des gènes de prédisposition ont été retrouvés pour certains syndromes. La présence d'un antécédent familial de premier degré, l'atteinte bilatérale ou multifocale et l'installation avant 40 ans sont les principaux facteurs qui orientent vers une origine héréditaire.

- L'hypertension artérielle (HTA) :

L'HTA est un facteur de risque de développement d'un carcinome rénal.

Le risque relatif augmente d'une manière très nette avec les chiffres tensionnels et semble être indépendant de la nature des antihypertenseurs pris.

- L'obésité

L'obésité est reconnue comme étant un des facteurs de risque les plus importants du développement du cancer du rein, à elle seule, elle serait incriminée dans 30 à 40 % des cas, le risque relatif est proportionnel à l'index de masse corporelle de base.

2) Facteurs environnementaux

- Tabagisme :

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque de développement du cancer du rein, même si le risque relatif est faible, il existe une relation dose réponse assez évidente, avec une augmentation du risque relatif chez les grands fumeurs.

Ce risque est encore plus élevé chez les hommes.

- L'alcool :

La consommation d'alcool agit comme modificateur du risque.

Une consommation, même minime, a été associée à un effet protecteur contre le cancer du rein (8).

- Exposition professionnelle :

Plusieurs molécules et métaux ont été incriminés dans la carcinogénèse du cancer du rein.

Le Trichloréthylène reste le plus étudié jusqu'à présent. Ces dernières années, plusieurs données ont démontré une association positive entre l'exposition à cette molécule et l'augmentation du risque relatif.

IV- Anatomie pathologie

L'examen anatomopathologique de la tumeur primitive ou de la métastase confirme le diagnostic, détermine l'extension locorégionale et/ou métastatique de la tumeur, évalue le pronostic et permet de guider le traitement.

La classification histologique des tumeurs du rein, mise à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2004, repose essentiellement sur des critères morphologiques (aspect des cellules, claires ou éosinophiles et architecture, papillaire ou non), phénotypique et moléculaire. Cette classification distingue de plus, à côté des formes de carcinomes rénaux à cellules claires qui présentent 80% des tumeurs malignes du rein, des carcinomes papillaires, des carcinomes chromophobes, de carcinome papillaires, de carcinome de bellini ainsi qu'à de nouvelles entités, du fait de leur présentation histologique, leur pronostic ou leurs altérations génétiques.

Pour bien apprécier le risque évolutif de ces tumeurs, deux éléments histo-pronostiques sont requis. Le grade de Fuhrman tient compte de la taille et du contour nucléaire et de la taille des nucléoles. Il définit le caractère différencié ou non des cellules tumorales. Le stade pTNM établit quant à lui l'extension tumorale. Les deux sont applicables quelle que soit la nature des carcinomes.

A- Macroscopie

1) Carcinome à cellules claires (CCR) :

Il représente plus de 80 % des carcinomes rénaux. L'aspect macroscopique du CCR est caractéristique. Il s'agit d'une tumeur jaune soufrée, solide ou partiellement kystique, présentant des

remaniements hémorragiques ou calciques. Les tumeurs de petite taille sont en général arrondies et bien limitées alors que les tumeurs de grande taille présentent un aspect polychrome.

Des embolies dans la veine rénale, et qui envahit facilement la graisse péri-rénale ou la graisse hilaire.

2) Carcinome rénal chromophile (CCRCh)

Le carcinome chromophile s'observe dans environ 4 % des cas. Macroscopiquement, c'est une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de couleur chamois. La nécrose et les remaniements hémorragiques sont exceptionnels et s'observent surtout dans des tumeurs de grande taille, sans cicatrice centrale de l'oncocytome.

3) Carcinome rénal papillaire

Environ 20% des carcinomes papillaires sont découverts fortuitement. Ils ont une tendance à la multifocalité, et les calcifications sont observées dans 30% des cas. Le spectre des carcinomes rénaux papillaires est très large et on retrouve un certain nombre de tumeurs malignes qui présentent une architecture papillaire les plus fréquents sont CCRP de sous-types 1 ou 2 qu'il faut bien différencier.

- Sous-type 1

Le sous-type 1 se présente comme une tumeur bien limitée, friable, jaune blanchâtre.

- Sous-type 2

Le sous-type 2 se présente macroscopiquement comme une tumeur agressive, hétérogène, hémorragique, souvent infiltrant la graisse, avec fréquemment des embolies vasculaires.

4) Carcinome de Bellini

Carcinome rénal rare (1%), aussi nommé carcinome des tubes collecteurs. C'est une tumeur plutôt hilaire, déjà de stade étendu au moment du diagnostic initial. Elle présente une très mauvaise limitation à l'examen macroscopique avec un aspect blanchâtre et induré, et d'importants remaniements nécrotiques avec une infiltration du tissu adipeux.

5) Carcinome papillaire à cellules claires :

Les premières descriptions de cette entité ont été faites chez des malades présentant une insuffisance

rénale en phase terminale, mais avec l'augmentation des cas rapportés, il apparaît que la plupart de ces tumeurs ne sont en fait pas liées à une insuffisance rénale. L'âge moyen de survenue est de 60 ans et le sex-ratio est de 1/1.

Macroscopiquement la tumeur est bien délimitée et fréquemment encapsulée. À la coupe la tumeur est blanc-jaunâtre avec des aspects fibreux. Des aspects kystiques peuvent exister. La multifocalité et la bilatéralité ont été décrites.

6) Carcinome rénal avec translocation de la famille MiT incluant la translocation t(6;11) :

Il s'agit d'une tumeur à définition morphologique et génétique touchant essentiellement le sujet jeune. Elle implique la famille des facteurs de transcription de MiT incluant TFE3, TFEB, TFEC et MiTF, la première entité de cette famille était la translocation Xp11 avec le gène de fusion TFE3. Il a été montré récemment que la translocation t(6;11) implique le gène de fusion TFEB, et il existe des similitudes cliniques, morphologiques et génétiques avec les tumeurs Xp11. Pour cette raison la translocation t(6;11) devrait être incluse dans le groupe des carcinomes du rein MiTF. Ces tumeurs métastasent dans environ 10 % des cas.

B- Microscopie

1) Carcinome à cellules claires

Le CCC est histologiquement composé de cellules claires optiquement vides par leur richesse en lipides, plus rarement éosinophiles. Elles sont agencées en acini ou structures pseudo-alvéolaires, voire en massifs compacts. On peut trouver également une organisation trabéculaire ou microkystique au sein d'un stroma richement vascularisé ou myxoïde. Une différenciation sarcomatoïde peut être observée, comme dans d'autres formes histologiques de tumeurs du rein et permet de classer la tumeur en grade 4 de Fuhrman.

2) Carcinome rénal chromophile (CCRCH)

Sur le plan histologique, les cellules ont souvent un noyau chiffonné au contour irrégulier, avec un halo clair périnucléaire. Elles possèdent de plus un cytoplasme pâle ou finement éosinophile et une



membrane épaisse bien visible, « dessinant » le cadre cytoplasmique. A différencier de l'oncocytome où toutes les cellules présentent un cytoplasme finement éosinophile avec un noyau petit et arrondi sans halo clair péri-nucléaire. En immunohistochimie, on trouve une expression membranaire diffuse dans 70% des cas des cellules tumorales de l'anticorps anti- CK7 et la PS100, contrairement à l'oncocytome où l'expression des deux anticorps est négative ou focalement positive.

3) Carcinome rénal papillaire

• Sous-type 1

Histologiquement, il se traduit par une architecture papillaire prédominante où les papilles sont centrées par des histiocytes spumeux et bordées par un épithélium cubique simple. Celui-ci est fait de petites cellules cubiques avec un cytoplasme pâle réduit sans stratification nucléaire ni d'atypies cytonucléaires. Ce sont des tumeurs le plus souvent de bon pronostic avec de un bas grade de Fuhrman. En immunohistochimie, on trouve une expression diffuse de la CK7, MUC-1 et la Vimentine.

• Sous-type 2

Histologiquement, les papilles sont tapissées de grandes cellules cylindriques possédant une architecture pseudo stratifiée. Ils ont un cytoplasme éosinophile avec des noyaux très nucléolés. Ces tumeurs sont le plus souvent de mauvais pronostic avec un haut grade de Fuhrman. Il est le plus souvent unifocal. A l'immunohistochimie, on trouve une expression tumorale de la cytokeratine 20 et de l'E-cadhérine.

4) Carcinome de Bellini (CTC)

Histologiquement, six critères devaient être présents :

- au moins une partie de la lésion doit envahir la région médullaire
- l'architecture est majoritairement tubulaire
- présence d'une stroma réaction desmoplastique
- aspects cytologiques de haut grade
- la tumeur est très infiltrante

- absence d'autres sous-types tumoraux en particulier de type carcinome rénal ou urothélial

En immuno-histochimie, il existe un chevauchement entre carcinome des tubes collecteurs et carcinome urothélial. Il est important de faire la différence entre ces deux entités, d'abord d'un point de vue de la survie, mais aussi dans la mesure, où des patients avec un CTC ne vont pas bénéficier d'une exploration des voies excrétrices supérieures.

5) Carcinome papillaire à cellules claires (CPCC)

Histologiquement l'architecture est kystique solide, papillaire ou acinaire. Parfois les papilles se projettent dans des espaces kystiques, dans d'autres cas il existe des arborescences faisant penser à une architecture plus proche de celle des carcinomes papillaires. Les cellules ont un cytoplasme clair avec un grade de Fuhrman 1 ou 2. Les noyaux se disposent de façon linéaire vers le milieu ou l'apex des cellules. La plupart du temps les tumeurs sont de petite taille. Le CPCC exprime la CK7 de façon constante et homogène. La CA-IX montre une positivité membranaire, et l'absence de marquage au niveau de bordures luminales est assez caractéristique. La plupart du temps, CD10, RCC (un marqueur des carcinomes d'origine rénales) et P504S ne sont pas exprimés, et la 34βE12 est exprimée de façon focale et hétérogène. En cas de discordance entre l'aspect histologique et le profil immuno-histochimique, la tumeur ne doit pas être classée comme un CPCC. Le diagnostic différentiel principal est le carcinome à cellules claires, mais ce dernier n'exprime pas ou très focalement la CK7, et le marquage avec le CA-IX est également différent, souvent diffus et membranaire.

6) Carcinome rénal avec translocation de la famille MiT incluant la translocation t(6;11)

D'un point de vue histologique, ces tumeurs présentent un aspect à cellules claires avec une architecture papillaire à laquelle s'associent des psammomes souvent reconnus en imagerie. On peut observer des cellules géantes, une architecture tubulaire proche des carcinomes des tubes collecteurs, ou des cellules fusiformes avec des noyaux irréguliers. Les carcinomes Xp11 expriment

constamment les anti-corps anti-CD10, RCC, PAX-2 et PAX-8 ainsi que Melan-A et HMB45. Le marqueur le plus spécifique et sensible est l'anticorps anti-TFE3, qui doit être exprimé dans les noyaux. La confirmation se fait par FISH ou hybridation in situ.

C- Cytogénétique

1) Carcinome à cellules claires

La vascularisation caractéristique, s'explique par les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la maladie et touchant le gène VHL (3p25-26). Ainsi, environ 70 % des patients porteurs d'une maladie de Von Hippel Lindau développent un CCC, généralement multiple, bilatéral et précoce avant 40 ans. Dans le cas du cancer à cellules claires sporadiques du rein, des pertes alléliques, des mutations ponctuelles ou des méthylations du promoteur du gène VHL (3p25-26) sont quasi-constantes.

Trois voies moléculaires sont, actuellement connues, pour être activées à un moment de la carcinogénèse de ces tumeurs : la voie VHL/HIF/VEGF, la voie mTOR et la voie des MAP kinases qui agissent sur la transcription de gènes contrôlant la néoangiogénèse, la prolifération, la croissance et la survie cellulaire.

2) Carcinome rénal chromophile

En cytogénétique, le CCRCh est très souvent hypodiploïde avec de nombreuses pertes chromosomiques.

3) Carcinome rénal papillaire

Dans les formes sporadiques, les gains chromosomiques 7 et 17 et la perte du chromosome Y sont des caractéristiques cytogénétiques communes des deux sous-types. Cependant dans le sous-type 1 les gains de chromosomes 7 et 17 sont les plus fréquemment observées alors que dans le sous-type 2 on trouve surtout une instabilité chromosomique intéressant les chromosomes 1p, 3p, 5, 6, 8, 9p, 10, 11, 15, 18, et 22. Dans les formes héréditaires papillaires les mutations du gène c-met est fréquemment observées.

4) Compte rendu standardisé

Il est recommandé aux pathologistes de proposer un compte rendu et une conclusion standardisés qui reprendront tous les critères histologiques dont l'urologue ou l'oncologue auront besoin pour une prise en charge thérapeutique optimale:

- type histologique (OMS 2004)
- taille (plus grand diamètre en centimètres) ;
- grade de Furhman ;
- composante sarcomatoïde en pourcentage ;
- composante rhabdoïde ;
- envahissement locorégional (oui/non) :
 - cavités pyélocalicielles ;
 - veine rénale ;
 - graisse hilare ;
 - graisse péri-rénale ;
 - fascia de Gerota ;
- hémorragie / Nécrose (oui/non) ;pourcentage et l'étendu
- embolies vasculaires microscopiques (oui/non) ;
- ganglions hilaires ;
- surrénales : si envahie (par contiguïté ou par métastase) ;
- marges chirurgicales, exérèse complète ou non pour tumorectomie ou néphrectomie partielle;
- rein non tumoral ;
- TNM (2009) : pTNM.

E- Modalités d'extension :

- Locale : en dehors dans le parenchyme vers la capsule ; en dedans vers les voies excrétrices et le hile.
- Régionale :
 - au-delà de la capsule dans la graisse de la loge rénale limitée par le fascia de Gérota qui sera ensuite dépassé ; vers la surrénale dont l'atteinte varie entre 4 et 8,5 % des cas.



- au-delà de la loge rénale vers les organes de voisinage, à gauche : côlon et mésocôlon, rate, queue du pancréas. A droite : angle colique, duodénum, foie.

- Ganglionnaire : ganglions du hile (10 %), lombaires (10 à 15 %), latéro-aortiques (25%)
- Veineuse ; classique (thrombus cruorique, puis tumoral) :
 - vers les veines du hile puis la veine principale ;
 - vers les veine cave inférieure d'abord sous-hépatique puis rétro et sus-hépatique ; parfois jusqu'à l'oreillette droite.
- Métastatique (1/3 au diagnostic): poumon (55%), os (32%), et foie (33%).

V- Diagnostic :

A- Diagnostic positif :

1) Forme de description : forme solide

a- Circonstances de découverte :

Le cancer du rein est le plus souvent découvert fortuitement lors d'une échographie ou d'une TDM abdominale (60 % des cas).

Il peut également être révélé par :

- la triade ou l'un des 3 signes suivants :
 - hématurie (totale, indolore, spontanée, récidivante),
 - douleur du flanc,
 - palpation d'une masse lombaire ;
- une métastase : les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires, puis osseuses, hépatiques et cérébrales ;
- plus rarement devant une complication ou une expression inhabituelle de type polyglobulie ;
- des symptômes non spécifiques, tels qu'une altération de l'état général avec perte de poids et/ou fièvre inexpliquée.

Il peut enfin être découvert au décours d'un dépistage systématique dans le cas des formes familiales.

b- Examen clinique

L'examen clinique ne révèle généralement rien d'anormal, sauf si la tumeur est suffisamment importante pour être palpable. Il ne faut cependant pas omettre la recherche d'adénopathies sus-claviculaires gauches, l'examen des bourses à la recherche d'une varicocèle d'apparition récente, essentiellement du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral), et des signes d'obstruction de la veine cave (œdème des membres inférieurs, phlébite...).

c- Examens para-cliniques pour le diagnostic

- Imagerie à visée diagnostique

L'échographie abdominale est souvent l'examen de découverte (fortuite) d'un cancer du rein, mais la tomodensitométrie (TDM) abdominale est l'examen de première intention devant une forte suspicion clinique de tumeur rénale. L'échographie secondaire sera alors le plus souvent inutile.

- Échographie abdominale

Le diagnostic est souvent suggéré par l'échographie qui permet de suspecter le diagnostic de tumeur solide. C'est un examen peu sensible, peu spécifique, opérateur et patient-dépendant.

- TDM abdominale utilisant un protocole adapté à l'exploration du rein (avec un passage avant et après injection de produit de contraste) +++

C'est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension locale, et régionale des tumeurs solides. Prise contraste plus faible que le parenchyme.

- Urographie intraveineuse (UIV) n'est plus indiquée.
- Optionnel ; une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale : cet examen est utilisé :
 - en alternative à la TDM (en cas de contre-indication) ;
 - parfois en complément de la TDM (caractérisation de certaines tumeurs et diagnostic d'extension locale en particulier à la veine cave inférieure).

d- Biopsie des tumeurs du rein

L'imagerie, en complément de l'histoire clinique du patient, permet de faire le diagnostic probabiliste de la majorité des tumeurs rénales. Une biopsie percutanée n'est utile que si elle permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'une tumeur rénale.

- Indications

- Contexte de cancer extra rénal connu : distinction entre un cancer du rein primitif et une métastase.
- Cancer rénal non extirpable ou métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée: apporte la preuve histologique nécessaire à l'instauration d'un traitement oncologique.
- Tumeurs pour lesquelles un traitement ablatif est envisagé.
- Patients avec comorbidités notables : détermination du rapport bénéfice/risque d'un traitement vs la surveillance active.
- Tumeurs rénales sur rein unique, ou si la fonction rénale compromise ou dans toute situation où la néphrectomie partielle première est à risque de complications afin d'éliminer une tumeur bénigne.

- Les contre-indications

- Suspicion de carcinome urothélial de la voie excrétrice supérieure : en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.
- Suspicion d'angiomyolipome : en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.

2) Formes cliniques

- Formes kystiques: TDM +/-IRM sans et avec injection de PC

Le diagnostic des masses rénales kystiques en imagerie est fréquent et le plus souvent fortuit. Les masses kystiques du rein sont classées selon des critères établis par Morton Bosniak :

- BosniakI kyste simple (bénin)
- BosniakII kyste remanié (presque tjs bénin)
- BosniakIII kyste suspect (60% malin)
- BosniakIV cancer kystique (>95% malin)

- Formes multifocales, et bilatérales
- Angiomyolipome, oncocytome : tumeurs bénignes

B- Diagnostics différentiels

- Trois affections peuvent à l'examen clinique, montrer une augmentation de volume du rein :
 - hydronephrose ;
 - kyste rénal ;
 - maladie polykystique qui peut être associée à un cancer du rein (maladie de VHL)
- D'autres diagnostics peuvent être discutés :
 - Adénome rénale
 - Oncocytome : il faut absolument différencier le carcinome chromophile de l'oncocytome qui est une tumeur strictement bénigne du rein.
 - angiomyolipome
 - métastase

VI- Bilan d'extension et pretherapeutique

A- Bilan du Cancer

1) Recherche de métastases pulmonaires

- TDM thoracique : cet examen est souvent couplé à la TDM abdominale dès le bilan initial à visée diagnostique.
- La radiographie du thorax n'est pas indiquée.

2) Recherche de métastases osseuses

- Scintigraphie osseuse (chez les patients avec des métastases)
- Radiographies, TDM ou IRM osseuses (en cas de signe d'appel).

3) Recherche de métastases cérébrales

- IRM ou TDM cérébrale (chez les patients avec des métastases ou avec des symptômes neurologiques suspects).



4) Tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose

La tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose (TEP-TDM au [18F]-FDG) n'est pas recommandée. D'autres traceurs sont à l'étude.

B- Bilan de l'hôte

1) Bilan clinique

- Etat général : le score ECOG, permettant d'évaluer l'état général du patient correspond à : 0 = activité normale, 1 = restriction de l'activité, 2 = patient alité < 50% du temps, 3 = patient alité > 50% du temps

- Poids, la taille et la surface corporelle

2) Bilan biologique

- Numération formule sanguine
- Coagulation
- Ionogramme
- Fonction rénale
- Bilan hépatique
- LDH

3) Bilan para-clinique

- Respiratoire
- Cardiaque

VII- Classification TNM 2017

T – Tumeur primitive

TX La tumeur primitive ne peut être évaluée

To Aucune preuve de tumeur primitive

T1 Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe

T1a Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe

T1b Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe

T2 Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe

T2a Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe

T2b Tumeur limitée au rein > 10 cm

T3 Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota

T3a Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)

T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique

T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire

T4 Tumeur s'étendant au delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N – Envahissement des ganglions régionaux

NX les adénomégalies ne peuvent être évaluées

No Pas de métastase ganglionnaire

N1 Métastase ganglionnaire unique

N2 Plus de 1 métastase ganglionnaire

M – Métastase à distance

MX Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées

Mo Pas de métastase à distance

M1 Métastase à distance

Regroupement des stades TNM

Stade I : T1 No Mo

Stade II : T2 No Mo

Stade III : T3 No Mo et T1, T2, T3 N1 Mo

Stade IV : T4 No, N1 Mo, tous les T N2 Mo et tous les T N M1

VIII- Facteurs pronostiques

Les facteurs influençant le pronostic peuvent être classés comme suit : anatomiques, histologiques, cliniques, biologiques et moléculaires.

1) Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques incluent la taille tumorale, l'envahissement veineux, le franchissement de la capsule rénale, l'envahissement surrénalien, les adénopathies et les métastases à distance. Ces facteurs sont généralement réunis dans la classification TNM de 2009 universellement utilisée.

2) Facteurs histologiques

Les facteurs pronostiques histologiques incluent :

- grade nucléaire de Fuhrman,
- sous-type histologique ; amélioration pronostique pour les patients atteints respectivement de carcinomes à cellules claires, papillaires et chromophobes,
- composante sarcomatoïde = mauvais pronostic,
- invasion microvasculaire = mauvais pronostic,
- nécrose tumorale et l'envahissement du système collecteur = mauvais pronostic.

3) Facteurs cliniques

Les facteurs pronostiques cliniques incluent :

- le performance status (ECOG),
- les symptômes locaux,
- la cachexie.

4) Facteurs biologiques :

- L'anémie et la numération plaquettaire.
- LDH,
- Hypercalcémie

5) Facteurs moléculaires

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires en cours d'investigation, comme l'anhydrase carbonique IX (CAIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN (cycle cellulaire), la cadhérine E, et CD44. Ces marqueurs ne sont pas encore d'usage commun.

6) Systèmes pronostiques

Des systèmes pronostiques combinant des facteurs pronostiques indépendants ont été développés en situation localisée et en situation métastatique :

- Cancers localisés
 - Les tumeurs à faible risque correspondent au T1, G1-2, ECOG 0, No.
 - Les tumeurs à haut risque correspondent au T3, G>1, ECOG>0 et à tous T4.
 - Les autres tumeurs sont à risque intermédiaire
- Cancers métastatiques : classification pronostic de Motzer (ère des cytokines):

Facteurs

- PS (0 ou 1 vs 2)
- Néphrectomie vs pas de néphrectomie
- Délai de prise en charge de moins d'un an,
- Hémoglobine < vs ≥ 12 g/dl
- LDH $\leq$ vs > 1.5 N
- Calcémie corrigée $\leq$ vs > 10 mg/dl
- LA CLASSIFICATION DE L'IMDC (HENG)

Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
HEMOGLOBINEMIE	INFÉRIEURE A LA NORMALE
CALCEMIE CORRIGEE	SUPÉRIEURE A LA NORMALE
THROMBOCYTEMIE	SUPÉRIEURE A LA NORMALE
NEUTROPHILIE	SUPÉRIEURE A LA NORMALE

0 facteur : bon pronostic

1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire

3 facteurs ou plus : mauvais pronostic

Groupement pronostique et survie

	Nombre de facteurs	Médiane de survie
Bon pronostic	0	20 mois
Pronostic intermédiaire	1-2	10 mois
Mauvais pronostic	> 3	4 mois

IX- Traitement

Type de description : cancer rénal à cellules claires

A- But

1) Stades opérables

- Traitement curatif : la chirurgie curative, avec obtention de marges chirurgicales saines.
- Diminuer la morbi-mortalité thérapeutique

2) Stades non opérables

- Améliorer la qualité de vie
- Traiter les symptômes
- Améliorer la survie

B- Moyens

1- Chirurgie

a- La néphrectomie radicale

La néphrectomie radicale est le traitement de choix pour les tumeurs volumineuses et localement avancés, qui incluent l'ensemble des cancers qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1).

Les principes de la néphrectomie radicale ou élargie ont été établis par Robson en 1969. Ils incluaient une ligature première des vaisseaux rénaux, une ablation du rein, de la graisse péri-rénale, de la surrénale homolatérale et un curage ganglionnaire extensif depuis les piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique.

La néphrectomie par voie laparoscopique a été décrite pour la première fois par Clayman en 1991. Le morcellement de la tumeur initialement utilisé doit être proscrit et l'extériorisation de la pièce de néphrectomie dans un sac étanche est recommandée. De nombreuses études ont permis d'établir que la voie laparoscopique pour les tumeurs confinées au rein permettait d'obtenir des résultats comparables à ceux de la voie ouverte, avec une moindre morbidité.

Depuis la description des principes de Robson, le rôle de la surrénalectomie et du curage ganglionnaire ont été remis en cause.

L'incidence d'une atteinte surrénalienne ipsilatérale synchrone est faible (1-5 %). Plusieurs facteurs de risque d'atteinte surrénalienne ont été mis en évidence : localisation tumorale au pôle supérieur, présence d'un thrombus veineux, taille tumorale importante. En l'absence de facteurs de risques et en présence de coupes scanographiques surrénaliennes normales, la surrénale peut être conservée.

Le curage ganglionnaire n'est recommandé actuellement qu'en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique révélé sur l'imagerie pré opératoire ou en peropératoire. En effet une étude prospective randomisée européenne a évalué le rôle du curage ganglionnaire dans le cancer du rein non métastatique. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence de survie lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé. L'incidence de l'atteinte ganglionnaire était par ailleurs très faible (4 %) quand le scanner était normal.

En cas de thrombus tumoral dans la veine cave inférieure ou bien dans l'oreillette droite, une thrombectomie tumorale doit être réalisée pour éliminer toutes les cellules tumorales. Du fait de la complexité de ce geste chirurgical (mortalité comprise entre 5 et 12,5%), la maîtrise technique du chirurgien urologue est complétée par le renfort d'un chirurgien vasculaire ou un chirurgien hépatobiliaire ou un chirurgien cardio-thoracique selon l'extension au niveau de la veine cave et l'oreillette droite.

b- Néphrectomie partielle

En dehors des indications impératives (carcinome bilatéral, rein unique, insuffisance rénale) et des indications relatives (calcul, pyélonéphrite chronique, sténose de l'artère rénale, reflux, diabète, HTA), il existe des indications électives avec rein controlatéral sain.

La néphrectomie partielle élective est recommandée pour les tumeurs < 4 cm avec un rein controlatéral sain. En effet, Il n'existe pas de différence significative dans les taux de survie dans cette situation entre chirurgie partielle et chirurgie conservatrice. La néphrectomie partielle, permet d'obtenir également de bons résultats sur la fonction rénale. La chirurgie partielle peut enfin éviter une néphrectomie pour tumeur bénigne.

Les facteurs les plus importants pour décider de la faisabilité d'une chirurgie conservatrice sont la taille et la localisation tumorale :

- Taille : l'extension des indications est discutable pour les tumeurs exophytiques > 4 cm et ≤ 7, T1b. Ces tumeurs pourraient être traitées par une chirurgie partielle avec un résultat carcinologique équivalent à une néphrectomie élargie, au prix d'une morbidité acceptable, mais souvent augmentée et de difficultés techniques surmontables pour les équipes entraînées.
- Localisation : la faisabilité de la technique est plus évidente en cas de tumeur exophytique qu'en cas de tumeur centrale, mais lorsque le problème technique est surmonté, peu d'arguments s'opposent à une chirurgie conservatrice.

c- Techniques ablatives

Les techniques ablatives (radiofréquence et cryoablation) ont des résultats intéressants, mais encore limités. Ces moyens thérapeutiques ont été développés pour permettre la destruction in situ de tumeur de petite taille, avec une morbidité la plus faible possible.

La cryoablation repose sur le refroidissement tissulaire lors de fortes variations de température, qui permettent une mort cellulaire immédiate ou programmée, par lésion mécanique osmotique de la membrane cellulaire et par le biais d'une nécrose

microvasculaire. La technique est possible par voie percutanée, transpéritonéale ou rétropéritonéale. Les résultats sont probants, montrant une efficacité jusqu'à environ 90 % des cas.

La radiofréquence repose sur la destruction par la chaleur des lésions rénales, qui provoque une nécrose tissulaire. Une étude (2005) a montré une nécrose complète dans 100 % des tumeurs de moins de 4 cm exophytiques ou parenchymateuses.

Ces techniques sont encore réservées aux tumeurs de moins de 4 cm, chez les patients de plus de 70 ans, avec des co-morbidités lourdes ou des facteurs de risque néphroniques, ou encore en cas de récurrence après une chirurgie partielle (environ 2 % des cas de chirurgie partielle), ou de nouvelle localisation tumorale chez un patient atteint d'une maladie de Von Hippel Lindau.

d- Chirurgie dans la maladie métastatique

- Néphrectomie cytoréductive :

Une néphrectomie cytoréductive avant un traitement systémique est recommandée chez des patients sélectionnés présentant une masse tumorale primaire potentiellement résécable.

Une analyse rétrospective menée à l'ère des cytokines a indiqué que les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une néphrectomie cytoréductive avant un traitement systémique étaient ceux avec des métastases pulmonaires isolées, en bon état général et ayant des caractéristiques de bon pronostic. Les données rétrospectives de l'IMDC étaient en faveur d'une néphrectomie cytoréductive chez les patients métastatiques traités par des agents anti-angiogéniques.

Par ailleurs, les résultats de l'essai de phase III CARMENA, incluant les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires métastatique éligibles à une néphrectomie cytoréductrice, ont objectivé que le sunitinib seul était non inférieur au sunitinib après néphrectomie. La SG médiane était de 18,4 mois dans le groupe sunitinib seul et 13,9 mois dans le groupe sunitinib après néphrectomie.

Cependant, de nombreux patients de cet essai présentaient des caractéristiques de mauvais pronostic, ce qui souligne l'importance de la sélection



des patients pour obtenir le plus grand avantage de la néphrectomie ou de la thérapie ciblée. Une analyse post-hoc de l'essai CARMENA a rapporté que pour les patients avec un seul facteur de risque IMDC, la SG était plus longue après la néphrectomie (31,4 mois contre 25,2 mois).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données prospectives définissant le rôle de la néphrectomie cytoréductive chez les patients traités par des inhibiteurs de point de contrôle. D'autres études plus approfondies permettront de mieux définir la place de la néphrectomie cytoréductive dans le traitement du cancer du rein métastatique.

- Chirurgie des métastases

Les données de la littérature sur le traitement chirurgical des métastases du cancer du rein ne comportent que des séries rétrospectives, avec des patients hautement sélectionnés.

Par conséquent, le niveau de preuve des différentes recommandations est très faible et le choix de cette stratégie doit se faire minutieusement.

La réalisation d'une métastasectomie d'un cancer du rein peut se justifier dans certaines situations, pour permettre un contrôle symptomatique, pour prévenir les complications locales, pour différer la mise en route d'un traitement systémique ; ou plus rarement à visée curative.

2) Traitement médical :

Plus d'un tiers des patients atteint du cancer du rein auront des métastases à un moment donné durant l'histoire de leur maladie, soit d'emblée ou en rechutant après un traitement local. A ce moment le traitement est le plus souvent palliatif, même si des rémissions à long terme sont possibles.

Le traitement médical du cancer du rein a connu une évolution sur trois périodes distinctes :

- Initialement, le traitement reposait sur les cytokines (Interferon et Interleukine-2).
- Les thérapies ciblées ont montré ensuite une meilleure efficacité par rapport aux cytokines.
- Depuis 2015, l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire est venue agrandir l'arsenal thérapeutique.

Le choix du traitement médical dépend en outre du stade de la maladie, du type histologique et de la classification pronostique.

2-1) Les thérapies ciblées :

Dans le traitement du cancer du rein, les molécules les plus utilisées sont les inhibiteurs de tyrosine kinase et agissent soit sur la voie de l'angiogenèse soit sur la voie PI3K/AKT/mTOR.

Les thérapies ciblées sont réservées au traitement des formes métastatiques. En situation adjuvante et néo-adjuvante, plusieurs essais ont été réalisés mais aucun d'entre eux n'a montré d'efficacité par rapport à la surveillance.

a- Les anti-angiogéniques :

- Le sunitinib

Il s'agit d'un TKI du (VEGFR 1 et 2, PDGF-R α et β , cKit, Flt3). On l'a comparé à l'IFN α en première ligne dans une étude de phase III où on a montré un avantage en terme de SSP de 5,3 mois en faveur du sunitinib.

Ses principales toxicités sont l'asthénie, la diarrhée, les nausées et les toxicités hématologiques.

Initialement, le sunitinib a été administré par voie orale à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6. Des données ultérieures ont montré que le schéma d'administration de deux semaines sur trois (avec la même dose quotidienne) est mieux toléré et entraîne moins de réductions de dose, tout en préservant une survie similaire.

- Le Cabozantinib :

C'est une petite molécule qui inhibe le VEGFR, ainsi que les gènes MET et AXL qui sont responsables du développement de la résistance aux inhibiteurs du VEGF. Le Cabozantinib a ainsi été comparé à l'everolimus en deuxième ligne après échec des anti-VEGF, et a montré une amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse objective mais sans impact sur la survie globale.

Dans l'essai randomisé de phase II CABOSUN, les patients atteints d'un cancer du rein métastatique à risque intermédiaire ou élevé ont reçu soit du cabozantinib, soit du sunitinib. Les patients traités par cabozantinib ont montré une SSP médiane

significativement augmentée et un taux de réponse objective plus élevé par rapport à ceux traités par le sunitinib.

Dans un autre essai randomisé de phase II SWOG 1500, réalisé chez les patients atteints d'un cancer du rein papillaire métastatique ayant progressé après un traitement systémique antérieur, a comparé cabozantinib, crizotinib et savolitinib avec le traitement de référence le sunitinib.

Les patients ayant reçu du cabozantinib avaient une SSP significativement plus longue (9 mois Vs 5,6 mois) et un taux de réponse objective plus élevé (23% Vs 4%) par rapport à ceux recevant le sunitinib. La SG était également améliorée par cabozantinib par rapport au sunitinib (20 mois Vs 16,4 mois HR : 0,84).

- Le Pazopanib

Le pazopanib est un TKI multicible. Il a été initialement évalué dans un essai randomisé contre placebo, montrant une amélioration du taux de réponse et de la SSP avec une tolérance satisfaisante (les effets secondaire comprennent surtout la diarrhée, l'HTA, le changement de la coloration des cheveux, les nausées et vomissements).

Par la suite, le pazopanib a été comparé en première ligne au sunitinib dans un essai de phase III. Dans les résultats, on a prouvé la non infériorité du bras expérimental en terme de SSP. La survie (SG) a été similaire, alors que la qualité de vie a été meilleure avec le pazopanib.

Dans une autre étude randomisée avec cross over, la préférence des patients et de leurs médecins favorisaient le pazopanib au détriment du sunitinib surtout grâce à sa meilleure tolérance.

- L'axitinib :

C'est un inhibiteur des VEGFR 1, 2 et 3, cette molécule a été évaluée en deuxième ligne versus sorafinib après échec des cytokines ou d'autres anti VEGFR. Le traitement par axitinib a permis une amélioration du taux de réponse et de la SSP, avec cependant des toxicités plus importantes (HTA, diarrhée, anorexie et fatigue).

- Le sorafénib

Cette molécule est un TKI multicible. Elle agit sur de nombreux récepteurs, notamment le

VEGF-R 2, FLT3, PDGFR et le FGFR1, modulant ainsi l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

N'étant pas plus efficace que les cytokines en première ligne en terme de survie sans progression, le sorafinib a été testé en deuxième ligne après échec des cytokines dans un essai de phase III contre placebo. Dans cette étude, le sorafinib a montré une amélioration significative de survie sans progression (SSP).

Les principales toxicités notées sont représentées par la fatigue, l'HTA et les toxicités cutanéo-muqueuses.

- Le bévacizumab

Cette molécule est un anticorps monoclonal qui se fixe sur le VEGF empêchant ainsi l'activation du VEGFR, il a été évalué dans deux essais randomisés en première ligne en association avec l'Interferon alpha. (IFNa) cette combinaison a montré sa supériorité par rapport à l'Interferon alpha seul, en terme de taux de réponse et la survie sans progression.

Les principales toxicités du bévacizumab sont l'HTA, l'épistaxis, les hématuries et les protéinuries.

L'association du bevacizumab avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) n'est pas plus efficace que la monothérapie.

b- Inhibiteurs de mTOR :

Ils ont une efficacité assez modeste dans le cancer du rein, initialement évalués contre cytokines ou placebo, il se sont par la suite révélés régulièrement moins efficace que les anti-VEGF, reléguant ainsi leur usage au rang des dernières lignes.

- Temsirolimus (Torisel) :

Le temsirolimus est un agent dérivant de la rapamycine. Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR (mamalian Target Of Rapamycin) agissant sur la voie PI3kinase-AKT. Quand mTOR est activé, il existe une activation d'HIF et donc de l'angiogénèse.

Une étude randomisée de phase III menée chez 626 patients de mauvais pronostic, en première ligne métastatique, comparant le temsirolimus à l'IFNa a montré un doublement de la survie sans progression avec le CCI-779 et une augmentation de la survie globale.



Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont l'asthénie, l'anémie et la dyspnée.

- Évérolimus (ou RAD001)

Le RAD 001 est un autre inhibiteur de mTOR comme le temsirolimus. Il s'agit d'un traitement oral, donné à la dose de 10 mg par jour en continu.

Une étude de phase III randomisée a évalué l'efficacité du RAD001vs le placebo dans les CRCC avancé en progression après un traitement par sunitinib et/ou sorafénib. Plus de 400 patients ont été inclus et cette étude a démontré un bénéfice en termes de PFS (quatre mois vs 1,9 mois). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale (cross over).

Les toxicités sont modérées, essentiellement des mucites ou des perturbations métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie). La toxicité la plus caractéristique est la pneumopathie interstitielle (8%) dont la physiopathologie est inconnue. À noter que huit patients ont présenté une pneumopathie de grade 3.

2-2) L'immunothérapie

a- Les cytokines :

Le traitement par interféron alpha et l'interleukine 2 constituait le seul traitement systémique avant l'arrivée des traitements antiangiogéniques. Ces molécules, naturellement produites par les cellules dendritiques et macrophagiques en réponse à une agression extérieure, agissent sur des voies de signalisation intracellulaires (principalement la voie JAK/STAT et la voie des MAP-kinases) des lymphocytes T pour induire une réponse immunitaire.

Pour l'interféron-alpha, même si l'étude randomisée publiée par « the Medical Research Council Renal Cancer Collaborators » a démontré un léger bénéfice par rapport au placebo, aucune étude de phase III n'a objectivé une amélioration de la survie et seulement une petite minorité de patients a présenté des rémissions durables.

Concernant l'interleukine 2, l'utilisation d'un traitement à haute dose a donné de meilleurs résultats que le schéma à faible dose ou en combinaison avec l'interféron-alpha. Dans une méta-analyse de 259 patients ; l'IL-2 à haute dose a été administré par perfusion intraveineuse toutes les huit heures sur

cinq jours consécutifs pendant deux cycles, commençant les jours 1 et 15 ; les résultats rapportés ont objectivé 30 réponses partielles (12%) et 23 réponses complètes (9%), ces résultats étaient encourageants mais le taux des toxicités était très important.

Avec l'utilisation de l'immunothérapie par les inhibiteurs de points de contrôle qui reste plus active et mieux tolérée, l'utilisation des cytokines chez certains patients sélectionnés et qui peuvent tolérer la toxicité associée à cette approche, reste indéterminée et constitue toujours une option.

b- Les inhibiteurs de point de contrôle:

Le récepteur PD1 (PROGRAMMED CELL DEATH) est une protéine qui s'exprime à la surface des lymphocytes T activées, sa liaison avec l'un de ses deux ligands (PDL1 ou PDL2) qui sont exprimés par les cellules tumorales, déclenche plusieurs voies de signalisation qui entraînent l'inactivation des lymphocytes T et l'inhibition de la réaction inflammatoire locale.

Les études moléculaires ont révélé une surexpression du PD1 au niveau des lymphocytes infiltrant les cancers du rein ainsi que du PDL1 à la surface des cellules tumorales, ceci a offert un fort rationnel pour étudier la capacité du blocage de cette voie en thérapeutique.

Plusieurs molécules de cette classe ont montré leur efficacité dans le traitement du cancer du rein métastatique en monothérapie ainsi qu'en association avec les antiangiogéniques. Plus récemment, l'immunothérapie a prouvé une efficacité même en situation adjuvante.

► Nivolumab :

Le nivolumab est anticorps anti-PD1 utilisé dans le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules. Son utilisation initiale dans le traitement du cancer du rein était en situation métastatique après échec d'un traitement de première ligne, puis le nivolumab a pu se positionner en traitement de première ligne en association soit avec l'ipilimumab soit le cabozantinib.

Au-delà de la première ligne :

Après de nombreuses études de phase I et II, l'étude de phase III (CheckMate 025), effectuée chez

821 patients comparant en deuxième ou troisième ligne le nivolumab à l'évérolimus (inhibiteur de mTOR), a confirmé la supériorité du nivolumab à la dose de 3mg/kg/semaine. La survie globale médiane était de 25 mois versus 19,6 mois et les taux de réponse objective étaient significativement supérieurs (25 % versus 5 %) sans différence concernant la survie sans progression mais avec une meilleure tolérance. Contrairement à d'autres tumeurs, le bénéfice du nivolumab a été observé, quelle que soit l'expression de PD-L1. Ces résultats de phase III ont conduit à l'approbation par la FDA du nivolumab dans le carcinome rénal de stade avancé dès la deuxième ligne de traitement sans évaluation de l'expression de PD-L1.

En première ligne :

Le Nivolumab a trouvé une place dans le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique d'après les résultats de deux essais. Tout d'abord en association avec l'ipilimumab puis en association avec le cabozantinib.

• Nivolumab en association avec ipilimumab :

L'association de nivolumab et d'ipilimumab a été testée dans l'étude de phase III CheckMate 214 en comparaison au sunitinib. Cet essai a inclut 1096 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, non traité, avancé ou métastatique. Les patients atteints de métastases cérébrales et ayant déjà été exposés à une thérapie ciblée ou à un inhibiteur de point de contrôle ont été exclus.

L'association du nivolumab (3 mg / kg) et de l'ipilimumab (1 mg / kg) a été administrée toutes les trois semaines pendant quatre cures, suivie par le nivolumab en monothérapie (3 mg / kg) toutes les deux semaines. Le sunitinib a été administré à raison de 50 mg par jour pendant quatre semaines sur un cycle de six semaines.

La survie globale a été significativement améliorée avec le nivolumab et l'ipilimumab par rapport au sunitinib (55,7 mois Vs 38,4 mois HR 0.72; 95% CI: 0.62 to 0.85). Le taux de réponse objective était également plus important dans le bras nivolumab plus ipilimumab (39% par rapport à 32%), mais par contre la survie sans progression n'était pas améliorée (12,4 mois Vs 12,3 mois).

Chez les 847 patients présentant une maladie à pronostic intermédiaire ou mauvais (selon les critères de l'IMDC), il y avait une amélioration significative de la SG avec nivolumab plus ipilimumab par rapport au sunitinib (47 mois Vs 26,6 mois) et du taux de réponse objective (42 Vs 27%).

Chez les 249 patients présentant une maladie à bon pronostic (selon les critères de l'IMDC), le taux de réponse était plus bas avec l'association de nivolumab et d'ipilimumab par rapport au sunitinib (29% contre 52%) et la survie sans progression était plus courte (médiane de 15,3 mois contre 25,1 mois, HR 2,17, IC 95% 1,46-3,22).

D'après les résultats de cet essai, l'association de nivolumab et d'ipilimumab a été approuvée par la (FDA) pour le traitement de patients présentant un carcinome rénal à cellules claires avancé avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

• Nivolumab en association avec cabozantinib :

En janvier 2021, la FDA a approuvé le nivolumab en association avec cabozantinib pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé. Cette validation faisait suite aux résultats de l'étude de phase III CheckMate 9ER, qui a comparé l'association au sunitinib et qui comprenait des patients de tous risque.

L'association cabozantinib/nivolumab a montré une meilleure efficacité par rapport au sunitinib avec notamment un taux de réponse objective de 55,7% Vs 27,1%, et une SSP de 16,6 mois Vs 8,3 mois. Les données de survie globale ne sont pas encore mures mais avec un bénéfice en faveur de la combinaison en terme de HR.

► Pembrolizumab :

Le pembrolizumab est un anticorps anti-PD1 utilisé dans le traitement de divers cancers métastatiques. L'utilisation de cet agent dans le traitement du cancer du rein était réservé à la maladie métastatique jusqu'à 2021 où ce médicament a été validé en situation adjuvante.

En première ligne métastatique :

• Pembrolizumab en association avec l'axitinib :

L'étude de phase III KEYNOTE-426 a comparé pembrolizumab associé à l'axitinib Vs le sunitinib.



Cette étude comprenait 861 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé et n'ayant jamais reçu de traitement systémique. Après un suivi médian de 42 mois, les résultats intermédiaires étaient en faveur de l'association. La survie sans progression était plus longue dans le bras pembrolizumab plus axitinib (15,4 versus 11,1 mois, HR 0,69, IC 95% 0,57-0,84). Le taux de réponse objective était également supérieur 60,4 % contre 39,6%. Le taux de survie à 36 mois était de 63% dans le bras pembrolizumab plus axitinib contre 54% dans le bras sunitinib (HR 0,73, IC 95% 0,60-0,88).

Ces avantages ont été observés quelle que soit l'expression de PD-L1 et quelle que soit le pronostic de la maladie selon la classification (IMDC). Les données de cet essai ont conduit à l'approbation par la FDA du pembrolizumab plus axitinib en traitement de première intention des patients présentant un carcinome rénal à cellules claires avancé.

- Pembrolizumab en association avec lenvatinib

Le lenvatinib est un TKI multi-cible de VEGFR-1, -2 et -3 ; FGFR-1, -2, -3 et 4 ; PDGFR- α ; c-KIT ; et RET.

En août 2021, la FDA a approuvé lenvatinib en association avec le pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires avancé, suite aux données de l'étude de phase III randomisée CLEAR. Cette étude comprenait des patients de tous risques et ils étaient randomisés en 3 bras : lenvatinib/pembrolizumab, lenvatinib/évérolimus ou sunitinib seul. Le bras recevant le lenvatinib/pembrolizumab avait une SSP significativement plus longue par rapport à sunitinib seul (23,9 vs. 9,2 mois ; HR : 0,39), ainsi qu'un taux de réponse objective plus élevé (71% Vs 36,1%) . La SG médiane n'a pas été atteinte pour les 2 groupes, mais le HR de SG était en faveur de l'association par rapport au sunitinib seul (HR : 0,66 ; IC 95% : 0,49 -0,88).

En situation adjuvante :

L'essai de phase III multicentrique KEYNOTE-564 a étudié l'utilisation du pembrolizumab versus placebo chez 994 patients atteints de cancer du rein à cellules claires ayant un risque de récurrence intermédiaire à élevé après néphrectomie (tumeur stade 2 avec grade nucléaire 4 ou différenciation sarcomatoïde,

tumeur stade 3 ou plus, métastases ganglionnaires régionales), ou cancer métastatique avec statut NED (no evidence of disease) après néphrectomie et résection des lésions métastatiques. La SSM à 24 mois était de 77,3 % chez les patients traités par pembrolizumab contre 68,1 % chez les patients ayant reçu placebo (HR : 0,68 ; IC à 95 % : 0,53– 0,87) . La SG à 24 mois était estimée à 96,6 % chez les patients traités par pembrolizumab contre 93,5 % dans le groupe placebo.

Sur la base des résultats de l'essai KEYNOTE-564, les dernières recommandations incluent le pembrolizumab comme option de traitement adjuvant pour les patients avec un cancer du rein à cellules claires selon répondant aux critères de sélection de l'essai KEYNOTE-564.

► Avelumab :

L'avelumab est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement à PD-L1. En mai 2019, l'avelumab a été approuvé par la FDA en association avec l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein à cellules claires avancé, suite aux données de l'étude de phase III JAVELIN Renal, qui comprenait des patients présentant un cancer du rein métastatique quel que soit leur catégorie de risque. Les résultats de cette étude étaient en faveur de l'association axitinib/avelumab par rapport au sunitinib, avec notamment une amélioration significative de la SSP (13,8 mois Vs 8,4 mois). Cet avantage a été observé dans tous les groupes à risque. Pour la SG médiane, les données étaient immatures pour tous les groupes dans les analyses primaires et intermédiaires.

3) Radiothérapie :

Il n'y a pas de place à la radiothérapie dans les cancers du rein sauf dans le cas de métastases.

Le but de la radiothérapie est à visée antalgique ou décompressive.

Certains protocoles sont en cours afin d'étudier l'intérêt de la radiothérapie localisée sur une partie d'un rein afin d'éviter l'intervention ou lorsque le patient ne peut pas être opéré pour diverses raisons. Ce traitement n'est pour l'instant proposé que dans le cadre d'étude clinique.

C- Indications (Recommandations internationales)

1) Tumeur ≤ 4cm : T1a

- » La néphrectomie partielle est le traitement de référence.
- » Radio-fréquence ou cryothérapie peut être réalisée pour certains patients sélectionnés :
- Tm < 4cm corticale + comorbidités
- CI opératoire.
- Tm bilatérale.
- Rein unique
- Patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples.
 - » Une surveillance active peut être proposée si contre-indication chirurgicale.
 - » Pas de traitement adjuvant

2) Tumeur entre 4 et 7cm : T1b

Néphrectomie partielle si techniquement non réalisable faire une néphrectomie radicale

Pas de traitement adjuvant.

3) Tumeur > 7 cm : Stade II et III

- Néphrectomie radicale si l'âge, les comorbidités, et la résécabilité le permettent.
- Thrombectomie tumorale si nécessaire.
- Traitement adjuvant en option si carcinome à cellules claires de stade III ou stade II avec un des critères suivant (grade 4 ou composante sarcomatoïde) : par pembrolizumab pendant 1 an.

4) Stade IV

- La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant anti-angiogénique;
- Néphrectomie + métastasectomie en cas de site métastatique solitaire potentiellement résécable ;
- Recommandations pour le traitement médical du cancer du rein métastatique :

Histologie et ligne	Groupe pronostique	Protocole préféré	Option
Cellules claires Première ligne	Bon	• Axitinib + pembrolizumab • Cabozantinib + nivolumab • Lenvatinib + pembrolizumab	• Axitinib + avelumab • Cabozantinib • Ipilimumab + nivolumab • Pazopanib • Sunitinib
	intermédiaire et Mauvais pronostic	• Axitinib + pembrolizumab • Cabozantinib + nivolumab • Ipilimumab + nivolumab • Lenvatinib + pembrolizumab • Cabozantinib	• Axitinib + avelumab • Pazopanib • Sunitinib
Histologie et ligne	Groupe pronostique	Protocole préféré	Option
Non à cellules claires		• Cabozantinib • Sunitinib	• Lenvatinib + everolimus • Nivolumab • Pembrolizumab • Temsirolimus • Axitinib • Pazopanib

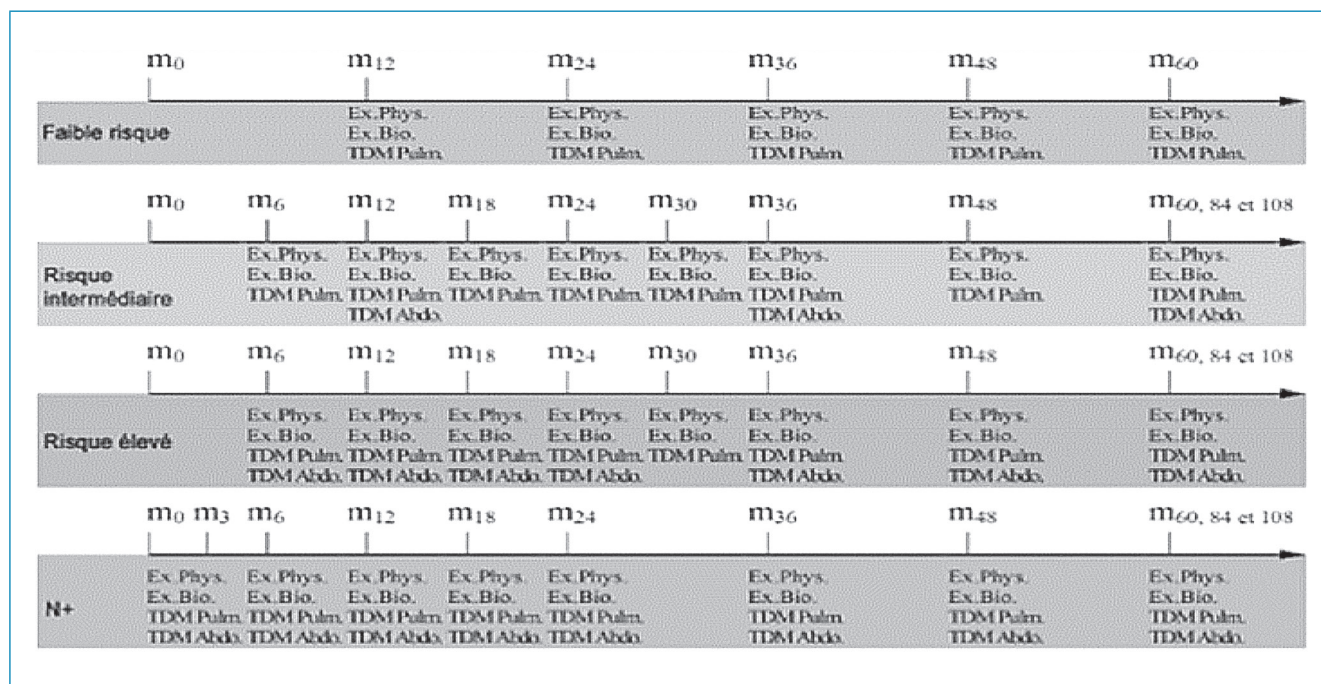
D- Résultats

Survie à 5 ans:

- Tumeur localisée au rein: 70-90%
- Graisse périrénale envahie: 50-70%
- Thrombus de la veine rénale et tumeur localisée: 45-70%
- N+, M+, organes adjacents: 5-30%
- G1: 64%, G2: 34%, G3: 31%, G4: 10%
- Très péjorative si tumeur de Bellini, composante sarcomatoïde, cancer médullaire

C- Rythme

1) Suivi du cancer du rein après traitement chirurgical curatif



2) Stades métastatiques

- Pas de consensus :
 - Evaluation thérapeutique tous les 2 mois en utilisant le bilan radiologique initialement anormal.
 - Examens biologiques tous les 2 semaines

X- Surveillance

A- But

- Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour but de détecter les événements carcinologiques, de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la cicatrisation pariétale.
- Le suivi d'un traitement médical du cancer du rein a pour but d'évaluer l'efficacité du traitement.

B- Moyens

- Examen clinique
- Examen biologique
- Bilan radiologique : TDM thoracique, TDM abdominal

XI- CONCLUSION

Le cancer du rein est une maladie relativement rare. Le carcinome à cellules claires est le type le plus prédominant. Le diagnostic se fait à des stades de

plus en plus précoces, fortuitement grâce à l'imagerie. Le scanner abdominal est l'examen radiologique le plus performant. La biopsie diagnostique a des indications très limitées. La classification utilisée est la classification TNM récemment actualisée en 2009. Le principe du traitement des stades localisés a été modifié, le traitement conservateur prend le large des indications. La place des techniques ablatives et de la laparoscopie reste à définir dans le futur. La prise en charge des stades métastatiques a été récemment bouleversée par l'arrivée des thérapeutiques ciblées qui ont détrôné le traitement par l'immunothérapie. La néphrectomie reste un traitement de référence pour les patients de bon pronostic. Plusieurs questions doivent être résolues dans le futur, essentiellement celle du rôle des thérapies anti-angiogéniques en situation adjuvante et néoadjuvante.

REFERENCES

- 1- Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal, Cancer statistics, 2016, CA: A Cancer Journal for Clinicians, February, 2016. 10.3322/caac.21332
- 2- http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf (visité le 04/2016)
- 3- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/118411/1/EMHJ_2013_19_3_263_270.pdf (visité le 04/2016)
- 4- Wong-Ho Chow, et al, Epidemiology and risk factors for kidney cancer, Nature Reviews Urology 7, 245-257
- 5- Bonsib SM. Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. Clin J Am Soc Nephrol. 2009
- 6- Wong-Ho Chow, et al, Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men, N Engl J Med 2000; 343:1305-1311
- 7- Hunt JD, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005;114:101-108.
- 8- J.E. Lee, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2007;99:801-810
- 9- Stewart JH, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:3225-3231.
- 10- Chiu WA, et al. Key scientific issues in the health risk assessment of trichloroethylene. Environ Health Perspect. 2006;114:1445-1449
- 11- Moch H, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol (2016)
- 12- Alessandro Volpe M.D, et al, The natural history of incidentally detected small renal masses, Cancer Volume 100, Issue 4, pages 738-745, 15
- 13- Leslie H. et al, TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition , p255, ISBN: 978-1-4443-3241-4
- 14- Motzer RJ, et al Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 17(8), 2530-2540 (1999)
- 15- Manola J, et al.; International Kidney Cancer Working Group. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. Clin. Cancer Res. 17(16), 5443-5450 (2011)
- 16- Berger A. et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. J Urol 2009;182:2172-2176.
- 17- O'Malley RL, et al, The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. J Urol. 2009;181(5):2009.
- 18- Blom JH, et al, EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol. 2009;55(1):28.
- 19- May M, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Br J Radiol 2009; 82:724.

- 20- Patard JJ, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; 171:2181.
- 21- Van Poppel H, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59:543.
- 22- Inderbir S, et al. Comparison of 1,800 Laparoscopic and Open Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors. Volume 178, Issue 1, July 2007, Pages 41–46? *ADULTE UROLOGY*.
- 23- Bensalah K, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010; 57:466.
- 24- Psutka SP, et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013; 63:486.
- 25- Heng DY, et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International, Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014; 66:704.
- 26- Alt AL, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117:2873.
- 27- Escudier BJ, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- γ (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract #5020). *J Clin Oncol* 2009; 27:2395.
- 28- Rini BI, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137.
- 29- Flaherty KT, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015; 33:2384.
- 30- Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125
- 31- Motzer RJ, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584
- 32- Lee JL, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26:2300.
- 33- Cora N, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, *JCO* February 20, 2010 vol. 28 no. 6 1061-1068
- 34- Motzer RJ, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769.
- 35- 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; 32:1412.
- 36- Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:552
- 37- Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814.
- 38- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, 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;35:591-597.
- 39- Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Jr., et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:695-703.
 - 40- Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271.
 - 41- Motzer RJ, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449.
 - 42- Atkins MB, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:661.
 - 43- Royal RE, et al. Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:91.
 - 44- Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803.
 - 45- Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803—13,
 - 46- Choueiri TK, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016,
 - 47- Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
 - 48- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-841.
 - 49- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-1127.
 - 50- Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021.
 - 51- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-1115.

Cancers de la vessie

N. Ismaili (1) et (2) ; M. Mesmoudi (3) ; F. Kouhen (2) et (4) ; H. Rais (5)

(1) Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, et Hôpital Universitaire International Mohammed VI, Casablanca, Maroc

(2) Faculté de Médecine, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca

(3) Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger, Maroc

(4) Service de radiothérapie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, et Hôpital Universitaire International Mohammed VI, Casablanca, Maroc

(5) Service d'anatomie pathologie, CHU Mohammed VI de Marrakech, Maroc

I- Introduction

Le cancer de vessie est un cancer fréquent, c'est le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate. Il est le 4^e cancer pour l'homme et le 9^e pour la femme. L'hématurie est le symptôme le plus fréquent de cette maladie.

Le type histologique le plus prédominant (>90% des cas) est le carcinome transitionnelle appelée encore carcinome urothélial. Le tabagisme en est le premier facteur de risque, à côté de celui-ci on retrouve l'exposition professionnelle à des cancérigènes dans l'industrie pétrochimique ainsi que certaines pathologies infectieuses comme la bilharziose en Egypte, et qui est associée souvent au carcinome épidermoïde.

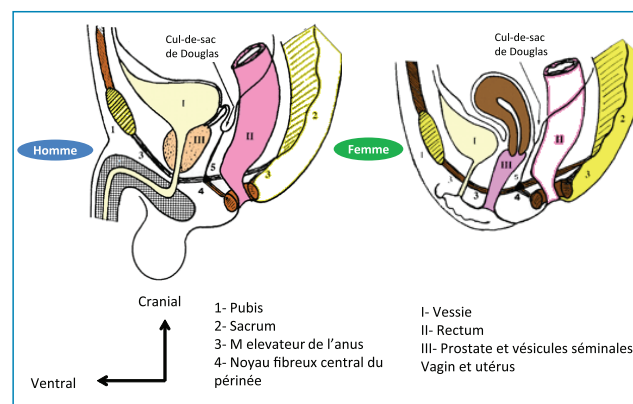
Le diagnostic se fait le plus souvent à un stade localisé non infiltrant le muscle dans > 70 %. Le traitement dans cette situation repose sur la résection transurétrale de la tumeur suivie d'un traitement intravésical. Dans les stades infiltrant le muscle, le traitement repose sur la cystectomie radicale associée à la chimiothérapie péri-opératoire. Dans les stades métastatiques c'est une chimiothérapie palliative à base de cisplatine.

Les progrès dans la biologie moléculaire ont abouti au développement de nouvelles molécules dites ciblées. Leur rôle dans le traitement du cancer urothélial de la vessie reste à définir dans le futur.

II- Rappels anatomiques

A- Siège

La vessie est située dans la loge vésicale, dans la partie ventrale du petit bassin, en arrière de la symphyse pubienne.



B- Rapports :

1) Rapports en ventral :

La vessie répond à la symphyse pubienne et à la paroi abdominale. Lorsque la vessie est vide, elle demeure enfouie en arrière de la symphyse pubienne : c'est un organe purement pelvien, ni palpable ni percutable. Lorsqu'elle est pleine, elle se met en rapport avec la paroi abdominale antérieure et devient alors palpable et percutable. Elle reste séparée des parois abdomino-pelviennes par le plan cellulaire de glissement du fascia ombilico-prévésical.

2) Rapports latéraux :

La vessie répond aux parois latérales ostéo-musculaires du pelvis et aux vaisseaux iliaques.

3) Rapports en caudal :

La vessie répond au plancher pelvien et surtout à la partie élévatrice du muscle élévateur du rectum.

4) Rapports en dorsal :

Ils sont différents chez l'homme et chez la femme :

- Chez l'homme, la vessie répond à la prostate et aux vésicules séminales, puis au rectum par l'intermédiaire du septum recto-prostatique. Entre vessie et rectum se trouve le cul de sac recto-génital (de Douglas).
- Chez la Femme : elle répond au vagin séparée de celui-ci par le septum vésico-vaginal et à l'utérus. Le cul de sac recto-génital de Douglas n'est pas un rapport vésical.

5) Rapports en cranial :

Le dôme vésical n'est qu'en partie tapissé de péritoine, on peut donc aborder la vessie chirurgicalement par voie extra-péritonéale, par son intermédiaire, elle répond à la grande cavité péritonéale.

Chez la femme se crée entre utérus et vessie un cul de sac inter vésico-utérin dont la profondeur varie en fonction de l'état de remplissage de la vessie.

C- Vascularisation

1) Artères:

La vascularisation de la vessie provient de trois artères vésicales supérieure, moyenne, et inférieure toutes branches de l'artère hypogastrique. Ce réseau s'organise en pédicules latéraux et postérieurs.

Accessoirement la vessie est vascularisée par les branches de l'artère obturatrice, de la mésentérique inférieure, et des artères utérines chez la femme.

2) Veines :

Le drainage veineux de la vessie se fait vers les plexus rétro-pubiens en antérieur et vers les plexus vésicaux en latéral, puis rejoigne les veines iliaques internes.

D- Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique de la vessie se fait vers les relais ganglionnaires obturateurs, iliaques internes et externes, puis les iliaques primitifs. Suite à ces relais sentinelles pelviens, le drainage se continue vers les ganglions pré-sacrés, inter-aortico-caves et latéro-aortiques.

III- Epidemiologie

A- Incidence – Fréquence :

1- Monde :

Le cancer de vessie compte 275000 cas diagnostiqués avec 108000 décès chaque année. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Egypte et au Soudan. Dans cette région les trois quarts des cancers de la vessie diagnostiqués sont de type épidermoïde dont le lien épidémiologique avec l'infection chronique par le *Schistosoma hematobium* est prouvé. Cependant, on assiste ces dernières années à une inversion de ce profil épidémiologique avec une baisse d'incidence des carcinomes épidermoïdes en faveur des cancers urothéliaux, ce constat est expliqué par un meilleur control de l'étiologie infectieuse d'une part et par l'augmentation du taux de tabagisme dans la région.

Le cancer de la vessie est diagnostiqué le plus souvent à un stade non infiltrant le muscle. Seulement 20 % des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrants, et 5 % des cancers sont d'emblée métastatiques.

2- Maroc :

Le cancer de la vessie compte 7 à 8,6 % de tous les cas de cancers. C'est le 4^e cancer chez l'homme et le deuxième cancer urologique. Le carcinome urothélial représente 82,4 % des cas.

B- Age/ sexe

Le cancer de la vessie est une pathologie du sujet âgé avec une moyenne d'âge au diagnostic de 65 ans. L'homme est plus touché que la femme avec un sexe ratio égale à 3 :1. C'est le 4^e cancer pour l'homme et le 9^e pour la femme.

C- Facteurs de risque

1. Le tabagisme :

Le Tabagisme est responsable de quasi la moitié des cas des cancers de la vessie. Les carcinogènes qui se trouvent dans la fumée du tabac sont aussi présents dans l'urine des fumeurs, on en retrouve entre autre l'arsenic, les amines aromatiques, et les nitrosamines.

2. Exposition professionnelle :

Cinq à 20 % des cancers urothéliaux sont d'origine professionnelle. Les substances responsables sont les Amines aromatiques (AA), les Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les Nitrosamines. On retrouve ces substances dans les secteurs de l'industrie du caoutchouc, l'industrie pétro-chimique, l'industrie du textile, l'industrie métallurgique, et dans les métiers du bâtiment.

3. L'irritation chronique de la vessie :

L'irritation chronique de la vessie accroît le risque de cancer de la vessie. Elle peut être causée par une inflammation ou un traumatisme de la vessie. L'inflammation peut être provoquée par une infection chronique des voies urinaires ou la présence de calculs vésicaux. Elle peut aussi être provoquée par une infection par la *Schistosoma haematobium* (bilharziose). Le type histologique secondaire à l'irritation vésicale est habituellement un carcinome épidermoïde.

4. Cancer de la vessie d'origine iatrogène :

Les patients traités pour cancers avec de fortes doses de chimiothérapie à base de cyclophosphamide ou d'ifosfamide risquent un cancer secondaire de la vessie, de même que les patients traités par radiothérapie pelvienne.

Une consommation abusive des antalgiques à base de Phénacétine a été incriminée dans un risque plus élevé de développement d'un cancer de la vessie.

5. Facteurs génétiques :

Aucune donnée ne permet de prouver sérieusement qu'un facteur héréditaire peut causer le cancer de la vessie. Cependant, il y a des études qui

ont démontré un lien entre certains gènes et le risque de cancer de la vessie.

IV- Anatomie pathologie

A- Macroscopie :

La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale. L'aspect macroscopique des tumeurs permet de les classer en trois modes anatomo-cliniques parfois associés :

- Tumeurs papillaires.
- Tumeurs non papillaires ou solides (sans aucune structure papillaire) : ces tumeurs peuvent être bourgeonnantes et ulcérées mais le plus souvent à développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale.
- Tumeurs planes : lésions tumorales intéressant la couche superficielle de la muqueuse vésicale (cis: carcinome in situ).

1) Tumeurs papillaires :

Elles constituent 65 à 70 % des cas. Il s'agit de tumeurs d'aspect macroscopique papillaire (infiltrant ou non le chorion), uniques ou multiples qui vont présenter un potentiel de malignité variable s'exprimant par leur aptitude à récidiver et à progresser (en infiltrant la paroi).

2) Tumeurs non papillaires ou solides :

Elles constituent 30 % des cas. Elles peuvent être bourgeonnantes et ulcérées, mais le plus souvent elles ont un développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale. Il s'agit d'un carcinome invasif d'emblée. Ces lésions invasives d'emblée succèdent souvent à des lésions planes de carcinomes in situ (CIS) passées inaperçues.

Dans ces deux situations, l'urologue est amené à pratiquer une résection des lésions vues en cystoscopie, dont l'analyse histologique fera le diagnostic.

3) Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

Elles sont invisibles en cystoscopie ou apparaissent sous la forme de plaques en carte de géographie, érythémateuses ou veloutées. Elles constituent moins de 5% des cas.

Elles témoignent alors de lésions de carcinome in situ (CIS).

B- Microscopie

Aspects microscopiques, détermination du stade, du type et du grade histopathologique.

Il est recommandé d'utiliser la classification OMS 2004 pour désigner le type histologique. Cette classification intègre le grade pour les carcinomes non infiltrants.

1) Carcinome à cellules transitionnelles (carcinome urothélial) :

Tumeur de l'épithélium transitionnel montrant des signes d'anaplasie ou d'envahissement.

Les critères d'anaplasie sont les suivants : augmentation de la cellularité, multiplicité des noyaux, perturbation de la polarité cellulaire, défaut de différenciation de la base vers la surface, polymorphisme, taille irrégulière des cellules, noyau modifié morphologiquement et dans la répartition de la chromatine, mitoses décalées ou anormales, cellules géantes.

Le diagnostic de carcinome sera posé pour toute lésion papillaire, qui présente un degré quelconque d'anaplasie au sens indiqué ci-dessus. Il peut et doit l'être sur l'observation de ces modifications anaplasiques, même en l'absence de tout signe d'envahissement.

L'examen minutieux de la lame basale doit être recherché, l'absence d'envahissement ne devant pas écarter le diagnostic de cancer.

Principes de la Classification du carcinome urothélial

Le classement des tumeurs urothéliales s'avère difficile. D'ailleurs, il existe un nombre important de réunion de consensus internationaux. Le grade actuellement recommandé est le grade OMS 2004.

Elles sont définies selon leur stade, leur grade et leur type histologique :

Le grade représente le degré de différenciation de la tumeur. Il est basé Sur l'architecture et le degré d'anaplasie cytologique. Il constitue un facteur pronostique de survie pour le carcinome urothélial infiltrant. Il oriente vers un risque de progression (récidive sur un mode infiltrant ou survenue de métastases) d'un carcinome superficiel et vers un risque de récurrence.

Le stade représente le degré l'extension du carcinome au niveau de la paroi vésicale.

Il est recommandé d'utiliser la nomenclature pTNM-UICC 2009 pour désigner le stade d'un carcinome urothélial de la vessie, de la voie excrétrice ou de l'urètre et la classification OMS 2004 pour désigner le type histologique. Cette classification intègre le grade pour les carcinomes non infiltrants.

On distingue 2 grandes catégories de carcinomes: carcinome non infiltrant et le carcinome infiltrant.

Pour les pathologistes, un carcinome est dit infiltrant dès qu'il franchit la membrane basale épithéliale et qu'il infiltre le chorion (pT1 à pT4).

Pour les urologues, le terme de « carcinome superficiel » recouvre d'une part, les CIS (pTis), mais aussi les carcinomes infiltrants le chorion muqueux (pT1). Ce regroupement est regrettable car il concerne 2 catégories de carcinome ayant des potentialités évolutives différentes. Cette appellation de « carcinome superficiel » doit être évitée par les pathologistes et devrait être abolie chez les urologues.

Les carcinomes infiltrants sont pour les urologues, ceux qui infiltrent la musculature (detrusor) ou au-delà (pT2 à pT4).

2- Carcinome in situ (CIS) :

Ce terme s'applique aux lésions qui présentent une anaplasie nette de l'épithélium superficiel sans formation de structure papillaire et sans infiltration. Contrairement aux carcinomes papillaires chez un grand nombre desquels l'anaplasie cellulaire est légère ou modérée, les CIS montrent souvent une anaplasie importante qui les rend plus facilement

reconnaissables que les premiers à l'examen cytologique.

3- Variantes des carcinomes urothéliaux :

Tumeurs dans lesquelles le carcinome à cellules transitionnelles contient des foyers d'éléments épidermoïdes et/ou glandulaires. On distingue trois types : carcinome à cellules transitionnelles avec métaplasie épidermoïde, glandulaire ou épidermoïde et glandulaire.

La combinaison la plus fréquente de types cellulaires est celle d'éléments épidermoïdes dans un carcinome essentiellement à cellules transitionnelles ; la présence d'un adénocarcinome dans une tumeur à cellules transitionnelles est un peu moins fréquente.

4- Carcinome épidermoïde :

Tumeur épithéliale maligne à cellules productrices de kératine ou montrant des ponts intercellulaires. Elle ne doit présenter qu'un seul type de cellule.

A la différence des carcinomes à cellules transitionnelles, qui sont le plus souvent papillaires et non ulcéreux, les carcinomes à cellules épidermoïdes sont typiquement sessiles, nodulaires, infiltrants, et parfois ulcéreux.

5- Adénocarcinome :

Tumeur épithéliale maligne à cellules organisées en glandes, tubules, et/ou mucosécrétantes. Les adénocarcinomes se développent pour la plupart dans le dôme et la paroi antérieure de la vessie et sont considérés comme étant d'origine ouraquienne. Ils sont généralement intrapariétaux et envahissent secondairement la muqueuse. L'adénocarcinome peut également se développer à partir d'une cystite glandulaire ou d'une exstrophie. Il est alors localisé de préférence dans le trigone ou la paroi postérieure. On l'observe rarement dans le bas-fond de la vessie.

6- Carcinome à petites cellules de vessie :

Cancer très rare et de très mauvais pronostic, il représente moins de 1 % des cancers de vessie. C'est une tumeur maligne neuroendocrine peu différenciée de structure épithéliale, souvent associée à d'autres types histologiques (surtout au carcinome urothélial). Les critères de diagnostic histologiques

et immunohistochimiques sont les mêmes que ceux du CPC pulmonaire (OMS 2004).

7- Carcinosarcome :

Tumeur maligne souvent d'aspect polypoïde, constituée d'un contingent cellulaire épithélial et d'un contingent cellulaire mésenchymateux intimement mêlés l'un à l'autre.

C- Modalités d'extension :

1) Histoire naturelle des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) (Ta, T1) :

- En moyenne, 52 % des TVNIM récidivent sous la forme superficielle,
- En moyenne, 28 % des TVNIM progressent,
- En moyenne, 22 % des patients porteurs de TVNIM décèdent de leur tumeur,
- En moyenne, 40 % des TaG3 traités par RTUV + BCG thérapeutiques récidivent alors que 25 % progressent.
- T1G3 = maladie grave :
 - Risque de progression à 5 ans = 40% ;
 - Risque de décès par la tumeur à 10 ans = 36%.

2) Histoire naturelle des tumeurs vésicales infiltrant le muscle (≥T2) :

- Diffusion métastatique lymphatique : ganglions pelviens : curage positif dans 20% des cas ;
- Diffusion métastatique hématogène: poumon, foie, os, et surrénales ;
- Organes de voisinage: prostate, utérus, vagin, uretère, rectum, côlon.

V- Diagnostic (Forme de description : carcinome urothélial)

A- Circonstances de découverte

L'hématurie macroscopique, souvent terminale constitue le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20 % des cas.

En l'absence d'infection urinaire, ces symptômes doivent faire suspecter l'existence d'un CIS vésical.

B- Diagnostic différentiel :

- La cystite chez la femme.
- La cystite hémorragique non infectieuse.
- Lithiase vésicale.
- Tumeur rénale.
- Tumeurs du tractus urinaire.
- Traumatisme vésical.

C- Le bilan diagnostic :

1) Cytologie urinaire :

Indiquée devant toute hématurie macroscopique, la cytologie urinaire détecte les cellules tumorales de haut grade et le CIS avec une très grande spécificité. En cas de CIS isolé l'examen cytologique pourrait conduire à lui seul au diagnostic. Cependant, pour les tumeurs de bas grade, la cytologie a une faible sensibilité et un taux élevé de faux négatifs, sans compter que l'interprétation de l'examen cytologique est manipulateur dépendante.

Récemment, l'introduction de la technique de FISH sur le prélèvement urinaire a permis d'augmenter significativement la sensibilité et la spécificité de la cytologie.

La cytologie demeure avec la cystoscopie un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade. Dans le cas d'une cystoscopie négative et d'une cytologie positive l'examen doit être refait associé à une exploration des voies urinaires supérieures.

2) La cystoscopie

Le diagnostic des tumeurs de la vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

La cystoscopie vésicale est l'examen de référence pour le diagnostic des tumeurs vésicales avec un intérêt thérapeutique pour les TVNIM permettant leur résection, dans ce cas elle serait couplée à la résection trans-urétrale de la vessie (RTUV).

La cystoscopie est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale. La cartographie des lésions est essentielle, elle précise le nombre des lésions tumorales, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

Les biopsies randomisées de la muqueuse ne sont plus réalisées en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un carcinome in situ. Dans ce cas l'utilisation de la fluorescence améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ et la qualité de la résection avec un impact possible sur la récurrence tumorale.

3) L'imagerie :

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 % à 84 % dans la détection des tumeurs papillaires. Elle est manipulateur dépendante, et ne permet pas d'éviter la cystoscopie si elle est négative.

Dans les tumeurs vésicales, la TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM. Par ailleurs, elle regagne tout l'intérêt dans le diagnostic des tumeurs du haut appareil urinaire. L'uro-scanner par injection de produit de contraste et en hyperdiurèse avec temps excrétoire est l'examen de référence dans cette situation, il a remplacé l'urographie intraveineuse (UIV) dans cette indication.

4) Formes cliniques:

a. Carcinome in situ (CIS) :

Il peut être isolé ou associé à une tumeur végétante exophytique. En cas de carcinome in situ isolé, la symptomatologie est plus volontiers irritative qu'hématurique. Il faut y penser systématiquement devant une cystite chez l'homme à partir de 50 ans. Le diagnostic repose surtout sur la cytologie urinaire et la biopsie des zones oedématisées ou anormales de la muqueuse vésicale.

b. Tumeurs siégeant dans un diverticule vésical :

Elles représentent 7 % des tumeurs de la vessie. Leur pronostic est volontiers très sombre car elles sont d'emblée infiltrantes puisqu'il n'y a pas de musculature dans un diverticule. Il est important

d'en faire une exérèse complète volontiers par cystectomie ou diverticulectomie plutôt que par résection endoscopique où le risque de perforation est élevé.

c. Carcinomes malpighiens de la vessie :

Ils sont rares et de pronostic plus sombre que la moyenne des tumeurs de vessie puisque 80 % d'entre eux ont déjà envahi la musculature vésicale lors du diagnostic.

Le rôle de l'infection et de l'irritation vésicale chronique dans ce type de tumeur a été évoqué sans que l'on puisse encore parler de facteur de risque.

d. Adénocarcinomes de vessie :

Il s'agit d'une forme très rare (2 % des tumeurs de vessie). Ils sont situés volontiers au niveau du dôme vésical (tumeur de l'ouraue) et leur extension vers l'abdomen est fréquente en particulier au niveau des anses digestives.

Les adénocarcinomes non ouraquiens, plus fréquents chez la femme (cystites), sont à différencier des carcinomes urothéliaux à métaplasie glandulaire.

e. Carcinome à petites cellules de vessie :

C'est une forme très rare (1%). La tumeur a tendance à être située par ordre décroissant sur les parois latérales de la vessie, sur la paroi postérieure, sur le trigone, sur l'orifice de l'uretère, sur la paroi antérieure et sur le dôme de la vessie. Elle est diagnostiquée le plus souvent à des stades avancés III/IV.

VI- Bilan d'extension :

A- Examen tomodensitométrique (TDM) :

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais d'autant plus justifié que le grade est élevé ou que la tumeur est volumineuse puisqu'il existe un risque de sous-stadification.

En cas de TVIM, la TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension, qui permet l'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire, l'appréciation de l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse péri-vésicale, et la recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les

premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse péri-vésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 %, avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la RTUV, il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale.

La TDM ne détecte qu'un envahissement massif dans la prostate ou les vésicules séminales, mais permet d'apprécier un éventuel envahissement des structures digestives et l'existence de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires).

La recherche de localisations cérébrales est indiquée devant des signes d'appel cliniques.

B- IRM :

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade pT3b) avec une fiabilité diagnostique de 94 %. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

C- PET FDG-CT :

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes dans le bilan des tumeurs urothéliales.

D- Recherche de métastases osseuses :

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée de façon systématique dans les TVIM, mais reste l'examen de première intention en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par TDM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

VII. La stadification de la maladie:

A- Deux systèmes pour deux catégories :

À la différence des autres pathologies néoplasiques, dans les tumeurs de la vessie on distingue les tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) et les tumeurs infiltrant le muscle (TVIM).

Dans le premier groupe on retrouve les tumeurs classées Ta, T1, et Cis. Ce groupe était désigné par le nom cancer superficiel de la vessie, mais cette appellation est abandonnée actuellement parce qu'elle regroupe dans la même catégorie des tumeurs de pronostic et comportement différents.

L'évaluation du stade tumoral sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Elle ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux est présent au sein de la musculature et du chorion ;
- Elle permet de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond), dont la valeur pronostique est démontrée ;
- La présence d'embolies vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue.

B- Le grade tumoral:

Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales est la classification OMS 2004, dans cette classification le grade 2 a été éliminé, et les tumeurs sont classés de haut grade ou de bas grade.

C- La classification TNM (8ème édition 2017) :

1- Tumeur primitive (T):

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- To Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ « plan »
- T1 Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle

- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - » T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
 - » T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - » T3a Envahissement microscopique
 - » T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
 - » T4a Prostate, vagin ou utérus
 - » T4b Paroi pelvienne ou abdominale

2- Envahissement ganglionnaire (N)

- Nx Ganglions non évaluables
- No Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

3- Métastases à distance (M)

- Mx Métastases non évaluable
- Mo Absence de métastase à distance
- M1 Métastase (s) à distance

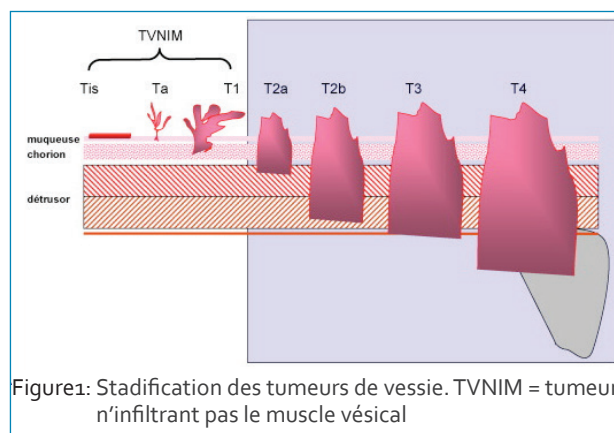


Figure1: Stadification des tumeurs de vessie. TVNIM = tumeur n'infiltrant pas le muscle vésical

4- Regroupements par stades

Stade oa	Ta	No	Mo
Stade ois	Tis	No	Mo
Stade I	T1	No	Mo
Stade II	T2a	No	Mo
	T2b	No	Mo
Stade III	T3a	No	Mo
	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo
Stade IV	T4b	No	Mo
	Tx	N1-3	Mo
	Tx	Nx	M1

VIII- Facteurs pronostiques et prédictifs

A- Facteur pronostics

1- Stades non infiltrant le muscle (Ta/T1)

- Grade : survie à 10 ans pour les tumeurs papillaires fonction du grade :
 - bas grade = 98%.
 - haut grade = 35%.
- Stade.
- Histologie : carcinome sarcomatoïde, CPC, et micro-papillaire
- Taille tumorale et multifocalité.
- CIS.

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport au congrès de l'AFU en 2001 ; cette classification reste d'actualité :

- risque faible : Ta G1-G2 unique < 3 cm sans récurrence à 3 mois ;
- risque intermédiaire : Ta G1-G2 > 3 cm, Ta G2 multifocal, Ta G1-G2 multirécidivant, T1 G2 unifocal ;
- haut risque : Ta G3, T1 G3, CIS, T1 multifocal ou multirécidivant.

2- Stades infiltrant le muscle (Mo) :

- L'âge est un facteur pronostique associé à un stade tumoral plus avancé et une survie spécifique moins favorable (survie spécifique : 78,5 % si 50 ans, 44,9 % si 51-69 ans, 28,1 % si 70 ans).
- L'hydronéphrose pré-opératoire est hautement suspecte d'une extension extra-vésicale, voire de la présence de métastases ganglionnaires associées.
- L'infiltration lympho-vasculaire (LVI) de la pièce de cystectomie est un élément très péjoratif car associée au stade tumoral avancé, à une tumeur de haut grade, une invasion des marges chirurgicales ou encore à la présence de métastases ganglionnaires.
- De même, la présence de marges positives sur la pièce de cystectomie constitue un facteur de mauvais pronostic avec un taux de récurrence tumorale important (à 5 ans : 63 % vs 22 %) et un taux de décès spécifique significatif (69 % vs. 27 %). Ainsi, ces deux paramètres pourraient devenir un critère de sélection pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

3- Stades métastatiques :

Un PS inférieur ou égale à 2 et la présence de métastases viscérales surtout hépatiques sont reconnus comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic. La médiane de survie chez des patients traités par une chimiothérapie zéro, un et deux facteurs était de 33, 13,4 et 9,3 mois respectivement. Il est suggéré qu'une chimiothérapie agressive devrait être évitée en raison d'un risque accru de toxicité.

B- Bio-marqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante :

Aucun marqueur tumoral, utilisé seul en pratique quotidienne, n'a de valeur réelle prédictive dans le cancer infiltrant de vessie. Cependant, le traitement à base de Cisplatine reste le standard thérapeutique dans la chimiothérapie néoadjuvante des TVIM, et les voies de réparations des cassures du double brin d'ADN provoquées par ce dernier constituent une

voie prometteuse dans la sélection des patients qui pourraient bénéficier le plus de cette approche.

Dans une étude publiée par Font et al, un taux élevé d'expression de l'ARNm du gène BRCA1 est corrélé à un mauvais pronostic dans les TVIM, d'autre part, les patients avec bas niveau d'expression de BRCA1 semblent bénéficier le plus d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de Cisplatine. Des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres gènes impliqués dans la résistance à cette drogue telle que l'ERCC1, et le MDR1.

A côté de ces anomalies individuelles on trouve des signatures multi-géniques qui sont en cours de validation. Les voies de recherche les plus prometteuses semblent être l'étude des marqueurs sériques et, plus encore, la détection de cellules cancéreuses circulantes.

IX- Traitement

A- Objectifs du traitement :

1) TVNIM :

- Traitement à visée curative.
- Diminution du taux des rechutes locales.

2) TVIM non métastatique:

- Traitement à visée curative.
- Diminuer le taux des rechutes métastatiques.
- Améliorer la survie

3) Tumeurs métastatiques :

- Control des symptômes
- Amélioration de la qualité de vie
- Amélioration de la survie

B- Moyens :

1) La chirurgie :

a- Résection trans-urétrale de la vessie (RTUV) :

Au-delà de son intérêt diagnostique et pronostique, la RTUV (résection trans-urétrale de la vessie), aussi complète que possible, constitue le premier temps du traitement.

En cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, de tumeur volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines permet une stadification plus précise, améliore la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endo-vésical, réduit la fréquence des récurrences et pourrait retarder la progression de la tumeur.

b- La cystectomie

b.1- Aspect carcinologique

La cystectomie demeure le traitement curatif de référence des TVIM. Le délai de la réalisation de ce geste ne doit pas excéder 12 semaines à compter de la résection diagnostique au delà desquelles le risque de progression de la maladie est plus important affectant la survie.

Chez l'homme, la cystectomie radicale remporte la prostate et les vésicules séminales. Chez la femme, le geste consiste en une exentération pelvienne.

Le curage ganglionnaire étendu remontant jusqu'à la bifurcation aortique devrait être réalisé de façon systématique permettant de détecter 90 % des métastases ganglionnaires, contre 50% au curage standard ilio-obturateur.

En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané des recoups urétérales doit être réalisé avant la réalisation de la dérivation urinaire.

b.2- La dérivation urinaire :

Deux types de dérivation urinaire sont possibles; une dérivation percutanée incontinente, et une dérivation continente par l'intermédiaire d'un réservoir intestinal servant comme néo-vessie.

- La dérivation incontinente type Bricker :

Un segment iléal est réséqué tout en gardant sa péritonisation pour assurer sa vascularisation puis une anastomose intestinale termino-terminal est réalisée. Les deux uretères seraient débouchés sur les parois latérales du segment intestinal dont la partie terminale servirait pour réaliser une stomie.



L'attitude thérapeutique consistant à préserver une partie de la prostate et des vésicules séminales afin de préserver la fonction érectile et la continence ne peut actuellement constituer une recommandation compte-tenu du risque très important de récurrence loco-régionale.

- La dérivation continente sur néo-vessie :

Une néo-vessie sera réalisée préférentiellement chez un homme en bon état général de moins de 70-75 ans. Il est nécessaire de bien sélectionner et préparer le patient et surtout instaurer une surveillance tous les 6 mois les trois premières années, puis de façon annuelle.

Une néo-vessie iléale à basse pression ou colique sont mise en place avec des poches continentes selon la technique d'Indiana Pouch, ou mieux encore à la manière de la néo-vessie ortho-topique qui permet d'éviter la stomie percutanée et assurer une continuité urinaire à travers l'urètre.

La dérivation urinaire continente est à éviter chez le sujet âgé ou en présence de co-morbidités comme l'insuffisance hépatique ou rénale.

- La dérivation urinaire chez la femme :

Chez la femme la vessie de remplacement est possible, mais elle ne peut être proposée qu'à une patiente motivée et capable de s'auto-sonder en raison du risque de rétention par bascule postérieure du réservoir vésical.

L'entérocystoplastie de remplacement chez la femme peut permettre une conservation de l'intégrité corporelle, une conservation de la fonction urinaire, et une meilleure préservation de la possibilité des rapports sexuels. Dans le cas contraire, la dérivation urinaire externe type Bricker et les poches continentes (Indiana Pouch) sont les montages urinaires les plus fréquemment proposés.

b.3- La Cystectomie partielle :

Cette alternative thérapeutique concerne environ 5 % des patients avec une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. Si les patients sont bien sélectionnés, la survie globale à 5 ans est identique aux patients subissant une chirurgie radicale.

Les indications sont très strictes :

- Lésion uni-focale et primitive sur une portion mobile de la vessie,
- Stade T2 voire T3,
- Absence de CIS associé,
- Diamètre tumoral ≤ 4 cm,
- Lésion située à moins de 2 cm du col.

La cystectomie partielle peut également se discuter dans la prise en charge des tumeurs intra-diverticulaire de la vessie.

2) Traitement intra-vésicale :

En complément de la RTUV, un traitement par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récurrence et de progression, soit par chimiothérapie (Mitomycine C – MMC), soit par immunothérapie (Bacille Calmette Guérin – BCG).

a- Traitement adjuvant par instillations endovésicales de chimiothérapie :

Après la RTUV, une instillation postopératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C est recommandée. Elle est réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multi-focale.

b- L'immunothérapie par instillation endovésicale de BCG :

La BCG-thérapie ne sera débutée que 4 à 6 semaines après la dernière résection et en l'absence de toute hématurie macroscopique et infection urinaire (ECBU < 4 jours).

Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique, puis trois instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt. Enfin, un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 années selon la tolérance au traitement.

3) Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe (RTE) :

À stade égal, les résultats de la radiothérapie semblent inférieurs à ceux des séries chirurgicales.

Plusieurs essais randomisés dont les deux essais phases III BC2001 et BCON ont démontré que la radiothérapie seule est inférieure par rapport à la RCC en termes de contrôle local et survie globale

La RTE seule n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chirurgie (ou refus de chirurgie) et à la chimiothérapie ou à visée hémostatique chez des patients fragiles ou métastatiques.

b- Radio-chimiothérapie concomitante (RCC)

Le bénéfice attendu de la RCC repose sur deux hypothèses théoriques :

- La coopération temporelle et spatiale des deux traitements permet de traiter dans le même temps tumeur primitive et éventuelles métastases infracliniques ;
- L'existence d'un effet supra-additif entre chimiothérapie et radiothérapie.

Elle est indiquée :

- » en alternative à une chirurgie radicale en vue d'une stratégie de conservation vésicale
- » chez un patient non opérable du fait de maladies associées ou qui refuse la chirurgie.

1- Traitement trimodal pour conservation vésicale :

Rationnel :

- » Taux non négligeable de complications chirurgicales
- » Atteinte majeure du schéma corporel
- » Age avancé, comorbidités majeures

- L'essai RTOG 99-06 (Radiation Therapy Oncology Group) a évalué l'association RTUV à une chimiothérapie (paclitaxel, cisplatine) et à une radiothérapie dans le cadre de tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical (T2-T4a). Le taux de réponse complète était de 81 % après un suivi médian de ~50 mois, la survie globale et spécifique étant respectivement de 56 % et 71 %.

- L'étude GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales) 97-015 a évalué la qualité de vie de ces patients avec un taux de satisfaction proche de 67 %.

- Une méta analyse publiée en 2021 par Schuettfort et al , incluant 73 études et 9110 patients, a rapporté que uniquement 19.2 % des patients ayant bénéficié initialement d'un traitement trimodal à visée conservatrice ont nécessité une chirurgie de rattrapage pour une mauvaise réponse histologique Critères de sélection : Les candidats appropriés pour la radiochimiothérapie dans le cadre de préservation vésicale doivent répondre aux critères suivants selon les recommandations AFU 2020-2022 :

1. RTUV compétente : facteur pronostique indépendant de survie et de préservation vésicale.
2. Fonction rénale adéquate,
3. Absence d'hydronéphrose.
4. Absence de CIS.
5. Stade T2
6. Tumeur unifocale
7. Compliance à la surveillance après RCC : 40% des patients bénéficiant de RCC nécessiteront une cystectomie radicale soit à cause de l'absence de réponse, soit en cas de récurrence.

Évaluation de la réponse :

2 à 3 mois après fin de la RCC (NCCN2022) par une imagerie abdomino-pelvienne +/- une cystoscopie.

- Si pas de résidu : surveillance
- Si présence de résidu : cystectomie
 - » Volume d'irradiation :
- Volumes cibles tumoraux :
 - » GTV : Tumeur et ses extensions macroscopiques visualisées sur l'imagerie et la cystoscopie.
 - » CTV1 T : GTV + vessie en totalité (vide), délimitée comme un organe solide avec une marge de 5mm en l'absence d'extension extra-vésicale, et de 10mm en sa présence.
 - » CTV N : les aires ganglionnaires hypogastrique, obturatrice, iliaque interne et externe, pérvésicale et présacrée (NCCN 2022)

En cas de N+, inclure les iliaques primitives

» CTV2 : boost sur vessie en totalité (utilisé dans la plupart des études) ou boost sur le lit avec marge de 1,5mm

» PTV : CTV + marge de 20 mm (jusqu'à 2.5 cm en haut : dôme vésical mobile) en avant-arrière, 15-20mm latéralement, et 10-15mm en bas.

» PTV N : CTVN + 7mm

• Organes à risque :

Tête fémorale, rectum, grêle, canal anal.

» Dose d'irradiation :

- Fractionnement classique : 65-66 Gy, 1,8-2 Gy /fraction, étalement de 6 semaines.

46 Gy au niveau du pelvis, suivi d'un boost de 20 Gy sur la vessie ou sur le lit tumoral.

- Schéma hypofractionné :

Une méta-analyse des données individuelles des patients de deux études randomisées de phase III (BC2001 et BCON) a démontré qu'un schéma hypofractionné de 55 Gy en 20 fractions sur 4 semaines est non inférieur par rapport au fractionnement standard de 64 Gy en 32 fractions sur 6,5 semaines en contrôle local et en toxicité aigüe et tardive.

- Schéma hyperfractionné:

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'irradiation hyperfractionnée dans l'irradiation du cancer de la vessie infiltrant.

Le schéma le mieux étudié est le bifractionné: 2fraction /j : 1^{ère} fraction de 1,6 Gy au niveau du pelvis et la 2^{ème} fraction au niveau de la vessie avec un total de 44.8 Gy et 64.3 Gy respectivement.

» Techniques d'irradiation :

Plusieurs études dosimétriques ont démontré la supériorité de la VMAT+IGRT par rapport à la 3D dans la protection des organes à risque notamment l'intestin grêle (option recommandée par l'AFU 2020-2022).

Aucun essai randomisé n'a confirmé ces résultats.

» Irradiation ganglionnaire :

- L'irradiation ganglionnaire dans le cancer de la vessie est toujours un sujet controversé.

- Elle trouve tout son intérêt par analogie aux indications du curage ganglionnaire. En effet, plusieurs séries chirurgicales indiquant la cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien chez des patients cNo ont retrouvé un envahissement ganglionnaire pathologique dans plus de 25% des cas.

- Toutefois, un essai randomisé phase III a évalué le bénéfice de la radiothérapie ganglionnaire: 230 patients atteints d'un cancer urothélial de la vessie T2-T4, No ont été randomisés entre irradiation pelvienne et vessie seule avec une chimioradiothérapie (avec du cisplatine hebdomadaire) après TURBT. Après un suivi médian de 5 ans, il n'y avait pas de différence entre les deux bras en terme de la toxicité tardive, le taux de récurrence régionale (41 % contre 43 %), SSP à 5 ans (47 % contre 47 %) et SG à 5 ans (53 % contre 51 %). Néanmoins, l'essai était critiqué du fait que le PTV était de 2 cm autour du CTV incluant une partie très importante des iliaques internes dans l'isodose 95% de la dose prescrite.

2- Radio chimiothérapie concomitante post-opératoire :

- Elle peut être proposée en situation postopératoire en cas de résection R1 ou R2

- Elle est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques chez les patients pT3b-T4 et/ou pN+, grade 3 ou moins de 10 ganglions prélevés (bénéfice prouvé dans un essai randomisé phase II publié par Zaghloul et al).

- Option catégorie 2B dans les recommandations du NCCN 2022 en cas de pT3/pT4 pNo-2 carcinome urothélial (pure ou mixte avec autres sous-types).

- La dose : 45 à 50,4 Gy au lit de la cystectomie et aux aires ganglionnaires pelviennes. En cas de R+ ou d'effraction capsulaire, une dose de 54 à 60 Gy est recommandée.

3- Radiothérapie néoadjuvante :

Dans les années 1970 et 1980, l'irradiation néoadjuvante versus la cystectomie seule était évaluée par 6 essais randomisés dont un essai randomisé phase III américain (SWOG). Cinq essais étaient négatifs.

Un seul essai mené par Awwad et al a objectivé un bénéfice en downstaging et en pCR en faveur de la radiothérapie sans majoration de la morbidité de la chirurgie chez les patients avec un cancer de la vessie cT3 T4. Toutefois, une méta-analyse des 6 ses études était négative (Huncharek).

A noter que ces premières études étaient limitées par une mauvaise sélection des patients, avec inclusion de patients à un stade précoce peu susceptibles de bénéficier de la radiothérapie préopératoire et la toxicité était plus élevée.

L'essai RACE IT est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt la radiothérapie préopératoire associée à l'immunothérapie (NCT03529890)

c- Radiothérapie palliative :

- la radiothérapie peut être indiquée chez les patients avec un cancer de vessie métastatique à visée hémostatique avec efficacité équivalente à la chirurgie hémostatique et à l'embolisation artérielle. La durée de réponse moyenne est de 3 à 6 mois

Option préférée pour les patients avec une espérance de vie moins de 6 mois

- La radiothérapie peut être indiquée à visée antalgiques ou décompressive en cas de métastases osseuse algiques ou de compression médullaire.

- Dose : plusieurs schémas sont équivalents :

- » 30 Gy en 10 fractions de 3Gy
- » 20 Gy en 5 fractions de 4Gy
- » Dose unique de 8 Gy

d- La curiethérapie interstitielle :

Même indications que le traitement trimodal avec une taille tumoral ≤ 5 cm (selon les recommandations de la GEC-ESTRO/ACROP 2017).

L'implantation est réalisée en per opératoire (par laparotomie voie rétropubienne) selon le système de Paris. L'implantation par endoscopie ou par laparoscopie robot assistée est encore d'évaluation.

Elle est toujours précédée par une RTUP et une radiothérapie externe.

La dose de la curiethérapie dépendra de la dose délivrée par radiothérapie externe avec respect d'une dose cumulative en EQD2 de 70 Gy, un ratio de 10–15 Gy.

Deux schémas sont décrits dans la littérature :

- Faible dose de EBRT : 3 fractions de 3,5 Gy ou dose unique de 8,5 Gy
- Haute dose de EBRT : 22 fractions de 2,5 Gy

Cette technique doit être réservée aux centres experts

4- Le traitement médicamenteux :

Malgré que les TVNIM sont de loin les plus fréquents, un sur quatre patients se présente d'emblée avec une tumeur infiltrant le muscle (minimum T2). La Cystectomie radicale est le traitement de référence des TVIM non métastatique, mais la récurrence à distance reste un problème majeur. Sur une série d'autopsie de 367 patients qui était traité pour TVIM, 68 % des cas avait des métastases. Par ailleurs 4% des patients se présente avec une maladie métastatique d'emblée.

La chimiothérapie néo-adjuvante a l'avantage de traiter précocement la maladie micro-métastatique avec réduction du volume tumorale permettant une meilleurs résecabilité. Dans le cas de maladie cliniquement métastatique le traitement médical systémique a l'intérêt d'améliorer la survie et la qualité de vie.

a- La chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante à base de Cisplatine est devenue un standard thérapeutique dans les traitements des TVIM. Le rationnel de l'approche néo-adjuvante se base sur la publication d'une méta-analyse portant sur 11 études randomisées et 3005 patients, dans cette étude un bénéfice absolu de 5% en survie à 5 ans a été constaté

en faveur de la chimiothérapie préopératoire. Ultérieurement à cette méta-analyse la mise à jour d'une étude de l'EORTC, la BA06 30894, portant sur 976 patients a permis de confirmer ce bénéfice avec une réduction de risque de décès de 16%.

Le protocole de traitement est à base de cisplatine consistait en une association MVAC dose-dense ou une chimiothérapie à base de l'association Gemcitabine-Cisplatine. L'essai français phase III GETUG-AFU V05 VESPER, portant sur 493 patients, avait comme objectif de comparer ces 2 protocoles, randomisant ainsi 6 cycles de MVAC dose-dense, et 4 cycles de Gemcitabine-Cisplatine, en néoadjuvant (88% des patients ; n= 218 Vs 219) ou en adjuvant (n= 30 Vs 26), avec comme objectif primaire PFS à 3 ans.

Dans le bras MVACdd 60% des patients ont reçu la dose planifiée en néoadjuvant (40% en adjuvant), et 84% dans le bras Gemcitabine-Cisplatine (81% en adjuvant). La PFS à 3 ans était de 64% dans le bras MVACdd contre 56% dans le bras Gem-CDDP (hazard ratio [HR] = 0.77, 95% confidence interval [CI] = 0.57–1.02, P = .066). Dans le groupe néo-adjuvant 66% vs 56% (HR = 0.70, 95% CI = 0.51–0.96, P = .025). La réponse histologique complète était de 42% dans le bras MVAC dd contre 36% dans le bras Gemcitabine-Cisplatine (p=0,2). Le bras MVAC dd présentait plus de toxicité digestive Grade 3, et plus d'asthénie, sans majoration de la toxicité hématologique.

Le MVACdd est actuellement la chimiothérapie de choix dans le traitement péri-opératoire des cancers infiltrants de la vessie.

Malgré ce bénéfice évident de la chimiothérapie préopératoire, l'approche néo-adjuvante reste encore sous indiquée en pratique clinique. Ce constat pourrait être interprété en partie par le non éligibilité de quasi 30 à 50% des patients à un traitement à base de Cisplatine à raison des co-morbidités dans une population âgée. D'autre part, dans une étude américaine qui s'intéressait à la chimiothérapie néo-adjuvante des TVIM en pratique clinique, le taux de l'indication de cette dernière par les cliniciens en pratique médical ne dépassait pas 17%. Une deuxième étude encore plus récente révélait que seulement 65% des chirurgiens urologues discutent cette possibilité thérapeutique avec la majorité des patients éligibles et

seulement 53% la recommandent à ces derniers, ce pourcentage augmente dans les centres où les décisions se font suite à des réunions de concertation pluridisciplinaire.

b- La chimiothérapie adjuvante :

Le niveau d'évidence de la chimiothérapie postopératoire n'est pas aussi solide que celui de la chimiothérapie néo-adjuvante. Le traitement adjuvant pourrait apporter un bénéfice dans des cas sélectionnés surtout en présence d'une infiltration étendue de la paroi vésicale ou d'envahissement ganglionnaire.

La plus large série dans cette situation est l'étude de l'EORTC 30994 randomisant 298 patients pT3-pT4 ou N+ pour recevoir ou non une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, la mise à jour récente à 7 ans de cette étude montre un bénéfice en survie sans progression mais sans impact sur la survie globale.

Si un traitement médical par chimiothérapie est indiqué, l'approche néoadjuvante reste le traitement de référence à privilégier.

c- La chimiothérapie palliative :

Les tumeurs urothéliales de la vessie sont des tumeurs chimio-sensibles. Cependant, le taux de réponse à la mono-chimiothérapie reste limité. Le Cisplatine est la molécule de référence qui donne le plus de réponse objective en monothérapie et qui constitue la base de tous les protocoles de polychimiothérapie des TVIM.

• MVAC :

Depuis sa première publication en 1997, l'association à base de Cisplatine, Vinblastine, Doxorubicine, et le Methotrexate, désignée comme le protocole MVAC, est le protocole de référence dans le traitement des TVIM avec un taux de réponse objective de 57 à 70 %, un taux de réponse complète de 15 à 20 %, et une survie médiane de 13 à 15 mois. Le profil de tolérance de ce protocole, marqué essentiellement par la fréquence des mucites et des épisodes de neutropénie compliquées, reste sa limite majeure.

Dans l'optique de réduire cette toxicité deux approches ont été étudiées ; la première à travers la recherche d'autres associations à base de sels de platine, et la deuxième à travers la modification du protocole MVAC.

- Gemcitabine/Cisplatine :

La comparaison d'un doublet à base de Cisplatine et Gemcitabine à l'association MVAC apporte la preuve d'une efficacité similaire mais avec un profil de tolérance en faveur du doublet. La combinaison Gemcitabine/Cisplatine est responsable de 27 % d'anémie grade III/IV, et 57 % de thrombopénie grade III/IV. L'addition d'une troisième molécule comme le Paclitaxel ne donne aucun bénéfice en matière de survie et au prix d'une toxicité plus importante.

- MVAC intensifié

L'évolution thérapeutique dans la gestion des toxicités secondaires aux traitements par chimiothérapie a permis la modification du protocole MVAC standard avec intensification de dose associée à l'administration des facteurs de croissance granulocytaire en prophylaxie contre la neutropénie. La comparaison du MVAC intensifié au MVAC standard avait démontré un avantage en termes de réponse objective (64 % contre 50%) et un bénéfice en survie globale à 7 ans de suivi (24,6% contre 13,2%) en faveur du premier. Si le protocole MVAC est à administrer c'est la version intensifiée qui doit être la référence.

- Chimiothérapie sans Cisplatine :

Comme 40 à 50% des patients ont des comorbidités limitant l'usage de la Cisplatine, la recherche d'une alternative thérapeutique a constitué l'intérêt d'un essai randomisé de phase III qui avait comparé le doublet carboplatine-Gemcitabine au protocole MCAVI (l'équivalent de MVAC à base de Carboplatine au lieu de Cisplatine). Les résultats de cet essai ont confirmé l'équivalence des deux traitements, avec un profil de toxicité meilleur en faveur du doublet Carboplatine-Gemcitabine.

- Traitement de deuxième ligne :

Après échec d'un traitement à base de sels de platine il n'existe aucun standard thérapeutique en deuxième ligne. Par ailleurs, un vinca-alcaloïde de

3e génération, la Vinflunine, était la seule molécule à avoir démontré un bénéfice en cet indication dans un essai phase III, à noter que ce bénéfice se résume à la survie sans progression et non pas la survie globale.

L'Eribuline, un poison du fuseau mitotique, vient de démontrer son activité dans le traitement des TVIM avec un taux de réponse objective de 34,7 % et une survie médiane sans progression de 4,1 mois.

En absence de standard en traitement de deuxième ligne, une mono chimiothérapie à base de Vinflunine, taxanes ou ifosfamide sont tous des options thérapeutiques valables mais avec un bénéfice limité. La décision de traiter par un traitement cytotoxique après l'échec d'une première ligne thérapeutique dépend essentiellement de l'état général du patient, des traitements préalables, et du profil de tolérance.

5- Les nouvelles thérapies :

Après échec de plusieurs classes de la thérapie ciblée dans le traitement des tumeurs urothéliales métastatiques, l'avènement de l'immunothérapie a fait raviver les espoirs avec des résultats encourageants. A côté des inhibiteurs des checkpoint de l'immunité, reste une place pour la thérapie ciblée par les anti-FGFR, et les anticorps monoclonaux conjugués.

a. L'immunothérapie :

L'immunothérapie, avec les inhibiteurs des checkpoint de l'immunité reste une alternative thérapeutique pour les patients réfractaires ou non éligibles à un traitement par cisplatine.

Le Pembrolizumab sur l'essai randomisé de phase III Keynote 045, pour 542 patients réfractaires à une chimiothérapie base de sel de platine traité par Pembrolizumab ou chimiothérapie au choix de l'investigateur, la MS était de 10,3 mois pour pembrolizumab contre 7,4 mois pour le bras chimiothérapie. (p = 0.002).

Dans l'essai IMVIGOR 211, un essai de phase III randomisé chez les patients réfractaires à un traitement par sel de platine en première ligne, l'Atezolizumab n'a pas démontré un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne dans la population surexprimant le

PDL1. La médiane de survie était de 11.1 mois contre 10.6 mois (HR = 0.87, 95% CI 0.63-1.21; p=0.41), qui était l'objectif primaire de l'étude.

En première ligne thérapeutique, l'essai IMvigor 210, un essai phase II avec l'Atezolizumab sur 2 cohortes, cohorte 1 pour les patients en 1ère ligne métastatique inéligible à un traitement par cisplatine, et cohorte 2 pour les patients en rechute après 1ère ligne à base de cisplatine ou à moins de 12 mois d'un traitement néoadjuvant à base de Cisplatine. Sur la cohorte 2, la RO était de 14,8%, avec une survie médiane de 7,9 mois. Sur la cohorte 1 (70% inéligible au cisplatine pour altération de la fonction rénale), RO de 23M avec MS de 15,9 mois. Contrairement à la Cohorte 1, sur la cohorte 2 la RO semble indépendante du statut PDL1.

L'Avelumab en maintenance après traitement par chimiothérapie à base de sel de platine, est le sujet de l'essai phase III JAVELIN Bladder 100, qui a randomisé 700 patients pour Avelumab contre soins de support ; l'objectif primaire, la survie globale à 1 an était de 71.3% sur le bras avelumab contre 58.4% sur le bras control, avec une MS de 21.4 mois contre 14.3 months (HR 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.56 to 0.86; P=0.001). Pour le sous-groupe PDL1 positif ; la survie à 1 an était de 79.1% dans le bras Avelumab et 60.4% dans le groupe control (HR 0.56; 95% CI, 0.40 to 0.79; P<0.001)

b. Les anticorps monoclonaux conjugués:

L'anticorps conjugué, Enfortumab vedotin, ciblant la nectin-4, a été étudié dans un essai de phase III randomisé, chez les patients prétraités par chimiothérapie à base de platine, et par immunothérapie à base des anti-PD1/PDL1. L'essai a démontré un bénéfice en survie globale par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, avec une médiane de survie de 12.88 mois contre 8.97 mois (HR = 0.70; 95% [CI], 0.56 à 0.89; P=0.001).

L'association pembrolizumab et Enfortumab vedotin est encourageante en première ligne, mais plus d'essais sont nécessaires.

c. Les anti-FGFR :

L'Erdaftinib est un inhibiteur de des récepteurs FGFR testé en cas de mutation FGFR3 ou fusions

FGFR2 ou 3 fusions. Dans un essai de phase II portant sur 99 patients prétraités par sel de platine, le taux de réponse objective était de 39%, avec une médiane de survie de 10,8 mois.

L'Erdaftinib est indiqué dans le traitement des carcinomes urothéliaux réfractaires à une chimiothérapie à base de platine en présence d'altération moléculaire du FGFR.

C- Indications (AFU 2018 – 2020 ; EAU)

1-TVNIM :

- Le traitement chirurgical se fait par voie endoscopique par résection trans-urétral de toutes les lésions visibles.
- Une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C est recommandée pour toutes les tumeurs (Tm).
- pTa : traitement intra-vésical pour les Tm. de grade 3
- pT1 : traitement intra-vésicale pour les Tm. de grade 2-3.
- CIS = BCG thérapie systématique.

2- TVIM :

- Tumeurs T2, T3 :
 - Cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ilio-obturateur plus vessie de remplacement.
 - Le curage extensif est proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques.
 - Avant le traitement radical, la chimiothérapie néoadjuvante (3 cures) est considérée comme un 'standard' thérapeutique à partir des stades supérieurs ou égale à pT2. Elle ne doit pas être réalisée chez les patients ayant un mauvais état général ou ayant une insuffisance rénale.
 - La chimiothérapie adjuvante est une option thérapeutique pour les tumeurs à haut risque (pT3-pT4/pN+). Elle fait appel à quatre cures de chimiothérapie à base de cisplatine (MVAC, HD-MVAC ou GC). Elle ne doit pas être réalisée chez les patients ayant un mauvais état général ou ayant une insuffisance rénale.

- Si un traitement conservateur est désiré, la RCC peut être proposée
- Parfois, quand l'état général ne permet pas un traitement radical, le seul traitement envisageable est la RTUV, la radiothérapie ou la chimiothérapie seule.

* Tumeurs T₄ : Chimiothérapie néoadjuvante (3 cycles) puis chirurgie chez les patients répondeurs

* Envahissement ganglionnaire régional évident au scanner : confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire par biopsie puis chimiothérapie première puis chirurgie chez les patients répondeurs.

3- Stades métastatiques :

a- Première ligne :

- Pour les patients pouvant recevoir du cisplatine (CDDP): 6 cycles de poly-chimiothérapie: MVAC (+GCSF); HD-MVAC (+GCSF); ou GC
- Traitement de 1^{re} ligne pour les patients ne pouvant pas recevoir du cisplatine «unfits» :
 - Association de chimiothérapie contenant du carboplatine ou monothérapie
 - Atezolizumab ou Pembrolizumab

- Pour les patients ayant une atteinte des adénopathies lombo-aortiques confirmées par biopsie, une discussion de la chirurgie s'impose en cas de bonne réponse à la chimiothérapie première.

b- 2^e ligne :

- Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de six mois et une fonction rénale et état général conservés, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne (ou Gemcitabine. Cisplatine)
- Pembrolizumab
- Erdafenib (en cas de mutation FGFR₃ ou FGFR₂)
- Enfortumab vedotin-ejfv (patients non éligibles au cisplatine, prétraités par au moins une ligne de chimiothérapie)
- Pour les patients ayant un PS < 2 : vinflunine en monothérapie
- Autres traitements : Paclitaxel ou Docetaxel, Gemcitabine, Gemcitabine plus Paclitaxel
- Pour les patients ayant un état général altéré : traitement du support

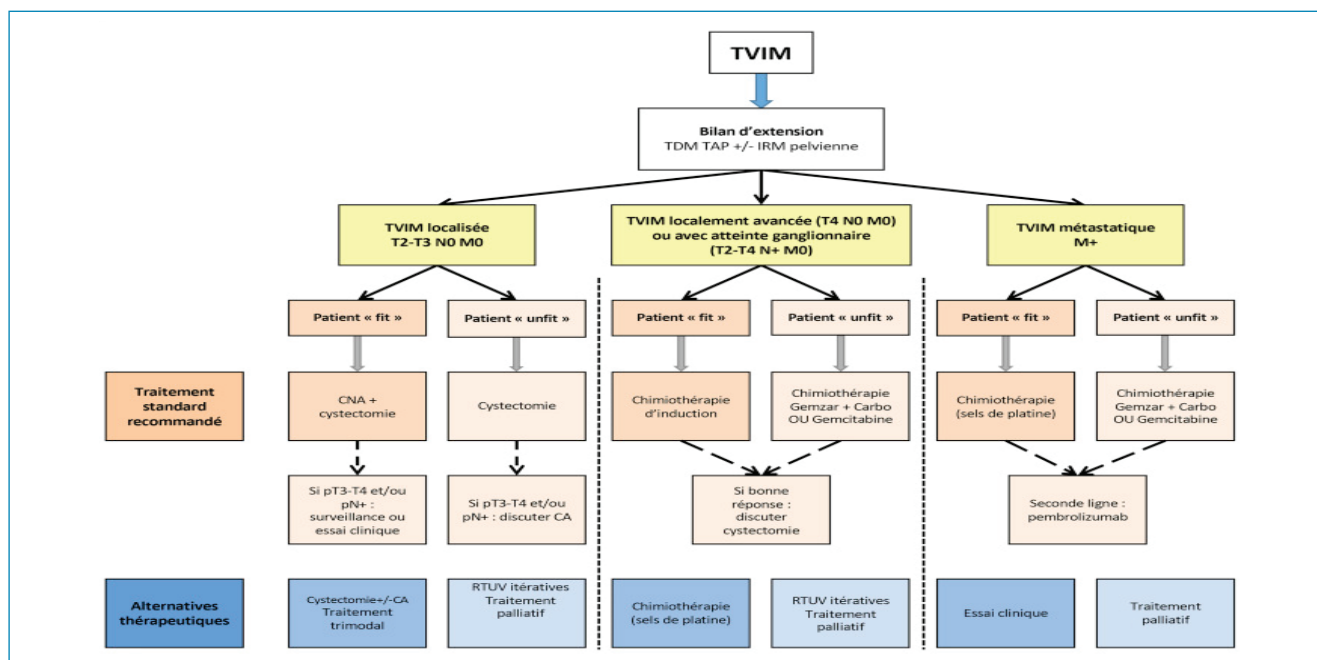


Figure : Diagramme de prise en charge des TVIM (Réf. : AFU 2018 – 2020)

D- Résultats

Survie à 5 ans :

- T₁ = 90 %,
- T₂ = 70 %,
- T₃/T₄ = 35 %,
- N+ ou M₁ = 20 %.

X- La surveillance post-thérapeutique des TVNIM :

Même après résection et traitement intra-vésical adjuvant, les TVNIM menacent toujours de rechuter au niveau loco-régional ou à distance. Ce risque de rechute étant plus élevé pour les tumeurs de plus haut grade. L'objectif de la surveillance par cystoscopie est la détection précoce de la rechute pour instauration immédiate d'un traitement de rattrapage.

- Risque faible :
 - Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
- Risque intermédiaire :
 - Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
 - Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie
 - Uro-TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil
- Risque élevé :
 - Cystoscopie au 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie
 - Cytologie urinaire au 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie
 - Uro-TDM tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

CONCLUSION

Le cancer de la vessie est très fréquent dans le monde, et son incidence est en augmentation continue. Le tabac est la principale étiologie de cette maladie d'où l'intérêt de la prévention. Le pronostic est généralement bon concernant les tumeurs n'infiltrant pas le muscle qui représentent la majorité des cas (>70%). Les tumeurs infiltrant le muscle ont un pronostic largement moins bon, elles ont tendance à progresser au niveau métastatique dans 50 % des cas. Le traitement de ces tumeurs a connu ces dernières années d'énormes progrès, la chimiothérapie néo-adjuvante est devenue un standard thérapeutique, cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas montré de bénéfice clair pour les patients opérés d'emblée. Dans la maladie métastatique, la chimiothérapie palliative à base de cisplatine reste le traitement de référence depuis de nombreuses années. Les thérapies ciblées ont été testées en monothérapie et en association avec la chimiothérapie mais avec des résultats limités, par ailleurs les résultats de l'immunothérapie sont très prometteurs.

REFERENCES

- 1- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. Epub 2011 Feb 4.
- 2- Cussenot O, Ravery V. Classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de vessie. Traité d'Urologie : 18-243-A-20 (1995)
- 3- Ismaili N, Arifi S, Flechon A, El Mesbahi O, Blay JY, Droz JP, Errihani H. Small cell cancer of the bladder: pathology, diagnosis, treatment and prognosis. Bull Cancer. 2009 Jun;96(6):E30-44. Review.
- 4- Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, Houede N, Bernardini S, Larré S, Mazerolles C, Roy C, Amsellem D, Saint F, Irani J, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Urothelial tumors. Prog Urol. 2010 Nov; 20 Suppl 4:S255-74.

- 5- Irani J. Treatment of non-muscle infiltrating tumours of the bladder. *Prog Urol.* 2009 Apr;19(4):248-53. Epub 2009 Feb 10.
- 6- Ismaili N, Elmajjaoui S, Bensouda Y, Belbaraka R, Abahssain H, Allam W, Fadoukhaïr Z, Mesmoudi M, Tanz R, Mahfoud T, Elomrani A, Khouchani M, Sbitti Y, Benjaafar N, Errihani H, Tahri A. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: what is the best treatment of muscle invasive bladder cancer? *Oncol Rev* 2011.
- 7- Ismaili N, Amzerin M, Elmajjaoui S, Droz JP, Flechon A, Errihani H. The role of chemotherapy in the management of bladder cancer. *Prog Urol.* 2011 Jun;21(6):369-82.
- 8- Housset M, Durdux C, Thariat J, Dufour B. Chemoradiation in bladder cancer. *Bull Cancer.* 2010;97 Suppl Cancer de la vessie:19-25.
- 9- Ismaili N, Amzerin M, Flechon A. Chemotherapy in advanced bladder cancer: current status and future. *J Hematol Oncol.* 2011 Sep 9;4:35.
- 10- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28. 349(9):859-66.
- 11- Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004 Feb. 171(2 Pt 1):561-9.
- 12- Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1. 29(16):2171-7.
- 13- Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer.* 2006;107:506-513.
- 14- G. V. Raj, S. Karavadia, B. Schlomer et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, vol. 117, no. 2, pp. 276–282, 2011
- 15- N. G. Cowan, Y. Chen, T. M. Downs, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Bladder Cancer: A Survey of Current Practice and Opinions. Hindawi. *Advances in Urology Volume 2014 (2014)*, Article ID 746298, 6 pages
- 16- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ Mo urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:76-86.
- 17- Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1997 Jul. 15(7):2564-9.
- 18- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, 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 Jul 20; 23(21):4602-8
- 19- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. EORTC Genito-Urinary Cancer Group. 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 Jan; 42(1):50-4.
- 20- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1; 30(10):1107-13.
- 21- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy MG, Daugaard G. Randomized phase II/III trial

- comparing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy (CHT): Phase III results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2010. 28:18s: abstract LBA4519.
- 22- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20. 27(27):4454-61
 - 23- Quinn D., Ruel N., Twardowski P., Groshen S., Dorff T., Pal S., et al. Eribulin in advanced urothelial cancer (AUC) patients (Pts): a California Cancer Consortium trial—NCI/CTEP 7435. *J Clin Oncol* 33(Suppl.): abstract 4504
 - 24- Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515:558-562.
 - 25- Brandon P. Verdoorn, MD and Elizabeth R. Kessler, MD; *Oncology* ; March 15 – 2013
 - 26- Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 29. pii: JCO650218.
 - 27- Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (Pts) with advanced urothelial tract cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:1-41
 - 28- C. PÅster, M. Roupret, Y. Neuzillet, et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU: Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S105-S125
 - 29- Font A, Taron M, Gago JL, Costa C, Sánchez JJ, Carrato C, Mora M, Celiz P, Perez L, Rodríguez D, Gimenez-Capitan A, Quiroga V, Benlloch S, Ibarz L, Rosell R. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):139-4
 - 30- Albert Font Pous, Pamela Celiz, Miquel Taron, Iman Chaib, Jose Luis Gago, Pedro Mendez, Jose Javier Sanchez, Olatz Etxaniz, Luis Cechini, Nuria Pardo, Belen Sanchez, Jose Luis Cuadra, Ivana Valverde, Oscar Buisan, Luis Ibarz and Rafael Rosell ; BRCA1, RAP80, and AEG-1 mRNA expression in resectable muscle-invasive bladder cancer (MIBC) patients (p) treated with neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy ; *Journal of Clinical Oncology*, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4579
 - 31- Olivier BOUCHOT, Marc ZERBIB ; Le traitement des tumeurs infiltrantes de vessie ; *Prog Urol*, 2003, 1415

Cancers de la prostate

K. ELBOUAOUIDI, N. BENHIMA, R. BELBARAKA

Service d'Oncologie Médicale CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays industrialisés. Il représente la 3ème cause de décès par cancer dans le monde (après le cancer du poumon et le cancer colorectal). Son incidence est en nette augmentation.

Il s'agit d'un cancer hormono-dépendant d'évolution lente (sur 10 à 15ans).

Le dépistage (toucher rectal et dosage du PSA) reste un sujet de débat.

Le stade, la différenciation, le taux de PSA, les co-morbidités et l'espérance de vie sont des facteurs importants pour déterminer le traitement optimal.

D'énormes progrès ont été déployés avec l'avènement de nouvelles thérapeutiques permettant d'améliorer la survie.

C'est un cancer de bon pronostic grâce à une prise en charge multidisciplinaire, la survie à 5 ans est estimée à 80%.

I- Epidémiologie – Facteurs de risque

A- Epidémiologie descriptive

Dans les pays industrialisés, le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important. Par exemple, en France, il représente 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme, et l'estimation pour l'année 2018 varie entre 45 388 et 52 509 nouveaux cas.

Son incidence est en forte augmentation en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des

techniques diagnostiques et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA. Parallèlement on observe une diminution de son taux de mortalité du fait notamment de l'amélioration de l'efficacité des traitements.

C'est un cancer de bon pronostic, la survie relative à 5 ans est estimée à près de 80%. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 68 ans.

Le taux de mortalité du cancer de la prostate est en baisse régulière depuis la fin des années 1990, grâce à la pratique d'une détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans leur fenêtre de curabilité, ainsi que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques.

B- Epidémiologie analytique : Facteurs de risque

1- Facteurs familiaux

Trois formes de cancer de la prostate sont à distinguer en fonction des antécédents familiaux: une forme héréditaire, une forme familiale et une forme sporadique.

2- Formes héréditaires

Existence de trois cas au moins de parents au premier degré avec un cancer de la prostate, ou deux parents au premier degré avec un cancer de la prostate survenu avant 55 ans.

Dans ces familles à risque, le risque est lié à un gène (HPC non identifié) à transmission de type autosomale dominante, avec une pénétrance élevée (60 à 80% de risque de développer un cancer de la prostate avant 80 ans). Ces cas représentent 8 à 9% des cancers de la prostate.



- Forme familiale

Cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer "héréditaire".

- Forme sporadique dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct.

3- L'origine ethnique

Incidence plus élevée (d'un facteur 1.6) chez les hommes de descendance africaine, plus faible chez ceux d'origine asiatique.

II- Rappel anatomique

A- Anatomie descriptive et rapports

- La prostate est un organe génital impair qui entoure le pourtour initial de l'urètre chez l'homme.
- La glande prostatique est localisée à côté de la vessie, le sphincter urinaire externe, le rectum et le plexus nerveux caverneux qui contrôle le flux sanguin dans le pénis nécessaire pour la préservation de la fonction érectile.
- La prostate est divisée en deux zones anatomiques: la zone centrale qui entoure l'urètre où peut se développer avec l'âge une hypertrophie bénigne et la zone périphérique, palpable par le toucher rectal (TR) qui représente le site le plus fréquent de développement du cancer de prostate.

B- Drainage lymphatique: se fait par le réseau lymphatique péri prostatique

- Pédicule iliaque externe : vers les ganglions obturateurs et l'iliaque externe.
- Pédicule iliaque interne : accompagne le pédicule vésico prostatique et rejoint l'hypogastrique.
- Pédicule postérieur : vers les ganglions du promontoire et les ganglions latéro-cave.
- Pédicule inférieur : satellite de l'artère honteuse, se termine dans les ganglions hypogastriques.

III- Dépistage et détection précoce :

- De nombreuses questions autour du dépistage restent posées, en particulier sur l'intervalle optimal entre deux dosages de PSA, la population cible et surtout son effet pour l'état de santé de la population générale ainsi que sur ses conséquences sur la qualité de vie des patients.
- Parmi tous les essais randomisés de dépistage, la seule étude qui a pu montrer qu'un dépistage organisé par un dosage du PSA total -pratiqué de 50 à 69 ans- apporte un gain de survie spécifique, est l'ERSPC.
- Quoique dans la population générale, son bénéfice n'a pas été strictement prouvé, d'autant plus qu'il expose au risque de surtraitement, principalement en cas de cancer diagnostiqué à un stade précoce à risque évolutif immédiat faible.
- A ce jour, il n'est pas recommandé sauf en cas de mutation BRCA2 ou HOXB13.
- La détection précoce, à base d'un toucher rectal et le dosage de PSA total, est recommandée chez les hommes ayant une survie estimée au minimum à 10 ans, surtout s'ils ont des antécédents familiaux de CaP ou sont d'origine africaine ou afro-caribéenne.

IV- Anatomopathologie

A- Siège

- Zone périphérique : 67 à 75% des cas, facilement accessible à la biopsie
- Zone corticale : très rare 5%, mais biopsie très saignante
- Zone de transition : 20-25% inaccessible au TR. Le diagnostic anatomopathologique pose sur un certain nombre de difficultés :
- Friabilité du prélèvement par biopsie.
- Difficultés avec les formes bénignes.
- Coexistence de lésions périphériques.

B- Macroscopie

- Réalisable sur pièce de prostatectomie,
- Lésion nodulaire, dure et ferme, couleur blanchâtre, jaunâtre ou grisâtre, mal limitée, unique ou multifocale.

C- Microscopie

- Plus de 95% des cancers prostatiques sont des adénocarcinomes. L'étude histologique est basée sur trois critères :

» Anaplasie nucléaire.

» Invasion du stroma, des filets nerveux, des gaines nerveuses, du trajet extra capsulaire puis la capsule et la péri capsule qui est conditionné par le siège et le volume tumoral.

» L'architecture.

- Système de grading de Gleason : évalue le degré de malignité de la tumeur, facteur pronostic majeur pour décision thérapeutique. Il est simple, rapide, avec une bonne corrélation avec l'évolutivité.

- Il est basé sur 2 aspects:

» Aspect morphologique de la glande

» Interaction entre la glande et le stroma

- Le score de Gleason : créé en 1966 et redéfini en 2005 et revu en 2014 lors des conférences de consensus de l'ISUP, est reconnu internationalement et adopté par l'OMS. La différenciation des cellules. Le score s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant.

Score ≤ 6 faible risque, 7 risque intermédiaire, 8-10 risque élevé.

- Une nouvelle classification en 5 groupes pronostiques de l'ISUP est proposée depuis 2016, adoptée du score de Gleason. Elle présente l'avantage de réduire les risques de sus ou sous stadification, notamment en faisant différence entre les scores 7 (3 majoritaires) et les 7 (4 majoritaires).

- Immuno-Histo-Chimie (IHC) : antigène spécifique de la prostate (PSA) et phosphatases acides prostatique (différencier avec les cancers de vessie)

- La néoplasie prostatique intra épithéliale (PIN) : est définie par la présence de cellules dysplasiques au sein d'un tissu prostatique normal.

Elle peut précéder le développement du cancer prostatique 10 ans ou plus.

Le PIN de haut grade risque de développer un cancer prostatique dans 23 à 35%.

L'IHC peut être utile pour distinguer les lésions de haut grade tel que le PIN de haut grade (HGPIN) et l'adénocarcinome franc (pas de marquage positif pour les cellules basales).

D. Modalités d'extension : L'extension de tumeurs est imprévisible :

1- Loco régionale :

vers l'urètre, vers la capsule prostatique puis vers les vésicules séminales, le trigone et l'uretère. Le rectum est longtemps protégé grâce à l'aponévrose de Dénonvillier.

Ganglionnaire (très lymphophile) vers le plexus hypogastrique, les ganglions iliaques externes, les iliaques primitifs puis vers les lombo aortiques.

2- Métastatiques : ostéophile.

V- Diagnostic

A- Circonstances de découverte

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique.

Il est le plus souvent découvert devant :

- Une élévation de la valeur du PSA sérique total
- Une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal;
- Un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un obstacle prostatique (adénome).



Plus rarement, il peut être découvert devant une complication :

- » Les signes urinaires: dysurie, pollakiurie, miction impérieuse voir miction par regorgement, brûlures mictionnelles, globe vésical par rétention aigue d'urine, rarement hématurie initiale.
- » Signe d'extension locale: douleur pelvienne et périnéale, poussée hémorroïdaire (compression lymphatique ou veineuse), constipation, œdème de membre inférieur.

» Extension générale :

- s Douleur osseuse (rachis dorso lombaire et bassin),
- s Signes de compression médullaire.
- s Parfois patient en paraplégie.
- s Fracture sur os pathologique.

B. Examen clinique

1- L'interrogatoire initial

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents personnels et familiaux du patient. Il recherche d'éventuels troubles fonctionnels génito-urinaires associés.

L'espérance de vie du patient, appréciée selon l'âge et les comorbidités, conditionne les investigations à poursuivre ainsi que le choix entre les différentes possibilités de prise en charge (surveillance ou traitement).

L'interrogatoire doit systématiquement préciser l'ensemble des comorbidités.

2- Examen physique

- TR : temps capital de l'examen clinique
- Position : genu pectoral ou procubitus
- Il permet d'évoquer le diagnostic:
 - » Nodule dur irrégulier, indolore,
 - » Atteinte d'un ou des deux cotés,
 - » Extension extra capsulaire,
 - » Atteinte des vésicules séminales,
 - » Extension extra-prostatique ou blindage pelvien.

C. Examens para-cliniques

1- Dosage de PSA

- Le PSA est une glycoprotéine spécifique au tissu prostatique mais pas au cancer prostatique. Sa normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic
- Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique.
- Elle permet de poser l'indication de biopsie prostatique devant dans signes cliniques évocateurs. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4ng/ml
- La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35% pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80% pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml.
- Lorsque le PSA est entre 4 et 10ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15%) est corrélé avec la présence d'un cancer.
- La cinétique du PSA est particulièrement utile pour la surveillance des patients sous traitement.
- Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention.

2- Diagnostic histologique : biopsie de la prostate Technique

Elle est réalisée sous contrôle échographique par voie endo-rectale. La biopsie par voie transpérinéale évitant le passage rectal, largement étudiée, présente l'avantage d'être associée à un risque infectieux moindre. Elle permet de diminuer le nombre de biopsies réalisées tout en conservant la même reproductibilité d'une biopsie trans-rectale.

Mesure du volume : des diamètres antéro-postérieurs, transverses et hauteur.

L'évaluation du risque hémorragique, infectieux et allergique est primordiale avant le geste.

La tolérance est bonne sous anesthésie locale quand la biopsie est effectuée à l'aide d'aiguilles fines

de types Trucut et avec un pistolet automatique à biopsies.

En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard étendu de 12 prélèvements est recommandé, 6 dans chaque lobe (75% ZP, 20% ZT, 5% ZC).

Dans les cancers localisés avec IRM l'infiltration et la lecture du grade.

Si stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent.

Si suspicion persistante de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de BP peut être indiquée.

Les prélèvements doivent être recueillis séparément pour l'examen anatomopathologique et reportés sur un schéma.

La RTUP n'est pas recommandée comme moyen diagnostique du cancer de la prostate.

VI- Bilan d'extension et pré thérapeutique

A- Loco-régional

1- Une imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne avec antenne rectale :

- » Technique : IRM multiparamétrique avec séquences morphologiques et fonctionnelles (de perfusion et de diffusion) et injection d'un produit de contraste. L'utilisation d'une antenne rectale est systématique, associée ou non à une antenne externe.
- » Apprécie le volume prostatique
- » Extension extra capsulaire et aux vésicules séminales
- » Métastases ganglionnaires ou pelviennes
- » Fournir le score PIRADS (échelle de suspicion de malignité de 1 à 5) pour chaque lésion suspecte.
- » Doit être réalisée avant la biopsie

- » Intérêt dans les tumeurs de l'apex
- » Examen de référence pour évaluer l'extension locale des formes localisées.
- » Elle est supérieure à la tomодensitométrie

2- Echographie endo-rectale

- » Peu utile pour la détection du cancer de la prostate.
- » Évalue le volume prostatique, le résidu post-mictionnel et guide les biopsies.
- » Apprécie l'extension aux vésicules séminales
- » Effraction de la capsule
- » végétations exophytiques

3- Echographie pelvienne et rénale :

dans les formes localement avancées (obstruction urétrale, envahissement vésical, et/ou urétéral : dilatation urétérale et cavités pyélocalicielles).

4- L'échographie de contraste :

en cours d'évaluation et non recommandée en routine.

B- A distance

1. Scintigraphie osseuse :

Indiquée chez les patients à haut risque et à risque intermédiaire (à grade 4 majoritaire) et chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

Non indiquée chez les patients asymptomatiques, avec PSA < 10 ng/ml, car probabilité de métastases visibles insignifiante.

Son couplage à un scanner osseux (SPECT- CT) permet d'augmenter sa sensibilité et spécificité.

2- Radiographie standard du squelette :

Métastases ostéocondensantes

3- TDM osseuse et surtout IRM du rachis :

Si symptomatologie évoquant une compression mé- dullaire.

4- Echographie hépatique et Radiographie thoracique :

Systématiques mais les métastases hépatiques et pulmonaires sont relativement rares



5- Tomographie par émission de positrons (TEP au FDG) couplée au scanner : pas de

- Bilan biologique : rénal, hépatique, numération formule sanguine.

VII- Classification TNM 2016

- T Tumeur primitive
 - » TX : tumeur primitive non évaluée
 - » To : 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 ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5
- T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou place dans le diagnostic : Métabolisme du glucose faible dans la cellule cancéreuse prostatique.

2- La TEP au PSMA-Ga68 (Prostate Specific MembranAntigen) : Le plus performant

Meilleure sensibilité que la Choline pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA.

Un essai prospectif récent de phase III a montré l'intérêt du PET-PSMA dans la détection des lésions occultes chez les patients en rechute biologique avec imagerie conventionnelle négative.

Comparée à tous les moyens d'imagerie, elle est l'examen qui offre le staging ganglionnaire le plus performant, et la meilleure concordance au curage ganglionnaire chirurgical de référence.

C- Bilan pré thérapeutique

- Evaluer l'état général : selon le performance status (PS), évaluer l'âge réel / âge physiologique
- Rechercher les comorbidités : diabète, obésité, insuffisance rénale fonctionnelle ou organique 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 capsule
- T3a : extension extra-capsulaire 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, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)
- N Ganglions régionaux
 - » NX : ganglions régionaux non évalués
 - » No : absence de métastase ganglionnaire régionale
 - » N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
- M Métastases à distance
 - » MX : métastases à distance non évaluées
 - » Mo : absence de métastase à distance
 - » M1 : métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites

VIII- Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques du cancer de la prostate sont :

A- Le stade T du cancer (toucher rectal) : 4 stades

B- La concentration de PSA sanguin

- En valeur absolue, 3 groupes de gravité : PSA : <10 ng/ml, entre 10 et 20 ng/ml, >20ng/ml.
- Cinétique d'augmentation avant diagnostic du cancer, temps de doublement du PSA (augmentation > 2 ng/ml l'année avant diagnostic).

C- Le score de Gleason (2 à 10)

Somme des 2 grades (1 à 5) d'adénocarcinome les plus représentés dans les biopsies prostatiques, 3 groupes de gravité (< 6, 7 et >8).

D- Pourcentage de biopsies positives : (non consensuel)

Ces facteurs permettent d'identifier finalement 3 groupes pronostiques.

E- Classification D'Amico

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après traitement local :

- Risque faible : PSA < à 10 ng/ml et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b ;
- Risque élevé (ou haut risque): PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

F-CLASSIFICATION «ISUP»

- Depuis 2014, une nouvelle classification plus claire est utilisée, affinant l'analyse des médecins pathologistes et surtout utilisant un code plus facile à expliquer. Le grade de Gleason est utilisé, mais la notation changée:
 - » **Groupe 1** : ancien Gleason 3+3. Correspond à une tumeur bien différenciée (le meilleur)
 - » **Groupe 2** : ancien Gleason 3+4 (majorité de grade 3). Tumeur bien à moyennement différenciée.
 - » **Groupe 3** : ancien Gleason 4+3 (majorité de grade 4). Tumeur moyennement différenciée
 - » **Groupe 4** : ancien Gleason 4+4. Tumeur peu différenciée.

» **Groupe 5** : anciens Gleason 9 ou 10, comprenant des cellules de grade 5, dites indifférenciées : les cellules et la glande sont tellement altérées qu'il n'y a plus de ressemblance avec la prostate normale (le pire).

IX- Traitement

A - Buts:

Dans les formes localisées: guérir la maladie, éviter la récurrence et éviter les séquelles thérapeutiques.

Dans les formes avancées: améliorer la survie, retarder la progression et améliorer la qualité de vie.

B-Moyens

1- La surveillance :

Du fait de l'évolution généralement lente de la maladie, une phase de surveillance peut parfois être proposée avant d'envisager la mise en route des traitements. Cette stratégie a pour objectif de retarder, voire d'éviter le traitement. Deux options existent :

Abstention-surveillance : Le principe est d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients symptomatiques (surveillance avec hormonothérapie différée). Elle concerne les patients avec un cancer de la prostate localisé ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et une tumeur non agressive.

La surveillance active : Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option dont le but est curatif. Il s'agit de retarder le traitement tout en essayant de rester dans une période de curabilité.

La surveillance active est basée sur :

- Un dosage du PSA total tous les 6 mois, avec calcul du temps du doublement
- Un toucher rectal tous les 6 à 12 mois
- Un contrôle histologique par biopsies itératives un an après le diagnostic, puis tous les 2 à 3 ans.

Lorsque les examens révèlent une progression de la maladie, un traitement est mis en route.

Plusieurs critères sont retenus pour définir la progression, évalués dans des cohortes unicentriques. Le critère le plus reproduit est la progression histologique à un grade de Gleason 7, ou un temps de doublement de la PSA inférieur à 3 ans.

2- Chirurgie

a-Rationnel

Carcinologique : exérèse complète de la prostate, vésicules séminales et curage ganglionnaire.

Palliative : chirurgie des métastases, syndrome obstructif urologique ou traitement hormonal.

c- Techniques

c-1 Curatives

* Prostatectomie radicale :

- Voie abdominale rétro-pubienne : 2 objectifs principaux : Carcinologique : marges d'exérèse saines.

- » Fonctionnel : conservation de la continence et de la fonction sexuelle.

- » Réalisée 6 à 8 semaines après biopsie : après résorption de l'hématome.

- » Un curage ilio-obturateur avec examen extemporané est réalisé avant : en l'absence d'envahissement ganglionnaire histologique, une prostatectomie avec exérèse des vésicules séminales en monobloc est réalisée puis anastomose vésico-urétrale.

- » La technique du ganglion sentinelle n'est pas recommandée à des patients à faible risque.

b- but

- » Une conservation des bandelettes neuro vasculaires n'est réalisée que s'il n'y a pas un risque d'extension extra capsulaire.

- Par laparoscopie :

- » Précédé d'un curage pelvien coelioscopique.

- » Permet une meilleure visibilité grâce au grossissement de l'optique et une dissection plus précise.

- » Les résultats fonctionnels et carcinologiques sont au moins équivalents à ceux de la chirurgie ouverte

- » La chirurgie mini-invasive montre un transfusion péri-opératoire.

- » Le volume opératoire et l'expertise de la chirurgie.

- Par voie périnéale :

- » Elle a le même résultat carcinologique avec moins de morbidité

- » Il faut réaliser un curage ganglionnaire pelvien (coelioscopique ou par voie rétro pubien)

- » Ses principales limites sont liées à l'obésité, la limitation de flexion des hanches ou un volume prostatique important.

- Curage ganglionnaire : Sujet de controverses

- » Si atteinte ganglionnaire macroscopiquement suspecte et/ou score de Gleason inférieur à 8 sur les biopsies préalables et/ou un risque d'envahissement estimé à > de 5% en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center ou formule de Roach).

- » Certaines équipes n'effectuent pas de curage si le risque de métastases est très faible : (PSA < 10 ng/ml, SG < 6)

c-2 Palliative :

- Résection endoscopique trans-urétrale

- Dérivation urinaire

- Chirurgie des métastases osseuses : laminectomie ou chirurgie orthopédique

- Castration chirurgicale : pulpectomie.

- La mortalité est exceptionnelle, inférieure à 0,5%.

- Les hémorragies graves sont exceptionnelles?

- Les plaies du rectum (1%); plaies urétérale (0,1%); lymphocèle (3,4%).

- Un curage extensif est associé avec une fréquence élevée de lymphocèle.

- Les phlébites et les embolies pulmonaires restent un risque réel malgré l'anticoagulation préventive (2,6%).
- Les troubles urinaires : Incontinence urinaire souvent transitoire, sténose de l'anastomose vésico-urétrale qui peut nécessiter une dilatation.
- La dysérection est la règle en absence de conservation des pédicules neurovasculaires de l'érection. Les injections intracaverneuses de prostaglandines ou d'alphabloquants et des instillations endo-urétrales de prostaglandines permettent de restaurer des érections.

3- Radiothérapie

a-Radiothérapie externe

La radiothérapie est l'une des principales options dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate. Utilisée depuis les années 1950, elle a évolué au cours des dix dernières années avec le développement des nouvelles techniques de radiothérapie externe (radiothérapie conformationnelle, RCMI, IGRT) et de l'imagerie ayant permis une meilleure définition des volumes cibles et une escalade de dose > 70Gy avec une amélioration du contrôle biochimique de 15 à 20% sans accroître la toxicité précoce et tardive.

But

- Curatif : dans les formes localisées
- Palliatif : dans le traitement des métastases osseuses

Modalités

- Radiothérapie exclusive
- Association radiothérapie hormonothérapie
- Radiothérapie post opératoire
 - » Préparation du patient : rectum vide et vessie vidée 2heures avant le scanner dosimétrique et les séances du traitement
 - » Position et contention : décubitus dorsal, bras sur la poitrine, cuisses légèrement écartées avec un repose genoux et cale pieds
 - » Acquisition des données anatomiques :

- Scanner en position de traitement
- Epaisseur de coupe : 2.5 à 3mm sur une hauteur s'étendant de L4-L5 jusqu'au périnée
- Injection du produit de contraste puis transfert des données sur la console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt :

» Volumes cibles :

En cas de radiothérapie exclusive : Faible risque: CTV = prostate.

Risque intermédiaire :

- » CTV : prostate et vésicules séminales si lymphadénectomie et/ou risque d'envahissement ganglionnaire <15%
- » CTV : prostate + vésicules séminales + ganglions pelviens si la lymphadénectomie n'est pas réalisée et avec un risque d'envahissement ganglionnaire >15%
- » Haut risque : CTV : prostate, vésicules séminales et ganglions

s En post opératoire : CTV = loge prostatique

Le calcul du risque d'atteinte ganglionnaire se fait selon les tables de Partin ou la formule de Roach [risque = $\frac{2}{3} \times \text{PSA} + (\text{G}-6) \times 10$]

- Organes à risque : rectum, vessie, bulbe pénien, têtes fémorales, grêle
 - » Dose, étalement et fractionnement :
- Dose :
 - » Radiothérapie exclusive : 70 Gy à 74Gy
 - » Radiothérapie post opératoire : 60 à 64Gy
- Etalement et fractionnement :
 - » conventionnel : 2Gy/séance, 5 séances/semaine
 - » Hypofractionnement : délivrer des fortes doses par fraction (>2Gy) et diminuer le nombre de séances. L'hypofractionnement modéré (entre 2,5 et 6Gy/séance) est équivalent à la radiothérapie normo-fractionnée en cas d'irradiation exclusive, dans les formes de risque faible à intermédiaire.

L'hypofractionnement modéré dans deux essais phase III.

- » Escalade de dose : L'augmentation de la dose d'irradiation au-delà de 74Gy en respectant un fractionnement conventionnel diminue le risque de rechute biologique, rechute clinique et de la mortalité spécifique, sans bénéfice sur la survie globale.
- » Etude balistique et dosimétrie permet :
- L'optimisation du plan de traitement en considérant la dose aux volumes cibles et les contraintes de dose aux organes à risque
- Le calcul de l'histogramme dose volume
 - » Contrôle de qualité : par l'imagerie portale avant et en cours de traitement
 - » Complications de la radiothérapie : de moins en moins fréquentes grâce aux nouvelles techniques :
- Précoces : inférieure à 3 mois réversibles
 - » Radiodermite.
 - » Radiomucite (iléite, rectite...).
 - » Toxicité légèrement augmentée avec l'irradiation hypofractionnée.
- Tardives : > 6 Mois très rares mais irréversibles : cystite ou rectite, impuissance sexuelle

b- Curiethérapie

C'est au cours des années 1990 que les techniques de curiethérapie se sont développées de façon contemporaine au développement de l'échographie prostatique endorectale et surtout avec l'augmentation de l'incidence des formes localisées du cancer de la prostate grâce au dosage du PSA. Elle représente une alternative validée à la chirurgie et la radiothérapie

- But : Irradier la totalité de la glande prostatique en réduisant les doses au niveau des organes à risque: vessie, rectum et bandelettes vasculonerveuses
- Matériels :
 - » Implants permanents : grains radioactifs (iode125 ou palladium103) implantés de

façon définitive dans la prostate par voie transpérinéale.

- » implants temporaires d'iridium 192 avec projecteur de source à haut débit de dose.
- Volume cible et dose :
 - » CTV correspond à la prostate avec une éventuelle extension de 3mm.
 - » PTV = CTV
 - » Doses : supérieures à la radiothérapie externe (140 à 160 Gy pour l'iode 125) avec une marge de sécurité de 2 à 3 mm.
- La sélection des patients candidats à la curiethérapie doit être rigoureuse du fait des contraintes techniques et dosimétriques :
 - » Le risque d'envahissement de la capsule et des vésicules séminales doit être faible : tumeurs de faible volume (T1c- T2a, T2b), bien différenciées (score de Gleason < 6), avec un taux de PSA < 10ng/ml.

Un complément de dose par curiethérapie peut être délivré après radiothérapie externe de 45-50 Gy pour escalader la dose d'irradiation.

» Contre-indication :

s volume prostatique >50 cm3

s L'existence d'un lobe médian

s mobilité limitée des hanches ou antécédents de chirurgie d'hypertrophie bénigne de la prostate

s troubles mictionnels (International Prostate Symptom Score [IPSS] >10-15), qui prédit le risque de rétention urinaire

• Résultats carcinologiques :

» Survie sans rechute biochimique de 75 à 87% à > 10 ans.

» Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus par la chirurgie ou la radiothérapie externe.

• Complications précoces : troubles urinaires (irritation obstruction, rétention, incontinence), impuissance.

4- Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

- C'est une technique qui utilise des ultrasons de haute intensité (Ablatherm) par voie endorectale afin de créer une nécrose de coagulation intraprostatique. Une ou plusieurs séances peuvent être nécessaires pour un meilleur contrôle du PSA
- Les résultats sont meilleurs dans les tumeurs de pronostic favorable (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 6).
- Complications :
 - » Scléroses du col vésical (9%)
 - » Incontinence d'effort (13%).
 - » L'impuissance est rapportée dans 64% des patients dont l'âge moyen est de 70ans.

5- Thérapie focale :

Techniques en cours d'évaluation, peuvent être une option en cas de contre-indication aux traitements standards du cancer de la prostate localisé.

- Cryothérapie : Aiguilles introduites par une apoptose cellulaire par congélation tissulaire.
- Radiofréquence : cible les cellules tumorales à l'aide d'un champs magnétique.
- LASER : détruire sélectivement les photosensibilisant
- Electroportation : Entraîne la mort cellulaire par le passage d'un courant électrique dans la prostate.

6- Hormonothérapie

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant. Depuis 2004, l'hormonothérapie est indiquée seule ou en association dans les stades métastatiques du cancer de la prostate. Ses indications ne cessent d'évoluer dans les stades localement avancés et même localisés avec un haut risque d'extension métastatique. Ainsi l'hormonothérapie constitue une option thérapeutique après une radiothérapie ou une chirurgie ou en association à la radiothérapie.

Rappel de la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et gonadique :

But : l'hormonothérapie est un réel traitement anti-tumoral qui a permis d'améliorer la qualité de vie et la survie globale.

Type :

- Castration chirurgicale : orchidectomie ou pulpectomie bilatérale :
 - » Suppression immédiate de 95% de la sécrétion androgénique.
 - » Peu coûteuse et irréversible.
 - » Effets secondaires : bouffées de chaleur, gynécomastie, impuissance sexuelle, troubles psychiques.

- Castration chimique :

» Analogues LH-RH

s Triptoréline (Decapéptyl®), Goséréline (Zoladex®), Leuproréline (Enantone®), Buséréline (begonis®)

s Blocage : 2 à 3 semaines après l'administration

s Castration chimique réversible

s L'augmentation initiale de FSH-LH à l'origine du flare-up ; flambée androgénique transitoire à l'origine d'une exacerbation des symptômes ou élévation de la PSA, où l'intérêt d'associer un anti androgène périphérique.

s Pas d'action sur les androgènes surrénaliens,

s Effets secondaires : bouffées de chaleur, impuissance

» Antagonistes de LH-RH :

s Abarelix (Plenaxis®), degarelix (Firmagon®), Relugolix (Orgovix®),

s Inhibition directe du récepteur à la GnRH.

s Abolition de la sécrétion de la FSH.

s Réponse rapide et sans Flare-up.

s À préconiser chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.

- Anti-androgènes :



- » Inhibent la sécrétion de la testostérone au niveau de la cellule prostatique.
- » Utilisés en association avec les analogues LH-RH pour prévenir le flare-up.
- » N'ont pas de place en monothérapie.
- » Anti-androgènes stéroïdiens : acétate de cyproterone (Androcur®) est un progestatif de synthèse ayant une activité centrale et périphérique.

» Anti-androgènes non stéroïdiens :

o 1ère génération : Flutamide (Eulexine 750mg/j), Nilutamide (Anandron), Bicalutamide (casodex 50mg/j po)

o Nouvelle génération:

o Enzalutamide (XTANDI:160mg/j (4 capsules de 40mg en prise unique)): Inhibiteur des RA, son affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de 1ère génération, une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des co-activateurs de la transcription.

Évalué dans deux essais phase III randomisés (ENZAMET et ARCHES) : Amélioration significative de la survie sans progression radiologique et de la survie globale à l'adjonction d'Enzalutamide à la déprivation androgénique (SG à 3 ans, 80 % vs 72 %, HR = 0,67 ; p = 0,002). Bénéfice conservé chez les patients à faible ou à fort volume tumoral, métastatiques de novo ou en rechute, sauf chez les patients pré-traités par Docetaxel.

o Apalutamide (ERLEADA: 240mg/J (4 comprimés de 60mg en prise unique) : Évalué dans un essai phase III (TITAN). Amplitude de bénéfice similaire (SG à 2 ans, 82,4 % vs 73,5 %, HR = 0,67 ; p = 0,005).

o Doralutamide (Nebuqa: 1200mg/J, (2 comprimés de 300mg en une prise, deux fois par jour) : en cours d'évaluation dans un essai phase III ARANOTE chez les patients avec cancer de la prostate d'emblée métastatique, hormononaïfs.

Ils ont une action uniquement périphérique.

» Effets indésirables :

s Anti-androgènes stéroïdiens : complications thromboemboliques

s Anti-androgènes non stéroïdiens : toxicité hépatique, gastro-intestinale et gynécomastie

• Blocage de la biosynthèse des androgènes :

• Aminoglutéthymide (Orimétène) : Blocage de la synthèse de tous les corticoïdes surrénaliens (associer corticoides) et inhibition de l'aromatase (2 à 3 cp/j).

• Kétoconazole : Biosynthèse des androgènes testiculaires et surrénaliens (2 cp/8h)

• Acétate d'abiraterone (ZYTIGA): Agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le CYP17 de façon irréversible.

• Inhibe de façon irréversible une enzyme intervenant dans la biosynthèse des androgènes au nv de testicule ou surrénale, et au niveau prostatique (sécrétion autocrine)

• Elle est liée à l'effet mineralocorticoïde (donc il faut associer les corticoïdes 5mgx2/j). 1000 mg (2 cp de 500 mg)/ jour PO, combinée à la prednisone (10 mg/jour).

• TA, Kaliémie et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement

• Bilan hépatique : tous les 15 j x les trois premiers mois puis tous les mois

• Blocage androgénique complet (BAC) :

» Il associe à la castration un anti androgène.

» Il est recommandé pendant le premier mois de traitement avec les analogues LH-RH pour prévenir le flare up

» Le BAC prolongé a un bénéfice minime (2 à 5%) avec une toxicité non négligeable. Non recommandé.

• Autres : Indication obsolète

» Inhibiteurs de la synthèse des androgènes surrénaliens : Kétoconazole

» Oestrogènes : DES (Distilbène)

» Corticoïdes

* Modalités d'hormonothérapie :

- Néoadjuvante : Peut améliorer le taux de résection Ro, sans bénéfice démontré en survie spécifique ni survie globale.
- Associée à la radiothérapie : Une hormonothérapie longue de 18 mois est indiquée en association à la radiothérapie dans le groupe de patients à haut risque d'Amico. Une durée plus courte (6mois) est indiqué chez les patients de risque intermédiaire.
- Adjuvante : Des données rétrospectives suggèrent un bénéfice en cas d'envahissement ganglionnaire massif (>2 ganglions positifs).
- Exclusive (en phase métastatique) : Le traitement immédiat au diagnostic et non différé à l'apparition des symptômes est recommandé.
- Traitement intermittent : Consiste en une administration d'agoniste ou d'antagoniste de LHRH pendant 8 mois ou jusqu'à une dose de PSA<4, puis reprise à une PSA>10. Son but est de diminuer les effets secondaires liés à la suppression androgénique. Non infériorité non démontré comparé à un traitement concomitant. Peut constituer une option chez les patients oligométastatiques.
- La qualité de vie est longtemps préservée avec les nouvelles hormonothérapies.

* Bilan à prescrire avant HT :

- Bilan Clinique : Interrogatoire (FDR CVx; ostéoporose ; risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife), Pression artérielle Poids, Taille, Périmètre abdominal et IMC.
- Paraclinique : Glycémie à jeun, Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL- Chol), Vitamine D, Ostéodensitométrie

7- Chimiothérapie

- **But** : Améliorer la qualité de vie en cas de résistance à la castration.
- **Médicament** : docetaxel, Mitoxantrone, Cabazitaxel, Estramustine, Vinblastine,

Vinorelbine, Satraplatine, Etoposide - Platine (si différenciation endocrine)

- **La Mitoxantrone** : (anthracycline) première molécule à prouver son efficacité en réponse objective, biologique, et en survie sans progression sans bénéfice en survie globale.
- **Le Docetaxel** : Introduit comme standard de 1ère ligne après les résultats de l'essai TAX 327: réduction de la 24% de la mortalité avec le schéma toutes les 3 semaines. Bénéfice non significatif avec le schéma hebdomadaire.
- **Cabazitaxel** : Nouveau taxoïde semi-synthétique agissant sur la stabilisation des microtubules. Molécule approuvée dans le traitement du CPRCm après échappement au Docetaxel, après les résultats de l'étude TROPIC, offrant un avantage significatif en survie médiane comparé à La Mitoxantrone (SG: 15.1m vs 12.7m, HR= 0.70; p< 0.0001).
- L'hormono-chimiothérapie des formes métastatiques a été évalué dans 3 grands essais phase III (GETUC 15, Chaarted, Stampede). L'adjonction du Docetaxel est associé à un bénéfice en SSP et en SG estimé à 20%. Ce bénéfice est en défaveur des patients de bas risque (maladie oligométastatique).

• Résultats :

» Taux de réponse :

s 15 – 60% sur les symptômes

s 50 à 90% de réponse biologique

8- Association Chimiothérapie et HT de nouvelle génération

L'association docétaxel + enzalutamide ne semble pas apporter de bénéfice, tout en majorant la toxicité (résultats de l'essai ENZAMET).

L'association du docétaxel et d'acétate d'abiratéron à la déprivation androgénique (L'essai GETUG 21=PEACE 1) permet un gain de 30 mois en SSP radiologique et de 18 mois en SG, sans majoration de la toxicité.

Le bénéfice du triplet en première ligne est confirmé avec l'association au Doralutamide (Essai

ARASENS, ASCO GU 2022) : réduction significative du risque de mortalité de 32,5% comparé au Docetaxel + ADT chez les patients hormononaïfs.

9- Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs PARP :
- Il existe dans le CPRCm, des mutations au niveau de gènes de réparation de l'ADN qui peuvent faire rechercher soit une mutation germinale, soit une mutation somatique, majoritairement des gènes BRCA2 et ATM.
- Olaparib est un antiPARP qui a montré son efficacité seul ou en association avec l'hormonothérapie, dans plusieurs essais randomisés avec une réponse allant de 33% et arrivant à 88% si anomalie génomique sur l'un des gènes de réparation de l'ADN (BRCA1/2, ATM, RAD51, PALB2, CHEK1/2, FANCA ? HDAC2). (étude profound)
- Niraparib (Essai MAGNITUDE), associé à l'abiratéron + Prednisone permis une réduction du risque de progression de 27% comparé au bras Abiratéron+ Prednisone, dans le cancer de prostate résistant à la castration avec anomalie HRR. Le bénéfice est plus marqué en cas de mutation BRCA1/2 (47% de réduction du risque de progression)
- Ipatasertib est un antiAKT ayant montré son bénéfice en association avec l'abiratéron avec une amélioration de la SSPr dans la population avec perte de PTEN en IHC et le bénéfice est plus important en cas de perte de PTEN en NGS.
- Molécules en cours d'évaluation :
- Etude GUIDE2REPAIR : Etude monobras, Olaparib puis Olaparib Durvalumab tremelimumab, cancer de prostate avec mutation d'un gène de la recombinaison homologue.
- Etude PLANETTE : Caralarestib, cancer de prostate avec mutation ATM.
- Etude AMPLITUDE : Niraparib+ Acétate abiratéron ; cancer de prostate hormonosensible avec mutation d'un gène de la recombinaison homologue.

10- Immunothérapie :

- Vaccination :

La première Immunothérapie développée dans le cancer de la prostate est la Vaccination à base du sipuleucel-T, qui est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, prélevées et activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024), ayant montré une augmentation significative de la durée de survie du CPRCm de bon pronostic, pré-traités ou non par chimiothérapie

- Anti CTLA4 :

Ipilimumab a montré dans essai phase III, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire, un bénéfice significatif en SG chez les patients ayant des facteurs de bon pronostic,

- Anticorps anti-PD 1/ PDL1 : (Pembro, Nivo et avelumab) : bénéfice modeste dans des essais essentiellement Ph I et II, en attente des résultats Ph III qui sont en cours.
- Associations :
- L'association Nivo + IPI a montré dans un essai phase II un bon taux de réponse si PDL>1%, anomalies des gènes de réparation de l'ADN, ou un TMB élevé.
- En partant du principe que l'enzalutamide génère des réponses immunitaires avec augmentation de l'expression de PDL1 d'où l'intérêt d'ajouter le pembro, l'association Pembro+Enza a été testé chez les CPRC en progression sous enzalutamide avec des résultats prometteurs en terme de SSPr et de SG (des essais phase III en cours).
- Durvalumab + anti PARP et le Pembrolizumab+olaparib ont montré des résultats encourageants dans des essais phase 1/2 (des essais phase III en cours).

11- Traitement non spécifiques

- Biphosphonates : acide zoledronique (zometa®), il a un effet anti-tumoral et permet l'inhibition de l'activité ostéoclastique.
- Anticorps anti-RANKL

- Le Dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL (ligand du récepteur RANK) et se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, a montré sa supériorité par rapport au zolédronate en terme de prévention des événements osseux dans les CPRCm.
- Le chlorure de Radium-223 :
- Le chlorure de Radium-223 ($^{223}\text{RaCl}$ ou Alpharadin®) est un élément très proche du calcium qui se fixe préférentiellement dans l'os Il s'agit d'un émetteur alpha avec une demi-vie de 11,4 jours. Les particules alpha ont un transfert linéique d'énergie élevé ce qui entraîne des lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral.
- Il a montré un bénéfice en survie avec peu d'effets secondaires versus les soins de supports
- ^{177}Lu -PSMA-617 :
- L'antigène spécifique de la membrane de la prostate (PSMA) est une enzyme qui joue un rôle dans la survie et la migration des cellules. Sa perturbation peut entraîner la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses. Le PSMA est abondamment exprimée dans 85-90 % des cancers de la prostate métastatiques.
- Le ^{177}Lu -PSMA-617 est une petite molécule qui s'accroche au PSMA et fournit une radiothérapie précise destinée à réduire le cancer.
- Tout récemment cette molécule a montré un bénéfice significatif en SSP et en SG ainsi qu'en terme d'amélioration de qualité de vie.
- Antalgiques
- Radiothérapie antalgique
- Chirurgie en cas de fracture pathologique ou compression médullaire
- Radiothérapie métabolique C-Indications (selon l'AFU 2020- 2022)s

1- Facteurs et groupes pronostiques

a- Les facteurs pronostiques

• Cliniques :

- » Stade clinique : TR
- » Obésité
- » Age

Biologiques :

- » PSA total pré thérapeutique (< 10ng/ml vs> 10ng/ml)
- » Cinétique du PSA :

s Vitesse du PSA (historique du PSA remontant à au moins 12 mois avec une valeur seuil de 2ng/ml/an)

s Temps de doublement.

- » Testostéronémie préthérapeutique

• Anatomopathologiques :

- » Score de Gleason
- » Pourcentage du tissu tumoral sur la biopsie
- » Nombre de biopsies positives
- » Pourcentage de biopsies positives

• Facteurs per ou post thérapeutiques :

- » Après chirurgie :

s La valeur de PSA 6 semaines après la chirurgie

s Le statut ganglionnaire

s Dépassement capsulaire : focal ou extensif

s Limites d'exérèse

s L'atteinte des vésicules séminales

s Modification du score de Gleason initial

- » Après radiothérapie :

s La durée d'obtention d'un PSA nadir < 0. 5ng/ml

s La qualité dosimétrique de la curiethérapie

b- Groupes pronostiques

La combinaison des facteurs pronostiques permet d'évaluer le risque de :

- L'extension extra-capsulaire ou ganglionnaire : tables de PARTIN



- La progression biologique post-thérapeutique : nomogrammes de KATTAN
- Permet de classer les patients en groupes à risque.

Les groupes à risque d'Amico :

Faible risque	Risque intermédiaire	Risque élevé
PSA ≤ 10 ng/l et Gleason ≤ 6 et T ₁ –T _{2a}	PSA > 10 ng/ml et ≤ 20 ng/l ou Gleason : 7 ou T _{2b}	PSA > 20 ng/l ou Gleason > 7 ou T _{2c} et plus

2- Stratégie thérapeutique

a- Cancer de la prostate localisé et localement avancé :

a-1. Faible risque : plusieurs options possibles

- Surveillance simple de type watchful waiting
- Surveillance active
- Prostatectomie radicale
- Curiethérapie par implants permanents chez les patients > 70 ans
- Radiothérapie externe
- HIFU et cryothérapie (niveau de preuve faible)
- Pas de traitement hormonal
- a-2. Risque intermédiaire
- Surveillance simple de type watchful waiting pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte
- Hormonothérapie néoadjuvante pendant 4 à 6 mois puis RTH ou Prostatectomie $\pm$ curage (optionnel)
- Radiothérapie 74 à 78 Gy :
 - seule si intermédiaire favorable
 - ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) si intermédiaire défavorable

- Prostatectomie radicale $\pm$ curage (Patients ayant une espérance de vie > 10 ans)
- Avec un niveau de preuve faible :
- Surveillance active
- RT avec boost par curiethérapie
- Curiethérapie (groupe intermédiaire favorable)
- Cryothérapie et HIFU (absence de données à long terme)

a-3. Haut risque

- Hormonothérapie néoadjuvante pendant 4 à 6 mois $\pm$ Docetaxel puis RTH ou Prostatectomie $\pm$ curage puis Hormonothérapie adjuvante longue pendant 24 mois.
- Association hormono-radiothérapie (+ hormonothérapie adjuvante longue pendant 24 mois par aLH RH).

Dans certains cas (patient âgé, comorbidités), une durée de 18 mois peut être indiquée

- La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé, dans le cadre d'une approche multimodale
- Un traitement local doit être proposé en cas de maladie cN1Mo (chirurgie ou radio-hormonothérapie)

b-Cancer de la prostate métastatique :

b-1- Naïf de traitement :

- Haut volume/ Haut risque
 - o Suppression androgénique + Acétate d'abiratéron ou Enzalutamide ou Apalutamide
 - o Suppression androgénique + Docétaxel
 - o Le traitement local n'est pas recommandé
 - o Médicaments ciblant l'os ne sont pas recommandés
- Bas volume/ Bas risque
 - o Suppression androgénique + Acétate d'abiratéron ou Enzalutamide ou Apalutamide
 - o Radiothérapie prostatique

o Traitement local des métastases (oligométastases) (optionnel)

b-2- Résistant à la castration (CPRC) :

Définition : La résistance à la castration est définie par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

Progression biologique : définie par trois augmentations de PSA dont deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir.

- En 1^{ère} ligne :
- Suppression androgénique seule à la phase d'hormonosensibilité :
- Poursuite de la SA
- Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un antiandrogène de 1^{re} génération.
- Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une HTNG et une chimiothérapie
- En cas de tumeur à différenciation neuroendocrine, ou d'un échappement rapide après SA initiale, une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent.
- SA + HT de nouvelle génération (HTNG) à la phase d'hormonosensibilité
- Docétaxel conseillé.
- SA + docétaxel à la phase d'hormonosensibilité
- HTNG conseillée

Il est recommandé d'initier un traitement par dénosumab pour 24 mois, au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses.

- CPRCm $\geq$ 2^e ligne
- Poursuite de la suppression androgénique.
- La chimiothérapie de référence après échec du docétaxel est le cabazitaxel.
- Privilégier une chimiothérapie si la 1^{re} ligne de traitement était une HTNG.

- Après docétaxel, l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en SG.
- En cas de progression rapide sous HTNG avant ou après docétaxel, la chimiothérapie de 2^e ligne est le cabazitaxel.
- En cas d'altération des gènes de réparation de l'ADN, un essai thérapeutique avec les inhibiteurs de PARP peut être proposé.

b-3- Situations particulières :

- Traitement de la RB après PT :
- La surveillance peut être proposée en cas de RB après PT et de facteur pronostique favorable: temps de récurrence > 3 ans, PSADT > 12 mois, ISUP $\leq$ 2
- La RT de rattrapage (66 Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, elle doit être réalisée précocement (PSA < 0,2 ng/ml)
- En cas de RB de haut risque, une SA associée (6 mois) à la RT peut être proposée
- Résistant à la castration non métastatique :
- Chez un patient en récurrence biologique à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois), après traitement local et sans métastases apparentes (scintigraphie et TDM), traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC Mo), il est recommandé de compléter la SAd par l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le darolutamide (grade fort).

Dans tous les cas ; La poursuite de la castration s'impose en association avec l'ensemble de ces traitements et le choix des patients doit être pris en considération et respecté.

X- Résultats thérapeutiques :

la survie à

- 10 ans si T1T2No : 90-100%
- 5 ans T3N1 : 50 à 60%
- 5 ans M1a , M1b : 20 à 30%
- Survie à 5 ans M1c < 10%



- Phase de résistance à la castration : survie moyenne 9 mois

XI- Surveillance

A-But

- Détecter les récurrences locorégionales ou à distance
- Rechercher les complications thérapeutiques

B-Moyens

- Clinique
- Biologique : PSA
- Radiologique : IRM

C-Rythme :

» Après un traitement curatif :

- 1ère visite : entre 6 semaines et 3 mois du début du traitement, puis /6mois pendant 3 à 5 ans, puis 1 fois/ an
- Examen clinique (TR inutile si prostatectomie radicale et PSA indétectable) + PSA total

» Cancer prostate métastatique :

- Examen clinique+PSA, calcémie, LDH, albumine, NFS tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois,
- SO+TDM TAP/6mois pendant a an puis tous les ans

XII- Perspectives

- Nouvelle molécules (hormonothérapie, immunothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée)
- Nouvelles techniques de radiothérapie

Conclusion

L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation constante du fait du dépistage. Sa prise en charge a connu d'énorme progrès grâce à une meilleure définition des groupes pronostiques. Les nouvelles techniques de radiothérapie, les nouvelles molécules d'hormonothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie et surtout un traitement multimodal ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques (contrôle local, survie globale et qualité de vie).

Les hormonothérapies de nouvelle génération ont révolutionné le traitement des cancers de la prostate résistant à la castration. La découverte de nouvelles cibles impliquant le microenvironnement tumoral et le système immunitaire permet d'espérer une amélioration du pronostic du cancer de la prostate résistant à la castration.

Le défi reste la recherche de biomarqueurs prédictifs et des phénotypes cliniques qui pourraient permettre une personnalisation des traitements.

Références

- 1- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20 (Suppl4):S217-51.
- 2- Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl5):v129-33
- 3- European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2010. URL: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/ProstateCancer2010June17th.pdf>.
- 4- Prostate, in AJCC Cancer Staging Manual, 2009. p457.
- 5- Abuzallouf, S, Dayes, I, Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004; 171:2122.
- 6- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening,

- diagnosis, and local treatment with curative intent-update. *Eur Urol* 2014; 65: 124-137.
- 7- Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974
 - 8- Thibault C, Massard C. Les nouvelles thérapies dans le cancer de la prostate métastatique. *Bull Cancer* 2015; 102: 501-508
 - 9- Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
 - 10- Beuzeboc P, Massard C. Prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration métastatique. *Bull Cancer* 2015; 102: 509-515
 - 11- Xylinas E, Peyromaure M. Cancer de la prostate: traitements. EMC – Urologie. Volume 5; n°3, juillet 2012.
 - 12- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (S5): v69-v77
 - 13- Booth N., Rissanen P., Tammela T.L.J., Maattanen L., Taari K., Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014 ; 65 (1) : 39-47
 - 14- Vasarainen H., Malmi H., Maattanen L., Ruutu M., Tammela T.L.J., Taari K., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* 2013 ; 52 (8) : 1615-1621
 - 15- Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auvinen A., Hugosson J., Ciatto S., Nelen V., et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (7) : 595-605
 - 16- Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim
 - 17- Page E.C., Bancroft E.K., Brook M.N., Assel M., Hassan Al Battat M., Thomas S., et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019 ; 76 (6) : 831-842
 - 18- Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.J., Zappa M., Nelen V., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014 ; 384 (9959) : 2027-2035
 - 19- Albright F., Stephenson R.A., Agarwal N., Teerlink C.C., Lowrance W.T., Farnham J.M., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015 ; 75 (4) : 390-398
 - 20- Chornokur G., Dalton K., Borysova M.E., Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 2011 ; 71 (9) : 985-997
 - 21- Bruyère F., d'Arcier B.F., Boutin J.M., Haillot O. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010 ; 13 (3) : 260-262
 - 22- Roberts M.J., Bennett H.Y., Harris P.N., Holmes M., Grummet J., Naber K., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 2017 ; 104 : 11-21
 - 23- Xiang J., Yan H., Li J., Wang X., Chen H., Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019 ; 17 (1) : 31
 - 24- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016 ; 69 (1) : 16-40
 - 25- Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 (2) : 244-252

- 26- Corfield J., Perera M., Bolton D., Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018 ; 36 (4) : 519-527
- 27- Maurer T., Gschwend J.E., Rauscher I., Souvatzoglou M., Haller B., Weirich G., et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium- PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016 ; 195 (5) : 1436-1443
- 28- Evangelista L., Briganti A., Fanti S., Joniau S., Reske S., Schiavina R., et al. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2016 ; 70 (1) : 161-175
- 29- Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H., Taari K., Busch C., Nordling S., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (24) : 2319-2329
- 30- Neal D.E., Metcalfe C., Donovan J.L., Lane J.A., Davis M., Young G.J., et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020 ; 77 (3) : 320-330
- 31- Lam T.B.L., MacLennan S., Willemse P.M., Mason M.D., Plass K., Shepherd R., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019 ; 76 (6) : 790-813
- 32- Gandaglia G., Sammon J.D., Chang S.L., Choueiri T.K., Hu J.C., Karakiewicz P.I., et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (14) : 1419-1426
- 33- Gontero P., Kirby R.S. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005 ; 8 (2) : 133-139
- 34- Resnick M.J., Koyama T., Fan K.H., Albertsen P.C., Goodman M., Hamilton A.S., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 (5) : 436-445
- 35- Heidenreich A., Ohlmann C.H., Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 ; 52 (1) : 29-37
- 36- Incrocci L., Wortel R.C., Alemayehu W.G., Aluwini S., Schimmel E., Krol S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (8) : 1061-1069
- 37- Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (8) : 1047-1060
- 38- Hennequin C., Cormier L., Richaud P., Bastide C., Beuzebec P., Fromont G., et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013 ; 23 (6) : 378-385
- 39- Goy B.W., Burchette R., Soper M.S., Chang T., Cosmatos H.A. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology* 2020 ; 136 : 180-189
- 40- Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A., Brundl J., Koch D., Wieland W.F., et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013 ; 112 (3) : 322-329

- 41- Mohammed A., Miller S., Douglas-Moore J., Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol* 2014 ; 32 (1) : 39
- 42- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group *Lancet* 2000 ; 355 (9214) : 1491-1498
- 43- Albertsen P.C., Klotz L., Tombal B., Grady J., Olesen T.K., Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist *Eur Urol* 2014 ; 65 (3): 565-573
- 44- Kunath F., Grobe H.R., Rucker G., Motschall E., Antes G., Dahm P., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 6 : CD009266
- 45- Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; 1 : CD003506
- 46- Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S., et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer *N Engl J Med* 2019 ; 381 (2) : 121-131
- 47- Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (32) : 2974-2986
- 48- Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given R., et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer *N Engl J Med* 2019 ; 381 (1) : 13-24
- 49- James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy *N Engl J Med* 2017 ; 377 (4) : 338-351
- 50- Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2019 ; 20 (5) : 686-700
- 51- Hussain M., Tangen C., Higano C., Vogelzang N., Thompson I. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (3) : 280-285
- 52- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14(6): 1756– 1764 ; 1996.
- 53- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1502–1512; 2004
- 54- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, et al. (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castrationresistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376(9747): 1147–1154.
- 55- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial *Lancet* 2016 ; 387 (10024) : 1163-1177.
- 56- Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive



- prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (11) : 1080-1087
- 57- Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M., Albiges L., Clarke N.W., Fisher D., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (2) : 243-256.
- 58- Fizazi K, Carles-Galceran J, Foulon S, et al: A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. ESMO Congress 2021.
- 59- Smith, M., Hussain M., Saad F., Citation: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal Of Medicine*. doi: 10.1056/nejmoa2119115
- 60- Johann de Bono, M.B et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:2091-2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
- 61- Kim N. Chi, and al. Phase 3 MAGNITUDE study. First Results of Niraparib With Abiraterone Acetate and Prednisone As First-Line Therapy in Patients With mCRPC With and Without HRR Gene Alterations. 2022 ASCO GU Cancers. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.012 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 6_suppl
- 62- Kantoff P., Celestia S., Shore N., Roy Berger E., Small E., Penson D., et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (5) : 411-422 [
- 63- Kwon E., et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (7) : 700-712
- 64- Saad F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 (19) : 1458-1468
- 65- Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damiao R., Brown J., Karsh L., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 ; 377 (9768) : 813-822
- 66- Sartor O., Coleman R., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (7) : 738-746
- 67- Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., Baum R., Bozkurt M.F., Czernin J., et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019 ; 46 (12) : 2536-2544
- 68- F.Rozet. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate.

Tumeurs testiculaires

N. Ismaili (1) et (2) ; J. Kharmoum (3) ; S. Kharmoum (4), A. Naim (5) et M. Chraïbi (6) , H. Rais (7)

(1) Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, et Hôpital Universitaire International Mohammed VI, Casablanca, Maroc

(2) Faculté de Médecine, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca

(3) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique CHU de Tanger

(4) Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger

(5) Service de radiothérapie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, et Hôpital Universitaire International Mohammed VI, Casablanca, Maroc

(6) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique CHU Tanger , faculté de médecine et de pharmacie de Tanger, université Abdelmalek Essaadi

(7) Service d'anatomie pathologie, CHU Mohammed VI de Marrakech, Maroc

I. Introduction

Les tumeurs du testicule sont des tumeurs rares. Cependant, elles constituent la première cause de cancer chez l'adulte jeune. Avant 1975, le cancer du testicule était la première cause de décès par cancer chez l'adulte jeune. Le pronostic de cette maladie a été ensuite radicalement modifié par l'introduction des associations de chimiothérapie à base de cisplatine ; avec une prise en charge adaptée, le taux de survie spécifique à 5 ans de cette maladie est supérieur à 90 %, tous stades confondus. Dans ce chapitre, ne seront détaillées que les tumeurs germinales testiculaires (TGT), y compris les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) et les tumeurs germinales non-séminomateuses (TGNS), qui restent les plus fréquentes (95 % des cas).

II. Rappels anatomiques

A- Siège et rapports :

Le testicule est un organe pair, situé dans la bourse, qui mesure 5 cm de long, 2,5 cm d'épaisseur et pèse 20 g. Il est coiffé par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord dorso-crânial. Il est entouré par des tuniques : la tunique superficielle ou vaginale et la tunique profonde ou albuginée, qui envoie des cloisons, segmentant le testicule en lobules qui contiennent les tubes séminifères. L'albuginée présente un épaississement, localisé à la partie

ventrale du bord dorsocrânial : le mediastinum testis qui contient le rete testis. Enfin, il est fixé à la bourse par le gubernaculum testis.

B- Vascularisation :

1) Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois artères s'anastomosant entre elles : l'artère testiculaire, l'artère déférentielle, et l'artère crémastérique (Figure 1).

L'artère testiculaire est une collatérale directe de l'aorte abdominale, émergeant au niveau de L2. Elle croise l'artère iliaque externe et rejoint le canal inguinal, le traverse et se finit en plusieurs branches pour irriguer le testicule. L'artère déférentielle est une collatérale de l'artère vésicale supérieure provenant de l'artère iliaque interne. Elle suit le canal déférent de la vessie jusqu'au testicule. L'artère crémastérique est une collatérale de l'artère épigastrique inférieure provenant de l'artère iliaque externe. Elle rejoint le cordon spermatique.

2) Retour veineux :

Il se fait par 3 veines, la veine déférentielle, la veine crémastérique et la veine testiculaire (Figure 1). Les 2 premières suivent le trajet de l'artère correspondante. Les veines testiculaires proviennent du plexus pampiriforme, montant dans le cordon spermatique en accompagnant l'artère testiculaire, passant dans le canal inguinal et arrivent dans la paroi rétro-péritonéale de l'abdomen. Là elles suivent un trajet différent :

- La veine testiculaire droite continue de suivre l'artère testiculaire pour venir s'aboucher dans la veine cave inférieure.
- La veine testiculaire gauche suit l'artère testiculaire le long de la face antérieure du psoas puis la quitte pour venir s'aboucher dans la veine rénale gauche.

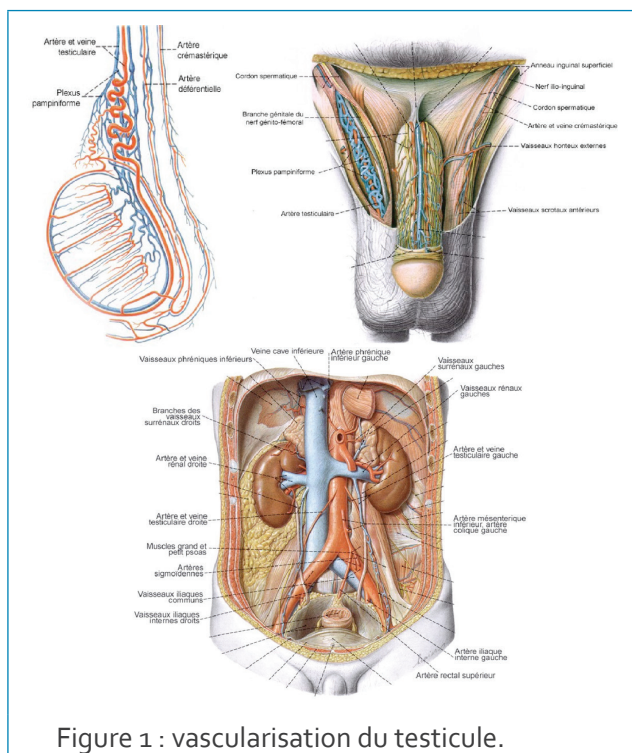


Figure 1 : vascularisation du testicule.

C- Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique du testicule concerne, à gauche, les ganglions inter-aortico-cave en dessus de l'artère mésentérique inférieure, pré-aortiques, para-aortiques et rétro-aortiques.

Il concerne à droite, les ganglions inter-aortico-caves, rétro-, pré- et latéro-caves.

III. Epidemiologie

A- Incidence - Fréquence :

1) Dans le monde :

- L'incidence varie entre 0,2 et 9,2 cas/100000/an.
- L'incidence est en forte croissance ces 25 dernières années.

- Plus haute incidence en Danemark, Suisse, et Allemagne.
- Plus faible incidence est retrouvée en Afrique, en Asie et en Amérique latine ($< 2/100\ 000$ hommes).
- Incidence chez les Caucasiens multipliée $\times 5$ vs. l'incidence chez les Afro-Américains
- Les formes bilatérales représentent 1 à 2 %.

2) Au Maroc :

En se référant au registre de Rabat établi en 2005, 2 cas de cancers du testicule ont été diagnostiqués dans la même année, soit une incidence de 0.54/100,000 hommes/an.

B- Age :

Cancer le plus fréquent de l'homme jeune 15-35 ans. Le pic de fréquence est atteint lors de la troisième décennie pour les tumeurs germinales non seminomateuses (TGNS) et la quatrième décennie pour les tumeurs germinales seminomateuses (TGS).

C- Facteurs de risque :

- Antécédent de cryptorchidie (risque relatif 5 à 10 fois).
- Syndrome de Klinefelter.
- Antécédent familial de cancer du testicule de premier degré (frère, père).
- Présence contralatérale d'une tumeur testiculaire ou de Néoplasie Germinale Intra Testiculaire (NGIT).
- Infertilité.
- Atrophie testiculaire.
- Exposition à des taux élevés d'oestrogènes in utéro.
- Caucasiens (5x plus que les afro-américains).
- Association à la sarcoïdose.
- Facteurs de risque génétiques : p53 non muté, cKIT peu ou pas présent.

IV. Anatomie pathologie

Tout nodule testiculaire suspect fait l'objet d'une exploration chirurgicale après dosage des marqueurs sériques et cryopréservation de sperme. Une orchidectomie par voie inguinale après ligature haute du cordon avec examen anatomopathologique de la pièce (jamais de biopsie car risque de dissémination tumorale).

A- Macroscopie :

L'examen macroscopique de la pièce d'orchidectomie peut être évocateur de la nature de la lésion. Il permet surtout d'estimer le stade de la lésion dans ses rapports avec les enveloppes et les annexes. Il doit être réalisé sur pièce fraîche, parvenue non ouverte au laboratoire. L'aspect est homogène, rose ou crème, ferme, dans les séminomes. Dans les tumeurs vitellines, il est gris blanc ou jaune pâle, nodulaire, parfois myxoïde ou gélatineux. Dans les tératomes, il est plus volontiers kystique, blanc nacré, traversé de septa fibreux. Un aspect hétérogène et nécrotique se rencontre habituellement dans les carcinomes embryonnaires, alors que des remaniements hémorragiques importants sont évocateurs de choriocarcinomes. Dans les tumeurs mixtes ou complexes, cet aspect est variable, reflétant la variabilité des différents composants. Des foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels. L'étude histologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et doit être réalisée sur la totalité de la pièce anatomique, afin de ne négliger aucun contingent tumoral particulier.

B- Microscopie

La classification histologique des tumeurs du testicule la plus communément utilisée est celle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) modifiée en 2016. Nous distinguerons les tumeurs dites germinales, issues des cellules de la lignée germinale (95 % environ des tumeurs du testicule), et les rares tumeurs non germinales, à savoir les tumeurs des cordons sexuels et du stroma et les tumeurs des enveloppes. La nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs testiculaires a divisé les tumeurs germinales en deux catégories : les tumeurs germinales dérivées de néoplasie germinale in situ et les tu-

meurs germinales non dérivées de néoplasies germinale in situ.

1) Les tumeurs germinales :

Elles présentent différents types tissulaires de base, pouvant chacun être l'unique constituant de la tumeur qui est alors dite pure (50 % des tumeurs germinales) ; ou bien plusieurs de ces types peuvent s'associer entre eux dans des proportions variables pour former une tumeur dite germinale mixte (autour de 50 %).

On distingue 2 entités anatomopathologiques dont le pronostic et les principes thérapeutiques sont complètement différents ; les tumeurs germinales séminomateuses (ou séminome pur) (40%), et les tumeurs germinales non séminomateuses (60%) qui sont le plus souvent mixtes.

A- Tumeurs germinales dérivées de néoplasie germinale in situ

a- Séminome

C'est une prolifération de grandes cellules évoquant les cellules germinales primitives immatures. Elles ont une architecture en plages, cordons ou en travées et sont séparées par de fins septa fibreux infiltrés par des lymphocytes ou des granulomes épithélioïdes. Les cellules sont monomorphes à cytoplasme clair, riche en glycogène avec des noyaux ronds réguliers à chromatine granuleuse et un ou plusieurs nucléoles centraux. La nécrose en vastes zones est fréquente. La tumeur peut comporter des cellules géantes syncytiotrophoblastiques sécrétant l'hCG, dont la présence ne modifie pas le pronostic.

L'étude immunohistochimique repose sur la PLAP, marqueur immunohistochimique qui donne un marquage membranaire caractéristique, le C-kit (CD117) et OCT3/4 sont constamment positifs. L'hCG montre une positivité des cellules syncytiotrophoblastiques

b- Les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) :

- Carcinome embryonnaire :
- Il s'agit d'une tumeur hautement maligne caractérisée par des cellules épithéliales embryonnaires, anaplasiques, peu différenciées.



L'architecture est hétérogène faite d'acini, de tubes, de papilles, de cordons et de massifs. Les cellules sont polyédriques avec un cytoplasme amphiphile, à noyau volumineux, irrégulier nucléolé et un index mitotique élevé. Le stroma est fait de nécrose et d'hémorragie avec présence d'embolies vasculaires. Il s'y associe le plus souvent un autre type histologique.

En immunohistochimie, la tumeur exprime la PLAP dans 85 à 95% des cas mais avec un marquage focal et moins fort que dans les séminomes, la Sall 4 est positive, Elle exprime CD30 +++ (elle peut être négative après chimiothérapie en cas de contexte métastatique).

Certains marqueurs épithéliaux (AE1/AE3, CAM5.2, CK4, 8, 17, 18, 19) peuvent être exprimés. L'αFP peut être marquée si association avec une tumeur vitelline.

- Tumeur vitelline de type post pubertaire

La tumeur vitelline (yolk sac tumor des Anglo-Saxons) est une tumeur différenciée dans le sens extra-embryonnaire et reproduit des structures du sac vitellin. Histologiquement, différents aspects architecturaux peuvent s'associer de façon variable: traduisent le haut potentiel de différenciation de la tumeur vitelline, la forme réticulée microkystique est la plus typique. Il n'existe pas de valeur pronostique entre les différentes formes descriptives. La tumeur sécrète et exprime l'AFP de manière très constante.

- Tumeurs trophoblastiques

1- Choriocarcinome :

Il s'agit d'une tumeur maligne réalisant une différenciation trophoblastique. C'est une tumeur biphasique associant cytotrophoblaste (CT) et syncytiotrophoblaste (ST). Les cellules syncytiotrophoblastiques sont grandes, multinucléées au noyau pycnotique et au cytoplasme volumineux et densément éosinophile. Les cellules cytotrophoblastiques : sont mononucléées au cytoplasme clair ou faiblement coloré. Le stroma est siège d'une nécrose hémorragique extensive, avec des images d'angioinvasion. Les Cellules ST expriment intensément la β HCG, Inhibine et Glypican3 ainsi que diverses cytokératines (KL1, AE1/AE3, CK7), à l'inverse les cellules CT n'expriment

pas ou très faiblement ces protéines. Les cellules CT expriment le Sall 4, P63 et GATA 3. Cette tumeur présente un potentiel métastatique hématogène très précoce en l'absence de traitement. Rare dans sa forme pure, il s'associe souvent à d'autres types histologiques de tumeur germinale.

2- Tumeurs Trophoblastiques autres que le Choriocarcinome

On distingue : la Tumeur du site d'implantation placentaire, la Tumeur trophoblastique épithélioïde et la Tumeur trophoblastique kystique.

- Tératome post pubertaire

Les tératomes testiculaires sont le plus souvent pluri-tissulaires. Ces tumeurs sont très volumineuses et devront faire l'objet de prélèvements multiples. Il s'agit habituellement de tumeurs pleines, plus rarement kystiques, qui juxtaposent de manière anarchique des tissus adultes différenciés : épiderme avec annexes, épithélium respiratoire ou entéroïde, tissus nerveux et glial, cartilage. Le stroma consiste fréquemment en un tissu fibreux faiblement cellulaire avec des fibres musculaires lisses et moins fréquemment du tissu adipeux. Les formes pures sont rares dans le testicule (contrairement à l'ovaire).

Le Tératome immature : Comporte des éléments qui ressemblent aux tissus embryonnaires normaux et se caractérise en particulier par l'existence de tissus neuroépithéliaux, tissu du blastème et tubes embryonnaires.

- Le Tératome avec malignité de type somatique est caractérisé par une transformation maligne ou tératome cancérisé, seulement en post puberté, il s'agit du développement d'une composante manifestation maligne, non germinale, carcinomateuse (malpighienne, glandulaire, carcinome neuroendocrine) ou sarcomateuse (rhabdomyosarcome, chondrosarcome, ostéosarcome, PNET...) au dépend du tératome, de même, un composant embryonnaire peut se cancériser et donner un néphroblastome ou un rhabdomyosarcome embryonnaire. L'αFP peut être exprimée par des structures matures de type digestif, pulmonaire ou hépatique. Les autres immunomarquages sont non spécifiques. Le pronostic est radicalement dif-

férent selon l'âge: en période pré pubertaire: le tératome est bénin, en période post pubertaire il y a un très grand risque de diffusion métastatique.

- Tumeurs germinales mixtes ou composites

Associé au moins deux des formes histologiques précédentes. Elles sont fréquentes (>69% des TG non séminomateuses selon l'OMS 2016). Toutes les associations sont possibles. Le pronostic dépendra de la forme la plus agressive. Ce sont des tumeurs rares chez l'enfant prépubère

- Tumeurs germinales regressives (« burn out » germ cells tumors)

Sur la pièce d'orchidectomie, il peut ne subsister qu'un foyer cicatriciel dépourvu de tumeur germinale alors que des métastases ganglionnaires rétro-péritonéales ou médiastinales de tumeurs germinales sont observées. Il s'agit d'une régression partielle ou totale. Cette lésion se présente sous forme d'une zone fibreuse, variablement hyalinisée, contenant quelques pigments ferriques et de rares éléments inflammatoires, des calcifications. Elle peut s'observer dans les différents types des tumeurs germinales. Si aucune cellule tumorale n'est observée dans le parenchyme testiculaire, un immunomarquage avec la PLAP ou le c-kit pourra mettre en évidence des lésions de NGIT dans le parenchyme testiculaire adjacent

B- Tumeurs germinales non dérivées de néoplasie germinale in situ

a-Tumeur spermatocytaire :

Anciennement appelé séminome spermatocytaire, actuellement selon l'OMS 2016 elle n'est plus considérée comme tumeur séminomateuse. Elles sont exceptionnelles. Il s'agit de lésion bénigne faite de cellules germinales qui se regroupent en nappes compactes sans infiltrats lymphoïdes ou réaction granulomateuse. Il existe 3 types cellulaires : des cellules de taille moyenne, des cellules de grande taille ressemblant à des spermatocytes de type I à chromatine filamenteuse et des cellules de petite taille (lymphocyte-like). L'activité mitotique peut être importante sans constituer un facteur de mauvais pronostic.

Les cellules tumorales n'expriment pas la PLAP. Les réactions immunohistochimiques sont négatives (OCT3/4, CD30, HCG, ACE, AFP, ALC, la vimentine). L'expression de Ckit (CD117) est variable. Les SALL 4, SAGE 1, MAGEA4, DMRT1 sont positifs

b-Tératome prépubertaire

Il peut naître à partir des 3 feuillets, Il n'est pas associé à NCGIS, sa pathogénie et son comportement clinique sont différents de la forme post pubertaire, survient chez l'enfant moins de 6ans. Histologiquement tous les éléments peuvent être rencontrés, mais sans atypies, sans NCGIS et sans atrophie tubulaire, la spermatogenèse est conservée. On reconnaît le kyste dermoïde et le teratome monodermique.

c-Tumeur vitelline de type prépubertaire

C'est une forme pure, n'est pas associée à la NCGIS ni à la cryptorchidie, survient chez l'enfant moins de 6ans, avec élévation de l'alph FP. Il y a deux différences par rapport à la forme pubertaire: l'absence de NCGIS et absence d'altération de parenchyme adjacent

3- Les tumeurs non germinales

Elles sont variées, beaucoup plus rares. Citons, sans être exhaustifs :

- La tumeur à cellules de Leydig, plus souvent bénigne (90 %) que maligne. Il s'agit de grandes cellules monomorphes, éosinophiles à noyau régulier et à cytoplasme renfermant parfois des cristaux de Reinke en forme de bâtonnet.
- La tumeur à cellule de Sertoli (1%) des tumeurs testiculaires
- Tumeurs fibro-thécales : comportent deux entités le thécome et le fibrome.
- Parmi les tumeurs des annexes testiculaires : le mésothéliome de la vaginale, de pronostic réservé,
- Les tumeurs secondaires, non exceptionnelles, mais survenant souvent chez les sujets âgés : localisations testiculaires de lymphomes malins ou d'hémopathies, métastases de carcinomes

surtout régionaux (prostate, vessie), plus rarement lointains (mélanome, poumon).

C- Modalités d'extension :

Les tumeurs germinales sont de croissance rapide, surtout les choriocarcinomes, avec un temps de doublement habituel inférieur à 30 jours. Les chances de survie sont donc corrélées à la précocité du diagnostic et au stade de la maladie. L'extension locale ne constitue pas un problème. L'albuginée constitue une barrière naturelle. L'extension à l'épididyme et au cordon spermatique est rencontrée dans 10 à 15 % des cas. L'extension métastatique se fait par 2 voies, le plus fréquemment par voie lymphatique, plus rarement par voie vasculaire :

- L'extension lymphatique, d'abord sous-diaphragmatique, suit le pédicule spermatique. Une tumeur testiculaire droite est donc responsable d'un essaimage vers des ganglions pré-caves et inter-aortico-caves à hauteur de L2, au-dessous du pédicule rénal. Pour une tumeur testiculaire gauche, l'extension se fait vers un ganglion pré-aortique puis latéro-aortique gauche, au-dessous de la veine rénale gauche. Puis une extension est possible via le canal thoracique aux ganglions sus-claviculaires gauches et médiastinaux.
- L'extension veineuse est responsable surtout de métastases pulmonaires, et moins fréquemment de métastases cérébrales et encore plus rarement osseuses.

V. Diagnostic positif :

A- Diagnostic Clinique:

1- Forme de description (tumeurs germinales)

a- Circonstances de découverte

- » Signes fonctionnels :
- Classiquement, il s'agit d'une masse scrotale indolore découverte par palpation ou découverte fortuite échographique.
- Vingt à 27 % des patients présentent une douleur scrotale.

- Un traumatisme scrotal est parfois révélateur, la tumeur mime parfois une orchite (10 %).

- Une douleur lombaire ou du flanc est présente dans 11 % des cas.

- Une gynécomastie est associée dans 7 % des cas, orientant vers une TGNS : élévation de la bêta HCG.

» Asymptomatique : Bilan d'infertilité.

» Signes de complication :

- OMI,
- Hémoptysie, dyspnée : métastases pulmonaires,
- Syndrome cave supérieur, dysphagie, toux : par compression locale.

» Examen clinique :

- Examen des testicules :

- Grosse bourse, dure : il existe un nodule dur, intra-testiculaire, éventuellement fixé, séparable de l'épididyme, ce qui constitue le signe de Chevassu. Les deux testicules doivent être examinés pour permettre une étude comparative et dépister les exceptionnelles formes bilatérales synchrones. La tumeur est opaque à la transillumination. Une hydrocèle (qui peut être diagnostiquée par transillumination) est associée dans 5 % des cas. Le cordon est systématiquement palpé à la recherche d'une infiltration.

- Chercher un testicule ectopique.

- Examen abdominal : masse abdominale, hépatomégalie.
- Recherche d'un ganglion sus-claviculaire de Troisier.

b- Examens para-cliniques pour le diagnostic :

- L'échographie des deux testicules :

Permet de confirmer le caractère unilatéral, solide, typiquement hypoéchogène (plus hypervascularisation), et intra-testiculaire de la tumeur. Il faut rechercher : Une lésion controlatérale ou non palpable ; Des micro-calcifications dans le testicule controlatéral (carcinome in situ, entraînant un risque de cancer x 12).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) scrotale peut être utile dans les cas d'échographie équivoque, avec une sensibilité, spécificité, précision respectivement de 100, 87,5 et 92,8% (AFU 2020-2022)

- Marqueurs biologiques :

- hCG : hormone chorionique gonadotrophine : sécrétée par la composante syncytiotrophoblastique

- AFP : alpha-foetoprotéine : sécrétée par la composante vitelline et le carcinome embryonnaire

- LDH : lactate déshydrogénase : représentative du volume tumoral

Le dosage de ces 3 marqueurs est systématiquement recommandé avant l'orchidectomie. Globalement 51 % des tumeurs sont associés à une élévation des marqueurs. L'élévation de l'AFP (y compris pour une tumeur séminomateuse pur) affirme le diagnostic de TGNS. Le taux des 3 marqueurs (α FP, hCG, LDH) a une valeur pronostique dans les tumeurs germinales non séminomateuses du testicule : plus la valeur est élevée, plus grave est la maladie. Un dosage hebdomadaire est effectué tant que les valeurs restent anormales.

B- Diagnostics différentiels

- Hydrocèle, épидидymite : intérêt de l'échographie
- Torsion du cordon : douleur +++
- Tuberculose épидидymo-testiculaire : rare.

VI. Bilan d'extension et pretherapeutique

A- Bilan du Cancer :

La stadification de la maladie nécessite d'évaluer la présence de métastases viscérales, le statut ganglionnaire du patient et d'éliminer une maladie métastatique occulte exprimée par la persistance de marqueurs élevés. Si les marqueurs (α FP, hCG, LDH) doivent être systématiquement réalisés avant l'orchidectomie, il est possible d'entreprendre les examens d'imagerie dans les suites immédiates de l'intervention. La biopsie du testicule controlatéral doit être proposé aux patients à

haut risque de TIN (néoplasie intra-épithéliale testiculaire controlatéral, à savoir le volume testiculaire <12 ml, une histoire de cryptorchidie ou pauvre spermatogenèse (Johnson Score 1-3) (recommandation EAU 2016).

1- Marqueurs sériques postopératoires :

La décroissance des marqueurs post-orchidectomie selon leur demi-vie doit être appréciée. Elle permet de grader la maladie métastatique au regard de la classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Demi-vie AFP : 5 à 7 jours, hCG : 2 à 3 jours. Les dosages doivent être poursuivis jusqu'à normalisation complète pour affirmer le caractère So de la maladie.

La persistance de marqueurs élevés après orchidectomie sans lésion décelable au scanner (stade IS) peut indiquer la présence d'une maladie micrométastatique et nécessite une évaluation de la cinétique des marqueurs et une réévaluation scannographique avant décision d'une chimiothérapie. Pourtant la normalisation des marqueurs ne l'écarte pas formellement. Seuls les marqueurs dosés en début de traitement oncologique permettent une classification précise selon l'IGCCCG, les marqueurs périopératoires étant sources de sous- et surstadification. (AFU 2020-2022)

2- Imagerie :

a- Abdomino-pelvienne :

- Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM abdomino-pelvienne a une sensibilité de 70 à 80 % pour l'évaluation lympho-nodale rétro-péritonéale. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative augmentent en fixant à 8 mm la limite de positivité de la maladie métastatique ganglionnaire. La TDM abdomino-pelvienne est systématiquement recommandée dans le bilan initial et le suivi des tumeurs germinales du testicule.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM abdominale offre des performances semblables à celles de la TDM. Cet examen est utile en cas d'allergie aux produits de contraste iodés ou



pour des patients concernés par la nécessité d'une réduction de dose d'irradiation.

b- Thoracique

- Tomodensitométrie (TDM)

La TDM thoracique est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases pulmonaires ou des adénopathies médiastinales. Elle est systématiquement recommandée en cas de TGNS et fait partie du bilan initial. Dans 10 % des TGNS, des petits nodules sous-pleuraux sont présents et sont invisibles sur une radiographie standard.

- Radiographie standard :

La radiographie du thorax (clichés antéro-postérieur et latéral) peut être considérée comme suffisante pour l'évaluation médiastinale et pulmonaire dans le cas de TGS avec une TDM abdomino-pelvienne normale.

c- Tomographie par émission de positons (TEP-scan) :

La TEP-18FDG n'est pas recommandée dans le bilan de stadification initiale des TGT. Cet examen est en cours d'évaluation dans les TGS stade I. La TEP 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant des masses résiduelles à 4-6 semaines d'une chimiothérapie afin de se déterminer entre une surveillance ou un traitement actif.

d- Autres :

- La TDM rachidienne, la scintigraphie osseuse ou l'échographie hépatique sont indiquées selon le contexte clinique dicté par la maladie métastatique.
- La TDM encéphalique ou l'IRM encéphalique sont recommandées :
 - en cas de TGNS métastatiques étendues des poumons
 - et dans les formes de mauvais pronostic.

Examens	Recommandations	Grades
Marqueurs tumoraux sériques (hCGt, AFP, LDH)	Systématique	Fort
Échographie scrotale	Systématique	Fort
Scanner TAP	Systématique	Fort
IRM abdominale	En cas de contre-indication au scanner, pour l'évaluation ganglionnaire	Fort
Imagerie cérébrale	En cas de symptômes ou chez le sujet à risque	Fort
Scintigraphie osseuse	En cas de symptômes	Fort
TEP-18FDG	Non recommandée	Fort

Tableau 1. Recommandations de bilan paraclinique des TG (AFU 2020-2022)

B- Bilan de l'hôte :

- Bilan biologique : NFS ; Fonction rénale ; Ionogramme ; Bilan hépatique ; Sérologies virales ; Bilan de fertilité.
- Bilan respiratoire : exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).
- Bilan cardiaque pour évaluer la capacité de supporter une hyperhydratation.
- Prélèvement et conservation de sperme. (A réaliser au préalable de tout traitement pouvant compromettre la fertilité)

VII. Classification

Différentes classifications ont été proposées en fonction du bilan d'extension avec des pronostiques différents : la classification TNM (Tableau 1), la classification AJCC en stade (Tableau 2) et la classification des stades métastatiques de l'IGCCCG (Tableau 3).

A- Classification TNM :

Tableau 1 : Classification TNM 2016 du cancer du testicule (8ème édition) :

pT - tumeur primitive (suffixe <i>m</i> en cas de tumeurs multiples synchrones)	
pTx	Non évaluable
pT0	Pas de tumeur primitive identifiée
pTis	Néoplasie germinale <i>in situ</i>
pT1	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lymphovasculaire
pT1a*	< 3 cm *La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS
pT1b*	≥ 3 cm *La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS
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 (<i>un envahissement discontinu serait considéré d'origine lymphovasculaire et relèverait d'un stade M1</i>)
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire
Ganglions rétropéritonéaux - classification clinique cN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> en cas d'identification par cytoponction/biopsie)	
cNx	Non évaluables
cN0	Pas de ganglion pathologique



Ganglions rétropéritonéaux - classification clinique cN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> en cas d'identification par cytoponction/biopsie)	
cN1	Ganglion pathologique unique ou multiple, tous ≤ 2 cm de grand axe
cN2	Ganglion pathologique unique ou multiple, un au moins > 2 cm mais aucun ≤ 5 cm
cN3	Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe
Ganglions rétropéritonéaux - classification anatomopathologique pN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> en cas d'identification par cytoponction/biopsie)	
pNx	Non évaluable
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	
Mx	Non évaluable
M0	Absence de métastases
M1a	Métastases pulmonaires et ganglions en dehors du rétropéritoine
M1b	Autres sites métastatiques

Tableau 2 : Classification AJCC en stades des tumeurs germinales testiculaires réactualisée en 2009 (Prog Urol 2010) :

Stade	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	M1 a	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1 a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
	pT1-4	N0-3	M1 a	S2
	pT1-4	N1-3	M0	S3
	pT1-4	N0-3	M1 a	S3
Stade IIIC	pT1-4	N0-3	M1 b	S0-3
	pT1-4	N0-3	M1 b	S0-3

B- Classification en groupes pronostics (tableau): classification internationale de consensus (IGCCCG) :

Tableau 3: Classification pronostique IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) des stades métastatiques :

Risque	Séminome	Non séminome
Bon pronostic	• N'importe quel site primitif • Absence de métastase viscérale non pulmonaire • AFP normale • HCG : n'importe quel taux • LDH : n'importe quel taux	Tous les critères suivants : • Site primitif testiculaire ou rétropéritonéal • Absence de métastase viscérale non pulmonaire • AFP < 1000 • HCG < 5000 • LDH < 1.5 x N
Pronostic intermédiaire	• N'importe quel site primitif • Métastase viscérale non pulmonaire • AFP normale • HCG : n'importe quel taux • LDH : n'importe quel taux	• Site primitif testiculaire ou rétropéritonéal • Absence de métastase viscérale non pulmonaire • AFP 1000-10.000; ou • HCG < 5000-50.000; ou • LDH 1.5-10 x N
Mauvais pronostic	aucun	Un critère parmi : • Site primitif médiastinal • Métastase viscérale non pulmonaire • AFP > 10.000 • HCG > 50.000 • LDH > 10x N

C- Facteurs pronostiques :

1- Stades I

- TGNS : facteurs de risque d'atteinte extra-testiculaire :

- Embolies vasculaires : pT2 veineux et/ou lymphatiques (le seul facteur prédictif de récurrence en analyse multivariée)
- Carcinome embryonnaire > 80%.
- Taux d'AFP augmenté avant orchidectomie.
- Index de prolifération MIB1 non applicable dans toutes les structures

Classification en 3 groupes pronostics :

- Faible : 0 facteur de risque : 0-10% de récurrence.

- Intermédiaire : 1-2 facteurs de risque 20-30% de récurrence.

- Haut : 3 facteurs de risque : 50% de récurrence.

- Séminome stade I : facteurs de risque de récurrence :

- Atteinte du rete testis.
- Taille > 4 cm.

2- Stades métastatiques (II et III et S1) :

- Classification en groupes pronostics (Tableau 3 = groupes pronostic) : Classification internationale de consensus (IGCCCG) (voir chapitre classification) :

Etablie en fonction du site primitif de la tumeur, des taux des marqueurs : AFP, hCG et LDH, de la présence ou non de métastases viscérales autre que pulmonaires. La classification définitive fait appel au dosage des marqueurs à J1 du premier cycle et définit le nombre de cycles de chimiothérapie (AFU 2020-2022)

Trois groupes pronostiques (voir Tableau 3; chapitre classification) :

- Bon 92% survie à 5 ans,
- Intermédiaire 80% de survie à 5 ans,
- Mauvais 48% de survie à 5 ans.

VIII. Traitement

A- But :

- Cancer du testicule localisé :
 - Curatif,
 - Diminuer le taux de rechutes,
 - Diminuer le taux de complications à court et à long terme.
- Cancer du testicule métastatique :
 - Curatif,
 - Augmenter le taux de guérison.

B- Moyens :

1- Chirurgie :

a- Orchidectomie:

Première étape de la prise en charge et de la classification (stades localisé et métastatique). Rarement réalisée après la fin de la chimiothérapie en cas de menace vitale chez les patients en mauvais état général ayant des métastases typiques de tumeurs germinales et une élévation des marqueurs biologiques (bHCG, AFP, LDH). L'orchidectomie trans-scrotale est contre indiquée pour plusieurs raisons : (1) la portion inguinale du cordon spermatique reste intacte ; et (2) le risque d'atteinte scrotale et ganglionnaire. L'orchidectomie doit être effectuée par voie inguinale (voie de référence).

Elle comporte les procédures suivantes :

- Abord premier du cordon au niveau de l'orifice inguinal interne ;
- Clampage ou ligature des éléments (ligature haute séparée des vaisseaux et du déférent) sont effectués avant extériorisation de la glande par sa luxation dans l'incision ;
- Utilisation de fil non résorbable pour la définition de la limite inférieure d'un éventuel curage rétropéritonéal ;
- La pièce opératoire, non ouverte, doit être transférée au laboratoire d'anatomopathologie, fixée dans du formol ou fraîche ;
- Prothèse testiculaire peut être mise en place en l'absence de suspicion d'infection.

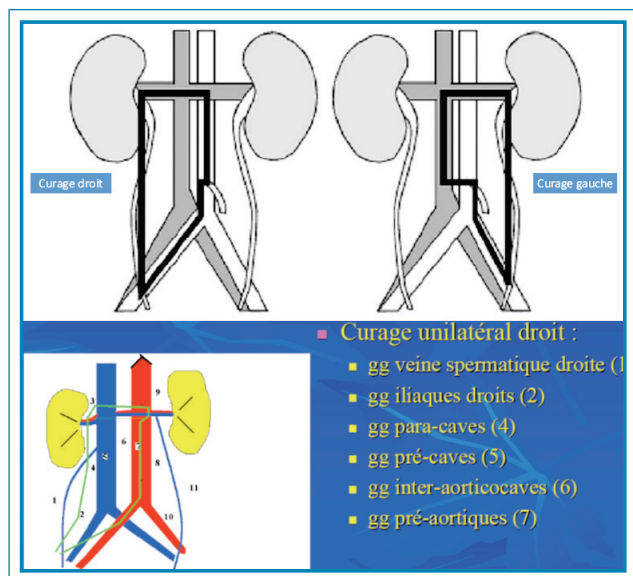
b- Curage ganglionnaire rétropéritonéal immédiat appelé également lymphadenectomie rétropéritonéale de stadification (LD-NRP):

Rationnel pour le curage dans les stades I: 20 - 30% d'envahissement ganglionnaire.

Rationnel contre le curage : (1) risque d'évolution dans un autre site dans 10% des cas; (2) inconvénient: éjaculation rétrograde < 10% (+++) ; (3) en l'absence de lésions actives, il persiste un risque de rechute dans autre site dans 10% des cas (poumon+++); (4) ne peut être effectué que dans des centres de référence.

Standard américain (Indiana University). Réalisé dans les stades I. Il consiste en un curage du pédicule spermatique. La LDNRP doit être limitée à un territoire dit unilatéral modifié (Figure 2). Pour les tumeurs du testicule droit, le curage retire les ganglions latéro-caves, pré-caves et inter-aortico-caves, et pour les tumeurs du testicule gauche, les ganglions para-aortiques, pré-aortiques et inter-aortico-caves. Le respect des nerfs sympathiques lombaires peut permettre d'éviter une éjaculation rétrograde, complication possible du curage. Ce risque est d'environ 10 % si le curage est unilatéral et limité. Il est de moins en moins réalisé aujourd'hui.

Figure 1 : Limites de la lymphadénectomie rétropéritonéale unilatérale (curage de stadification).



c- Chirurgie des masses résiduelles rétropéritonéales :

Le traitement des TG du testicule métastatiques repose sur la chimiothérapie qui doit être suivie de l'exérèse de l'ensemble des masses résiduelles. Dans les TGNS, la chirurgie de l'ensemble des masses résiduelles est un traitement de référence. Dans le séminome pur, la surveillance de ces masses est souvent recommandée.

• Tumeurs germinales non séminomateuses:

Rationnel de l'exérèse des masses résiduelles :

- Persistance de lésions actives (vivaces) dans 5 - 10 %,
- Persistance de lésions tératomateuses dans 20 - 30%.
- Le consensus actuel consiste à proposer une chirurgie de l'ensemble des masses résiduelles avec curage LAO en cas de réponse incomplète. Si RC : pas de chirurgie même si masses initiales → 3cm ;
- CMT après curage :

Recommandation ESMO : en fonction du pourcentage des cellules vivaces.

- Cellules vivaces <10% : surveillance
- Cellules vivaces >10% : chimiothérapie de rattrapage 2 cures de VeIP

Recommandation NCCN :

- Si nécrose ou tératome : surveillance.
- Si choricarcinome, séminome, tumeur du sac vitellin, ou carcinome embryonnaire : 2 cures de TIP ou VeIP

Technique chirurgicale :

- Masses rétropéritonéales résiduelles modérées ou importantes : curage radical bilatéral correspondant à l'exérèse de tout le tissu lymphatique des piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique sur le plan longitudinal et entre les deux uretères sur le plan transversal.
- Taille limitée des masses : curage rétropéritonéal radical modifié limité à l'exérèse des ganglions homolatéraux à la tumeur du testicule dans le but de préserver les fibres nerveuses sympathiques contralatérales et ainsi éviter l'éjaculation rétrograde.

Suites post opératoires, complications et séquelles :

Si pas de complication, la durée moyenne d'hospitalisation est 7-10 jours. Taux de complications après exérèse des masses résiduelles rétropéritonéales oscille entre 20-30% (Mortalité ~1%) :

- Les complications pulmonaires sont les plus graves et les plus fréquentes (8% des patients; Sévères dans 2% des cas) (bléomycine ; ventilation assistée sous forte concentration d'oxygène) : fibrose pulmonaire, détresse respiratoire aiguë, embolie pulmonaire.
- Infections pariétales (4-5% des cas) ;
- Fuites lymphatiques par les drainages : Fréquentes (Régression spontanée) ;
- Iléus postopératoire (jeûne + alimentation parentérale).
- Complications urinaires (rares) ;
- Altération de la fertilité (Presque constante après curage radical) : éjaculation rétrograde par lésion des fibres sympathiques (CECOS avant TRT +++).

• Seminome pur :

La règle est de ne pas décider de l'indication d'une chirurgie des MR immédiatement après la fin de la chimiothérapie car possibilité de régression spontanée.

Deux situations doivent être distinguées en fonction de la taille des masses résiduelles (± 3 cm). En cas de masse < 3 cm, une surveillance attentive est recommandée. La TEP au ^{18}F FDG est optionnelle car pas assez spécifique. En cas de masse > 3 cm, il est recommandé de réaliser une TEP au ^{18}F FDG (4 à 6 semaines après chimiothérapie) pour apprécier la présence d'une activité métabolique témoin de tissu tumoral actif. Une résection par lymphadénectomie rétropéritonéale (unilatérale modifiée) est recommandée d'autant plus qu'elle fixe la TEP au ^{18}F FDG. En cas de tumeur active présente lors de la lymphadénectomie rétropéritonéale, il peut être discuté soit une chimiothérapie complémentaire, soit une radiothérapie complémentaire, soit une surveillance. Il n'existe pas de standard.

d- Chirurgie des métastases viscérales :

• Chirurgie thoracique :

L'exérèse de toutes les masses résiduelles est préconisée.

Site des métastases : Le poumon est le site le plus touché (l'atteinte pleurale est exceptionnelle). L'atteinte ganglionnaire médiastinale est plus rare (canal thoracique).

Précaution: Bléomycine produit dans des rares cas ($< 5\%$) des fibroses pulmonaires qui peuvent compliquer la chirurgie thoracique ; intérêt de l'EFR en préopératoire.

Techniques chirurgicales :

- Chirurgie des masses médiastinales:

- » Siège fréquent : médiastin antéro-supérieur et les gouttières para-vertébrales.
- » La stratégie doit tenir compte de la localisation haute et/ou basse, du côté, des masses résiduelles rétro-péritonéales, et pulmonaire ; la thoracotomie en 2 temps est très fréquente: intervalle de 6 à 8 semaines (sternotomie = rare).

- Chirurgie des métastases pulmonaires :

- » La règle est de privilégier les résections atypiques du type métastasectomie.
- » Métastases bilatérales : thoracotomie en 2 temps.

• Chirurgie hépatique :

La prise en charge est complexe ; plus de 90 % des patients ont une atteinte multi-métastatique et auront entre 2 et 4 interventions pour l'exérèse de l'ensemble des masses résiduelles.

- Chirurgie à risque :

- » Morbidité péri-opératoire dans 25%,
- » Mortalité dans 3%.

- Indications : masses résiduelles entre 1-3cm ou tératome

- Technique : hépatectomie anatomique.

• Chirurgie cérébrale :

- Le traitement local est recommandé après la fin de la chimiothérapie : chirurgie d'exérèse et/ou irradiation cérébrale.
- En cas de résection complète : surveillance.
- Si HTIC non contrôlée par un traitement symptomatique, on recommande la chirurgie avant la chimiothérapie.

2- Radiothérapie (RT) :

*Techniques : Radiothérapie externe : apport des nouvelles techniques par modulation d'intensité (IMRT) est indiscutable en terme de diminution des toxicités toutefois leur usage n'est pas nécessaire si contrainte au niveau des organes à risque respectée vu le risque de second cancer relatif aux faibles doses.

*Appareillage : Accélérateurs linéaires délivrant des photons X dont l'énergie $> 6\text{Mv}$

Mise en place obligatoire d'un cache plombé scrotal lors des séances de RT sauf en cas d'orchidectomie bilatérale.

La radiothérapie doit être démarrée aussitôt que la plaie opératoire est cicatrisée.

Le schéma préférentiel est celui de 20Gy à raison de 2Gy par séance, 5 séances par semaines. En cas de stade IIA et IIB, une surimpression (Champs réduit)

respectivement jusqu'à 30 Gy et 36 Gy est indiquée. (Traitement en 2 temps Figure 2 et 3)

Images de NCCN si possible

Target Volumes by Stage (or location)

**Figure 1:
Stage I RT Field**

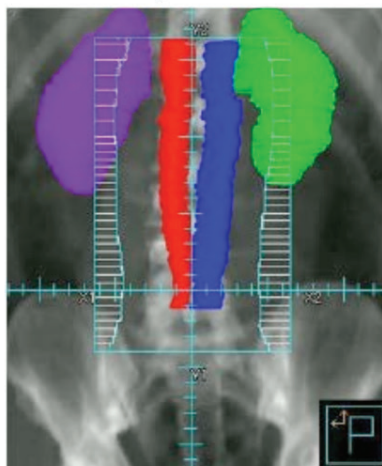
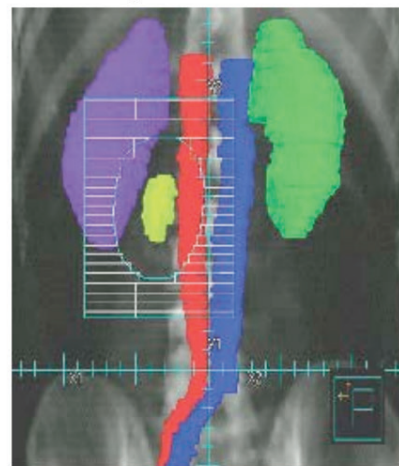


**Figure 2:
Stage II RT Large Field**



**Figure 3:
Stage II Cone-down Field**



*Indication de radiothérapie :

- RT prophylactique dans séminome stade I
- RT curative dans séminome stade IIA-B
- A visée Palliative dans TGNS et Séminome en cas de maladie M+ somatique

a- Radiothérapie prophylactique du séminome stade I :

- La radiothérapie prophylactique a longtemps été le traitement standard, compte tenu du caractère hautement radiosensible des séminomes ; le taux de guérison avoisine les 99% et les rechutes ne dépassent pas les 5%.
- Ces très bons résultats ont conduit à modifier les paramètres d'irradiation afin de limiter les effets secondaires à long terme.
 - Réduction de la dose : plusieurs études (dont 1 à l'IGR), ont rapporté des résultats similaires en SSR (survie sans rechute) avec une dose de 20 Gy vs. 30 Gy.
 - Réduction du champ d'irradiation :

+ Champ classique = dog leg, intéressant les territoires para-aortique et para-cave et la chaîne iliaque homolatérale (volume compris entre le bord supérieur de D11 et la jonction L5/S1).

+Irradiation lombo-aortique exclusive (essai randomisé TE10) : résultat comparable avec moins de morbidités hématologique et digestive.

b- Radiothérapie dans le stade II des séminomes :

- Dans le stade II, la comparaison de la chimiothérapie vs la RT dans l'essai de German testicular cancer study : 3-4 carbo AUC 7 vs Radiothérapie, a montré que le bras carboplatine est inférieur avec plus de rechutes.
- Avec les nouvelles techniques de radiothérapie, la SSR à 5ans est de 95 % dans le stade IIA et 89 % dans les stades IIB et la SG est de 100 %.
- Le standard est la radiothérapie à la dose de 20 Gy au niveau ganglionnaires lombo-aortique et iliaque homolatéraux avec boost sur les ganglions atteints jusqu'à 30 Gy pour les stades IIA et 36 Gy pour les stades IIB.

- L'association radio-chimiothérapie RCC est en cours d'évaluation.

c- Métastases cérébrales des TGNS :

Les métastases cérébrales des TGNS sont très peu radiosensibles (30 Gy sur l'encéphale).

À long terme, l'irradiation cérébrale peut entraîner une altération des fonctions cognitives. Indication : si chirurgie incomplète ou chirurgie techniquement impossible.

Modalités : irradiation de l'encéphale totale à la dose de 30 à 40 Gy, plus un boost de 10 Gy en cas de lésion unique.

En cas de lésion unique < 3cm on recommande une irradiation stéréotaxique.

Effets secondaires de la radiothérapie :

- Aigues : symptômes gastro-intestinaux avec nausées et vomissements modérés, diarrhée (15%) et un risque d'ulcères gastro-duodénaux (4 à 8%).

- A long terme incluent :

» deuxième cancer radio-induit (+++), avec un risque relatif de 2 : hémopathies (lymphome non hodgkinien, leucémie), et cancers digestifs (en particulier gastriques), et cancers urologiques (vessie et rein).

» toxicité cardiovasculaire est également noté : risque relatif de mortalité cardiovasculaire = 2,4.

3- Chimiothérapie :

a- Chimiothérapie (CT) des TG métastatiques :

C'est le traitement curatif.

- Drogues actives :

Tumeur très chimio-sensible. La CT peut à elle seule être curative même dans les stades métastatiques. Avant 1975, la TG du testicule était la première cause de décès par cancer chez l'adulte jeune. Les molécules les plus actives étaient la bléomycine, le vinblastine et l'actinomycine-D entraînant des guérisons rares, et la survie de la maladie métastatique diffuse ne dépassait pas 10%. Le pronostic a été ensuite radicalement modifié par l'introduction des associations à base de cisplatine.

D'autres molécules, comme l'ifosfamide puis le paclitaxel, l'oxaliplatine ou la gemcitabine ont une activité intéressante mais sont actuellement réservées en cas d'échec du cisplatine. L'historique du développement des molécules de chimiothérapie dans les tumeurs germinales du testicule est résumé dans le tableau :

Avant 1975	Après 1975	Après 1990
Bléomycine	Cisplatine	Paclitaxel
Vinblastine	Étoposide	Gemcitabine
Actinomycine-D	Ifosfamide	Oxaliplatine

Aujourd'hui, les protocoles à base de cisplatine achèvent une guérison dans 90% des cas.

- Polychimiothérapie des TGNS métastatiques :

But : l'objectif premier de la chimiothérapie est d'obtenir une réponse maximale et une normalisation des marqueurs tumoraux sériques, afin de réaliser secondairement l'exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles.

Protocole de référence à base de CDDP :

La première association à base de CDDP est le protocole cisplatine, vinblastine et bléomycine (4 PVB) (Université d'Idianapolis, 1977) entraînant un taux de guérison > 50 %. Ultérieurement, l'étoposide a remplacé la vinblastine pour constituer le standard actuel 4 BEP (Groupe mauvais pronostic ; survie à 2 ans = 78% pour le BEP vs. 48% pour le PVB - William NEJM, 1987).

Protocole de référence = BEP (Tableau). Doit être impérativement respecté. Tout écart risquant d'en compromettre l'efficacité.

Protocole BEP

Bléomycine 30 mg dose totale J1, J8, J15

Etoposide 100 mg/m² J1 à J5

Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5

Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines

Le nombre de cycles de chimiothérapie (protocole BEP) est déterminé par la catégorie pronostique de la classification pronostique internationale :

Doit être 3 BEP pour les patients de bon pronostic, et 4 BEP pour les patients de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic selon la classification internationale.

Formes de bon pronostic : on a recherché une diminution de la toxicité : Equivalence de 4 BEP = 3BEP avec une toxicité supérieure pour 4BEP :

Initialement les TG bon de pronostic étaient traitées par 4 BEP. Après l'établissement de la classification pronostique internationale, des études plus récentes ont cherché à réduire le nombre de cycles pour réduire la toxicité immédiate et tardive. En conclusion, 3 cycles sont équivalentes à 4 cycles avec moins de toxicité.

Rôle de la Bléomycine :

Les protocoles sans bléomycine sont moins efficaces. 4 cycles de EP peut être une option thérapeutique pour le groupe de bon pronostic en cas d'inéligibilité à la bléomycine (sujet âgé ; problème respiratoire) ; dans une étude randomisée, 4 cures d'EP est équivalent à 3 BEP. Le protocole 4 VIP doit être indiqué en cas de contre indication à la bléomycine. 4 VIP est équivalent à 4 BEP, mais ce traitement est plus hémato-toxique, nécessitant un traitement prophylactique systématique par GCSF.

Le carboplatine est inférieure au CDDP :

On a tenté de substituer le cisplatine par le carboplatine qui est moins toxique et mieux tolérée, mais les études ont clairement démontré l'infériorité de la carboplatine par rapport au cisplatine.

Enfin un essai a comparé le protocole BEP sur 3 jours vs le protocole BEP sur 5 jours : même efficacité mais toxicité supérieur.

Indications du protocole BEP :

- Traitement des formes de pronostic intermédiaire :

SG à 5 ans est de 80%, dans l'état actuel des connaissances, le standard est 4 BEP, ou 4VIP+GCSF si contre-indication à la bléo, cependant ces patients devrait être inclus dans des essais, pas d'études spécifiques dédiés à ce groupe

- Traitement des formes de mauvais pronostic :

Les patients atteints d'une TGNSm de mauvais pronostic selon l'IGCCCG doivent recevoir un 1er cycle de BEP, la décroissance des marqueurs selon leur demi-vie doit être évaluée entre le J18 et le J21 du 1er cycle, en cas de décroissance favorable, les patients doivent recevoir 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire par BEP soit 4 au total, suivi d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.

Les patients qui ont une décroissance défavorable des marqueurs, doivent recevoir le protocole intensifié selon les résultats du groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG13) intensification (6 drogues : B, E, P, Paclitaxel, Oxaliplatine, Ifosfamide). Les résultats ont montré un bénéfice en PFS ($p=0,05$) en faveur de l'intensification (objectif primaire), avec une tendance à l'amélioration de la survie globale avec une tolérance acceptable, et surtout à une nette diminution du traitement de rattrapage par chimiothérapie intensive.

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

• Chimiothérapie des tumeurs séminomateuses :

La classification pronostique internationale ne distingue que deux groupes ; (1) bon pronostic ; et (2) pronostic intermédiaire (métastases viscérales extra-pulmonaires).

Chimiothérapie de référence

- Bon pronostic : 2 protocoles de référence : soit 3BEP ou 4EP (tableau 2).

Les résultats récents de l'étude de désescalade SEMITEP cohorte 2 (2 EP + 1 Carboplatine AUC7 après négativation du PET CT au FDG) chez les patients ayant une tumeur de bon pronostic de stade IIB, IIC et III, montre une survie sans rechute à 3 ans de 89,9% après une médiane de suivi de 33,9 mois. La survie globale est proche de 99% à 3ans. Les données sont à confirmer avant que ce schéma soit le standard.

- Pronostic intermédiaire : 4BEP ou 4VIP

- Le carboplatine ne doit pas remplacer le cisplatine ; résultats inférieurs.

- Après chimiothérapie, la chirurgie des masses métastatiques résiduelles n'est pas envisagée



systématiquement : retard radiologique fréquent dans la réponse tumorale.

• Chimiothérapie de rattrapage :

En cas de non-normalisation des marqueurs tumoraux sériques à l'issue des cycles de BEP, ou en cas de récurrence après obtention d'une première rémission.

- Objectif : obtenir une nouvelle normalisation des marqueurs, suivie d'une éventuelle chirurgie complémentaire des masses métastatiques résiduelles. Dans cette situation, environ 25 % des TGNS et 50 % de ceux ayant une séminome pure peuvent espérer être définitivement guéris.
- Protocoles de seconde ligne = VeIP et TIP : voir le tableau :

Protocole VeIP /TIP
Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2 ou paclitaxel 175 mg/m ² J1
Ifosfamide 1 200 mg/m ² J1 à J5
Cisplatine 20 mg/m ² J1 à J5
Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines Sous couvert de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

En dehors d'essais cliniques, pas de place pour une chimiothérapie intensifiée avec support hématopoïétique.

b- Chimiothérapie adjuvante (TG stades I) :

• TGNS :

- Avantages : plusieurs études non randomisées ont montré une diminution des taux de rechutes à < 2%.
- Inconvénient : > 50% de traitement par excès en sachant que les patients peuvent être guéris en cas de rechute
- Modalités : une cure à deux de BEP après orchidectomie, en cas de décision d'une chimiothérapie adjuvante un cycle de BEP semble être la meilleure option. (EAU 2020-2022)

• Séminome stade I :

- Carboplatine AUC 7 :

Rationnel : très grande chimiosensibilité du séminome métastatique.

Plusieurs études non comparatives ont rapporté un taux de rechute faible variant entre 0 % et 9% (aucune rechute ne survenant après 3 ans de suivi). Ces résultats encourageants ont conduit à une phase III randomisée (1477 patients), comparant 1 cure de carboplatine AUC 7 vs. Radiothérapie prophylactique (20 Gy) : Résultat similaire en survie sans rechute (95%); Les patients recevant la chimiothérapie étaient moins fatigués et reprenaient plus rapidement leur activité quotidienne.

c- Toxicité de la chimiothérapie :

• Toxicités immédiates de la chimiothérapie :

- Nausées et vomissements,
- Aplasie fébrile,
- Toxicité de la bléomycine ; rare au niveau pulmonaire : fibrose,
- Neuropathie périphérique,
- Rénale : rare si respect des consignes d'administration du cisplatine.

• Toxicités retard de la chimiothérapie :

- Diminution de la fertilité,
- Hypertension artérielle,
- Troubles hormonaux,
- Hypercholestérolémie,
- Augmentation des risques cardiovasculaires,
- Syndrome de Raynaud.

4- Traitements additifs :

- Antiémétiques (en cas de radiothérapie à prendre 2 h avant la séance et dose à ajuster en fonction de l'intensité des nausées)
- Traitements de la douleur,
- Voie veineuse centrale,
- Facteurs de croissance (protocole VIP),

- Antibiothérapie en cas d'aplasie fébrile,
- Soutien psychologique (+++).

B- Indications thérapeutiques :

La présentation des dossiers de TG en réunion de concertation pluridisciplinaire est recommandée de façon systématique après orchidectomie, et dans certains cas douteux avant chirurgie.

1- TGNS :

a- Stade I

- Orchidectomie ;
- Tumeurs limitées aux testicules avec normalisation des marqueurs dans un délai d'environ 4 à 6 semaines ; trois attitudes peuvent être proposées :
 - Surveillance : marqueurs et radiographie de thorax tous les mois, TDM abdominale tous les 2 mois pendant un an. Sous réserve de l'information complète du patient vis-à-vis du risque de récurrence (jusqu'à 44 % dans les formes de haut risque.
 - Une à deux cures de chimiothérapie (protocole BEP) si haut risque (ESMO 2021 et EAU 2022)
 - Curage ganglionnaire lombo-aortique (risque de 10 % d'éjaculation rétrograde, peu utilisé en Europe)
- La décision est prise selon :
 - l'observance du patient ;
 - le groupe de risque (voir chapitre facteur pronostic) du patient : Faible risque + Risque intermédiaire : surveillance ; Haut risque: chimiothérapie adjuvante par une cure ou 2 BEP, ou curage si CI à la CMT (option américaine).

La stratégie thérapeutique sera discutée en RCP et le patient devra recevoir l'information concernant l'ensemble des options thérapeutiques en présentant leur balance bénéfice risque

b- Stades II et III :

- Orchidectomie.
- Chimiothérapie : la classification pronostique permet de définir le nombre de cures :

- pronostic favorable: 3 cures de BEP (ou 4 EP si contre indication de la bléomycine)
- pronostic intermédiaire : 4 cures de BEP (4VIP+GCSF si CI à la bléo)
- Pronostic défavorable : un 1^{er} cycle de BEP, la décroissance des marqueurs selon leur demi-vie doit être évaluée entre le J18 et le J21 du 1^{er} cycle , en cas de décroissance favorable, les patients doivent recevoir 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire par BEP soit 4 au total, suivi d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.

Les patients qui ont une décroissance défavorable des marqueurs, doivent recevoir le protocole intensifié.

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

- Indications de la chirurgie des masses résiduelles des TGNS : Toutes masses résiduelles visibles au scanner après la fin de la chimiothérapie

c- Chimiothérapie de rattrapage :

En cas de rechute/progression/poursuite évolutive :

- 4VIP (+++) ou 4 TIP, puis chirurgie des masses résiduelles (si normalisation des marqueurs)
- Rechutes tardives = insensibles à la chimiothérapie ; la chirurgie est à privilégier si possible

2- Séminome:

a- Stade I : 3 options thérapeutiques : AFU 2020-2022

- Surveillance (si bon pronostic) ; La surveillance semble de première intention ,sous réserve d'une compliance parfaite du patient.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé dans les formes de faible risque.
- Chimiothérapie : une cure de carboplatine AUC 7 est l'option recommandée en cas d'indication de traitement adjuvant
- RT exclusive des aires lombo-aortiques homolatérales de 20 Gy ; elle n'est pas

recommandée en première intention en cas de traitement adjuvant.

b- Stade II de faible volume (stade IIa) : deux options :

- Radiothérapie à la dose de 35Gy en lombo-aortique et iliaque homolatéral avec boost sur les ganglions atteints : taux de guérison de 98% (l'option préférée par les experts du NCCN 2016)

- Chimiothérapie curative : 3 BEP ou 4 EP.

c- Séminome stade IIB, IIC et III :

- Bon Pronostic : 3BEP ou 4 EP ;
- Pronostic intermédiaire : 4 BEP ou 4 VIP (plus facteurs de croissance hématopoïétique).
- Chirurgie des masses résiduelles : pas d'indication sauf :
 - MR > 3cm : PET scan positif 6 semaine après la fin de la chimiothérapie ;
 - MR < 3cm : régression spontanée, taux de récurrence <5% : Surveiller les masses résiduelles. Si augmentation des masses lors de la surveillance discuter la chirurgie.

D- Résultats :

En fonction des trois groupes pronostiques :

- Groupe de bon pronostic : 92% de survie à 5 ans
- Groupe de pronostic intermédiaire : 80% de survie à 5 ans
- Groupe de mauvais pronostic 48% de survie à 5 ans

IX. Surveillance

A- But :

Détection précoce d'une récurrence : explorer les sites de récurrences les plus fréquemment concernés et avoir de bonnes valeurs prédictives.

B- Moyens :

- Clinique : examen du testicule contralatéral.
- Biologie : marqueurs biologiques (LDH, AFP et bHCG).

• Radiologie :

- Radiographie thoracique ou TDM thoracique.
- TDM abdomino-pelvienne.

C- Rythme :

1- Réévaluation des tumeurs métastatiques :

- Avant chimiothérapie :

Les marqueurs tumoraux sériques doivent être évalués au premier jour du premier cycle de chimiothérapie, cette valeur sera retenue pour définir le groupe pronostic IGCCCG définitif.

En cas de délai entre l'orchidectomie et la chimiothérapie, le scanner doit être actualisé pour qu'une progression avant chimiothérapie ne soit pas mal interprétée en cas de régression insuffisante à la réévaluation en cours de chimiothérapie.

- En cours de chimiothérapie :

Les marqueurs tumoraux sériques doivent être évalués :

- o Toutes les semaines en cours de chimiothérapie lorsqu'ils sont élevés
- o A chaque cycle en cas de normalité

La cinétique des marqueurs entre J1 et J21 doit être évaluée chez les patients du groupe mauvais pronostic

Si augmentation des marqueurs sous chimiothérapie, en général après 3ème ou 4ème cycle, un changement de drogue cytotoxique doit être opéré précocement, volontiers dans le cadre d'un essai clinique évaluant de nouvelles drogues au sein de centres de recours spécialisé.

La TDM TAP doit être réalisé après deux cycles de chimiothérapie en cas de forte suspicion d'une chirurgie de masse résiduelle à venir.

- En fin de chimiothérapie :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs doivent être réévalués 3 à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie et interprétés selon les critères RECIST 1.1.

La TEP 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant

des masses résiduelles à 4-6 semaines d'une chimiothérapie afin de se déterminer entre une surveillance ou un traitement actif.

2- Proposition du rythme de surveillance des tumeurs du testicule en fonction du stade et du traitement selon les recommandations de l'AFU 2020-2022 : Tableau :

- Tableau : Modalité de surveillance des TG du testicule de stade I :

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																
*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois.																

Activer Windows

Tableau : Modalités de surveillance des TG du testicule de stade II et III selon le risque évolutif :

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															
*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois.															

Modalité	M2	M4	M6	M8	M10	M12	M15	18	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															
*Le pronostic étant déterminé par l'évolution à distance, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les deux dosages biologiques lorsque ceux-ci restent normaux.															

Activer Windows

Qualité de vie et toxicité à long terme après traitement des cancers des testicules :

- Toxicité cardiaque
- Toxicité neurologique
- Toxicité pulmonaire
- Toxicité rénale
- Seconds cancers

X- Perspectives d'avenir

- Séminome stade I :

Trois options thérapeutiques sont possibles dans le séminome stade I. Dans cette situation, la survie à 5 ans, approche les 100%, donc le but est d'avoir une guérison avec le moins de complications à long terme. Un essai randomisé de phase 3, a comparé la radiothérapie adjuvante (20 Gy) à la chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine AUC 7. Les résultats étaient similaires entre les 2 groupes concernant l'efficacité. Cependant l'incidence des TG dans le testicule controlatéral est supérieure dans le groupe radiothérapie.

Questions sans réponses : (1) nombre optimal de cycles à réaliser (1 ou 2 carboplatine ?) ; (2) Effets secondaires à très long terme de la carboplatine.

- TGNS métastatiques :

Le traitement des tumeurs germinales est excessivement efficace avec des moyens de chimiothérapie conventionnelle et une chirurgie adéquate. Seule une proportion minoritaire de patients progresse en première ligne ou rechute ultérieurement. La chimiothérapie haute dose (CTHD) avec support de cellules souches (CSH) a été étudiée depuis début 1980, en première ligne dans les formes de mauvais pronostic, et en traitement de rattrapage. Aujourd'hui, elle ne constitue ni un standard ni une option dans le traitement de première ligne des formes de mauvais pronostic. Cette opinion est également vraie dans le cadre du traitement de rattrapage à deux exceptions près : le protocole TIGER (essai phase III de chimiothérapie initiale de rattrapage pour les patients atteints de tumeurs germinales, en cours) est actuellement

parfaitement justifié et il doit être proposé aux patients dans le cadre du rattrapage de première ligne ; une décision de CTHD avec support de CSH peut être une option chez certains patients dans le cadre des lignes ultérieures de rattrapage. Cela reste une décision hautement spécialisée.

XI. CONCLUSION

Tumeurs germinales du testicule ; les points importants à retenir :

1- Modèle de curabilité, même en maladie métastatique, depuis l'utilisation du cisplatine.

2- Anatomie pathologique :

- Deux entités histologiques distinctes (concernant le traitement et le pronostic):
 - TGNS (60 %)
 - Séminomes (40 %)
- Cancers lymphophiles
 - Premier relais lymphatique inter-aortico-cave (à hauteur de L2) en cas de cancer du testicule D.
 - Premier relais lymphatique latéro-aortique gauche, sous le hile rénal, si cancer du testicule G.

3- Diagnostic :

- Examen clinique : nodule dur intra-testiculaire.
- Examens para-cliniques pour le diagnostic:
 - échographie : masse solide intra-testiculaire : diagnostic histologique par orchidectomie par voie haute (inguinale) avec ligature première du cordon
 - dosage des marqueurs tumoraux avant orchidectomie : aFP, HCG, LDH (puis dosage hebdomadaire tant que les valeurs restent anormales)

(6) Bilan d'extension : scanographie abdomino-pelvienne (avec coupes jointives ≤ 6 mm à hauteur des pédicules rénaux) et thoracique, scanographie cérébrale si pronostic défavorable, ou si point d'appel, marqueurs post-orchidectomie

(7) Prélèvement de sperme pour autoconservation si possible avant tout traitement

(8) Classifications:

- AJCC (American Joint Committee on Cancer):
 - Stade I (marqueurs normalisés après orchidectomie) : tumeur limitée aux testicules (environ 60 % des cas).
 - Stade métastatiques : stades II/III ou marqueurs élevés (après orchidectomie).
 - Classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) : 3 groupes pronostics en rapport surtout avec les taux de marqueurs :
 - Pronostic favorable,
 - Pronostic intermédiaire,
 - Pronostic défavorable (Il n'existe pas de séminomes de pronostic défavorable).
- (9) Prise en charge urgente en centre hautement spécialisé :
- Radiothérapie ou chimiothérapie (Carboplatine AUC 7) adjuvantes pour les séminomes stade I.
 - Trois alternatives thérapeutiques pour les TGNS de stade I.
 - Protocole BEP dans les stades métastatiques (IS, II et III) : 3 BEP pour les bons pronostics et 4 BEP pour les pronostics intermédiaires et mauvais.
 - Chirurgie des masses résiduelles (TGNS)
 - Surveillance des complications tardives des traitements.

RÉFÉRENCE :

- 1- Berger N, Droz JP. Testicular cancer. Standard management leads to recovery in 90 to 95 percent of the cases. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):361-3.
- 2- Reznik Y. Tumeurs du testicule à expression endocrine. Traité d'Endocrinologie-Nutrition:10-032-G-10
- 3- Chargari C, Védrine L, Le Moulec S, Bonardel G. Non-seminomatous germ cell tumour. Rev Prat. 2007 Apr 15;57(7):707.
- 4- Fléchon A, Rivoire M, Berger N. Surgery of residual masses after chemotherapy in patients with testicular cancer. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):389-98.
- 5- Culine S. Chemotherapy for metastatic germ cell tumours of the testis. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):385-8.
- 6- Lorient Y, Fizazi K. Management of localized germ-cell tumours of the testis]. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):379-84.
- 7- Mottet N, Berger N, Droz JP. Diagnosis and staging of germ-cell tumours of the testis. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):365-78.
- 8- Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Sèbe P, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Germ cell testicular tumors. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S297-309.
- 9- Pouessel D, Culine S, Azria D. Stage I seminoma and radiotherapy: to bury it or not?. Cancer Radiother. 2008 Dec;12(8):842-7.
- 10- Massard C, Fléchon A, Fizazi K, Droz JP. High dose chemotherapy and germ cell tumor. Bull Cancer. 2011 Aug 1;98(8):945-9.
- 11- Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiat J, Geoffrois L, Kerbrat P, Chevreau C, Delva R, Rolland F, Theodore C, Roubaud G, Gravis G, Eymard JC, Malhaire JP, Linassier C, Habibian M, Martin AL, Journeau F, Reckova M, Logothetis C, Culine S. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2014 Dec;15(13):1442-50.

Carcinomes cutanés

L. Amaadour, K. Daoudi, K. Oualla, Z. Benbrahim, S. Arifi, N. Mellas.

Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Introduction

Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers cutanés (90 %). Leur incidence augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée.

On distingue principalement : Les carcinomes basocellulaires (CBC), les plus fréquents, sont des tumeurs d'évolution lente, caractérisées par un potentiel destructeur local et régional.

Les carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires (CE) d'évolution plus agressive, avec un potentiel métastatique initialement lymphophile puis hématogène.

I- Histologie et physiologie

Barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités :

- La première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant.
- La deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m² pour 5 kilos de poids.

A- La Peau : est constituée par

1- L'épiderme

Mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 millimètres. Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium stratifié pavimenteux.

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée.

À côté des kératinocytes, 20% des autres cellules sont constituées par :

- Les mélanocytes qui sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines.
- Les cellules de Langerhans représentent 3 à 8% des cellules épidermiques, elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes.
- Les cellules de Merkel qui sont des cellules neuroépithéliales qui ont une fonction de mécanorécepteur.

2- Le derme

Est une véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes qui sont les fibroblastes et de cellules mobiles qui sont les cellules sanguines.

À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline.

Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, ce dernier ne contient pas de vaisseaux.

3- L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme.

B- Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent des glandes cutanées et des phanères.

- Les glandes cutanées

Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé.

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions de l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter fessiers.

Par contre, les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau.

- Les phanères sont les poils (cheveux) et les ongles.

II- Epidémiologie

A- A l'échelle mondiale

Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers cutanés (90 %) de l'adulte.

En France, deux registres départementaux des cancers ont systématiquement recueilli les cas de carcinome cutané (respectivement depuis 1983 – Doubs et 1991 – Haut-Rhin).

Ces données montrent une augmentation de l'incidence des carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes (augmentation de 25 % entre 1991/1993 et 1997/1999 pour le CBC). L'incidence standardisée du CBC (population mondiale) est passée au cours de ces deux périodes de 72,6 à 81,8 cas pour 100 000 personnes par an chez l'homme.

Le CBC constitue environ 1/3 des cancers dans les pays occidentaux et 80 % des cancers cutanés en dehors du mélanome. La plupart des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation spectaculaire de l'incidence durant les trois dernières décennies et toutes les analyses font penser que cette augmentation va se poursuivre.

Pour le CE, l'incidence annuelle brute est estimée à 30/100 000 (quatre fois inférieure à celle du CBC) dans la population générale. L'augmentation de l'incidence du CE a été constatée à des degrés divers dans les populations à peau claire, en Europe, États-Unis et Australie.

B- A l'échelle nationale

Selon le registre de Rabat 2005 (édition 2009), le cancer de la peau vient au 8ème rang chez l'homme et au 10ème rang chez la femme et représente 2,6% du total des cancers.

Le cancer de la peau est un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

L'âge moyen ne diffère pas entre les deux sexes (Hommes : 71,4 ans ; femmes : 70,1 ans).

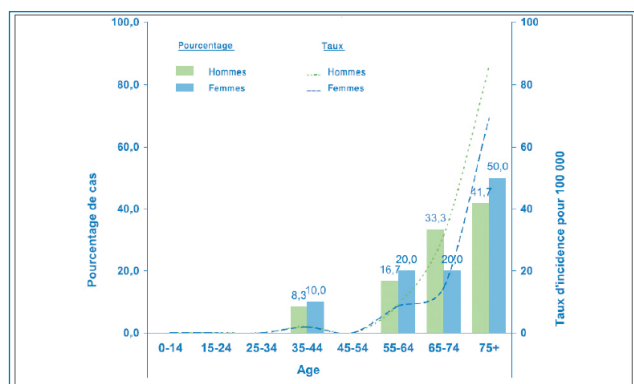
Son incidence reste faible avant 65 ans mais elle augmente nettement avec l'âge par la suite chez les deux sexes.

Les types histologiques sont dominés par le carcinome basocellulaire (61%) et le carcinome épidermoïde (26%).

Le cancer de la peau est localisé le plus souvent au niveau de la face ce qui est conforme aux données de la littérature.

L'incidence du cancer de la peau à Rabat est voisine des incidences retrouvées dans les pays du Maghreb et reste très inférieure à celle observée dans les pays européens.

	Total	Hommes	Femmes
Nombre de cas	23	13	10
Incidence brute (pour 100 000)	3,6	4,3	3,1
standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	3,5 (2,0-5,0)	4,2 (1,8-6,6)	2,9(1,1-4,7)
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	3,1(1,8-4,4)	3,5(1,5-5,6)	2,7(1,0-4,4)
Risque cumulé 0-74 (%)	0,4	0,5	0,3



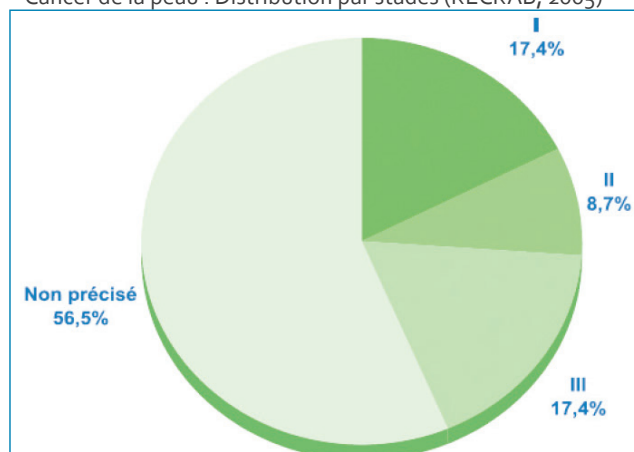
Cancer de la peau : Types histologiques (RECAB, 2005)

Type	Nombre de cas	%
Carcinome basocellulaire	14	60,9
Carcinome épidermoïde	6	26,1
Adénocarcinome sébacé	1	4,3
Dermatofibrosarcome	1	4,3
Carcinome verruqueux	1	4,3

Cancer de la peau : Répartition selon le siège (RECAB, 2005)

Siège	Nombre de cas	%
Face	10	43,5
Oreille	4	17,4
Paupière	1	4,3
Cuir chevelu et cou	2	8,7
Membre inférieur	2	8,7
Non précisé	4	17,4

Cancer de la peau : Distribution par stades (RECAB, 2005)



Cancer de la peau : Finalité du traitement (RECAB, 2005)

Traitement	Nombre de cas	%
à visée curative	12	52,2
palliative	2	8,7
inconnu	9	39,1

III- Carcinome épidermoïde cutané (CEC)

A- Introduction

Le terme de CEC et son synonyme «carcinome spinocellulaire» regroupent les tumeurs malignes primitives de la peau, exprimant une différenciation malpighienne, et celles distinctes des autres tumeurs épithéliales cutanées comme les CBC.

Le CEC est responsable de la majorité des décès imputables aux cancers cutanés hors mélanome.

Le CEC ou spinocellulaire, deuxième en fréquence des carcinomes kératinocytaires, peut survenir de novo ou succéder à des lésions précancéreuses.

La prévention primaire repose sur l'identification des sujets à risque, l'explication renouvelée des mesures de protection et une formation à l'auto-examen.

La prévention secondaire des CEC et de leurs précurseurs passe par la surveillance des sujets à risque, l'identification et le traitement des lésions suspectes.

B- Facteurs de risque de survenue des CEC

1- Facteurs environnementaux

a- Exposition solaire

La lumière solaire est le principal facteur environnemental.

L'apparition d'un CEC est liée à la dose totale cumulée d'UV reçue au cours de la vie. Les localisations les plus fréquentes sont le visage, le dos des mains et les avant-bras.

Dans un travail espagnol la proportion de CEC dans ces zones est supérieure à 92%.

Les UVB (290-320 nm) et, à un moindre degré, les UVA (320-400 nm) sont impliqués dans la carcinogenèse, intervenant dans les trois étapes d'initiation, de promotion et de progression. On retrouve, dans la majorité des kératoses actiniques et des CEC, des mutations du gène suppresseur de tumeur p53, induites par les UV.

b- Les sources artificielles d'UV sont aussi impliquées

La PUVAthérapie au-delà de 200 séances est associée à la survenue d'un CEC. Les sources utilisées dans les centres de bronzage ne sont pas inoffensives et s'additionnent aux autres facteurs de risque.

c- Les infections à papillomavirus humains (human papillomavirus [HPV])

Sont surtout incriminées dans les régions génitale et anale, mais on retrouve des HPV dans les CEC péri-unguéaux et les localisations extra génitales de maladie de Bowen, qu'elles soient ou non exposées au soleil, et quel que soit le statut immunitaire. Le potentiel oncogénique des HPV muqueux est lié à l'expression de gènes viraux (E6 et E7) capables d'inactiver p53 (suppresseur de tumeurs) et pRb (frein du cycle cellulaire) et de permettre ainsi la survenue de mutations des gènes cellulaires aboutissant à l'immortalisation des kératinocytes.

d- Les autres facteurs de risque exogènes

L'arsenic, les pesticides, les hydrocarbures, le tabac (lèvre inférieure), les radiations ionisantes, les chimiothérapies locales prolongées.

2- Facteurs constitutionnels

Le principal facteur constitutionnel est le phototype clair qui est déterminé génétiquement: le risque est plus élevé chez les sujets à faible capacité de bronzage.

Dans le xeroderma pigmentosum, affection héréditaire récessive, le défaut en enzymes réparatrices des altérations photo-induites du DNA, entraîne un risque élevé de CEC, de kératose actinique et de kératoacanthome.

3- Autres facteurs de risque

Ils sont impliqués dans moins de 1 % des CEC : les inflammations cutanées chroniques ulcérales ou cicatricielles (exemples : maladie de Verneuil, lupus tuberculeux ou lupus érythémateux chronique, ulcères chroniques), les cicatrices anciennes, en particulier les cicatrices de brûlure étendue des membres. Dans ces cas, le carcinome survient le plus souvent après de nombreuses années d'évolution de la lésion responsable (en moyenne 25 ans).

C- Les précurseurs des CEC

• Kératoses actiniques (KA)

Les KA sont des lésions fréquentes, en particulier chez les sujets à peau claire, apparaissant en zones photo-exposées.

Il est évoqué devant des lésions planes, d'épaisseur variable, parfois plus palpables, parfois pigmentées, revêtues d'une kératine adhérente.

Une KA non traitée peut soit persister, soit régresser spontanément, soit se transformer en un CEC.

Selon les études 5 à 20% des KA se transforment en CEC sur une période de 10 à 25 ans.



Aspect de kératose actinique

Précurseurs des carcinomes épidermoïdes des demi-muqueuses.

- Lèvre :

La chéilite actinique chronique s'observe chez les professionnels (hommes le plus souvent) exposés au soleil. La lésion associe des aspects atrophiques ou kératosiques et des érosions. Elle atteint électivement le vermillon de la lèvre inférieure, plus exposé. L'évolution vers un carcinome spinocellulaire doit être suspectée devant toute ulcération ou toute infiltration, même discrète, de la lésion.

La leucoplasie labiale, plus fréquente que la précédente, est le plus souvent d'origine tabagique: leucoplasie en pastille de la lèvre inférieure de fumeurs de cigarette avec parfois une lésion similaire en miroir de la lèvre supérieure.

- Zones ano-génitale et périnéale :

Les dysplasies épithéliales ano-génitales forment un chapitre distinct du fait de leur localisation et de l'importance du rôle des HPV dans l'étiopathogénie des Carcinomes épidermoïdes cutanés intraépithéliaux.

- Maladie de Bowen (MB) :

La MB est un carcinome épidermoïde intraépithélial. La tranche d'âge la plus touchée dans les cas publiés est la 7ème décennie et la maladie prédomine chez les femmes (70 % des cas).

La lésion cutanée a l'aspect d'une plaque discoïde, érythémato-squameuse, souvent kératosique ou croûteuse, bien limitée. Elle siège volontiers sur une zone de peau couverte. Son évolution est lentement progressive. Au niveau des muqueuses et demi-muqueuses, la MB prend un aspect érythroplasique (érythroplasie de Queyrat du gland) ou leucoplasique.

Les formes génitales sont fortement liées aux HPV.



- Maladie de Bowen

Le risque de progression d'une MB en un CEC infiltrant est estimé de façon très approximative, par des séries rétrospectives de cas. Le risque serait de 3 à 5% pour les MB cutanées et de l'ordre de 10% pour l'érythroplasie de Queyrat.

- Kératoacanthome(KA)

Le kératoacanthome est considéré actuellement par nombreux auteurs comme une forme particulière de CEC, habituellement régressive, ou comme un précurseur de ce dernier. La forme dite « unique » ou « solitaire » est la plus fréquente. C'est une lésion à prédominance masculine. C'est une tumeur nodulaire violacée symétrique, bien limitée, comme posée sur la peau.

Ce nodule se compose d'un bourrelet périphérique revêtu d'une peau lisse et télangiectasique qui circonscrit un cratère central occupé par un matériel corné.



D- Carcinomes épidermoïdes cutanés invasifs

1 - Forme commune du CEC

Cette forme, appelée CEC commun ou simplex, regroupe la majorité des CEC.

Elle apparaît le plus souvent sur une peau anormale, montrant des signes d'héliodermie, à partir d'une KA. Elle peut également apparaître sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une radiolésion ou même de novo. La forme ulcéro-végétante est la plus fréquente.

Histologiquement, la lésion est volontiers en connexion avec l'épiderme et forme des bourgeons irréguliers, infiltrant le derme, faits de kératinocytes atypiques. La différenciation épidermoïde se traduit par la morphologie des cellules (de grande taille, polygonales, avec un cytoplasme abondant éosinophile). Le degré de différenciation de la tumeur est un élément important du pronostic.

2- Variantes de CEC à faible potentiel métastatique

• Carcinomes verruqueux

Ce sont des tumeurs à faible potentiel métastatique, qui ont en commun, d'une part leur liaison fréquente à une infection à HPV (HPV 6 et 11, HPV 16 et 18), d'autre part une évolution lentement progressive, une présentation clinique végétante, exophytique, et une extension infiltrante lente, se compliquant de fistules et d'abcès.

- Autres formes : Il s'agit du carcinome métatypique (ou intermédiaire), du carcinome mixte et du CE à cellules fusiformes (sarcomatoïde) dont l'évolution peu agressive est à distinguer de celle des CEC à cellules fusiformes survenant après irradiation.
- Trois formes plus agressives : Elles sont bien individualisées morphologiquement mais leur agressivité est encore mal évaluée en raison du faible nombre des séries publiées : CEC desmoplastique, CEC acantholytique et carcinome mucoépidermoïde (adenosquamous carcinoma).

E- Facteurs pronostiques des CEC

La majorité des carcinomes épidermoïdes est de bon pronostic. Le risque métastatique est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC en peau photo-exposée.

La survenue d'une rechute ou de métastases et la mortalité liées aux CEC sont le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur ou en rapport avec des formes anatomo-cliniques agressives.

1- Facteurs pronostiques cliniques des CEC primitifs

Localisation de la tumeur

Le risque de rechute dépend du siège de la tumeur primitive. On distingue ainsi entre :

- Localisations à faible risque : zones photo-exposées (en dehors des lèvres et des oreilles).
- Localisations à risque élevé : zones péri-orificielles, zones non insolaées, CEC sur radiodermite, cicatrice de brûlures, ulcère et inflammations chroniques.

Taille (plus grand diamètre)

Elle est le critère pris en compte dans la classification tumor-nodes-metastases (TNM) qui fixe deux seuils classant le diamètre tumoral à 2 et 5 cm. La plupart des études retiennent la taille de 2 cm comme un seuil pronostique significatif mais les taux de récurrences et de métastases à 5 ans des CEC au-dessous de ce seuil sont respectivement de 7,4 % et de 9 %.

La récurrence locale constitue un facteur de risque important de métastase ganglionnaire ou à distance. Elle est la conséquence soit du non respect des règles en terme de marges d'exérèse et de vérification histologique de ces marges, soit, plus rarement, de micro métastases lymphotropes locales.

Signes neurologiques d'invasion :

Décrits dans les CEC de la face : neuropathie carcinomateuse intracrânienne symptomatique du trijumeau ou du facial.

Immunodépression

Elle est à la fois un facteur étiologique et pronostique. L'agressivité des CEC observés chez les transplantés est supérieure à celle des CEC observés dans la population immunocompétente.

2- Facteurs histo-pronostiques des CEC

Épaisseur et profondeur de l'invasion :

Elles ont la meilleure valeur prédictive bien que les seuils classants retenus par les auteurs ne soient pas homogènes :

- Un CEC d'épaisseur ≤ 3 mm ou niveau de Clark ≤ 3 ne métastase qu'exceptionnellement ;
- Un CEC d'épaisseur > 3 mm et ≤ 5 mm, Clark 4, est à risque modéré (3 % à 6 % de métastases) ;
- Au-dessus de 5 mm et niveau de Clark ≥ 5 , le risque peut dépasser 15 % et atteindre, dans certaines séries, 45 %.

L'épaisseur tumorale est, en analyse multivariée, le meilleur facteur prédictif de métastase ($p < 0,0001$), suivie de l'immunosuppression ($p = 0,0035$), la localisation à l'oreille ($p = 0,0040$), le diamètre tumoral ($p = 0,0128$) et la faible différenciation ($p = 0,5296$).

Invasion péri-nerveuse (neurotropisme)

Sa prévalence a été estimée de 2,5 % à 14 %. Elle donne lieu à des métastases et des taux de récidives—élevés.

Degré de différenciation cytologique

Il est primitivement décliné en quatre grades, selon Broders, en fonction du rapport cellules différenciées/indifférenciées.

La plupart des pathologistes utilisent une appréciation simplifiée de la différenciation tumorale en bonne, moyenne et faible.

Type histologique

On distingue quatre types de CEC à faible risque ($\leq 3\%$) : commun, verruqueux, à cellules fusiformes (à l'exception de ceux en zone irradiée), mixtes et métatypiques, et trois formes plus agressives acantholytique, mucoépidermoïde et desmoplastique, sans que le degré de cette agressivité soit encore bien défini.

F- Classification pronostique des carcinomes épidermoïdes cutanés primitifs

Selon les guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, une classification prenant en compte 11 critères cliniques et histologiques de mauvais pronostic identifiés dans la littérature a été proposée :

- Localisation/taille tumorale ;
- Récidive locale ;

- Signes neurologiques d'envahissement ;
- Immunodépression ;
- Zone irradiée ou inflammation chronique ;
- Tumeur rapidement progressive ;
- Bords ;
- Invasion péri nerveuse
- Tumeur peu différenciée ;
- Sous-type acantholytique, adénosquameux, desmoplastique ou métaplastique ;
- Profondeur ≥ 2 mm ou niveau de Clark IV ou V.

À partir de ces critères sont distingués trois groupes pronostiques de CEC :

- CEC à faible risque :
 - Lésion bien limitée, < 2 cm localisée au tronc ou aux extrémités (en dehors de la région pré tibiale, les pieds, les ongles, les mains, les chevilles).
 - Tumeur de novo.
 - Bien ou moyennement différenciée, ≤ 6 mm d'épaisseur, absence d'invasion au-delà de la graisse sous-cutanée, absence d'invasion péri-nerveuse, lymphatique ou vasculaire.
- CEC à haut risque :
 - Lésion ≥ 2 cm au niveau du tronc ou des extrémités en dehors de la région pré tibiale, les mains, et les pieds).
 - Quelle que soit la taille, tumeur siégeant au niveau de : tête et cou, mains, pieds, régions pré tibiale et ano-génitale.
 - Récidive tumorale.
 - Sous-type acantholytique, adénosquameux ou desmoplastique avec invasion vasculaire péri nerveuse ou lymphatique.
- CEC à très haut risque :
 - Lésions ≥ 4 cm, quel que soit le siège.
 - Tumeur peu différenciée, sous-type desmoplastique, d'épaisseur > 6 mm ou invasion au-delà de la graisse sous-cutanée

- Envahissement vasculaire ou lymphatique.
- Présence de cellules tumorales dans la gaine d'un nerf plus profond que le derme ou mesurant $\geq 0,1$ mm.

G- Bilan d'extension

Les ganglions lymphatiques représentent le site métastatique le plus fréquent du carcinome épidermoïde cutané.

Tous les patients avec un CE invasif devraient subir une palpation des ganglions lymphatiques régionaux avec un examen complet de la peau au moment du diagnostic et lors du suivi.

En présence d'un ganglion lymphatique palpable, il faut compléter par une cytoponction ou une exérèse chirurgicale.

Les facteurs qui conduisent souvent à un examen radiologique de maladie ganglionnaire chez les patients atteints CEC comprennent :

- Les tumeurs de plus de 2 cm ;
- Les tumeurs situées près des principaux nerfs de la tête ou du cou ;
- Métastases en transit ;
- Les tumeurs envahissant les structures profondes (muscles, os, cartilage) ;
- symptômes évocateurs d'atteinte extra cutanée;
- Critères de mauvais pronostic.

La tomодensitométrie (TDM) est souvent utilisée pour l'évaluation de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux. La TDM et l'IRM sont également utiles pour évaluer l'extension tumorale pour la planification de la stratégie opératoire, le PET-scan a l'avantage d'évaluer les tumeurs dans les zones de nécrose, fibrose, cicatrices liées à la RTE.

Les poumons, le foie, le cerveau et les os sont les sites les plus fréquents pour les métastases à distance du carcinome épidermoïde. La TDM, PET, et la TEP- TDM sont utilisés pour l'imagerie du corps entier pour l'évaluation des métastases à distance. L'efficacité comparative de ces études pour la détection des métastases à distance n'a pas été évaluée.

H- Moyens et indications de traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés

La prise en charge des CEC doit faire obligatoirement l'objet d'une discussion pluridisciplinaire.

1- Chirurgie des carcinomes épidermoïdes cutanés

La chirurgie est unanimement reconnue comme étant le traitement de choix. Elle est la seule à permettre le contrôle histologique des marges d'exérèse et l'évaluation des critères histopronostiques.

a- Principes à respecter

L'évaluation clinique de la tumeur : ses mensurations, ses limites, son degré d'infiltration, l'état des aires ganglionnaires sont indispensables à la définition de l'acte opératoire.

Le diagnostic du CEC étant histologique, une biopsie préalable est indispensable lorsque le diagnostic clinique est incertain, lorsque le traitement proposé n'est pas chirurgical et quand le geste chirurgical prévu nécessite une reconstruction importante.

Les marges latérales d'exérèse « de sécurité » classiques indiquant qu'une marge latérale de 4 mm suffit à éradiquer 95 % des CEC de moins de 2 cm de diamètre, tandis qu'une marge supérieure à 6 mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre supérieur à 2 cm [3-4].

Dans les recommandations actuelles, prenant en compte d'autres facteurs de risque que la taille de la tumeur, les marges latérales standardisées préconisées sont de 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe 1, à faible risque et une marge élargie, supérieure ou égale à 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les tumeurs du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infra clinique [3].

b- Contrôle des marges

Le contrôle histologique classique peut être extemporané ou retardé, sur coupes fixées. L'examen extemporané a une bonne valeur s'il est orienté par le

chirurgical, mais ne permet l'examen que d'un faible pourcentage de marges.

La chirurgie micrographique de Mohs (CMM), associe l'exérèse à un contrôle histologique de 100 % des berges péri tumorales, soit extemporané (Mohs), soit différé (slow Mohs).

Ces méthodes ont comme avantages l'économie de tissu sain (ajustement de la perte de substance à l'extension infra clinique) et la certitude d'une exérèse complète. Les inconvénients sont la durée et le coût de la procédure, mobilisant chirurgien et anatomopathologiste. Il n'existe pas d'étude prospective contrôlée comparant méthode classique et micrographique, mais cette dernière obtient les meilleurs taux de guérison de CEC à haut risque, dans les séries rapportées. [4-6].

c- Curage ganglionnaire systématique

Il n'est pas recommandé mais l'atteinte régionale est à rechercher systématiquement en préopératoire d'un CEC. Une suspicion clinique impose un examen échographique et/ou tomодensitométrie.

2- Radiothérapie

La radiothérapie est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CEC.

Le taux de guérison est estimé à 92,7 % à cinq ans et à 78,6 % à 15 ans.

L'utilisation de la radiothérapie impose une confirmation histologique préalable du diagnostic.

La radiothérapie peut faire appel aux rayons X de basse énergie, à la curiethérapie ou à la l'électronthérapie haute énergie.

L'indication de la radiothérapie doit être posée avec précaution et adaptée selon : l'âge, l'autonomie, l'éloignement géographique du patient, la localisation et la taille du carcinome, la disponibilité et la spécificité du plateau technique du service de radiothérapie.

La radiothérapie peut être proposée (en réunion de concertation pluridisciplinaire), en première

intention, quand la chirurgie est impossible (contre-indication, refus du patient).

Dans ce cadre, les indications les plus fréquentes sont : [4-7]

Les CEC primitifs posant des problèmes particuliers à la chirurgie conventionnelle, des CEC de mauvais pronostic : CE récidivants ou d'évolution avancée, pour lesquels le traitement chirurgical peut être associé à la radiothérapie pour améliorer le contrôle tumoral.

La radiothérapie adjuvante est indiquée dans les cas suivants : exérèse microscopiquement incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale et CE avec engainement péri-nerveux extensif.

En cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés du type Xeroderma pigmentosum, la radiothérapie doit être discutée au cas par cas.

Les effets secondaires aigus à type d'épidermite surviennent 2 à 3 semaines après le début des séances et sont réversibles en quelques jours ou quelques semaines.

Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles : atrophie cutanée associant une perte de la pilosité et des sécrétions sudorales et sébacées, dyschromie (hypo ou hyperpigmentation), télangiectasies, sclérose dermique et hypodermique.

La radiothérapie expose au risque d'un second carcinome sur la zone irradiée et elle est contre-indiquée, sauf cas exceptionnels, dans les génodermatoses qui prédisposent aux cancers cutanés.

Les facteurs qui influencent les résultats cosmétiques sont : le type de RT, le volume et la surface traitée, la localisation, le degré de destruction tissulaire par la tumeur, la susceptibilité individuelle, la dose par séance et l'étalement. Les zones planes de la face (front, tempes), le dos, et les zones peu vascularisées évoluent plus souvent vers des complications ainsi que les zones cartilagineuses.

3- Traitement des métastases

Les métastases locales (en transit) relèvent d'une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension

et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges cliniques saines.

Toute adénomégalie suspecte, clinique ou décelée par les techniques d'imagerie, doit être contrôlée histologiquement par une biopsie chirurgicale.

Le traitement curatif d'une métastase ganglionnaire est le curage ganglionnaire complet.

Une irradiation adjuvante est une option à discuter en fonction du compte-rendu anatomopathologique du curage. Si l'envahissement est important et/ou si le curage réalisé semble incomplet ou douteux, une radiothérapie adjuvante sur le relais ganglionnaire est indiquée.

4- Traitement systémique des CEC

La chimiothérapie a peu de place, réduite aux formes non éligibles à un traitement locorégional adéquat ou après échec de celui-ci.

Les molécules réputées actives sont les platines, les taxanes, le 5-FU, et la capécitabine.

La littérature sur ce sujet est très pauvre, réduite à quelques séries de petite taille et à des cas isolés.

On peut distinguer plusieurs modalités de chimiothérapie : [4-7]

Chimiothérapie pré-opératoire (néo-adjuvante) peut être utilisée dans des tumeurs très volumineuses dans l'espoir de les rendre accessibles à la chirurgie. La plupart des essais n'ayant montré aucune amélioration du contrôle tumoral ni de la survie, ce mode de traitement est très peu utilisé.

La thermo-chimiothérapie sur membre isolé a été proposée en traitement néo adjuvant ou à la place de la chimiothérapie systémique palliative dans les carcinomes des membres évolués. Les produits utilisés sont le melphalan mais aussi la doxorubicine seule ou associée au cisplatine. Cette méthode, assez lourde sur le plan technique, réservée à des équipes entraînées, comporte des risques régionaux non négligeables (lymphoedème, phlébite) et parfois graves (dissection artérielle, nécrose cutanée étendue, surinfection).

L'adjonction de TNF- α et d'IFN- γ au melphalan a spectaculairement amélioré les taux de réponse,

permettant un contrôle local et évitant l'amputation, mais sans amélioration de la survie globale.

Chimiothérapie palliative et radio-chimiothérapie concomitante

Sont réservées aux formes inopérables d'emblée et aux formes métastatiques, à condition que l'état général souvent très compromis des patients le permette.

Les taux de réponse les plus élevés (de l'ordre de 80 %) sont obtenus par des traitements combinés comme l'association cisplatine (J1, 100 mg/m²), 5-fluoro-uracil (J1 à J5, 650 mg/m²/j), bléomycine (J1 à J5, 16 mg/m²/j).

Des résultats comparables ont été obtenus par l'addition au cisplatine ou au carboplatine de taxanes, de gemcitabine ou d'ifosfamide. Les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires. Aucune étude n'a démontré l'augmentation de survie par une polychimiothérapie comparativement au cisplatine seul.

Plusieurs essais et méta-analyses de traitements combinés de chimio-radiothérapie palliative portant sur des CE muqueux de la tête et du cou ont montré un avantage, en terme de survie, par rapport à la radiothérapie seule mais au prix d'une majoration des toxicités (muqueuse, neurologique, digestive, médullaire, rénale). Les molécules utilisées étaient : cisplatine seul, 5 FU/cisplatine, 5FU/carboplatine, paclitaxel/carboplatine.

5- Les thérapies ciblées :

Le cetuximab, anticorps monoclonal anti epidermal growth factor receptor (EGFR), pourrait représenter une option intéressante, en particulier pour les sujets chez lesquels une chimiothérapie n'est pas envisageable, mais sa place dans le traitement demande encore à être précisée.

6- l'immunothérapie :

Le CEC est parmi les cancers les plus immunogènes. Ceci lui confère, du point de vue biologique, un profil favorable pour un traitement par immunothérapie. Le cemiplimab et le pembrolizumab, deux anticorps anti-PD1 (anti programmed cell death1) recommandés

par le NCCN 2022, ont démontré des résultats cliniques très prometteurs dans les CEC avancés qui ne sont pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative. Le cemiplimab a été approuvé par la FDA et l'EMA dans le traitement des CEC aux stades avancés, non éligibles à une chirurgie ou radiothérapie curative, et ce selon les résultats d'une étude phase II ayant démontré des résultats intéressants en matière de taux de réponse objective qui sont de l'ordre de 47 et 60% dans les CEC localement avancés et métastatiques respectivement. Le contrôle de la maladie était durable chez les réponders au traitement. De même, le profil de tolérance était très favorable (toxicités grade 3 chez moins de 5% des patients) (18).

Le pembrolizumab, est un traitement efficace et bien toléré, et constitue une alternative raisonnable au cemiplimab dans le traitement des CEC localement avancés ou métastatiques. Il a été évalué dans une étude phase II dans cette indication, et il a démontré des taux de réponse objective de 50 et 35 % respectivement dans les CEC localement avancés ou métastatiques, des taux de survie globale à un an de 74 et 61%, des taux de survie sans progression à un an de 54 et 36% respectivement. Chez les réponders, le bénéfice obtenu avait une durée de 12 mois ou plus. Ceci lui a valu l'obtention de la FDA dans les CEC non éligibles à un traitement locorégional curatif (19).

5- Autres

Les autres techniques sont réservées aux formes superficielles.

Le curetage-électrocoagulation, la cryochirurgie ne sont plus recommandés dans cette indication même pour les carcinomes épidermoïdes de petite taille (moins de 1 cm).

Les traitements topiques par imiquimod (Aldara®), 5- fluoro-uracile (Efudix®), sont réservés aux kératoses actiniques multiples afin d'éviter la survenue d'un carcinome et pour les maladies de Bowen dont l'exérèse chirurgicale est difficile (pour Efudix® seulement).

La photothérapie dynamique qui utilise un agent photodynamique et une irradiation par

une lampe à longueur d'onde adaptée est aussi utile pour le traitement de kératoses actiniques multiples et de maladie de Bowen.

IV- Indications thérapeutiques :

Selon les recommandations des NCCN 2022 :

1- Tumeurs localisées non prétraitées ou récidivantes:

a- CEC à faible risque :

Curetage et électrodessiccation, en excluant les zones pileuses terminales, telles que : le cuir chevelu, les régions pubiennes, axillaires, et la région de la barbe, sauf si la tumeur paraît étendue au-delà du derme (résection chirurgicale). Si la tumeur paraît étendue au-delà du derme, une exérèse chirurgicale standard doit être réalisée.

Ou

Exérèse chirurgicale standard avec marges cliniques de sécurité de 4 à 6 mm, et évaluation post-opératoire des marges (Si une reconstruction est prévue, elle ne doit être envisagée qu'après obtention de marges saines) :

- Si marges positives : chirurgie de Mohs (ou autre technique similaire) ou ré-excision si cliniquement faisable. La radiothérapie est une option en cas d'impossibilité de reprise chirurgicale.

Ou

Chirurgie de Mohs d'emblée (ou techniques similaires).

Ou

Radiothérapie si la chirurgie est non faisable.

b- CEC à haut risque ou à très haut risque:

Chirurgie de Mohs (ou techniques similaires) : option préférée si CEC à très haut risque :

- Si marges positives : discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire une ré-exérèse, ou une radiothérapie +/- traitement systémique, ou traitement systémique si la radiothérapie curative est non faisable.

- Si marges négatives : considérer la radiothérapie en adjuvant si extension péri nerveuse ou envahissement large des nerfs, ou autre facteur de mauvais pronostic associé.

Ou

Exérèse chirurgicale standard avec des marges chirurgicales larges qu'il convient d'évaluer histologiquement en post-opératoire :

- Si marges négatives : considérer la radiothérapie en adjuvant si extension péri nerveuse ou envahissement large des nerfs, ou autre facteur de mauvais pronostic associé.
- Si marges positives : chirurgie de Mohs ou ré-exérèse standard si cette dernière est non faisable. En cas de maladie résiduelle malgré la reprise chirurgicale (surtout si celle-ci n'est plus envisageable), une radiothérapie +/- traitement systémique, ou un traitement systémique seul (si radiothérapie non faisable) doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ou

Pour les cas inéligibles à un traitement chirurgical : la radiothérapie +/- traitement systémique, ou traitement systémique si la radiothérapie curative est non faisable.

2- Métastases ganglionnaires :

En cas d'adénopathies cliniquement palpables ou identifiées sur l'imagerie, une cytoponction ou une biopsie doit être réalisée. Si :

- Négative : réévaluation par examen clinique, scanner injecté des aires ganglionnaires en question, refaire une cytoponction ou une biopsie voire une biopsie chirurgicale ; si toujours négative faire une surveillance.
- Positive : faire un scanner injecté des aires ganglionnaires en question afin de déterminer la taille, le nombre et la localisation des adénopathies, et compléter par un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un PET-scan à la recherche de métastases à distance. Au terme de ce bilan, une évaluation chirurgicale sera faite afin de distinguer entre :

- » Maladie non résécable ou résection incomplète : discuter une radiothérapie adjuvante sur le relais

ganglionnaire, plus ou moins un traitement systémique, ou un traitement systémique seul.

- » Maladie résécable : si localisation au niveau du tronc et des extrémités, réaliser une exérèse de la tumeur primitive avec curage ganglionnaire régional, suivis d'une radiothérapie surtout si métastases ganglionnaires multiples ou extension extra capsulaire ; si localisation au niveau de la tête et cou : une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive suivie d'un curage ganglionnaire adapté au site des métastases ganglionnaires, plus ou moins suivis d'une radiothérapie adjuvante sur le relais ganglionnaire ou d'un traitement médical systémique seul ou en concomitant à la radiothérapie.

J- Surveillance des patients :

La surveillance des patients ayant développé un CEC a pour objectif le diagnostic le plus précoce possible, d'une part des récides curables éventuelles, d'autre part d'un nouveau CEC. Environ 70 à 80% des récides locales ou métastatiques surviennent durant les 2 premières années après prise en charge initiale. Ainsi un suivi étroit est indiqué, et se base étroitement sur l'examen clinique et l'éducation du patient à l'auto-surveillance. Selon le NCCN2022 :

- Maladie locale : examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans, puis annuellement à vie.
- Maladie régionale : examen clinique tous les 1 à 3 mois pendant 1 an, puis tous les 2 à 4 mois pendant un an, puis tous les 4 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 à 12 mois à vie.

La réalisation systématique d'examens d'imagerie en absence de signes d'appels n'est pas justifiée après exérèse d'un CEC de bon pronostic.

K- Prévention CEC :

Prévention primaire

L'exposition solaire pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans l'apparition d'un CEC, ce qui incite à promouvoir la photo-protection à ces âges de la vie.

Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister plus sur les dommages causés à la peau que sur le risque de cancer.

L'information et les conseils de prudence vis-à-vis du soleil doivent être renouvelés pendant toute la vie, en particulier chez des sujets à risque (phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative):

- Prudence vis-à-vis du soleil en milieu de journée (60 % la dose d'ultraviolets (UV) est reçue entre 12 et 16 heures) ;
- Privilégier la protection vestimentaire et comportementale ;
- Utiliser les produits de protection solaire comme dernière ligne de protection (indice UVB supérieur à 15, étendu le plus possible dans le spectre des UVA) et surtout pas comme un prétexte à augmenter la durée d'exposition;
- Limiter l'utilisation des lampes à bronzer.

Prévention secondaire

Le dépistage systématique dans la population générale n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbidité ou de la mortalité. En revanche, les patients qui ont eu un CEC forment un groupe à haut risque d'avoir un autre CEC et 52 % d'entre eux auront un autre cancer cutané dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

Il a été montré en Australie que la promotion d'une protection solaire stricte, chez ces sujets, réduit l'apparition des KA et le risque de nouveaux CEC.

La surveillance de ces sujets à risque est recommandée pendant au moins 5 ans.

IV- CARCINOME BASOCELLULAIRE

A- Introduction

Le carcinome basocellulaire (CBC) est une tumeur épithéliale développée au dépend du tissu épidermique, survenant le plus souvent de novo, localisée uniquement à la peau jamais sur les muqueuses et de malignité locale.

Son principal facteur de risque est l'exposition solaire, en particulier lorsqu'elle est forte et intermittente, responsable de photo-traumatismes.

La topographie du CBC est essentiellement cervico-faciale puisque 2 /3 siègent dans cette zone.

Les formes cliniques les plus fréquentes sont le CBC nodulaire, le CBC superficiel et le CBC sclérodermoforme.

L'examen histologique des CBC reste indispensable dans l'immense majorité des cas.

La chirurgie reste le traitement de référence, les autres traitements doivent se discuter en seconde intention. Une surveillance clinique doit être proposée au malade après le traitement en raison du risque de récurrence des CBC. Une consultation au minimum une fois par an pendant au moins 5 ans au mieux à vie est préconisée.

B- Facteurs de risque de CBC

1 - Intrinsèques

La pâleur de la peau, les yeux clairs, les cheveux clairs ou roux, l'existence d'éphélides et la présence de 4 naevus au plus d'une taille supérieure de 5 mm et disposés sur le dos, l'exposition au photo-traumatisme plutôt que bronzage sont des facteurs de risque individuels.

Anomalies génétiques

Les CBC peuvent être familiaux et liés à des anomalies génétiques germinales entraînant des tableaux plus ou moins complexes tels que Xeroderma pigmentosum par déficit des réparations d'ADN UV- induite ou naevomatose basocellulaire par mutation germinale du gène patched.

L'immunodépression

Elle a été étudiée essentiellement au cours des greffes rénales. L'incidence globale des CBC est 10 fois supérieure dans la population greffée par rapport à la population générale. L'incidence augmentait avec la durée de survie post greffe.

2- Environnementaux Photo-traumatisme

Il existe une association entre la survenue de coups de soleil douloureux, bulleux et fréquents, en

particulier dans l'enfance et le risque de développer un CBC, le risque relatif est de 2,5 à 6 en fonction du nombre du photo-traumatisme et de l'âge de leurs survenues.

Exposition solaire

C'est l'exposition solaire forte et intermittente (essentiellement de loisir) qui constitue un facteur de risque à long terme. Néanmoins certaines localisations fréquentes des CBC telles que le canthus interne ne correspond pas aux zones les plus exposées.

3- Autres facteurs de risque

La PUVAthérapie, les radiations ionisantes, les goudrons et l'arsenic sont les principaux autres facteurs de risque. Le rôle du tabac est controversé.

C- Aspects cliniques et histologique des CBC

1- Localisations

La localisation typique des CBC se situe sur les zones exposées au soleil : la tête et le cou (80%) en particulier le nez, le tronc (15%) puis les membres supérieurs et inférieurs.

D'autres localisations moins habituelles ont été rapportées : les aisselles, thorax, région génitale et péri-anale, paume et plante. Mais jamais sur les muqueuses.

L'ulcus rodens est probablement le plus caractéristique des CBC qui débute par une papule rosée de consistance ferme et qui s'étale en une petite plaque dans le centre se déprime puis s'ulcère. L'examen clinique montre des bords avec de petites papules fermes juxtaposées, translucides, grises, lisses plus au moins individualisées de 1 à 2 mm en absence d'adénopathies satellites.



Aspect clinique typique



CBC à type ulcus rodens



CBC nodulaire



CBC superficiel

2- Aspect histologique typique des CBC

Les CBC forment des masses dermiques de tailles et formes variées, à limites nettes entourées et limitées par une couche de cellules tumorales périphériques disposées en palissade. Ces masses tumorales semblent être connectées à l'épiderme qui peut être ulcéré ou aux annexes épidermiques.

Les CBC sont caractérisés par une cytologie et architecture typique : les cellules ont un aspect uniforme avec un noyau de taille assez grande et très basophile et un cytoplasme réduit et basophile. Habituellement il n'y a pas d'atypie cellulaire. Le derme entourant la tumeur comporte souvent une prolifération fibrocytaire et une dégénérescence mucineuse du tissu conjonctif.

3- Différentes formes cliniques du CBC :

Selon les recommandations de l'ANAES publiées en 2004, les CBC ont été classés en 3 sous types cliniques et 4 histologiques.

► Sous types cliniques :

- CBC nodulaire qui se présente comme une papule ou nodule lisse translucide, grisâtre et télangiectasique. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite d'une succession de perles.
- CBC superficiel qui est une plaque rouge plane bien limitée à extension très lentement centrifuge parfois recouverte de petites squames

ou croutes. Il peut être multiple d'emblée et prédomine en zone de peau couverte.

- CBC sclérodermiforme : c'est une plaque dure brillante mal limitée et déprimée difficile à voir en absence d'ulcération ressemblant à une cicatrice blanche, son évolution est centrifuge et ses limites sont difficiles à préciser.
- Formes cliniques rares : la forme exophytique et géante, le pore géant, la forme lipomateuse, la forme hyperkératosique, le CBC à différenciation sébacée.

► Sous types histologiques :

- CBC infiltrant : limité au CBC trabéculaire ou micronodulaire.
- CBC sclérodermiforme : dont les foyers tumoraux sont des cordons effilés et le stroma tumoral est très scléreux.
- CBC métatypique : définit comme un CBC comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse.
- CBC mixte : définit par l'association d'un CBC et carcinome épidermoïde.

D- Evolution et facteurs pronostiques des CBC :

1- Evolution :

Les CBC donnent des métastases exceptionnellement, le pourcentage de métastases est estimé à 0,002 % des tumeurs. La plupart des cas décrit sont survenus au cours des CBC récidivants. Les métastases ganglionnaires sont les plus fréquentes, quoiqu'en absence de traitement l'extension locale est de mise pouvant envahir et détruire les structures sous-jacentes. Ce type de situation clinique s'observe essentiellement dans les formes longtemps négligées par le malade.

2- Les facteurs pronostiques :

Le risque objectif de l'évaluation du pronostic est le risque de récurrence et doit être complété par l'évaluation du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique. Selon les recommandations du NCCN 2022, le risque de récurrence est déterminé par les éléments cliniques et histologiques suivants :

- » La localisation.
- » La taille.
- » Les facteurs histologiques :

Les formes histologiquement agressives telles que les sous types sclérodermiformes, basosquameux, infiltrants, micronodulaires et les CBC avec différenciation carcinosarcomateuse ont un mauvais pronostic. En cas d'association, le pronostic dépend de la composante la plus agressive.

Les formes à faible risque incluent les sous-types nodulaires, superficiels et les autres entités non agressives : kératotiques, infundibulocystiques et les fibroepithelioma of pinkus.

3- Les groupes pronostiques : 2 groupes pronostiques ont été ainsi définis :

- CBC à faible risque : tumeur de novo sur zone non irradiée, < 2 cm, au niveau du tronc ou des extrémités (en dehors des zones définies comme à haut risque), bords bien limités, terrain immunocompétent, sous-type nodulaire ou superficiel, absence d'envahissement péri nerveux.
- CBC à haut risque : un seul facteur de mauvais pronostic place le patient dans cette catégorie, notamment : les CBC mal limités, les formes histologiquement agressives, les formes récidivantes, zone préalablement irradiée, terrain immunodéprimé, tumeur ≥ 2 cm au niveau du tronc et des extrémités, ou quelle que soit la taille au niveau de la tête et du cou, les mains, les pieds, la région pré tibiale, la région ano-génitale, les joues, le front, le cuir chevelu et l' envahissement péri nerveux.

A- Traitement :

En présence d'un carcinome basocellulaire, on peut avoir recours à plusieurs options thérapeutiques. Les plans de traitement sont conçus selon un certain nombre de critères cliniques et histologiques, ainsi les décisions relatives au traitement du CBC se basent sur les éléments suivants :

L'âge, le score OMS du patient, nombre de lésions, taille de la tumeur, ses bordures, la

localisation, le caractère primitif ou récidivant, le risque de récurrence, les sous types histologiques et le résultat esthétique souhaité.

1 - La chirurgie :

La chirurgie est le traitement de référence du CBC. Les types de chirurgie proposés sont :

a- Excision chirurgicale

- Indiquée pour la plupart des tumeurs bien définies, non morphéiformes, de moins de 2 cm de diamètre.
- Proposée pour traiter une tumeur au tronc, au bras ou à la jambe.
- Non indiquée pour les CBC de type morphéiforme ou micronodulaire puisque leur modèle de croissance est agressif.
- Les marges d'exérèse de 4 à 5 mm semblent appropriées.

b- Chirurgie de Mohs

Elle est proposée pour les tumeurs :

- Qui se développent sur des sièges connus pour avoir un taux d'inefficacité thérapeutique élevé (région périorbitaire, sillon nasogénien, angle du nez et de la joue, sillon postérieur de la joue, pavillon de l'oreille, conduit auditif externe, front, cuir chevelu ou tumeur prenant naissance dans une cicatrice) ;
- Dont les bords sont peu définis ;
- Dont le diamètre est supérieur à 2 cm ;
- De type morphéiforme ou sclérosant ;
- Qui se trouvent dans une région où l'on souhaite conserver le maximum de tissu (paupière, nez, doigt ou organes génitaux).

Cette technique a un faible taux de récurrence rapporté par la littérature surtout pour les CBC de mauvais pronostic.

c- Curetage et électrocoagulation ou électrocoagulation :

Cette technique consiste à une association entre curetage de CBC et électrocoagulation réalisée sur plusieurs passages successifs. Indiquée pour les CBC



à faible risque (petites tumeurs, généralement de moins de 1 cm de diamètre, dont les bords sont bien définis) sauf si les thérapeutiques conventionnelles sont réalisables. L'efficacité de cette technique reste acceptable.

2- Cryochirurgie :

Il s'agit d'appliquer une sonde froide au niveau de la tumeur. Elle fonctionne à l'azote liquide, dont la température négative brûle et détruit les cellules cancéreuses. Elle est faite sous anesthésie locale, en une ou plusieurs séances. Sa principale limite est d'être réalisée à l'aveugle ; toutefois, manipulée par des professionnels expérimentés, elle apporte des résultats comparables à la chirurgie. Cette technique ne permet pas la récupération de la lésion pour une analyse anatomopathologique ultérieure d'où l'intérêt de réaliser des biopsies au préalable. Elle est proposée souvent aux patients âgés ou dans les cas de CBC de bon pronostic, superficiel localisé sur une zone à faible risque de récurrence ou CBC nodulaire bien limité moins de 1 cm quel que soit la localisation.

3- Radiothérapie

La radiothérapie est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CBC. L'utilisation de la radiothérapie impose une confirmation histologique préalable du diagnostic. La radiothérapie peut faire appel aux rayons X de basse énergie, à la curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie en fonction de la présentation clinique.

La radiothérapie n'est pas recommandée comme traitement de première intention si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée. Elle est contre indiquée :

- Chez les sujets de moins de 60 ans ;
- Comme traitement des CBC sclérodermiformes ;
- Sur certaines zones : oreilles, mains, pieds, jambes, organes génitaux ;
- En cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés du type naevomatose basocellulaire et xeroderma pigmentosum.

Il est proposé de réserver l'usage de la radiothérapie aux cas dans lesquels la chirurgie n'est pas possible (contre-indication chirurgicale, difficultés chirurgicales, refus du malade), en cas de marges positives, et si envahissement nerveux.

En fonction du pronostic de la tumeur, il est proposé de respecter des marges de sécurité minimales de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral.

4- Photothérapie dynamique

C'est une technique qui consiste à traiter la lésion par des rayons énergétiques après avoir appliqué localement un produit photo sensibilisant qui augmente l'action des rayons sur les cellules cancéreuses. Cette technique est réservée aux carcinomes du tronc, des membres et du cou.

5- Le laser au dioxyde de carbone (CO₂) :

C'est un type de laser très précis qui permet d'abréger progressivement la lésion. Plus récemment, deux traitements ont été développés pour la prise en charge du CBC.

6 - L'imiquimod (Aldara® crème)

C'est un produit à appliquer localement. Son autorisation de mise sur le marché (AMM en France) porte sur le traitement des CBC superficiels uniquement. Ce produit stimule, au niveau de la lésion, le système immunitaire pour faciliter la mort des cellules tumorales.

7- Chimiothérapie

La sensibilité à la chimiothérapie a été découverte de façon anecdotique, les CBC tête et cou ont été traités par analogie au CE après un diagnostic erroné. Par la suite les conclusions ont été tirées des case reports du fait de la rareté de ce néoplasme.

Plus tard, plusieurs combinaisons ont été proposées mais restent décevantes, elles incluaient : méthotrexate, vincristine, bléomycine, 5FU, cyclophosphamide, dactinomycine...

En 1978, les premiers résultats positifs concernaient les protocoles contenant le cisplatine [8]. Vient après le cas de Wood et Stewart où ils ont dé-

montré une réponse partielle durable avec cisplatine et cyclophosphamide [9]. La série de 8 cas de l'équipe de Guthrie a confirmé l'efficacité de l'association cisplatine doxorubicine avec 5 réponses partielles et une rémission complète [10 ; 11].

Dans les années 2000, les auteurs ont partagé la réponse au cisplatine paclitaxel [12] mais ont aussi suggéré, vu la toxicité de cette molécule, que l'utilisation du carboplatine pourrait être mieux tolérée. Deux case reports ont démontré une réponse durable au carboplatine paclitaxel avec une bonne tolérance [13 ; 14]. Ce protocole est devenu le nouveau standard avant les travaux de thérapie ciblée.

8 - Thérapie ciblée

L'implication des dérèglements de la voie Patch Sonic Hedgehog dans l'apparition des CBC a mené les chercheurs à développer des inhibiteurs de cette voie de signalisation dans le traitement des CBC [15].

Deux inhibiteurs de la voie hedgehog ont été récemment approuvés par la FDA pour le traitement systémique des CBC localement avancés ou métastatiques et d'autres sont en développement.

Vismodegib (Erivedge*) approuvé en 2012, est une petite molécule, première de sa classe et ciblant la voie patched sonic hedgehog. Le taux de réponse objective obtenue avec Vismodegib était de 70% et de 37 % chez les patients avec un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique respectivement [16]. La dose quotidienne recommandée est de 200 mg. Ses principales toxicités sont: l'alopecie, la perte du poids, le spasme musculaire, le syndrome de Stevens Johns, la dysgueusie, les diarrhées et les vomissements.

L'autre molécule inhibitrice de la voie hedgehog est Sonidegib (Odomzo*). Il est une alternative raisonnable au vismodegib dans les CBC localement avancés. Selon une méta-analyse des différentes études ayant évaluées le vismodegib et le sonidegib chez les patients ayant un CBC localement avancé, des taux de réponse objective similaires ont été obtenus avec les 2 molécules (62 vs 55% respectivement) [17]. Il est administré à une dose quotidienne de 200 mg. Les effets secondaires qui lui ont été décrits sont : l'alopecie, la fatigue, l'hyperglycémie, les diarrhées,

les nausées/vomissements, l'anémie, le spasme musculaire, et l'insuffisance rénale.

9- L'immunothérapie :

Le cemiplimab, anti-PD1 est indiqué dans les CBC localement avancés ou métastatiques qui ne sont pas éligibles à un traitement locorégional curatif (chirurgie ou radiothérapie) et ceux qui ne tolèrent pas ou en progression sous les anti-Hedgehog. Son efficacité était évaluée dans un essai non randomisé, chez les patients ayant un CBC localement avancé ou métastatique, après intolérance ou échec des anti-hedgehog. Les taux de réponse objective étaient de l'ordre de 31 et 6% respectivement, avec un profil de tolérance favorable. Suite à ces résultats, il a obtenu la FDA dans ces indications.

10- Autres alternatives :

L'itraconazole, traitement anti-fongique, a été identifié comme un potentiel inhibiteur de la voie hedgehog. Quoiqu'il a une faible efficacité dans les CBC réfractaires aux traitements de 1ère intention, il constitue une option thérapeutique bien tolérée, qui peut être administré par voie orale, et surtout dans les pays à ressources limitées où les anti-hedgehog et l'immunothérapie ne sont pas disponibles.

F- Indications thérapeutiques :

Selon les recommandations des NCCN Guidelines 2022 :

1- Tumeurs localisées non pré-traitées:

a- CBC à faible risque : 3 options se discutent :

Curetage et électrocoagulation, en excluant les zones pileuses terminales, telles que : le cuir chevelu, les régions pubiennes, axillaires, et la région de la barbe, sauf si la tumeur paraît étendue au-delà du derme (résection chirurgicale).

Ou

Exérèse chirurgicale standard avec marges cliniques de sécurité de 4 mm, et évaluation post-opératoire des marges (Si une reconstruction est prévue, elle ne doit être envisagée qu'après obtention de marges saines) :

- Si marges positives : chirurgie de Mohs (ou autre technique similaire) ou ré-excision si



cliniquement faisable. La radiothérapie est une option en cas d'impossibilité de reprise chirurgicale.

Ou

Radiothérapie si la chirurgie est non faisable.

b- CBC à haut risque :

Chirurgie de Mohs (ou technique similaire) :

- Si marges positives : discussion pluridisciplinaire des 3 options suivantes : ré-excision si faisable, radiothérapie ou traitement systémique si radiothérapie ou chirurgie curatives non faisables.
- Si marges négatives : considérer la radiothérapie en adjuvant si extension péri nerveuse ou envahissement large des nerfs.

Ou

Exérèse chirurgicale standard avec larges marges chirurgicales qu'il convient d'évaluer histologiquement en post-opératoire :

- Si marges positives : chirurgie de Mohs (ou techniques similaires) si faisable, ou exérèse standard si une chirurgie type Mohs est non faisable. La chirurgie, quel qu'en soit le type, doit être suivie en cas de maladie résiduelle (non éligible à une ré-exérèse chirurgicale) de : radiothérapie ou traitement systémique.

Ou

Si chirurgie non faisable : radiothérapie ou traitement systémique.

2- Récidives ou maladie avancée :

a- Récidive locale :

mêmes options thérapeutiques qu'en cas de CBC localisé à haut risque.

b- Métastases ganglionnaires de novo ou récidivantes :

chirurgie, ou si non faisable, radiothérapie ou traitement systémique par vismodegib, ou sonidegib (catégorie 2B) ; cemiplimab ; ou participation à un essai clinique.

c- Métastases à distance :

traitement systémique : vismodegib, cemiplimab ou radiothérapie ou soins palliatifs.

G- Surveillance des patients:

Une surveillance clinique est recommandée du fait du risque de récurrence des CBC et de l'augmentation du risque de nouveau CBC (33 à 70% à 3 ans), de carcinome épidermoïde (1 à 20 % à 3 ans) et de mélanome (incidence multipliée par 2). Une consultation au minimum une fois par an pendant au moins 5 ans et au mieux à vie est préconisée. Elle pourra être renforcée en cas de facteurs de risque de récurrence. L'examen doit porter sur tout le tégument afin de diagnostiquer et traiter au plus tôt des lésions de petite taille. L'imagerie peut être demandée si l'examen clinique est insuffisant.

Références

- 1- Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Vol 132, N° SUP10 - octobre 2005 pp. 127-131
- 2- B.Dreno, Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes, EMC, Volume 136, numéro S6 (octobre 2009), pages 247-251
- 3- Pr Jean-Jacques BONERANDI, Carcinome épidermoïde cutané : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique Mai 2009
- 4- J. Bonerandi, S. Monestier. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. EMC (Elsevier Masson SAS), Dermatologie, 98-625-A-10, 2011
- 5- Dubina M., Goldenberg G. Viral-associated non melanoma skin cancers: a review Am. J. Dermatopathol. 2009; 31 : 561-573.
- 6- Adeline Perrinaud, carcinome épidermoïde La Presse Médicale, Volume 37, Issue 10, October 2008, Pages 1485-1489.
- 7- Siham Iourari and Carle Paul, Traitements non chirurgicaux des carcinomes cutanés et de leurs

- précurseurs, La Presse Médicale, Volume 40, Issues 7-8, July-August 2011, Pages 690-696.
- 8- Salem P, Hall SW, Benjamin RS, Murphy WK, Wharton JT, Bodey GP. Clinical phase I-II study of cis-dichloro-diammineplatinum(II) given by continuous iv infusion. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1553-5.
 - 9- Woods RL, Stewart JF. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case responding to chemotherapy. *Postgrad Med J* 1980;56:272-
 - 3.27. Salem P, Hall SW, Benjamin RS, Murphy WK, Wharton JT, Bodey GP. Clinical phase I-II study of cis-dichloro-diammineplatinum(II) given by continuous iv infusion. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1553-5.
 - 10- Guthrie Jr TH, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer* 1985;55:1629-32.
 - 11- Guthrie Jr TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:342-6.
 - 12- Jefford M, Kiffer JD, Somers G, Daniel FJ, Davis ID. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and paclitaxel. *ANZ J Surg* 2004;74:704-528. Wieman TJ, Shively EH, Woodcock TM. Responsiveness of metastatic basal-cell carcinoma to chemotherapy. A case report. *Cancer* 1983;52:1583-5.
 - 13- Carneiro, Benedito A., et al. «Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia.» *Cancer investigation* 24.4 (2006): 396-400.
 - 14- Ganti, Apar Kishor, and Anne Kessinger. «Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: an uncommon manifestation of a common cancer.» *Cancer treatment reviews* 37.6 (2011): 440-443.
 - 15- Bichakjian CK et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. PMID: 27160235 [PubMed]
 - 16- Aleksandar Sekulic et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2171-2179 June 7, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1113713.
 - 17- Xie P et al. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1089. Epub 2018 Jul 10.
 - 18- Migden MR et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341. Epub 2018 Jun 4.
 - 19- Hughes BGM et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1276. Epub 2021 Jul 20.

Mélanomes malins

K. Lakloumi, R. Belbaraka

Service d'Oncologie Médicale CHU Mohammed VI – Marrakech

I. Introduction :

Le mélanome représente 1 à 3 % de l'ensemble des cancers. Il se développe à partir des cellules de la crête neurale. A l'état normal, les mélanocytes sont situés dans la couche basale de l'épiderme ou sont groupés pour former des naevi pigmentaires intra-épidermiques et/ou dermiques. Le mélanome se développe soit à partir d'un naevus pigmentaire préexistant (20 à 50 % des cas), soit survient de novo.

Il s'agit de la tumeur cutanée la plus fréquente, mais également la plus sévère, c'est la première cause de décès par tumeur cutanée.

Son incidence est en constante augmentation.

Malgré la multiplicité des formes anatomo-clinique, un diagnostic précoce est possible et souhaitable et doit être suspecté devant toute lésion pigmentée. C'est en effet, à ce stade de début que la guérison peut être obtenue grâce au traitement chirurgical. Tout l'effort est donc actuellement centré sur la prévention.

La prise en charge thérapeutique précoce du mélanome reste actuellement le meilleur garant de guérison d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Au stade de métastases viscérales, l'avènement de l'immunothérapie a bouleversé le pronostic avec des survies prolongées.

entre 3 et 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants. Elle est la plus forte en Australie, où elle atteint 40 / 100000 ; très faible chez la race Noire ou Jaune. Rare au Maroc.

L'incidence est en augmentation, elle double tous les dix ans environ dans les pays à population blanche.

La mortalité augmente également, mais dans des proportions moindres (1.2 à 1.5 pour 100000 en France, 5/100 000 en Australie) ; ce qui peut être attribué à un diagnostic plus précoce.

Il y a globalement 287 000 nouveaux cas/an et 60 000 décès/an

Le mélanome est une tumeur qui affecte tous les âges. Il est exceptionnel chez l'enfant. La médiane d'âge est entre 40-50 ans, sans prédilection de sexe.

L'incidence du mélanome atteint son maximum à 65 ans, bien que tout âge puisse être touché

2. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque connus sont constitutionnels et externes : ils interagissent.

- Rôle de l'environnement : exposition solaire

De nombreuses études épidémiologiques attribuent un rôle majeur aux expositions intermittentes et intenses et aux brûlures solaires reçues dans l'enfance. Ces modalités d'exposition à risque concernent principalement le mélanome superficiel extensif.

Les mélanomes des paumes, des plantes et des muqueuses ne sont pas directement liés aux expositions solaires.

L'irradiation ultraviolette (UV) a été identifiée comme un carcinogène majeur impliqué dans la genèse du mélanome.

II. Epidémiologie – Facteurs de risque :

1. Incidence et mortalité

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. L'incidence du mélanome cutané se situe dans la plupart des pays à population blanche

La meilleure prévention est la protection physique avec des vêtements adaptés. Dans un essai randomisé, il a été démontré que la prévention de l'exposition aux UV, y compris l'utilisation régulière de crème solaire, diminuait l'incidence des mélanomes cutanés primaires dans une population australienne.

- **Prédisposition familiale : facteurs génétiques**

« Mélanome familial » : Environ 5-10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial, défini par 2 personnes au moins, apparentées au premier degré, atteintes de mélanome. Les études de génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes de prédisposition au mélanome : les gènes CDKN2A / ARF qui sont situés au locus 9p21 et le gène CDK4. Le gène CDKN2A, aussi appelé p16 est muté (il s'agit le plus souvent de délétions) dans 10 à 20% des familles à cas multiples de mélanome. Les mutations de CDK4 sont beaucoup moins fréquentes. CDK4 et CDKN2A codent pour des protéines (cyclin-dependent-kinases) intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire.

Xeroderma pigmentosum : Cette affection rare à transmission autosomique récessive est caractérisée par un déficit de réparation de l'ADN après irradiation aux UV. La mutation en cause peut affecter l'une des nombreuses enzymes de la réparation (mécanisme d'excision resynthèse de l'ADN). Les malades ont une photosensibilité accrue dès le jeune âge avec une peau sèche et recouverte de taches pigmentées et de kératoses actiniques. Ils développent précocement non seulement de nombreux carcinomes cutanés mais aussi des mélanomes.

D'autres facteurs de risque sont également impliqués :

- Les antécédents personnels de mélanome (risque de second mélanome=5 à 8 %) ;
- La couleur claire de la peau et des cheveux (roux avec des éphélides, blond vénitien)
- Un nombre élevé de nævus ;
- Le « syndrome du nævus atypique » ;
- Les antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil.

3. Lésions précancéreuses :

La majorité des mélanomes naissent de novo, en peau apparemment saine sans précurseur.

Le risque de transformation maligne des petits nævus « communs » est très faible.

Les nævus congénitaux de grande taille (plus de 20cm) ont un risque de transformation plus élevé. Ils sont exceptionnels.

III. Diagnostic positif :

Le diagnostic du mélanome est clinique affirmé par l'examen anatomopathologique.

1. Diagnostic clinique

Il repose sur l'analyse morphologique d'une lésion cutanée habituellement pigmentée et sur l'histoire de cette lésion rapportée par le malade, selon les règles de l'ABCDaire.

Un mélanome se présente habituellement sous forme d'une lésion :

- Asymétrique,
- à Bords irréguliers.
- La Couleur est inhomogène (brun, noir, zones décolorées blanches ou inflammatoires rouges ou cicatricielles bleutées).
- Diamètre de la lésion supérieur à 6 mm
- une lésion d'Evolution récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief).

Toute lésion suspecte de mélanome doit être excisée en vue d'un examen histopathologique. La biopsie-exérèse doit être complète, emportant la tumeur dans son entier et ses berges, et bien orientée.

2. Diagnostic histologique :

L'examen histologique permet :

d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur: l'utilisation de marqueurs phénotypiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) peuvent être utiles dans les mélanomes peu différenciés.



- d'affirmer la malignité de la tumeur,
- d'évaluer le niveau d'invasion de la tumeur en profondeur dans le derme (niveau de Clark)
- de mesurer son épaisseur : indice de Breslow, qui est le principal facteur pronostique.

3. Classification anatomoclinique

La classification anatomoclinique résume les différents profils évolutifs du mélanome en grandes catégories :

- Mélanomes avec phase d'extension horizontale:
- mélanome superficiel extensif (SSM) (60 à 70 % des cas), intraépidermique horizontale, puis verticale dermique,
- mélanome de Dubreuilh (10 % des cas) siégeant sur les zones photoexposées et principalement le visage chez les sujets de plus de 60 ans qui ont une évolution horizontale pendant des mois et années,
- mélanome acral lentigineux (ALM) (2 % des cas) siégeant sur la peau des paumes, des plantes, des bords latéraux des doigts et orteils et sous les ongles,
- mélanomes des muqueuses buccales et génitales ;
- Mélanome sans phase d'extension horizontale : mélanome nodulaire d'emblée (NM) (10 à 20 % des cas) d'évolution très rapidement verticale invasif.

À indice de Breslow identique (épaisseur tumorale), toutes ces formes anatomocliniques ont le même pronostic.

4. Rôle de la biologie moléculaire

La recherche de mutations est obligatoire chez les patients atteints d'un cancer de stade III ou IV, résécable ou non résécable, et est fortement recommandée dans le cas d'une maladie réséquée à haut risque de stade IIC, mais pas de stade I ou IIA-IIB.

- Le test BRAF est obligatoire ,Si la tumeur est de type sauvage (WT) BRAF au niveau du gène V600 (mutation BRAF de classe I),

il est recommandé de séquencer les autres mutations mineures connues de BRAF (mutation BRAF de classe II et de classe III) pour confirmer le statut WT et de rechercher les mutations NRAS et c-kit.

Bien qu'il n'existe actuellement aucune bonne option de thérapie ciblée pour ces facteurs, il est important de les identifier pour les opportunités futures et de sélectionner les patients pour les essais cliniques.

Les principaux sous-types de mélanome sont associés à des profils mutationnels différents :

les gènes fréquemment mutés sont les suivants:

- BRAF, CDKN2A, NRAS et TP53 dans le mélanome cutané,
- BRAF, NRAS, NF1 et KIT dans le mélanome acral (mais avec des fréquences plus faibles que dans le mélanome cutané),
- SF3B1 dans le mélanome muqueux.

En plus du statut mutationnel, l'expression du ligand PD-L1, peut être utile pour évaluer et enregistrer tous les stades III et IV résécables ou non résécables, bien que son utilisation clinique soit très limitée pour le moment. La charge mutationnelle tumorale (TMB) calculée et exprimée en nombre de mutations par Mb peut être évaluée et enregistrée , bien que son utilisation clinique ne soit pas justifiée pour le moment .

5. Bilan d'extension :

Le bilan initial comprend :

- Un examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques)

Le nombre des examens complémentaires à demander lors du bilan initial a été actualisé lors de la dernière conférence de consensus sur le mélanome (2019).

- Dans les mélanomes à bas risque (pT1a) :

Examen clinique complet, (inspection cutanée et ganglionnaire, à la recherche d'une extension locorégionale, de métastases en transit, d'un 2ème mélanome, d'un naevus congénital, de naevus atypiques)

Aucun examen complémentaire n'est recommandé.

- Dans les autres stades T (pT1b-pT4b)

L'échographie de la zone de drainage pour les métastases ganglionnaires locorégionales, et/ou la tomodensitométrie ou la tomodensitométrie par émission de positrons ainsi que l'imagerie par résonance magnétique cérébrale, représente des options pour l'évaluation de l'extension tumorale avant traitement chirurgical et ganglion sentinelle

- Dans les stades a très haut risque (pT3b et plus)

L'IRM cérébrale et le PET-CT/CT scan sont recommandées

Formes cliniques particulières :

- Mélanome des muqueuses : rare plus fréquent chez la race noire ou jaune, localisé sur les muqueuses buccales, nasales, œsophagiennes, trachéales et vaginales. Le diagnostic est difficile. Le pronostic est plus sombre.
- Mélanome achromique : 5 % des MN sont achromiques et ressemblent à un botriomycome ou à un mal perforant quand ils siègent à la plante. Le diagnostic souvent tardif assombrit le pronostic.
- Mélanome de l'enfant : rare, confusion histologique possible avec le naevus de SPITZ. Survient sur un naevus pigmentaire congénital géant ou sur xeroderma pigmentosum.
- Mélanome malin révélée par des métastases: La lésion initiale peut passer inaperçue, soit qu'elle a été enlevée sans examen anatomopathologique, soit qu'elle était inaccessible à l'examen, soit qu'elle a régressé spontanément, et ce sont les métastases cutanées (nodules durs) ou ganglionnaires ou viscérales (foie, poumons, cerveau) qui la révèlent.

IV. Diagnostic différentiel :

Cliniquement il se pose avec :

- Les tumeurs bénignes du système pigmentaire (naevus). Différents types de naevus peuvent prêter à confusion : le naevus bleu (avec le mélanome nodulaire), le naevus de Spitz (en particulier chez le sujet jeune), le naevus dysplasique ou encore le naevus de Sutton (naevus entouré d'une plage dépigmentée halo-naevus)
- D'autres tumeurs bénignes : la kératose séborrhéique, et le carcinome basocellulaire pigmenté sont les sources de confusion fréquentes. L'angiome thrombosé et l'histiocytofibrome pigmenté sont parfois trompeurs. Dans tous les cas, l'examen anatomo-pathologique établit le diagnostic.

V. Evolution, facteurs pronostic :

Spontanée, l'évolution peut être marquée par la survenue :

- De métastases en transit (situées entre la tumeur primitive et le 1^o relais ganglionnaire régional)
- De métastases ganglionnaires régionales
- De métastases à distance: tous les organes peuvent être atteints.

La dissémination a lieu par voie lymphatique ou sanguine.

Le pronostic est fonction des données cliniques et anatomo-pathologiques.

- Au stade de tumeur primitive isolée : les principaux critères de pronostiques sont l'épaisseur tumorale mesurée au micromètre oculaire selon la méthode décrite par Breslow, la présence d'une ulcération et le statut du ganglion sentinelle (si disponible). Le niveau d'invasion de Clark et l'index mitotique sont aussi des facteurs pronostiques, masi moins puissants.
- Au stade de métastases ganglionnaires régionales, le principal facteur de pronostic est le nombre des ganglions métastatiques. La survie à 5 ans est estimée à 50% si un seul

ganglion est envahi, et est de l'ordre de 15% si 4 ganglions ou plus sont métastatiques.

- Au stade de métastases à distance, le pronostic est fonction du nombre des métastases, de leur taille et de leur topographie (par ordre de sévérité pronostique : métastases cutanées et ganglionnaires, métastases pulmonaires et les autres localisations). A ce stade, la survie moyenne est de 6 mois. Seuls, quelques malades atteints d'une métastase unique opérée, ou « bons répondeurs » au traitement institué (chimiothérapie ou immunothérapie) ont une survie prolongée.

Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8e édition

VI. Classification :

La classification la plus utilisée est celle de l'AJCC (6 ème édition), qui tient compte de l'épaisseur du mélanome en millimètres, de la présence d'une ulcération à l'histologie, du statut du ganglion sentinelle, du nombre des ganglions métastatiques en cas de métastases ganglionnaires régionales, de la présence éventuelle de métastases en transit, et au stade de dissémination, de la topographie des métastases à distance.

Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
T1 : Breslow < 1 mm a, < 0.8 mm sans ulcération b, 0 - 8 mm (ulcération < 0.8 mm)	No pas de ganglions envahis N1 : 1 ganglion ou métastases régionales intralymphatiques sans métastases ganglionnaires a : micrométastases b : macrométastases	M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé
T2 : Breslow 1 à 2 mm a : sans ulcération b : avec ulcération	c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire	M1b : métastase(s) pulmonaire(s) 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé
T3 : Breslow 2 à 4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération	N2 : 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralymphatiques avec métastases ganglionnaires a : micrométastases b : macrométastases	M1c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé
T4 : Breslow > 4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération	c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques a : micrométastases b : macrométastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires	M1d : métastases associées au système nerveux central 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé

La 8^{ème} édition de l'AJCC prend en considération le statut du ganglion sentinelle en plus d'autres facteurs de pronostic, tels que l'épaisseur de la tumeur primaire mesurée en millimètres et l'ulcération. Une attention particulière est, également, donnée à l'invasion métastatique des ganglions régionaux. Ainsi, le nombre de ganglions lymphatiques atteints et la présence de micrométastases dans le ganglion sentinelle sont considérés dans la classification.

Pour les stades IV, la classification se base sur deux paramètres reflétant l'agressivité de la maladie, le type de métastases à distance et l'élévation des « LDH » dans le sang.

LA STADIFICATION PATHOLOGIQUE

Elle est effectuée à partir de l'étude des tissus au microscope:

- pT1 mélanome de < 0,75 mm d'épaisseur ou à une tumeur localisée dans le derme papillaire
- pT2 tumeur mesurant de 0,75 à 1,50 mm d'épaisseur ou une tumeur envahissant jusqu'à la jonction réticulo-papillaire du derme
- pT3 lésion de 1,50 à 4 mm ou envahissement du derme réticulaire. Ce niveau est, lui-même, sous divisé en deux.
 - » pT3a : tumeur de 1,50 à 3 mm d'épaisseur
 - » pT3b : tumeur de 3 à 4 mm d'épaisseur
- pT4 : mélanomes de plus de 4 mm d'épaisseur ou envahissement du tissu sous-cutané ou au-delà. Dans ce cas, il existe des lésions satellites situées dans les 2 cm autour de la tumeur initiale. Pour ce stade, deux sous stades sont définis.
 - » pT4a : tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur, envahissement du tissu sous-cutané ou plus
 - » pT4b : présence de nodules satellites moins de 2 cm autour de la tumeur

LA CLASSIFICATION EN STADES PRONOSTIQUES (AJCC 2017)

Stade IA	pT1a, No, Mo pT1b, No, Mo
Stade IB	pT2a, No, Mo
Stade IIA	pT2b, NO, MO pT3a, NO, MO
Stade IIB	pT3b, NO, MO pT4a, NO, MO
Stade IIC	pT4b, NO,
Stade IIIA	pT1a/b-T2a N1a or N2a Mo IIIA
Stade IIIB	pT1a/b-T2a N1b/c ou N2b Mo pTo N1b, N1c Mo pT2b/T3a N1a-N2b Mo
Stade IIIC	pT1a-T3a N2c or N3a/b/c Mo pT3b/T4a tous N > n1 Mo pT4b N1a-N2c Mo pTo N2b, N2c, N3b or N3c Mo
Stade IIID	pT4b N3a/b/c Mo
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

VII. Traitement :

1. Buts :

Au stade localisé : guérir la maladie, éviter les récives, prolonger la survie

Au stade métastatique : améliorer la qualité de vie, retarder la progression, prolonger la survie.

2. Moyens et indications :

La classification en 3 stades évolutifs est utilisée pour cette synthèse des traitements :

Stade local : tumeur primitive isolée

Stade régional : métastases ganglionnaires régionales

Stade de métastases disséminées : toute métastase au delà du premier relais ganglionnaire régional



a. Traitements des stades localisés

Traitement chirurgical

Le seul traitement consensuel pour un mélanome primitif est l'exérèse chirurgicale.

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur. Selon les dernières recommandations aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1cm est recommandée, sauf si cette marge ne peut être réalisée pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles.

En effet, avoir des marges de sécurité larges a réduit de manière significative le risque des rechutes locales, mais la survie sans rechute et la SG n'ont pas été améliorées.

Bien qu'il n'existe pas de données solides sur ce sujet, il est raisonnable de recommander un traitement conservateur, acceptant ainsi des marges de sécurité cliniques moindres que celles qui seraient normalement conseillées sur la base de l'épaisseur de Breslow.

Afin de préserver la fonction dans les mélanomes acraux et faciaux, des marges de sécurité réduites, sont acceptables, bien qu'il manque un rationnel scientifique solide.

Tableau 1 : Marges chirurgicales conseillées d'après l'épaisseur tumorale selon Breslow

Epaisseur selon Breslow	Marges chirurgicales conseillées
Intraépidermique (Tis)	0.5 cm
Inférieur ou égal à 2 mm (pT1a-pT2 No Mo) 1	1 cm
>2 mm (pT3a-pT4b No Mo)	2 cm

La RTH définitive (non curative) de la tumeur primitive n'est envisagée que dans de rares cas palliatifs, notamment lorsque l'excision n'est pas possible soit en raison de comorbidités sévères du patient, soit lorsque la morbidité de l'excision est considérée comme trop importante.

b. Traitements de la maladie locorégionale :

- Traitement chirurgical

Le mélanome stade III résécable doit être enlevé avec des marges claires pour assurer le contrôle local. Il est conseillé de pratiquer une résection avec fermeture primaire pour éviter la reconstruction dans la mesure du possible, idéalement avec une marge clinique de 1 cm

En l'absence d'adénopathie palpable, il n'y a pas lieu de réaliser un curage ganglionnaire prophylactique.

Selon la dernière conférence (consensus 2019), il est recommandé de rechercher le ganglion sentinelle pour la stadification des mélanomes de stade pT1b ou plus selon AJCC8. Et il n'est pas recommandée pour les patients présentant un mélanome de stade pT1a

La positivité du ganglion sentinelle indique un pronostic significativement plus mauvais et ceci semble valable pour toutes les épaisseurs de tumeurs.

Cependant, le taux de positivité ganglions sentinelle varie avec l'épaisseur de la tumeur.

La dissection radicale des ganglions lymphatiques est recommandée en cas de métastases ganglionnaires cliniquement détectées dans une maladie résécable de stade III après évaluation pathologique (cytologie ou histologie de la lésion en préopératoire) et une stadification adéquate.

Lorsque la chirurgie des ganglions lymphatiques est indiquée, il est recommandé de procéder à une dissection radicale des ganglions plutôt qu'à un « curage ganglionnaire ».

- Aine : Si l'imagerie ne montre pas d'atteinte iliaque, une dissection inguinale est suffisante. Si une atteinte iliaque est présentée, une

dissection combinée ilio-inguinale doit être réalisée.

- Aisselle : Une dissection complète de l'aisselle, y compris du niveau III, doit être effectuée.
- Cou : Une dissection radicale modifiée du cou est recommandée. La parotidectomie ne doit être pratiquée qu'en cas d'évidence d'atteinte de la parotide.

Le compte rendu anatomo-pathologique doit préciser le nombre des ganglions prélevés et examinés, le nombre des ganglions métastatiques et l'existence ou non d'une rupture capsulaire. Les suites opératoires immédiates sont parfois marquées par une lymphorrhée, ou un lymphocèle. Secondairement, un lymphoedème peut survenir (1/3 des cas après curages inguino-iliaques surtout).

- Traitement adjuvant :

» La radiothérapie

Plusieurs études rétrospectives ont analysé l'effet de la RT adjuvante et ont montré une amélioration du contrôle locorégional sans amélioration de la survie.

De ce fait et devant l'objectif thérapeutique dans le mélanome qui est rarement le contrôle local, la RT adjuvante ne peut plus être recommandée en routine en situation adjuvante.

Pour les patients atteints d'une maladie avancée de stade III qui a été traitée par lymphadénectomie, la recommandation principale est un traitement systémique adjuvant, en réservant une chirurgie et une RT supplémentaires pour toute maladie récurrente.

Il pourrait être discuté dans des cas spécifiques où le contrôle local est essentiel, comme :

- Des marges de résection inadéquates du mélanome lentigineux,
- Une résection R1 (tumeur microscopique à la marge) des métastases de mélanome (uniquement lorsque la deuxième chirurgie n'est pas adéquate)
- Ou après la résection d'une maladie volumineuse
- Dans le mélanome de la tête et du cou.

» Le traitement systémique

De nombreux essais cliniques bien conçus ont étudié l'impact du traitement adjuvant chez les patients atteints de mélanome à haut risque (stade IIB/C) ou de métastases ganglionnaires complètement réséquées (stade III).

Comme au stade de tumeur primitive isolée, les chimiothérapies adjuvantes sont inefficaces.

- Interféron alpha 2A

Un certain nombre d'essais prospectifs randomisés ont étudié le traitement adjuvant avec des doses faibles, intermédiaires et élevées d'interféron alpha

Une méta-analyse de 14 essais contrôlés randomisés, a montré une amélioration absolue statistiquement significative à la fois de la survie sans maladie (DFS) et de la SG, sans indication précise de dose ou de durée de traitement et au prix d'une toxicité importante.

Toutefois compte tenu des développements les plus récents du traitement adjuvant, l'IFNa adjuvant ne peut plus être proposé en routine. Son utilisation pourrait être réservée à des contextes particuliers comme les patients avec un ulcère primaire de stade IIc et où les nouveaux médicaments approuvés ne sont pas accessibles.

- Anti CTLA4 :

Dans un essai randomisé testant l'Ipilimumab en adjuvant, on a observé une amélioration de la RFS et de la SG par rapport au placebo, et ce résultat était également observé pour les stades N1b et plus.

Cependant, le schéma thérapeutique testé (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour quatre doses, puis tous les 3 mois jusqu'à 3 ans), a été associé à un certain nombre d'effets indésirables graves, notamment des colites et des endocrinopathies. En raison de ce profil de toxicité l'ipilimumab n'a pas été approuvé dans le cadre adjuvant.

- Anti-PD-1 :

Le Nivolumab a très récemment montré un bénéfice RFS significatif pour les mélanomes réséqués de stade IIIB/C, IV par rapport à l'ipilimumab adjuvant à haute dose. De plus, ce traitement adjuvant par ni-



volumab a eu beaucoup moins d'effets indésirables de grade 3/4 par rapport à l'ipilimumab qui est très toxique à haute dose.

Le pembrolizumab quant à lui, a été évalué contre placebo pour les stades IIIA, B et C, et a montré une amélioration significative de la RFS.

Sur la base de ces données de RFS et malgré le manque de données sur la SG, l'EMA a approuvé le nivolumab et pembrolizumab en adjuvant.

- Les thérapeutiques ciblées :

L'étude BRIM8 a analysé le vemurafenib en monothérapie versus un placebo dans le mélanome de stade IIC et de stade III après résection chirurgicale complète. L'étude n'a pas atteint son objectif principal de SSM. Par conséquent, la monothérapie par inhibiteur de BRAF (BRAFi) ne peut être recommandée comme traitement adjuvant du mélanome.

Cependant l'association dabrafenib/trametinib versus deux placebos, a montré dans un essai randomisé, une amélioration significative de la RFS en adjuvant dans des mélanomes de stade IIIA à haut risque entièrement réséqués (avec diamètre des métastases LN > 1 mm), IIIB ou IIIC. L'association dabrafenib/trametinib fait partie des standards de prise en charge du mélanome adjuvant avec mutation BRAF et a été approuvée par l'EMA en adjuvant.

- Résumé traitements adjuvants :

» Si mutation BRAF

Les anti PD-1 et le dabrafenib/trametinib sont les options thérapeutiques adjuvantes recommandées pour le stade IIIA (SN > 1 mm), B et C.

Certaines recommandations actuelles incluent toutes les étapes III, quel que soit le dépôt SN.

Les preuves sont actuellement insuffisantes pour soutenir l'utilisation systématique d'un traitement adjuvant dans le mélanome de stade IIIA

Comme il n'y a pas de comparaison directe d'efficacité entre le dabrafenib/trametinib versus le blocage de PD 1, les décisions thérapeutiques individuelles doivent être prises avec le patient, en tenant compte des profils de toxicité

» Chez les patients BRAF WT,

Le blocage de PD-1 est la seule option recommandée.

- Traitement néoadjuvant :

De récents rapports encourageants sur les résultats de la thérapie néoadjuvante pour le mélanome de stade III résécable

Selon toutes les recommandations des sociétés savantes, les données sont insuffisantes pour recommander un agent spécifique comme thérapie néoadjuvante, les résultats sont prometteurs des premiers essais cliniques.

c. Traitements des récurrences locales et métastases en transit

Le risque de récurrence locale est fonction de l'épaisseur de la tumeur primitive (< 1% pour les tumeurs de moins de 1 mm, environ 10% pour les tumeurs de 4 mm ou plus), et des marges d'exérèse.

Après un bilan qui vérifie l'absence d'extension métastatique régionale ou à distance, le traitement chirurgical doit être envisagé en première intention.

L'exérèse doit être suffisamment large, mais sans marges de sécurité supplémentaires suivie d'une surveillance sans traitement complémentaire est indiquée.

Si les métastases en transit sont multiples, plusieurs alternatives sont possibles selon l'âge et l'état général du malade d'une part, la topographie de la tumeur primitive et la rapidité évolutive de la maladie d'autre part. Les résections et reconstructions répétées, étendues et multiples doivent être évitées.

Les patients présentant un mélanome en transit complètement réséqué en l'absence de métastases ganglionnaires avérées ont un risque élevé de rechute et de décès par mélanome, similaire au risque de rechute et de décès pour les autres catégories de mélanome de stade III pour lesquelles un traitement adjuvant est indiqué.

D'un point de vue biologique, il n'y a aucune raison de s'attendre à ce que les résultats d'une immunothérapie adjuvante ou d'une thérapie

ciblée soient sensiblement différents chez les patients présentant une maladie en transit ou microsatellitaire réséquée par rapport aux patients présentant une maladie ganglionnaire réséquée. Et donc un traitement adjuvant est recommandé par l'ESMO et peut être envisagé pour les patients présentant un mélanome en transit ou microsatellites complètement réséqué, y compris les patients sans preuve de métastase ganglionnaire.

d. Traitements de la maladie métastatique :

- Traitement chirurgical ou ablatif :

Pour les patients présentant une maladie de stade IV, dans la plupart des cas, aucun traitement chirurgical n'est recommandé. Cependant, dans les cas où la maladie est résécable, et oligométastatique, l'ablation chirurgicale ou l'irradiation stéréotaxique d'une récurrence locorégionale ou d'une seule métastase à distance doit être envisagée chez les patients fits, comme une option thérapeutique, offrant un potentiel de contrôle à long terme de la maladie.

La chirurgie reste une option pour des patients sélectionnés, préférentiellement associée à des thérapies systémiques adjuvantes.

- Traitement adjuvant pour le stade IV réséqué :

Les personnes atteintes d'un mélanome de stade IV réséqué présentent un risque très élevé de rechute et de décès par mélanome.

Peu d'essais récents sur le traitement adjuvant ont inclus des patients présentant une maladie de stade IV réséquée, l'essai CheckMate 238, qui a comparé le nivolumab adjuvant à l'ipilimumab adjuvant à forte dose, a inclus 169 patients atteints d'un mélanome de stade IV réséqué, Le HR pour le PFS était de 0,65 en faveur du nivolumab pour l'ensemble de l'essai ;

Une étude de phase II (IMMUNED) randomisée récente a comparé le traitement adjuvant par ipilimumab plus nivolumab, nivolumab seul ou placebo chez 167 patients atteints d'un mélanome de stade IV réséqué. Un net avantage en termes de survie sans récurrence a été constaté pour le traitement combiné par rapport au nivolumab en monothérapie ou au placebo ;

Pour les patient BRAF V600E muté et réséqué complètement il n'y a pas d'étude qui les a inclus pour un traitement adjuvant à base de dabrafenib plus trametinib mais d'un points de vue biologique et selon les résultat de l'essai COMBIAD qui inclus les patients avec mélanome BRAF-V600 muté de stade III, il n'y a pas de raison de s'attendre à ce que les résultats du traitement adjuvant par dabrafenib et trametinib soient différents chez les patients dont la maladie a été réséquée au stade IV et chez ceux dont la maladie a été réséquée au stade III. Et donc selon les recommandations de l'ESMO, Le dabrafenib adjuvant plus trametinib peut être envisagé chez les patients présentant un mélanome de stade IV muté BRAF-V600 complètement réséqué en cas de contre-indication à l'immunothérapie.

- Le traitement systémique :
- La chimiothérapie:

Drogues actives :

La dacarbazine est considérée par la plupart des auteurs comme le traitement de référence. Les taux de réponse varient de <10% à 25%. Cet agent alkylant est administré en perfusion intra-veineuse. Les effets secondaires (surtout digestifs) sont bien calmés par les anti-émétiques. Des cytopénies, une photosensibilisation et une toxicité hépatique sont possibles.

Les nitroso-urées constituent la seconde catégorie des médicaments utilisés. La fotémustine obtient de 15 à 20% de réponses avec une activité possible sur les métastases cérébrales. Les effets secondaires principaux sont des nausées et vomissements les jours du traitement, une cytopénie retardée (entre les jours 30 et 50) dominée par la thrombopénie, et parfois une toxicité hépatique.

Temozolomide

Les taux de réponse sont identiques à ceux de la dacarbazine. L'avantage de ce médicament est son administration par voie orale, et peut-être, son meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique

Les dérivés du platine obtiennent des taux de réponse inférieurs : 10%. Les inconvénients sont dominés par la toxicité rénale pour le cisplatine, les

neuropathies périphériques, la toxicité auditive, la toxicité médullaire.

Polychimiothérapie :

L'espoir d'améliorer les résultats a conduit à associer les chimiothérapies et/ou à augmenter les doses utilisées.

De très nombreuses études ont été publiées. Les taux de réponse sont parfois élevés (>40%), mais n'ont pas été observés de manière constante par les études successives utilisant les mêmes associations.

Lorsque les polychimiothérapies ont été comparées à la dacarbazine en monothérapie, la supériorité des polychimiothérapies n'a pas été démontrée. En revanche, les effets secondaires sont plus marqués.

• Immunothérapie :

Le mélanome est une tumeur très immunogénique. L'utilisation des nouvelles immunothérapies permet de restaurer une réponse immunitaire efficace et donc d'améliorer les résultats thérapeutiques.

Interféron alpha

L'interféron alpha a été utilisé dans le traitement du mélanome métastatique à la posologie de 10MUI/m² en injections sous cutanées 3 fois par semaine. Le pourcentage des réponses se situait entre 8 et 21%.

En 1997, lors de la révision des AMM des indications des interférons alpha dans le mélanome, l'indication dans le mélanome métastatique n'a pas été approuvée, le pourcentage des réponses ayant été jugé trop faible. En dehors des essais thérapeutiques, il n'est donc pas possible de prescrire d'interféron à ce stade de la maladie.

• Les nouvelles immunothérapies par inhibition des immune check-points

Plusieurs anticorps monoclonaux visant les 2 principaux points de contrôle immunitaire (immun check-points) ont prouvé leur efficacité dans le traitement du mélanome métastatique et représentent de ce fait de nouveaux standards thérapeutiques.

Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 :

Les anticorps monoclonaux anti-CTLA₄ lèvent le frein physiologique exercé par CTLA₄ sur les voies de costimulation entre cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes. Ils ont donné des résultats très prometteurs en monothérapie ou associés à des peptides vaccinaux. Ils entraînent souvent des effets secondaires de type autoimmuns (entérocolite auto-immune, éruption cutanée essentiellement).

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur lymphocytaire CTLA₄ a montré son efficacité dans les mélanomes métastatiques, d'abord en deuxième puis en première ligne.

L'ipilimumab s'est positionné comme traitement de référence dans les mélanomes métastatiques depuis 2010, mais maintenant son effet a été détrôné par les anti-PD1.

Les inhibiteurs de l'immune check-point PD 1 (programmed death 1 protein) :

Pembrolizumab :

Anticorps monoclonal anti PD1 qui a prouvé son efficacité d'abord chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique après échec de l'ipilimumab.

Puis une phase III a randomisé le pembrolizumab versus Ipilumimab qui était jusqu'au là considéré comme le standard thérapeutique en première ligne, et a conclu là aussi, à la supériorité du Pembrolizumab en terme de survie sans progression et en terme de survie globale.

après un suivi de 5 ans de l'essai, le pembrolizumab montre sa supériorité par rapport à l'ipilumimab .

Nivolumab :

Anticorps monoclonal anti PD1. Son efficacité a été démontrée aussi bien en première ligne thérapeutique que chez les patients progressifs après Ipilumimab et/ou inhibiteur BRAF.

Un essai récent de phase III, a montré que l'association Ipilumimab/Nivolumab était significativement supérieure à une monothérapie par Ipilumimab ou par Nivolumab

Après un suivi de 5 ans La survie globale est toujours supérieur en faveur des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab ou nivolumab seul versus ipilimumab seul.

Thérapies ciblées :

L'addiction oncologique dans le mélanome est liée à la voie RAS- RAF- MAP kinase. En effet, près de 50 % des mélanomes ont une mutation BRAF leur confèrent une prolifération illimitée. Le ciblage de cette voie, principalement BRAF et MEK permet d'améliorer la survie.

Inhibiteurs BRAF Vemurafenib :

Inhibiteur sélectif de BRAF muté (V600E). Cette molécule a montré son efficacité dans plusieurs études de phase I et II. Cette efficacité a été confirmée par une large étude de phase III chez les patients porteurs d'un mélanome de stade IIIc ou VI, mutés V600E. Les patients ont été randomisés entre dacarbazine (1000mg/m²/28jours : bras standard) et vemurafenib (960 mg, 2 fois / jour : bras expérimental). Le vemurafenib réduit le risque de décès de 63%, le risque de progression de 73%, avec un taux de réponse objective de 48,4%. La toxicité était jugée acceptable (essentiellement : kératoacanthome, arthralgies, asthénie).

Dabrafenib :

Un autre inhibiteur sélectif du BRAF qui a montré sa supériorité par rapport à la dacarbazine dans les mélanomes localement avancés ou métastatiques porteurs d'une mutation V600E.

Inhibiteurs MEK Trametinib :

Inhibiteur spécifique et sélectif de MEK 1/MEK 2

A montré sa supériorité en terme de survie sans progression et de survie globale, par rapport à la chimiothérapie dans les mélanomes métastatiques avec mutation V600E ou V600K, en première intention.

Association de thérapies ciblées

Le blocage du gène BRAF entraîne une activation du gène CRAF et donc une stimulation du gène MEK. Plusieurs études ont montré que l'activation du gène MEK était parmi les mécanismes clés de

la progression sous inhibiteurs BRAF. L'inhibition combinée de MEK et de BRAF permet d'améliorer l'effet thérapeutique et de réduire la toxicité (surtout cutanée) des inhibiteurs BRAF après progression sous anti BRAF ou la combinaison inhibition BRAF et inhibition de MEK a permis des résultats intéressants dans les mélanomes métastatiques avec mutation BRAF V600.

Deux études de phase III ont montré la supériorité de l'association Dabrafenib/ Trametinib par rapport à un inhibiteur BRAF seul, avec 70 % de réponses objectives et une médiane de survie sans progression d'environ 1 an.

Traitement de 1ere ligne :

Pour les mélanomes BRAF V600E muté :

Le choix entre immunothérapie et thérapie cible est étudié par ces 2 essais prospectif SECOMBIT et DREAMseq, Les méta-analyses suggèrent que, malgré une meilleure survie sans progression pour les thérapies ciblées, l'immunothérapie de première ligne peut donner un meilleur résultat à long terme.

La décision thérapeutique doit être individualisée en fonction du patient et doit être fondée sur les objectifs du traitement (bénéfice à court terme ou bénéfice à long terme) ainsi que sur les caractéristiques cliniques [lactate déshydrogénase (LDH), organes concernés, niveau de performance (PS), le volume de la tumeur, la cinétique de progression de la maladie], les comorbidités et les préférences du patient. Les patients pour lesquels l'immunothérapie peut être délivrée pendant les premiers mois doivent être envisagés en priorité, car elle peut permettre un contrôle de la maladie à très long terme, même après l'arrêt du traitement.

Intérêt de la LDH :

La LDH reflète la charge tumorale dans la maladie métastatique et considéré comme un facteur de mauvais pronostic, en cas de l'élévation de la LDH pour les patients BRAF muté le traitement de première ligne par ipilimumab plus nivolumab est préféré aux inhibiteurs de BRAF/MEK, en fonction de la présence d'autres facteurs pronostiques défavorables. Pour les patients présentant une LDH



>1 et ≤ 2 ULN, la monothérapie anti-PD-1 est une option.

En cas de progression après traitement adjuvant :

Une progression pendant ou peu après un traitement adjuvant (<6 mois) implique une faible probabilité de bénéfice clinique significatif en cas de réexposition au même traitement. Il convient donc de donner la priorité à d'autres molécule.

Une progression >6 mois après le traitement adjuvant indique qu'on peut utiliser le même traitement ou traitée avec une autre classe thérapeutique.

Le seul biomarqueur validé actuellement disponible est la présence d'une mutation BRAF.

Traitement de 2eme ligne :

La sélection de deuxième intention dépend de la stratégie utilisée pour la première intention et du statut mutationnel de la maladie.

Pour la maladie BRAF WT

Si le traitement de première intention était un anti-PD-1 seul, l'ipilimumab est une option, ainsi que l'ipilimumab/nivolumab.

Dans certains cas, la ChT avec DTIC ou témozolomide peut être discutée comme traitement relais.

Pour les mélanomes BRAF V600E muté

Toutes les options disponibles pour le mélanome WT sont toujours valables avec l'ajout de BRAFis/MEKis si elles ne sont pas utilisées en première ligne.

Dans le mélanome muté NRAS, les MEKis ont une activité limitée.

Le ciblage de cKIT a montré une activité limitée, bien que des inhibiteurs de KIT plus récents et plus puissants soient testés. En l'absence de données positives de phase III, l'inhibition de KIT reste une option dans ce sous-groupe moléculaire.

En cas de progression après 1ere ligne par une thérapie ciblée et 2eme ligne par immunothérapie :

Les patients peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée.

Rationnel : Les mécanismes de résistance acquise à l'inhibition de BRAF peuvent être réversibles après une interruption du traitement. De plus, des infiltrats immunitaires ont été documentés dans les métastases de mélanome au moment de la réponse aux inhibiteurs de BRAF.

En cas de progression après 1ere ligne d'immunothérapie et 2eme ligne de thérapie ciblée :

Les patients peuvent bénéficier d'un traitement par anti-PD-1. Aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité de l'ipilimumab plus nivolumab dans ce contexte.

Rationnel : Le traitement par les inhibiteurs de BRAF/MEK peut avoir un impact sur le système immunitaire et faciliter une nouvelle action efficace de l'immunothérapie

Les patients initialement traités par un traitement anti-PD-1 en première ligne et thérapie ciblée en deuxième ligne pourraient bénéficier de traitements à base d'ipilimumab.

L'arrêt de traitement :

L'arrêt du traitement anti-PD-1 avant 2 ans peut être envisagé après au moins 6 mois de traitement chez les patients ayant un contrôle radiologique confirmé (SD ou PR) en cas de réponse pathologique et/ou métabolique complète.

L'arrêt du traitement par anti-PD-1 doit être envisagé après 2 ans de traitement en cas de réponse partielle et peut être envisagé en cas de stabilité.

L'arrêt de la thérapie ciblée suivi d'une observation chez les patients présentant un bénéfice clinique (CR, PR ou SD) en dehors d'un essai clinique n'est pas recommandé.

Le suivi clinique radiologique après l'arrêt du traitement par anti-PD-1 doit être réalisé tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans (ou plus tôt en cas d'indications cliniques de progression).

La poursuite de l'immunothérapie au-delà d'une progression confirmée n'est généralement pas recommandée.

La poursuite de la thérapie ciblée au-delà de la progression confirmée peut être envisagée en l'absence de traitement alternatif approprié.

Rationnel : l'arrêt d'une thérapie ciblée chez les patients en progression qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques disponibles est potentiellement suivi d'une poussée rapide de la maladie.

En cas de toxicités :

En cas de toxicités sévères, le traitement ne doit être repris qu'après une évaluation minutieuse des risques et des avantages par une équipe expérimentée.

Lorsqu'une toxicité survient avec l'ipilimumab/nivolumab, la reprise d'une monothérapie anti PD1 peut être envisagée après le contrôle de cette toxicité et après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices par une équipe expérimentée.

En cas de métastases cérébrales :

Plus d'un tiers des patients atteints de mélanome métastatique présentent des métastases cérébrales détectables au moment du diagnostic, et jusqu'à deux tiers peuvent en développer au cours de l'évolution de la maladie

L'immunothérapie combinée par rapport à un traitement monothérapeutique est recommandée pour les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de stéroïdes.

Ainsi un traitement combiné par ipilimumab et nivolumab est recommandé en raison de son contrôle plus durable de la maladie par rapport à la thérapie ciblée.

Les antiépileptiques ne sont pas contre indiqués pendant l'immunothérapie mais peuvent interagir avec la thérapie ciblée (à l'exception du levetiracetam).

En cas de corticothérapie long cours (>10 mg de prednisolone ou équivalent) lors de l'initiation du traitement systémique, le traitement par l'immunothérapie tardif est préférable.

Il n'y a pas de contre-indication à l'association de la stéréotaxie avec une immunothérapie ou une

thérapie ciblée, bien que des preuves solides fassent défaut.

Pour les métastases cérébrales limitées, si une stéréotaxie est envisagée en même temps qu'une immunothérapie ou une thérapie ciblée, elle est préférable qu'elle soit précoce (dans les 2 à 3 mois)

La radiothérapie cérébrale in toto n'est pas recommandée après une résection complète ou une stéréotaxie.

L'utilisation systématique de la radiothérapie cérébrale in toto pour les métastases qui ne se prêtent pas à la stéréotaxie et dans les atteintes leptoméningées est déconseillée, il devrait être limitée à des patients soigneusement sélectionnés et doit tenir compte des symptômes du patient, du choix et de la disponibilité d'un traitement systémique actif sur le SNC et de ces effets secondaires.

VIII. Surveillance :

Les standards, options et recommandations retenus lors de la conférence de consensus de 2005 régissent les modalités de surveillance selon le stade. Ainsi :

- Pour les mélanomes de stade I :
- Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.
- Pas besoin d'examen d'imagerie en dehors de signes d'appel.
- Stade IIA et IIB
- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.
- En option : échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.



Il n'existe actuellement aucun consensus sur la fréquence des examens de suivi et l'utilisation des techniques d'imagerie et des bilans sanguins pour les patients atteints de mélanome réséqué. Les recommandations varient de visites de suivi tous les 3 mois, pendant les 3 premières années et tous les 6-12 mois par la suite, à l'absence totale de suivi organisé. Les intervalles entre les visites cliniques et les examens d'imagerie peuvent être adaptés en fonction du risque individuel et des besoins personnels du patient.

Pas besoin d'examens d'imagerie complémentaires en dehors de signes d'appel ou patient recevant un traitement adjuvant.

- Stade IIC et III
- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.
- En option : échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.

Des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdominopelvienne, cérébrale et thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

Références :

- 1- SOR Mélanome 2005
- 2- Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol* 2014; 171(1): 179–182.
- 3- Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017; 548(7666): 234–238.
- 4- Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545(7653): 175–180.
- 5- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472–492.
- 6- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365(9460): 687–701.
- 7- Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- 8- Clark GS, Pappas-Politis EC, Cherpelis BS et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Cancer Control* 2008; 15(3): 216–224.
- 9- Van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006; 17(10):1578–1585.
- 10- 33. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Voit C et al. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(4): E2.
- 11- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low- dose interferon alfa 2b in high risk melanoma : first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000, 18 : 2444-2458
- 12- Fraker DL. Management of in transit melanoma of the extremity with isolated limb perfusion. *Current Treatment options in Oncology* 2004, 5 : 173-184
- 13- Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1049–1060.
- 14- Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and

- the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1042–1046.
- 15 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alpha 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma : The Eastern Cooperative Oncology Group Trail EST 1684. *J Clin Oncol* 1996 , 14 : 7
 - 16- Eggermont AMM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3810–3818.
 - 17- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444–2458.
 - 18- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845–1855.
 - 19- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530.
 - 20- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356.
 - 21- Maio M, Lewis K, Demidov L et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 510–520.
 - 22- Weber J, Mandala` M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
 - 23- Schadendorf D, Hassel JC, FluckMet al. LBA67 Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): A randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED). *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_5): v851–v934.
 - 24- Buzaid A. Management of metastatic cutaneous melanoma. *Oncology* 2004, 18 : 1443-1459
 - 25- Chapman PB, Hauschild A, Robert A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor Vemurafenib with dacarbazine in patients with V600E BRAF mutated melanoma. ASCO 2011.
 - 26- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 ;363 :711-23
 - 27- Wolchok J, Thomas L, Bondarenko I, et al. Phase III randomized study of ipilimumab plus dacarbazine vs dacarbazine alone as first line treatment in patients with unresectable stage III or VI melanoma. ASCO 2011.
 - 28- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320.
 - 29- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.
 - 30- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open- label study. *Lancet Oncol* 2014; 15:323.
 - 31- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358.
 - 32- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444

- 33- Ascierto PA, McArthur GA, Dre'no B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248–1260.
- 34- Balch C, Buzaid A, Soong S et al. Final Version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635–3648.
- 35- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320–330.
- 36- Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532.
- 37- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356.
- 38- Glitza Oliva IC, Schvartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2018; 1509–1520.
- 39- Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBIMB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863–873.
- 40- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 722–730.

Ostéosarcome

N. Berrada¹, R. Belbarak², Y. El Kholtiz, N.Oulmoudenz, M. Khouchani², A. El Omrani²,
H. Errihani³, A. Tahriz

1. Chellah oncology

2. Service d'Oncologie Radiothérapie, CHU Mohamed VI – Marrakech

3. Service d'oncologie médicale, institut national d'oncologie, Rabat

I- Introduction :

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) la définit comme une « tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales ».

Dans les années 80 le pronostic était redoutable aussi bien sur le plan fonctionnel que sur le plan vital avec une survie globale à 5 ans ne dépassant pas 20%. La découverte de la chimiosensibilité de cette tumeur a transformé le pronostic d'une manière radicale en prolongeant la survie et en améliorant les résultats fonctionnels surtout avec les progrès qu'a connus la chirurgie orthopédique.

Malgré l'efficacité prouvée de la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, les modalités d'administration et le schéma optimal restent encore très discutés. Peu d'avancées ont été réalisées ces dernières années dans la prise en charge de ces tumeurs.

II- Epidémiologie- facteurs de risque

Les tumeurs osseuses sont rares, elles représentent < 0.2% des tumeurs malignes. L'ostéosarcome est le cancer osseux le plus fréquent (35% des cas), son incidence est de 2 à 3 individus par millions d'habitants et par an.

Il s'agit essentiellement d'une tumeur de l'adolescent et de l'adulte jeune, 70% des ostéosarcomes étant diagnostiqués avant l'âge de 18 ans. Un 2ème pic est observé entre 70 et 80 ans.

Le sexe ratio homme – femme est de 1.4.

Les facteurs de risque sont :

- Les facteurs de risques constitutionnels, avec souvent un contexte familial, une mutation germinale du gène du rétinoblastome ou de p53, syndrôme de Li-Fraumani, syndrôme de Werner, syndrôme de Rothmund-Thompson, syndrôme de Bloom.
- Une irradiation antérieure, pour une tumeur bénigne ou maligne constitue également un facteur de risque.
- Les ostéosarcomes peuvent survenir rarement (1%), sur une maladie de Paget, ou sur une tumeur bénigne (tumeur à cellules géantes, notamment irradiée), ou sur une tumeur maligne de faible grade (chondrosarcome de grade 1). Dans ce dernier cas, on parle volontiers d'ostéosarcome secondaire.
- Le rôle de traumatismes antérieurs, évoqué par certains sur la base d'observations cliniques ponctuelles n'a jamais été formellement établi.

III- Etiologie :

Elle est à ce jour inconnue. Si de nombreuses théories ont été émises à partir de constatations expérimentales ou chez l'animal, comme une origine virale, traumatique, chimique etc, aucune n'a reçu de confirmation chez l'homme.

IV- Anatomopathologie :

A. Localisation :

L'ostéosarcome peut toucher tous les os mais manifeste une prédilection pour la métaphyse des os longs.

Moins de 10 % surviennent à la diaphyse et les localisations épiphysaires sont encore plus rares.

Il se localise surtout au niveau de l'extrémité inférieure du fémur et l'extrémité supérieure du tibia, correspondant aux segments osseux dont la croissance est la plus importante de l'organisme

L'atteinte des os plats et des os courts est beaucoup plus rare.

Le crâne et la face sont atteints dans moins 10 % des cas, préférentiellement à la voûte et la base du crâne, ainsi que la mandibule.

Ainsi, par ordre de fréquence décroissante, sont atteintes :

- Extrémité inférieure du fémur = 40%
- Extrémité supérieure du tibia = 15%
- Extrémité supérieure du fémur = 14%
- Extrémité supérieure de l'humérus = 14%
- Crâne et face < 10%
- Pelvis = 10%
- Rachis = 1-3%

B. Histologie :

1- Macroscopie :

la tumeur est étendue, ayant rompu le cortex avec parfois envahissement du canal médullaire

Aspect polymorphe :

- Zones blanchâtres, molles, encéphaloïdes
- Secteurs hypervasculaires telangiectasiques
- Zones de consistance osseuses dure
- Secteurs fermes, élastiques chondroïdes
- Zones jaunâtres (nécrose, kystisation)

2- Microscopiquement,

cette tumeur mêle différents composants, cartilagineux, fusiforme, ostéoblastique et anaplasique, dont l'importance respective varie d'un patient à l'autre et d'un secteur à l'autre de la tumeur.

À la différence d'autres types tumoraux, il n'existe aucun immunomarquage spécifique de l'origine ostéoblastique des cellules ni de la nature ostéoïde de la substance élaborée.

Le diagnostic repose uniquement sur l'aspect morphologique et dépend du caractère représentatif de la biopsie.

C. Classification histologique:

On distingue plusieurs variétés histologiques d'ostéosarcomes.

- Les plus fréquentes sont les ostéosarcomes de haut grade, définis ainsi en raison d'un index mitotique élevé et sur la base d'anomalies cytonucléaires prononcées.

Plusieurs sous types d'ostéosarcomes ont été

identifiés, La classification de l'OMS distingue :

- Ostéosarcome central (haut grade) : comporte 4 variétés
- Ostéosarcome conventionnel : représente 75% des cas, avec 3 sous types sur la base d'une différenciation variable (chondroblastique, fibroblastique, et ostéoblastique)
- Ostéosarcome télangiectasique
- Ostéosarcome intra osseux
- Ostéosarcome à petites cellules.
- Ostéosarcome de surface (faible grade) : comporte 3 variétés
- Ostéosarcome juxta cortical
- Ostéosarcome périosté
- Ostéosarcome de surface de haut grade

D- Grading de la lésion :

Grade histo pronostic de Huvos-Rosen, établi en 1977, utilisé pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il distingue 4 grades :

Grade I : 95 % ou plus de cellules tumorales viables;

Grade II : entre 5 et 95% de cellules tumorales viables

Grade III : moins de 5 % de cellules viables ou quelques cellules disséminées sur toute la tranche de section ;

Grade IV : aucune cellule viable ;

Les grades I et II sont considérés comme des mauvais répondeurs ;

Les grades III et IV sont considérés comme bons répondeurs.

E- Testing génétique

La recherche d'une mutation P53 doit être demandée chez les patients jeunes avec des antécédents personnels ou familiaux de cancers associés à la mutation p53 (du sein, cancers osseux, SNC, ...).

V- Diagnostic :

A. Clinique :

La principale manifestation clinique est la douleur au site tumoral, irradiant vers les articulations de voisinage.

Une masse palpable apparaît plus tardivement, sensible à la palpation, pouvant gêner la mobilité de l'articulation selon sa taille.

À un stade plus tardif, des signes inflammatoires cutanés et une stase veineuse sont visibles.

Les fractures pathologiques sont rares, touchant les plus volumineuses lésions.

Sur le plan biologique : L'augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines est fréquente, conséquence de l'activité ostéoblastique de la tumeur.

Elle n'est pas toujours corrélée au taux mesuré dans la tumeur. Plus caractéristique serait le retour à la normale après exérèse. La persistance traduirait la présence de métastases ou une excision incomplète.

B. Radiologie :

L'imagerie sert au diagnostic, au bilan local d'extension, au bilan à distance, à l'appréciation de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante, à la détection des récidives.

Elle doit être obligatoirement réalisée avant la biopsie.

► Pour le diagnostic :

La radiologie conventionnelle, examen de première intention. L'examen repose sur des clichés orthogonaux de tout l'os douloureux, complétés au besoin par des incidences obliques pour détecter des anomalies limitées du cortex ou des calcifications des parties molles.

La radiographie révèle le plus souvent des signes de tumeur très agressive (destruction de l'architecture osseuse, rupture corticale, envahissement des parties molles)

La tumeur peut être rarement lytique pure, faisant disparaître les travées osseuses, condensante pure, ossifiée ou contenant des calcifications de type cartilagineux (arciformes à centre clair).

Le scanner est demandé s'il existe des problèmes diagnostiques ou si l'IRM n'est pas disponible pour le bilan d'extension.

Il est particulièrement efficace dans l'étude des os courts et plats, rares sièges d'ostéosarcome.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : est l'examen de choix.

Elle permet de bien délimiter la tumeur :

- Dans la moelle osseuse diaphysaire, permettant de choisir le niveau de la résection ; les skip-metastases (séparées de la tumeur principale par du tissu normal) sont très rares ; elles atteignent le plus souvent le même os, mais parfois un autre proche ;
- Vers le cartilage de croissance,
- L'atteinte des parties molles, de la peau;
- L'analyse des vaisseaux peut être aussi réalisée en IRM ;

L'IRM est très performante sur l'extension osseuse et les parties molles. Sa principale limite est la difficulté d'apprécier l'envahissement intra-articulaire.

Elle permet d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et de ce fait indiquer si un traitement conservateur est possible et les limites de la résection.

► Le bilan d'extension à distance :



Il repose sur le scanner thoracique. En effet, les métastases pulmonaires sont le 1er site métastatique (80-90 %)

La scintigraphie osseuse pour les métastases osseuses.

La tomодensitométrie par émission de positrons (TEP) fait partie du bilan d'extension standard de l'ostéosarcome et aussi pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie.

L'IRM corps entier peut être utilisée lors du bilan d'extension

C. Biologie :

Il n'y a pas de bilan biologique spécifique. Cependant, le taux des phosphatases alcalines et des lactico deshydrogénase (LDH) font partie du bilan standard. Il renseignent sur le volume tumoral (facteur de mauvais pronostic) et sur la réponse à la chimiothérapie en cours de traitement.

D. Biopsie :

La biopsie d'une lésion osseuse suspecte doit être réalisée par le chirurgien orthopédiste en charge de l'intervention future (biopsie chirurgicale) ou par un radiologue expérimenté (microbiopsie). Les principes de cette biopsie sont :

- 1- Minimiser le risque de dissémination dans les tissus avoisinants
- 2- Orienter vers les zones les plus lytiques
- 3- Ne pas prélever les réactions périostées ou les tissus mous avoisinants
- 4- Bon échantillonnage des prélèvements

E. Diagnostic différentiel :

Il est variable en fonction de l'âge. Ainsi, chez un enfant < 5 ans, on évoquera plus souvent un neuroblastome métastatique ou un granulome éosinophile, chez l'adulte on doit éliminer une métastase ou un myelome .

F. Préservation de la fertilité :

La préservation de la fertilité doit être envisagée avant la chimiothérapie du fait du taux élevé de guérison.

VI- Évolution et pronostic :

A- Evolution :

L'évolution spontanée s'effectue d'abord localement, la tumeur devenant volumineuse, envahissant les tissus mous, l'articulation, comprimant les axes vasculo-nerveux, se compliquant de fractures pathologiques, ce qui rend progressivement le membre non fonctionnel.

La dissémination métastatique survient aussi rapidement.

Lorsque l'amputation était le seul traitement de l'ostéosarcome, environ 80 % des patients développaient des métastases viscérales dans l'année qui suivait la chirurgie.

La voie hématogène constitue le principal mode de dissémination, avec une prédilection pour les poumons, parfois d'autres pièces osseuses ou la plèvre.

Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles, observées entre 1 et 10 % selon les séries.

Depuis l'avènement de la chimiothérapie, le pronostic a été radicalement transformé, et les disséminations métastatiques ne s'observent que dans 20 à 30 % des cas, toujours pulmonaires mais aussi osseuses, de survenue plus tardive.

B. Pronostic :

Il doit être considéré sur le plan local, puis général.

Les rechutes locales surviennent avec une même fréquence après amputation ou traitement conservateur, entre 2 et 5 %. Elles sont liées avant tout à la qualité d'exérèse.

Le pronostic général est régi par deux paramètres essentiels :

- la réponse à la chimiothérapie établie sur la pièce de résection, évaluée par le grading de Huvos-Rosen;
- la présence initiale et le nombre de métastases;
- D'autres facteurs comme l'âge, le sexe, le BMI, la taille (> 10 cm) et le volume tumoral (> 150 cm³), l'atteinte du cartilage de croissance chez les enfants, le siège axial, le caractère

bien ou non différencié de l'ostéosarcome, la présence d'une nécrose spontanée, l'augmentation des phosphatases alcalines et des lactico-déshydrogénases (LDH) sériques sont fréquemment retrouvés, mais leur valeur pronostique s'avère largement inférieure à celle des deux premiers paramètres.

VII- Traitement :

Le traitement de l'ostéosarcome est multidisciplinaire.

La combinaison chimiothérapie d'induction, chirurgie et chimiothérapie adjuvante a transformé le pronostic de cette lésion auparavant gravissime.

La radiothérapie n'est que rarement utilisée du fait de la radiorésistance de ce type de tumeur.

A. Buts :

Dans la maladie localisée :

- Prolonger la survie
- Eviter les récives
- Préserver le pronostic fonctionnel Dans la maladie métastatique :
- Prolonger la survie
- Retarder la progression
- Améliorer la qualité de vie.

B. Les moyens :

1- La chirurgie :

1.1. Chirurgie de la tumeur

Malgré la bonne sensibilité de l'ostéosarcome à la chimiothérapie, le traitement de référence reste la chirurgie.

Le type de chirurgie (radicale ou conservatrice) dépend de la localisation et de l'extension de la tumeur.

L'orientation actuelle du traitement chirurgical des formes localisées est résolument conservatrice. Cependant, il faut toujours privilégier le pronostic vital par rapport au pronostic fonctionnel du membre

atteint ; c'est dire l'importance d'une chirurgie carcinologique.

a- Méthodes :

a-1 chirurgie radicale :

Amputations ou désarticulations. Leur niveau est déterminé avec autant de rigueur que pour un traitement conservateur, en se méfiant toujours de l'envahissement des parties molles.

La section osseuse s'accompagne d'un prélèvement de moelle au niveau du fût diaphysaire restant, pour s'assurer histologiquement que la section est faite en territoire sain.

a-2 Traitement conservateur :

C'est l'orientation actuelle du traitement local de l'ostéosarcome grâce à la chimiothérapie néoadjuvante.

L'exérèse monobloc, pour être parfaitement carcinologique, doit enlever l'os et les tissus mous pathologiques.

a-3 Reconstruction :

Elle est variable selon l'importance de la résection et son siège diaphysaire ou articulaire.

Le principe essentiel est de faire une reconstruction simple, permettant une récupération fonctionnelle rapide et surtout évitant de retarder la reprise de la chimiothérapie.

b- Indications :

En pratique, s'il s'agit d'une localisation à un membre, les indications et contre-indications sont posées en fonction du traitement conservateur proposé en priorité.

Certaines contre-indications à une conservation du membre peuvent apparaître comme d'emblée absolues :

- les tumeurs énormes envahissant les paquets vasculo-nerveux.
- les infections persistantes de la biopsie où une résection ferait courir le risque de suites compliquées, retardant la chimiothérapie et amenant finalement à une amputation secondaire ;



- l'envahissement de la peau, interdisant une couverture correcte de la reconstruction ;

D'autres contre-indications sont relatives :

- les tumeurs compliquées de fracture ne sont pas une contre indication absolue ; il faut que le déplacement reste modéré et que l'exérèse puisse emporter non seulement tout le foyer de fracture, mais aussi l'hématome périphérique plus ou moins organisé, obligeant à un sacrifice de parties molles important ;
- l'enfant de bas âge pose des problèmes difficiles en matière de chirurgie conservatrice ;
- Localisations particulières :
 - » Crâne et face :

Elles sont très rares ; mais souvent la résection locale ne peut être effectuée réellement en bloc et une irradiation complémentaire peut être nécessaire.

» Bassin et sacrum :

Malgré la possibilité de faire, à ce niveau, des exérèses carcinologiques satisfaisantes, le pronostic de ces localisations dans le cadre de l'ostéosarcome de haut grade reste sombre, du fait de l'important volume tumoral et de l'envahissement des plexus veineux sacrés et hypogastriques.

» Omoplate :

Il s'agit d'une localisation rare mais avec souvent un volume tumoral important ;

Une scapulectomie totale est souvent nécessaire, avec un résultat fonctionnel médiocre.

» Localisations vertébrales :

Les ostéosarcomes de forme commune y sont relativement rares et il s'agit le plus souvent de formes différenciées ou radio-induites et donc faiblement sensibles à la chimiothérapie adjuvante.

Cependant, la vertébrectomie totale après confirmation histologique reste le meilleur moyen de donner une chance de guérison à ce type de patient.

1.2- Chirurgie des métastases

Près de 25% des patients d'emblée métastatiques peuvent être guéris par un traitement mul-

timodal associant à la chimiothérapie et au traitement chirurgical du primitif, une résection complète des métastases pulmonaires. La résection de ces métastases devra être discutée tout au long de la prise en charge de ces patients qu'ils soient métastatiques au diagnostic ou au moment des récidives.

2- Radiothérapie (RTE):

La radiothérapie a peu de place dans la prise en charge thérapeutique des ostéosarcomes du fait de l'histoire naturelle de cette tumeur et de sa relative radiorésistance.

L'irradiation en photons reste le traitement standard actuellement pour les rares indications de radiothérapie. La protection possiblement optimisée des organes critiques par l'utilisation des protons, permet parfois de délivrer de fortes doses de manière plus conformationnelle. Plusieurs études suggèrent le bénéfice en contrôle local voire en survie des ions carbone qui possèdent, en plus de l'avantage balistique des protons, un haut TEL. Les différents essais utilisent soit les photons ou les protons jusqu'à 45 Gy avec une surimpression par protons ou ions carbones, soit un traitement par protons ou ions carbones de manière exclusive.

Les indications de la RTE sont donc actuellement peu nombreuses : Tumeurs non opérables ou Limite R1 sans possibilité de reprise chirurgicale

a- Radiothérapie post-opératoire

Il n'existe pas de consensus concernant les volumes ni les doses à utiliser dans la radiothérapie post-opératoire des ostéosarcomes. D'après les protocoles utilisés dans la littérature on propose:

Pour les tumeurs axiales :

CTV₁= volume tumoral initial + 15 mm de marge isotropique + drains et cicatrices

CTV₂= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

CTV₃= volume tumoral résiduel, ou zone R1 si clairement identifiée avec le chirurgien, sans marge

En cas de localisation rachidienne, la vertèbre au-dessus et la vertèbre en-dessous du GTV ne doivent pas être incluses systématiquement dans le CTV₁.

Pour les ostéosarcomes des membres :

CTV₁= volume tumoral initial + 15 mm de marge radiale et 20 mm de marge cranio-caudale + drains et cicatrices

CTV₂= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

CTV₃= volume tumoral résiduel, ou zone R₁ si clairement identifiée avec le chirurgien, sans marge

Dans tous les cas le CTV doit être corrigé afin de respecter les barrières anatomiques.

Le PTV₁ est défini par CTV₁ + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV₂ est défini par CTV₂ + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV₃ est défini par CTV₃ + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

La dose standard par fraction est de 2 Gy, une dose par fraction de 1,80 Gy devra être discutée pour les enfants < 10 ans.

Concernant la dose totale, on propose, dans la limite du respect des contraintes de doses aux organes à risque:

- PTV₁ : 50 Gy
- PTV₂ : 60 Gy
- PTV₃ : 68-70 Gy

La technique de SIB (Simultaneous Integrated Boost) en IMRT ou en IMPT est intéressante car elle entraîne une augmentation modérée de la dose par fraction tout en facilitant l'optimisation de la dose aux organes à risque, et en limitant le nombre de séances.

On peut proposer le schéma suivant :

- PTV₁ : 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy en concomitant avec PTV₂ : 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy
- Puis PTV₃ : 68-70 Gy en 4 à 5 fractions supplémentaires de 2 Gy ou 66 Gy en 30 fractions en SIB

b. Place de la radiothérapie pour les ostéosarcomes localisés non opérables

Il n'existe pas de consensus concernant les volumes ni les doses à utiliser dans la radiothérapie exclusive des ostéosarcomes.

Par analogies aux autres sarcomes et d'après les protocoles utilisés dans la littérature on propose:

Pour les tumeurs axiales :

CTV₁= volume tumoral initial + 15 mm de marge isotropique + drains et cicatrices

CTV₂= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

En cas de localisation rachidienne, la vertèbre au-dessus et la vertèbre en-dessous du GTV ne doivent pas être systématiquement incluses en entier dans le CTV₁.

Pour les ostéosarcomes des membres :

CTV₁= volume tumoral initial + 15 mm de marge radiale et 20 mm de marge cranio-caudale + drains et cicatrices

CTV₂= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

Dans tous les cas le CTV doit être corrigé afin de respecter les barrières anatomiques.

Le PTV₁ est défini par CTV₁ + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV₂ est défini par CTV₂ + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

La dose standard par fraction est de 2 Gy et le traitement délivré à raison de 5 à 6 séances par semaine. Une dose par fraction de 1,80 Gy devra être discutée pour les enfants < 10 ans.

Concernant la dose totale, on propose, dans la limite du respect des contraintes de doses aux organes à risque :

- PTV₁ : 50 Gy
 - PTV₂ : 68-70 Gy
- Ou en SIB
- PTV₁ : 54 Gy 1.8 Gy/séance
 - PTV₂ : 66 2.2Gy/séance



3- chimiothérapie :

La chimiothérapie a permis d'obtenir des survies de l'ordre de 60-80% (contre 10% à 20% quand seul le traitement local était réalisé).

Le rôle de la chimiothérapie en complément du geste chirurgical pour le traitement des ostéosarcomes localisés des membres a été bien établi.

Deux études randomisées comparant une chirurgie suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante ont montré un bénéfice en survie en faveur de la chimiothérapie adjuvante.

D'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de différence en survie que la chimiothérapie soit faite avant ou après la chirurgie.

L'objectif de la chimiothérapie préopératoire est de débiter rapidement l'éradication des micro-métastases, de réduire le volume tumoral afin de faciliter la chirurgie conservatrice et d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire sur la tumeur primitive.

Même s'il n'existe pas de preuves formelles de l'avantage d'effectuer une chimiothérapie première par rapport à une chimiothérapie adjuvante sur la survie globale, la diminution significative du taux d'amputation et l'importance de la valeur pronostique de la réponse histologique expliquent l'intérêt de cette séquence thérapeutique désormais standardisée : chimiothérapie d'induction suivie du geste chirurgical et d'une chimiothérapie adjuvante dont le protocole dépend de la réponse histologique (Grade de Huvos-Rosen)

a- Drogues actives :

Quatre antimitotiques sont actifs, donnant plus de 20 % de réponse

- Méthotrexate à hautes doses (MTX) : Antifolate auquel l'ajout de l'acide folinique a permis l'utilisation à forte dose. Un des médicaments les plus efficaces, mais nécessite des précautions dans l'usage et la surveillance (hydratation, dosage de la méthotrexatémie)

Dose : 6-8 g/m² chez l'adulte (jusqu'à 12g/m² chez l'enfant)

- Cisplatine : sel de platine, utilisé en association aux autres drogues

- Doxorubicine : De la famille des inhibiteurs de la topoisomérase II, avec des doses de 60- 90mg/m²,

Dose cumulée : 450-500 mg/m²

- Ifosfamide: Agent alkylant; Dose : 5-12g/m² avec l'utilisation systématique du MESNA pour éviter la toxicité vésicale

b- Les protocoles :

- Protocoles avec le MTX :

Protocole T10 (Rosen 1983) : polychimiothérapie par MTX, doxorubicine, bléomycine, actinomycine D et cyclophosphamide.

Ce protocole a permis : 40% de bons répondeurs et 60% de mauvais répondeurs. Le pronostic des bons répondeurs était largement meilleur. Le changement du protocole chez les mauvais répondeurs par une chimiothérapie à base de cisplatine a permis d'améliorer leur survie.

- Protocoles sans MTX :

Récemment, il a été rapporté dans une large étude multicentrique de l'European Osteosarcoma Intergroup (EOI) rassemblant plus de 400 patients, que le protocole associant la doxorubicine et le cisplatine (AP) donnait des résultats équivalents à une chimiothérapie dérivée du T10 dans les ostéosarcomes opérables, en termes de réponse histologique, survie sans récurrence et survie globale.

Des approches thérapeutiques similaires sont cependant poursuivies chez l'adulte jeune avec des protocoles intensifiés toujours sans MTX.

Le protocole actuellement utilisé pour le traitement de cette tumeur repose sur les résultats de l'étude pédiatrique OS94 pour les enfants et les adolescents et sur la phase 2 API-AI pour les adultes.

Le protocole OS 94 de la SFOP (société française d'oncologie pédiatrique) a été appliqué sur les patients de moins de 20 ans et comparait de façon randomisée deux types de chimiothérapies préopératoires en association au méthotrexate à haute dose (12 g/m²) : doxorubicine versus association étoposide ifosfamide. Dans la période

postopératoire, les patients avec une bonne réponse histologique (<5% de cellules tumorales viables) du bras étoposide-ifosfamide recevaient le même protocole, et les malades dont la réponse histologique était mauvaise une association de doxorubicine-cisplatine. Les patients bons répondeurs du bras doxorubicine recevaient le même protocole, les mauvais répondeurs une association d'étoposide-ifosfamide.

Au total, 239 patients de moins de 20 ans porteurs d'un ostéosarcome non métastatique d'une extrémité ont été inclus dans cette étude. Tous les patients ont pu être opérés et la chirurgie a été conservatrice chez 201 patients (94%). Le taux de bonne réponse histologique a été supérieur dans le bras étoposide-ifosfamide par rapport au bras doxorubicine (56% vs 39%)

Les survies globales et sans événement étaient significativement meilleures chez les patients bons répondeurs que chez les mauvais répondeurs (à 3 ans les survies sans événement sont respectivement de 79% et 54% et les survies globales de 93% et 75%). Cet essai thérapeutique a démontré que l'association de l'étoposide-ifosfamide au méthotrexate à haute dose permet d'obtenir un taux plus élevé de bonnes réponses histologiques et pouvait remplacer la doxorubicine.

Chez les patients adultes, le protocole API-AI utilise des doses intensives de doxorubicine, cisplatine, ifosfamide sans méthotrexate à haute dose.

Une étude multicentrique du Groupe Sarcome Français et de la FNCLCC a inclus 47 patients de plus de 16 ans, atteints d'ostéosarcome non métastatique et opérable. L'âge médian au diagnostic était 23 ans. Le taux de patients avec bonne réponse histologique (<5% de cellules résiduelles viables) est de 37% chez les 39 premiers patients évaluable. Avec un suivi médian de 36 mois, la survie sans événement et la survie globale à 2 ans sont respectivement de 74 et 86%. Ces résultats sont comparables à ceux publiés avec un schéma d'induction contenant du MTX chez les patients adultes.

Actuellement le protocole OS 2006 est administré pour tous les patients quel que soit leur âge (moins de 50 ans). La question posée par ce protocole est

celui de l'intérêt de l'adjonction de bisphosphonates (zoledronate) à la chimiothérapie ; celle-ci comprend le méthotrexate à haute dose et l'étoposide-ifosfamide pour les enfants et les adolescents et le schéma API-AI pour les patients adultes.

4- Thérapie ciblée

Le sorafenib est une pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR. Il est la première thérapie ciblée à démontrer une activité en 2ème et 3ème ligne métastatique après une chimiothérapie standard. La survie sans progression était de 4 mois dans l'essai de phase II du groupe italien des sarcomes.

Le cabozantinib est une pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR2. Le groupe des sarcomes français a évalué, dans une étude de phase II, la place de cette molécule dans les ostéosarcomes avancés après échec de la chimiothérapie. Le taux de RP était de 17% et la PFS de 6.2 mois sans toxicité majeure. C'est une option thérapeutique après chimiothérapie.

Le Regorafenib est un TKI ciblant le VEGFR1, VEGFR2, PDGFRβ, KIT, FGFR-1, et RET. Deux études phases II ont évalué sa place à partir de la 2ème ligne. Les taux de RP étaient entre 8 et 13% et le taux de PFS de 4 mois. C'est une option thérapeutique après chimiothérapie.

- Traitement immuno-modulateur :

Le mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) est un dérivé synthétique du muramyl dipeptide (MDP), c'est un immunostimulateur. Il a été testé dans un seul essai randomisé de phase III en association avec la chimiothérapie post-opératoire à base de doxorubicine, cisplatine et méthotrexate, avec ou sans ifosfamide. L'association entraînait une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale. Il est actuellement indiqué en Europe chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète où il est administré en association avec une polychimiothérapie postopératoire. La FDA ne l'a pas autorisé aux états-unis.



5- Biphosphonates :

Un traitement de support par l'acide zolédronique n'a pas de place dans la prise en charge précoce des ostéosarcomes suite à l'arrêt prématuré de l'essai français de phase III qui testait son apport à un traitement standard par chimiothérapie.

C. Les indications :

1-Ostéosarcomes localisés de bas grade:

Standard : Chirurgie

Anatomo-pathologie post opératoire :

- Bas risque : Surveillance
- Haut Risque : Chimiothérapie

2-Ostéosarcomes localisés de haut grade:

Standard : Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie puis chimiothérapie adjuvante, pour une durée totale de 6 à 8 mois.

La chimiothérapie préopératoire :

Durée : 3 mois environ

polychimiothérapie à base de MTX chez l'enfant, protocoles sans MTX chez l'adulte (AP, API, API/AI)

Chirurgie : A visée curative en préservant au maximum la fonctionnalité du membre et doit être réalisée dès la sortie de l'aplasie de la dernière cure de chimiothérapie

Chimiothérapie adjuvante :

Durée : 4-5 mois polychimiothérapie

Pour les bons répondeurs : continuer la même chimiothérapie

Pour les mauvais répondeurs : changement du protocole pour d'autres drogues actives non utilisées initialement (Ifosfamide-Etoposide : l'association la plus utilisée)

3-Ostéosarcomes métastatiques :

Standard : Chimiothérapie palliative

La même chimiothérapie que les formes localisées
Chirurgie de la tumeur primitive et des métastases: à discuter en RCP lors de chaque évaluation de la tumeur

Recommandations :

- l'existence de métastases au diagnostic, en particulier isolées, ne devrait pas faire renoncer à une stratégie thérapeutique curative
- l'amputation doit rester exceptionnelle dans les ostéosarcomes métastatiques non candidats à un traitement curatif.

VIII- Surveillance :

A-But :

Evaluer la réponse au traitement

Rechercher les complications de traitement

Rechercher les rechutes locales et métastatiques

B-Moyens :

Examen clinique

Rx poumon/TDM thoracique

Rx standard des os / IRM

Scintigraphie osseuse

C-Rythme :

Tous les 2 mois : 1ère et 2ème année

Tous les 3 mois : 3ème et 4ème année

Tous les 6 mois : 5ème et 6ème année

Puis tous les ans

IX- Conclusion :

Bien que l'ostéosarcome soit la tumeur maligne primitive osseuse la plus fréquente, myélome exclu, la grande diversité aussi bien clinique, radiologique, histologique qui le caractérise fait de chaque patient un cas particulier.

Son pronostic a été radicalement amélioré grâce à l'introduction de la polychimiothérapie.

L'ostéosarcome constitue un modèle de tumeur pour la prise en charge multidisciplinaire.

Sa prise en charge, parfaitement codifiée, comporte une biopsie à visée diagnostique, une

chimiothérapie d'induction, une exérèse chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante et parfois une radiothérapie.

Le traitement veille à la conservation de la fonction du membre atteint tout en assurant une exérèse carcinologique satisfaisante.

Références :

1. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. EUROCare Working Group. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCare study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
2. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 40–52.
3. Le Deley MC, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 2007 Mar, 43(4):752-61
4. Piperno-Neumann S et al. A multicentric prospective study of intensive induction chemotherapy (API-AI) in localized osteosarcoma patients: results of a phase II trial coordinated by the French Sarcoma Group (FSG) and the FNLC BECT, ASCO, 2006
5. Meyers PA et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*, 2005 ; 23:2004-11
6. Heymann D, et al. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors, *Trends Mol Med*, 2004 ; 10:337-43
7. Kalifa C, et al. Neoadjuvant treatment in osteosarcomas. *Bull Cancer*. 2006;93:1115-20.
8. L'essai thérapeutique OS2006 est promu par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (www.fnclcc.fr).
9. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012;23:508-516
10. Meyers et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:633-8.
11. S. Piperno-Neumann, M. Le Deley, F. Rédini et al. Zoledronate Does Not Reduce The Risk Of Treatment Failure In Osteosarcoma: Results Of The French Multicentre Os2006 Randomised Trial. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 4).
12. S.J. Strauss, A.M. Frezza, N. Abecassis et al Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCan Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2021)
13. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol*. (2019) 37:1424–31. doi: 10.1200/jco.18.02374
14. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. (2019) 20:120–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3
15. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, Penel N, Piperno-Neumann S, Bompas E, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. (2020) 21:446–55. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3



Annexes :

Table 1: Osteosarcoma subtypes within central and surface tumours

CENTRALE (médullaire) CENTRAL (MEDULLARY)
a. Conventionnelles de haute qualité ostéosarcome central Conventional high-grade central osteosarcoma
b. Ostéosarcome télangiectasique Telangiectatic osteosarcoma
c. Intraosseux bien différencié de bas grade () ostéosarcome Intraosseous well-differentiated (low-grade) osteosarcoma
d. Ostéosarcome à petites cellules Small cell osteosarcoma
SURFACE (périphérique) SURFACE (PERIPHERAL)
a. Parostéal (juxtacortical) bien différencié de bas grade ostéosarcome Parosteal (juxtacortical) well-differentiated (low-grade) osteosarcoma
b. Ostéosarcome - faible à intermédiaire Periosteal osteosarcoma - low- to intermediate-grade osteosarcoma
c. Ostéosarcome de surface de haute qualité High-grade surface osteosarcoma

Sarcome d'Ewing

K. Hadadi¹, M. Hommadi¹, T. Kebdani², H. Sifat¹, A. Bazine¹, M. ELMarjany¹, K. Andaloussi¹,
H. Mansouri¹, N. Benjaafar², B.K. El Gueddari³

¹Service de radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat

²Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat

³Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaïed, Rabat

Introduction

Le sarcome d'Ewing et les tumeurs primitives neuro-ectodermiques (PNET) ont été décrits au début du XX^{ème} siècle comme des entités différentes. Actuellement, ils font partie d'un spectre de néoplasies portant le nom de tumeurs de la famille d'Ewing (TFE).

Ce spectre constitue un groupe hétérogène de tumeurs, partageant des caractéristiques histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires similaires. On y trouve, en plus du sarcome d'Ewing, le sarcome d'Ewing extra-osseux et la tumeur d'Askin.

Les TFE peuvent se développer au niveau de tous les os et tous les tissus mous, mais siègent de façon préférentielle au niveau du pelvis, du squelette axial et du fémur.

Le traitement de ces tumeurs représente l'exemple type de l'approche multimodale en cancérologie. Tous les patients reçoivent une poly chimiothérapie. La chirurgie ou la radiothérapie ou l'association des deux permettent de contrôler la maladie localement.

Le pronostic dépend du site anatomique de la tumeur, de son volume, de l'extension locorégionale et à distance et surtout de la réponse à la chimiothérapie.

La survie sans récurrence à 5 ans est de 70% dans les formes localisées et de 30% dans les formes métastatiques.

I. Épidémiologie :

Le sarcome d'Ewing survient le plus souvent dans la seconde décennie de la vie (pic entre 10 et 20 ans).

Avant l'âge de 20 ans, c'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente (30% des cas) derrière l'ostéosarcome (60% des cas).

Son incidence est de deux à trois nouveaux cas par an et par million d'enfants de moins de 15 ans dans les pays occidentaux.

Comme la plupart des tumeurs pédiatriques, il existe une légère prédominance masculine avec un sexe ratio entre 1,2 et 1,5.

La maladie est significativement plus fréquente chez les enfants caucasiens que les enfants de race noire ou de race asiatique. Les raisons de cette distribution ethnique restent inconnues. Par ailleurs, elle n'est associée à aucun syndrome de cancers familiaux et aucun facteur de risque environnemental n'est identifié à ce jour.

À l'Institut national d'oncologie à Rabat, le nombre de cas enregistré en 2007 était de 21 dont 12 de sexe féminin et 2 de sexe masculin, contre 19 enregistré en 2006 et 20 en 2005.

II. Histologie et biologie de la tumeur :

Décrite pour la première fois par James Ewing en 1921 sous le nom d'endothélium diffus de l'os, cette entité tumorale a suscité de nombreuses discussions quant à sa nosologie. Il serait admis que le groupe des sarcomes d'Ewing dériverait des cellules de la crête neurale.

A. Macroscopie :

Il s'agit d'une tumeur qui possède des contours irréguliers et des limites très imprécises avec un aspect blanc grisâtre, mou, luisant, prenant dans les



secteurs nécrotiques une consistance liquide voire laiteuse.

B. Microscopie :

C'est une prolifération qui est constituée de nappes de petites cellules rondes bleutées, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, et à chromatine et membrane nucléaire fines. Il existe généralement une nécrose étendue, avec préservation d'une tumeur viable autour des vaisseaux sanguins. Le pléomorphisme nucléaire, la palissade et la formation de rosettes ou de pseudorosettes sont généralement absents.

Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs à petites cellules rondes de l'enfant à savoir les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcomes, les lymphomes et leucoses.

L'étude immunohistochimique est essentielle au diagnostic, elle permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels cités ci-dessus. Le marquage membranaire au CD99 est toujours positif (Figure 1).

Un autre nouveau marqueur immuno-histo-chimique potentiel pour les TFE est le NKX2.2.

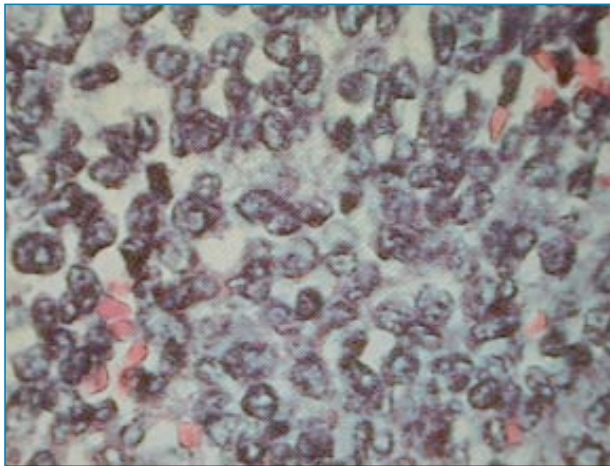


Figure 1 : Aspect microscopique typique d'un sarcome d'Ewing avec de petites cellules rondes bleutées à cytoplasme peu abondant.

C. Biologie moléculaire:

La translocation $t(11;22)(q24;q12)$ est présente de façon quasi constante dans le sarcome d'Ewing et les tumeurs primitives neuro-ectodermiques périphériques (PNET). Cette translocation entraîne la fusion du gène EWS porté par le chromosome 22 avec l'homologue humain du gène FLI1 de la souris, porté sur le chromosome 11 aboutissant au gène de fusion EWS-FLI1. D'autre part, ces deux entités néoplasiques surexpriment de façon constante le gène MIC2 codant pour la protéine transmembranaire CD99 (MIC2).

III. Histoire naturelle de la maladie :

Le mode d'extension de la maladie est d'abord local vers les os et tissus mous adjacents. Les métastases surviennent le plus souvent par voie sanguine, les sites secondaires les plus fréquents étant l'os et le poumon. A noter que 25-30 % des sarcomes d'Ewing sont métastatiques au diagnostic. Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles dans le sarcome d'Ewing.

IV. Diagnostic et Bilan d'extension :

A. Diagnostic Positif:

1. Les Signes cliniques:

- **Douleur** : Le sarcome d'Ewing est révélé dans 95 % des cas par une douleur permanente ou intermittente, nocturne dans moins d'un quart des cas, localisée à la zone tumorale ou projetée. Le caractère non spécifique de la douleur conduit, dans 20 % des cas, à la rattacher à un traumatisme antérieur.
- **Masse palpable** : la perception d'une tuméfaction inflammatoire témoin de l'importance de l'atteinte des parties molles, en particulier au niveau des os plats.
- **Autres symptômes** : Certains modes de révélation peuvent être spécifiques à la localisation de la tumeur: syndrome de compression médullaire ou radiculaire, troubles

respiratoires et épanchement pleural, troubles moteurs et sphinctériens.

Tous les os de l'organisme peuvent être atteints mais le squelette des membres inférieurs, y compris l'os iliaque, paie le plus lourd tribut, représentant environ 60% des atteintes.

Les signes généraux tel que l'altération de l'état général et la fièvre sont rares, évoquent volontiers la présence de métastases.

2. Imagerie :

Les radiographies simples, face et profil, doivent être demandées en première intention. Elles montrent typiquement les anomalies suivantes: zone lytique mal limitée, réaction périostée «multicouche» ou simple ostéolyse d'une corticale au contact d'une grosse masse des parties molles.

Le scanner et/ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) deviennent nécessaire en permettant une meilleure analyse de la tumeur.

L'aspect IRM n'est pas spécifique, la lésion apparaît en hypo ou iso-signal en T1 et en hyper-signal plus ou moins franc en T2. Après injection, les portions vascularisées se rehaussent. Typiquement, les portions nécrotiques sont plus rares que dans l'ostéosarcome. L'IRM apprécie l'extension aux parties molles classiquement importante, l'envahissement médullaire et la présence de «skip» métastases (Figure 2).

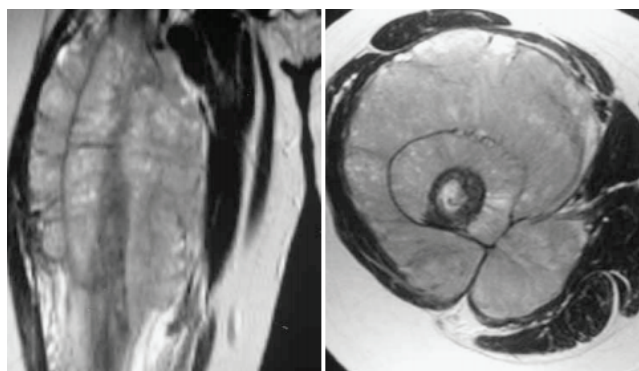


Figure 2 : volumineuse tumeur de la diaphyse fémorale et extension importante circonférentielle dans les parties molles.

Sur le scanner on retrouve la même sémiologie qu'en radiologie standard à savoir une ostéolyse de l'os spongieux et cortical, une réaction périostée de

type agressif. L'intérêt du scanner réside dans l'étude des corticales et des rapports vasculaires. Pour les localisations costales, c'est l'imagerie de référence;

3. Biopsie et diagnostic de certitude :

Le diagnostic du sarcome d'Ewing est histologique, sur une biopsie osseuse. Le prélèvement devra comporter du matériel frais stérile et congelé pour analyses immédiates cytogénétiques (caryotype) et différées (transcrit de fusion).

Chaque fois que c'est possible, la biopsie sera impérativement réalisée après l'IRM afin de ne pas créer d'artéfact par le biais d'un hématome ou d'un œdème.

La biopsie osseuse sera réalisée soit par un radiologue (microbiopsie) ou par un chirurgien expérimenté qui prendra en charge le patient par la suite car la chirurgie d'exérèse de la tumeur doit inclure le trajet biopsique et la cicatrice.

B. Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels sont dominés par l'ostéomyélite et l'ostéosarcome, qui diffèrent par des signes cliniques et radiologiques souvent trompeurs. On retrouve aussi le lymphome osseux primitif, la leucémie aigue, et les métastases d'une tumeur non osseuse, en particulier le neuroblastome.

C. Bilan d'extension :

1. Bilan d'extension local :

L'IRM est l'examen de choix pour analyser l'extension locale d'une tumeur osseuse ou des parties molles. La planification de l'intervention chirurgicale définira le niveau de résection osseuse selon l'étendue de la maladie et l'existence ou non d'une atteinte articulaire.

2. Bilan d'extension à distance :

Une tomодensitométrie thoracique est réalisée à la recherche de métastases pulmonaires, représentant 50% des sites métastatiques.

Une scintigraphie osseuse au technétium révélera des localisations osseuses autres que la tumeur primitive dans 25% des cas métastatiques.

La recherche d'une atteinte médullaire, par myélogrammes multiples et biopsie ostéo-médullaire, s'impose chez tous les patients. Elle est retrouvée dans 20 % des cas au diagnostic.

La place de la tomographie par émission de positons (Pet-scanner) dans la stadification initiale est mal définie. Elle aurait un intérêt dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie et dans le bilan de suivi post-thérapeutique.

Les directives consensuelles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent une TEP et/ou une scintigraphie osseuse pour le bilan initial, et une TEP de base est recommandée si la tumeur osseuse primaire est négative à la scintigraphie osseuse.

V. Facteurs pronostic et classification :

Le facteur pronostic le plus important est la présence de métastases au diagnostic. En effet, les patients avec une maladie localisée ont 70% de chance de survie sans progression contre 20 à 35% pour les patients métastatiques. Les métastases pulmonaires étant de meilleur pronostic que les localisations secondaires osseuses ou médullaires.

Il était reconnu que le site du cancer primitif (les tumeurs axiales et pelviennes étant de mauvais pronostic que celles des extrémités) et sa taille (Un grand axe supérieur à 8cm ou un volume supérieur à 200 cm³ sont d'un pronostic plus péjoratif) sont des facteurs pronostiques importants. Le pronostic plus sombre des grosses tumeurs primitives, et celles impliquant le bassin et la colonne vertébrale, est au moins en partie attribuable à la difficulté d'obtenir de larges marges de résection négatives et à des taux plus élevés d'échec local après radiothérapie pour les lésions de grande taille.

La fièvre, l'anémie et l'élévation de la lactate déshydrogénase sérique (LDH) sont toutes corrélées à un plus grand volume de maladie et à un pronostic plus sombre.

L'origine extra-osseuse, par rapport à l'origine osseuse, n'a pas d'influence néfaste sur la survie.

Récemment, la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante est considérée comme un facteur pronostic très important, en effet la présence de peu de cellules tumorales viables, en général moins de 5%, traduit un bon pronostic de la maladie.

Dans certaines études, l'âge (moins de 15ans vs plus de 15 ans), les marges d'exérèse, le type de translocation et le traitement local (chirurgie vs radiothérapie) sont apparus comme des facteurs pronostiques.

- Tumeurs inopérables de grand volume ($\geq 200\text{ml}$).
- Tumeurs inopérables de petit volume ($< 200\text{ml}$) et pour lesquelles la chimiothérapie initiale n'a entraîné qu'une stabilité tumorale (réponse $< 50\%$).

VI. Traitement :

A. But:

Le but du traitement est de guérir le patient avec le minimum de séquelles, traiter localement avec un résultat carcinologique satisfaisant et conservation de la fonction et agir sur les micrométastases à distance.

Le traitement du sarcome d'Ewing a connu d'énormes progrès grâce aux investigations menées par plusieurs sociétés savantes, spécialisées en la matière, ceci depuis 1970. Dans la majorité des protocoles récents, le traitement commence par une poly chimiothérapie néo adjuvante pendant 10 à 12 semaines, suivie d'un traitement local (par chirurgie ou radiothérapie ou l'association des deux) et complété enfin par une chimiothérapie en adjuvant. Bien entendu, la décision thérapeutique se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire.

B. Moyens :

1. Chimiothérapie:

Le sarcome d'Ewing est décrit comme une tumeur très chimiosensible, le taux de réponse objective variant entre 60 et 70% avec 10% de réponse complète.

La chimiothérapie d'induction administrée dès le diagnostic a de nombreux avantages, elle permet d'agir sur les micrométastases à distance, de réduire la taille tumorale ce qui permet une chirurgie conservatrice et d'évaluer la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie.

a. Drogues actives :

Cyclophosphamide (C), Doxorubicine (D), Actinomycine D(A), Vincristine(V), Etoposide (E) drogues permettent des réponses objectives de l'ordre de 30 à 60%. D'autres molécules sont en cours d'évaluation actuellement: Topotecan, Irinotecan, Amifostine, Docetaxel...

b. La polychimiothérapie :

En monothérapie, la survie globale des malades avec un sarcome d'Ewing ne dépassait pas 10%, ce qui a suscité à penser que la polychimiothérapie ferait mieux. Avec la découverte du Cyclophosphamide en 1961, HUSTON et collaborateurs ont établi en 1968 un protocole associant Vincristine, Actinomycine D et cyclophosphamide (VAC) suivi d'une radiothérapie locale. Un autre protocole a vu le jour en 1978, associant la Doxorubicine au VAC (VACD).

Il fallait attendre jusqu'en 2007, pour que l'intergroup Ewing's sarcoma study (IESS) publie les résultats de son étude IESS-1 comparant le VAC au VACD. Les résultats sont revenus largement en faveur du VACD avec un taux de contrôle local à cinq ans de l'ordre de 96% dans le bras VACD versus 86% dans le bras VAC, la survie sans maladie était respectivement de 60% versus 24%. Une deuxième étude a vu le jour testant l'escalade de dose de la Doxorubicine (IESS-2). Le VACD haute dose faisait mieux que le VACD dose modérée avec un taux de survie sans maladie qui était respectivement de 73% et 56%.

Le Cooperative Ewing's Sarcoma Study a pensé à substituer le Cyclophosphamide par l'Ifosfamide dans son étude CESS-86. Les résultats étaient équivalents en termes de survie sans maladie, de contrôle local et de survie globale.

Le Pediatric Oncology Group (POG) a testé l'ajout de l'Ifosfamide et de l'Etoposide au protocole standard à savoir le VACD et cela s'est traduit dans

un essai randomisé phase III (the IESS-III study) par un bénéfice significatif en survie sans récurrence (69% versus 54%) en faveur de l'ajout d'IE pour les malades ayant une maladie localisée. Enfin un autre protocole a vu le jour dans l'essai EURO-EWING 99, le VIDE, des résultats comparables au VACD ont été rapportés.

L'utilisation de haut dose de chimiothérapie avec une dose escaladée d'agent alkylant et l'utilisation de cellules hématopoïétiques a suscité beaucoup d'intérêt depuis les années 1970 dans les sarcomes d'Ewing, celle-ci n'améliore en rien l'évolution des malades avec un sarcome d'Ewing et cela a été démonté par un essai phase III du Children's Oncology Group (COG).

Mais les résultats d'une nouvelle étude randomisée utilisant le busulfan et melphalan (BuMel) ont bien montré un gain en survie pour les patients qui ont une faible réponse au protocole VIDE en induction et ou les tumeurs de plus 200ml.

Une approche différente de l'intensification de la thérapie est la réduction d'intervalle inter cure, dans laquelle les cycles de chimiothérapie sont administrés tous les 14 jours au lieu de tous les 21 jours, son bénéfice a été montré par un essai randomisé phase III qui a démontré un avantage significatif en termes de survie sans événement pour le VDC/IE tous les 14 jours, par rapport à la même chimiothérapie administrée à des intervalles de 21 jours (survie sans événement sur cinq ans 73% contre 65%). La toxicité des deux régimes était similaire.

Les données d'un autre essai appuient également l'utilisation de VDC/IE tout les 14 jours par rapport à d'autres schémas thérapeutiques. Dans les résultats préliminaires d'un essai européen randomisé, le traitement initial avec VDC/IE toutes les deux semaines a amélioré la SSE et la survie globale par rapport au régime vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide (VIDE).

Quelque soit le protocole utilisé, la chimiothérapie d'induction, ou néoadjuvante, est indiquée dès le bilan diagnostique et d'extension réalisé. La chimiothérapie est poursuivie après le traitement local pour atteindre une durée globale de traitement d'environ un an, tous protocoles internationaux prospectifs confondus.



En situation métastatique, les chimiothérapies conventionnelles sont décevantes. En effet, avec les protocoles récents, les fortes doses d'alkylants et les anthracyclines, la survie sans maladie à 5 ans ne dépasse guère 15%. La chimiothérapie d'intensification avec irradiation du corps entier suivie de la greffe autologue de cellules souches n'améliore pas d'avantage la survie sans maladie

Les rechutes des sarcomes d'Ewing sont toujours associées à un pronostic sombre avec des options thérapeutiques limitées, le délai de rechute est le principal facteur pronostic avec un délai supérieur à 2 ans comme facteur favorable, les protocoles de chimiothérapie pour les sarcomes d'Ewing récidivants ne sont pas standardisés et comprennent des agents alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide) en association avec les inhibiteurs de la topoisomérase (étoposide et topotécan), irinotécan avec témozolomide, gemcitabine et docétaxel, ifosfamide à forte dose ou carboplatine avec étoposide. Les résultats préliminaires de l'étude rEECur, le premier essai randomisé et contrôlé dans ce contexte, suggèrent la supériorité du protocole topotécan plus cyclophosphamide et ifosfamide à haute dose à la gemcitabine et docétaxel et au témozolomide plus irinotécan.

Des résultats encourageants ont été rapportés avec l'association irinotécan et témozolamide pour les patients avec un sarcome d'Ewing en rechute (Wagner 2007, Casey 2009). De nouveaux agents biologiques sont en développement ; ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses plutôt que toutes les cellules en division dans le corps rendant le traitement beaucoup plus spécifique et limitant ainsi les effets secondaires. Des traitements tels que les anticorps anti-IGFR1 (insulin-like growth factor receptor) sont utilisés pour cibler les sarcomes d'Ewing (Olmos 2010 ; Toretsky 2010)

Une étude phase III est en cours étudiant l'intérêt de l'immunothérapie en combinaison avec l'irinotécan et témozolomide pour les tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing métastatique, une autre étude phase II teste l'efficacité et l'innocuité du palbociclib (CDK4 and CDK6 inhibitor) et ganitumab (IGF-1R inhibitor) pour les patients avec sarcome d'Ewing réfractaire, d'autres agents sont en cours

d'étude comme l'inhibiteur du LSD1 (SP-2577), et inhibiteur de PARP (niraparib).

c. Complications:

Elles sont essentiellement hématologiques, infectieuses (aplasie), et muqueuses (mucites, diarrhée). La cardiotoxicité retardée des anthracyclines et la néphrotoxicité possible des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées afin de ne pas dépasser les valeurs seuil si possible.

2. Chirurgie:

Le but de la chirurgie est de réaliser une exérèse carcinologique selon ENNEKING passant à 6-7 cm de la tumeur tout en préservant la fonction.

a. Deux types d'interventions:

» Amputation ou désarticulation :

Traitement historique. Le niveau de section doit être choisi avec rigueur en tenant compte de l'envahissement des parties molles. Un prélèvement de la moelle osseuse au niveau du bord diaphysaire restant est essentiel. La reconstruction peut se faire par prothèse externe (Figure 3).



Figure 3 : Radiographie pelvienne après chirurgie montrant un hémibassin métallique implanté du côté droit

» Traitement conservateur :

Au moins 80% des malades peuvent en bénéficier. Il se déroule en trois temps :

- Chirurgie carcinologique selon ENNEKING:

- Exérèse en monobloc de la tumeur enlevant la cicatrice de biopsie.
- Le chirurgien ne doit pas voir la tumeur.
- Résection à 6-7cm de la région hyperfixante.
- Résection de l'articulation adjacente en cas d'envahissement épiphysaire.
- Résection de la capsule.
- Reconstruction osseuse: greffes, prothèses

Standards ou personnalisées.

- Transferts musculaires : recouvrement de la zone de résection, restauration de la fonction motrice du membre, correction des asymétries au cours de la croissance.

Le protocole actuel du Children's Oncology Group(COG) a permis une définition précise du statut des marges «adéquates», elles sont considérées négatives si:

- 1cm: autour de l'os atteint (2-5cm)
- >5mm: Tissus mous (graisse, muscle)
- 2mm: plans des fascias.

Les Contreindications du traitement conservateur :

- Envahissement nerveux
- Envahissement locorégional (peau)
- Infection grave
- Envahissement vasculaire
- Jeune âge de l'enfant

La chirurgie des métastases pulmonaires: elle est proposée si les métastases sont résécables et le primitif est bien contrôlé.

b. Complications:

Les complications de la chirurgie peuvent se résumer dans les infections postopératoires, fractures de prothèses, usure du matériel de prothèse, descellement de la prothèse.

Une réanimation post opératoire efficace et des consultations orthopédiques régulières suffisent pour la bonne gestion de ces complications.

3. Radiothérapie :

Historiquement, la chirurgie est décrite comme étant meilleure à la radiothérapie en termes de résultats carcinologiques. Avec les avancées de la thérapie systémique et des techniques d'irradiation avec la large utilisation de la radiothérapie conformationnelle, les taux de rechute local ont diminué et la différence entre les deux moyens de contrôle local est devenue presque non significative.

Certaines localisations peuvent nécessiter la combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie, leur séquence étant variable selon les auteurs. En général, le traitement local est débuté à la 13ème semaine après le début de la chimiothérapie.

a. Appareils et rayonnements:

Les rayonnements utilisés sont des photons X de 6-18MV.

b. Les volumes cibles et doses:

La définition des volumes cibles est sujette à de nombreuses controverses. La radiothérapie se fait le plus souvent en deux séries:

- Jusqu'à une dose de 45Gy avec un fractionnement de 1,8Gy/fraction sur:
- Le PTV1 (volume préchimiothérapie (initial sur IRM) avec des marges de 1,5 à 2cm).
- Les cicatrices de biopsie ou exérèse.
- Les orifices de drainage.
- Un complément de 10,8Gy avec un fractionnement de 1,8Gy/fraction sur:
- Le PTV2 (volume post chimiothérapie [résidu macro] avec des marges de 1,5 -2cm).

Enfin, la radiothérapie garde une place dans le traitement des formes métastatiques au niveau du poumon en cas de bonne réponse. La dose variant entre 15 et 18Gy en fractionnement standard.

c. Organes à risque:

- La Peau
- Les Parties molles saines
- Les Tendons, les articulations et les régions épiphysaires

- Selon la localisation (vessie, rectum, moelle épinière, poumons ...)

d. Technique d'irradiation:

La simulation est obligatoire pour tous les malades avec scanner dosimétrique en position de traitement.

Le malade est placé en pro-cubitus, en décubitus ou en position latérale. La position doit être confortable et reproductible. L'utilisation de coquille est parfois nécessaire. Les coupes scannographiques sont ensuite transférées au logiciel de planification de traitement (TPS). Un recalage d'images avec l'imagerie par résonance magnétique est de mise.

Le plan de traitement est choisi en fonction de la dosimétrie assistée par ordinateur puis validé par les HDV, en acceptant des hétérogénéités dans les volumes cibles entre 95-107%.

L'utilisation de techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité permet de délivrer une dose homogène avec une meilleure protection des organes à risque.

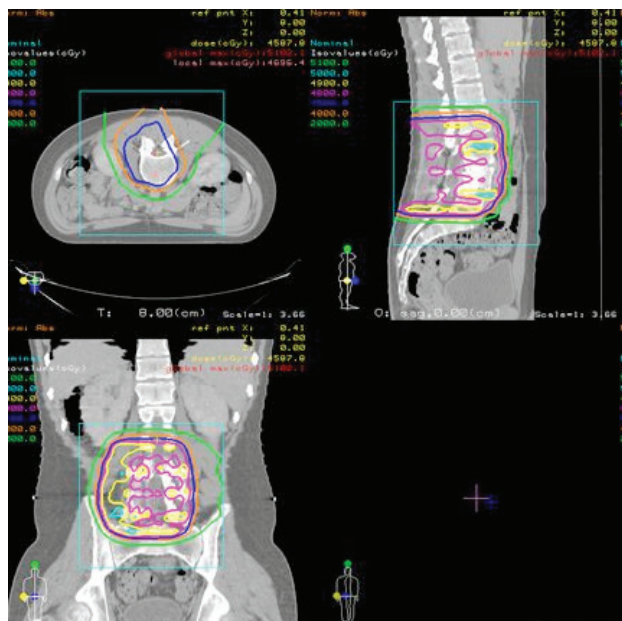


Figure 4 : Plan de traitement par radiothérapie pour une localisation lombaire d'un sarcome d'Ewing

e. Radiothérapie pulmonaire :

Pour les métastases pulmonaires après chirurgie des masses résiduelles ou en rémission complète

en fin de chimiothérapie, la RTH prophylactique augmente la survi

Les 2 poumons doivent être irradiés, par 2 faisceaux antérieur et postérieur opposés, à la dose 15 à 18 Gray à raison de 1,5 Gray/fraction ou de 1,25Gray x2 /jour.

f. Complications:

Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau (érythème, desquamation, phlyctènes), l'intestin et surtout le rectum (rectite radique avec douleur, rectorragie, diarrhée), l'appareilurinaire (cystite radique), la moelle épinière (myélite, favorisée par des traumatismes locaux chirurgicaux ou toxiques).

C. Synthèse et recommandations:

Tous les patients présentant un sarcome d'Ewing sont traités selon le protocole suivant: une polychimiothérapie première (4 à 6 cures) suivie par un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) puis chimiothérapie adjuvante (6 à 10 cures) pour une durée totale de traitement de 10 à 12mois.

La chirurgie avec une exérèse complète reste le traitement local de premier choix qui assure un meilleur contrôle local.

La radiothérapie seule est indiquée aux malades avec des lésions non résécables ou résécables avec morbidité importante.

La radiothérapie post opératoire doit être considérée en cas de marges inadéquates ou en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10 % de cellules tumorales viables).

En cas de maladie métastatique au poumon, l'irradiation pulmonaire semble améliorer la survie sans rechute.

Le rôle de la chirurgie des métastases résiduelles n'est pas encore bien défini. En cas de progression de la maladie après chimiothérapie première, une radiothérapie associée ou non à la chirurgie sera proposée soit pour assurer le contrôle local soit à visée palliative suivie par une chimiothérapie adjuvante ou des soins de support.

VI. Suivi:

Le suivi à long terme est nécessaire afin de dépister les récurrences locales ou à distance. La consultation se fera tous les 3 à 4 mois les deux premières années puis tous les six mois les 3 années qui suivent et enfin annuellement.

En cas d'atteinte initiale des extrémités, une imagerie par résonnance magnétique sera demandée en cas de signes d'appel ou de constatations d'anomalies à l'examen clinique. Pour les localisations axiales et du tronc, une tomodensitométrie sera demandée 3 mois après la fin du traitement locorégional puis tous les six mois durant les 5 premières années de suivi et enfin annuellement.

La tomodensitométrie thoracique sera demandée régulièrement au cours du suivi. La scintigraphie osseuse sera demandée en cas de signe d'appel.

VII. Evolution et pronostic :

Le sarcome d'Ewing est à nos jours la tumeur osseuse primitive qui a le plus mauvais pronostic. On ne guérit que 65% des cas chez l'enfant et seulement 40% chez l'adulte.

Les principaux facteurs pronostics sont les suivants :

- Métastases : survie à 5 ans < 35%.
- Site (bassin : survie 15 à 30%; distales: 30 à 77%).
- Volume tumoral
- Réponse histologique à la chimiothérapie

Références

- 1- Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83:1440-8.
- 2- Ries LAG, Smith LA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda: NIH Pub; 1999.
- 3- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-20.
- 4- Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, et al. Chromosomal translocations in Ewing Sarcoma. *N Engl J Med* 1983;309:496-8.
- 5- Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, et al. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med* 1984;311:584-5.
- 6- Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994;331:294-9.
- 7- Lipinski M, Braham K, Philip I, et al. Neuroectoderm-associated antigen on Ewing's sarcoma cell lines. *Cancer Res* 1987;47:183-7. 1390 M. Taylor et al. / *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 1383-1391
- 8- Kovar H, Dworzak M, Strehl S, et al. Over expression of the pseudo autosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *Oncogene* 1990; 5 : 1067-70.
- 9- Denny CT. Ewing's sarcoma: a clinical enigma coming into focus. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:421-5.
- 10- Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:991-1004.
- 11- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al (2000) Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 95 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18:3108-3114.
- 12- Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr et al (1990) Multi modal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone along-term follow-up of the First Intergroup Study. *J Clin Oncol* 8:1664-1674.
- 13- Donaldson SS, Torrey M, Link MP et al (1998) A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's Sarcoma: end results of POG #8346. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:125-135.

- 14- Paulussen M, Ahrens S, Dunst W et al (2001) Localized Ewing tumor of bone: final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS) 86. *J Clin Oncol* 19:1818–1829.
- 15- Grier HE, Krailo MD, Tarbell N et al (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348:694–701.
- 16- Yock TI, Krailo M, Fryer C et al (2006) Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091 – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 24:3838–3843.
- 17- Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH et al (2008) Definitive radiotherapy for Ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function, and treatment toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:871–877.
- 18- Dickie CI, Parent AL, Griffin AM et al (2009) Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1119–1124.
- 19- Krasin MJ, Xiong X, Wu S et al (2005) The effect of external beam radiation on the growth of flat bones in children: modeling a dose–volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1458–1463.
- 20- Silverman CL, Thomas PR, McAlister WH et al (1981) Slipped femoral capital epiphyses in irradiated children: dose, volume and age relations hips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1357–1363.
- 21- Kuttlesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB et al (1996) Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 14:2818–2825.
- 22- Irwin CJ, Thomson E, Plowman PN (1993) Case report: paediatric radiotherapy – the avoidance of late radiation damage to the growing hip. *Br J Radio* 66:369–374.
- 23- Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:1–1544.
- 24- Jiade J. Lu · Luther W. Brady. Decision Making in Radiation Oncology; Volume 2, 2011: 1073–1088.
- 25- Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al (2008) Imaging guide lines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 51:163–170.
- 26- Wagner L, McAllister N, Goldsby R, Rausen A, McNall-Knapp R, McCarville B, Albritton K. Temozolomide and irinotecan for treatment of advanced Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:132–139
- 27- Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, Meyers PA. Irinotecan and temozolomide for Ewing's sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Dec; 53(6):1029–3
- 28- Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, Okuno SH, Schuetz SM, Paccagnella ML, Batzel GN, Yin D, Pritchard-Jones K, Judson I, Worden FP, Gualberto A, Scurr M, de Bono JS, Haluska P. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol*. 2010 Feb; 11(2):129–35
- 29- Toretzky J, Gorlick R. IGF-1R targeted treatment of sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11:105–106 Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1.
- 30- Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, et al. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:993.
- 31- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at www.nccn.org (Accessed on February 05, 2022).
- 32- Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, et al. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980; 45:2213.

- 33- Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001; 8:553.
- 34- Orr WS, Denbo JW, Billups CA, et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3816.
- 35- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694.
- 36- Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2536.
- 37- Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N. G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3110-3119.
- 38- Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:4148
- 39- Brennan B et al, Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012), *J Clin Oncol.* 2020;38;15S]
- 40- McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):11502.

Sarcomes des parties molles

A. Jalil¹, L. Kouadio¹, M. Squalli^{3,4}, M. Andrif², M. Rbiha³, S. Elmajjaoui^{5,6}
W. Kaikani^{2,3,4}, N. Ismaili^{2,3,4}

1- Cabinet de chirurgie oncologique, 18 rue de Tunis, Hassan, Rabat

2-Faculté de médecine, Université Mohammed VI des sciences de la santé, Casablanca

3- Service d'Oncologie médicale, Hôpital cheikh Khalifa, Casablanca

4- Service d'Oncologie médicale, Hôpital Mohammed VI, Bouskoura

5- Service de radiothérapie, Institut National d'Oncologie, Rabat

6- Faculté de médecine, Université Mohammed V de rabat

Introduction

Les sarcomes des parties molles (SPM) comprennent toutes les tumeurs développées à partir du tissu conjonctif et de ses variantes spécialisées (tissu adipeux, musculaire, vasculaire, aponévrotique ou synovial, gaine des nerfs).

Ils sont caractérisés par une grande diversité histologique, anatomique et biologique. La méconnaissance de ces lésions conduit souvent à la pratique de gestes inadaptés (Énucléation; cytoréduction; drainage...) qui peuvent compromettre la conservation du membre et les résultats carcinologiques. Le bilan pré thérapeutique doit comporter une imagerie adaptée (IRM) suivie d'une biopsie préopératoire avec résultat histologique définitif.

Une prise en charge adaptée, multidisciplinaire (chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes), à un stade précoce permet de nombreux succès thérapeutiques. L'exérèse chirurgicale large est l'arme thérapeutique principale dont la qualité conditionne le pronostic. L'association de la radiothérapie à la chirurgie Ro est un standard. La technique de perfusion de membre isolé permet de délivrer dans un contexte d'hyperthermie ; des doses importantes de chimiothérapie et de cytokine. Cette technique est intéressante en cas de tumeur localement avancée ou de récurrence et permet la préservation du membre dans 80 % des cas. Les traitements des tumeurs inopérables et/ou métastatiques restent peu efficaces. C'est un modèle d'études en oncogénèse.

Dans ce chapitre, seront exclus :

- Les sarcomes des viscères, les GIST les sarcomes osseux (ostéosarcome, sarcome d'Ewing)

et les tumeurs des moelles qui ont des caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et évolutives différents.

- Les sarcomes de l'enfant et de l'adolescent (ex Rhabdomyosarcome) qui ont des particularités thérapeutiques et évolutives.
- Les tumeurs du tissu lymphoïde et du système nerveux central (SNC).

I- Rappel anatomique

Les SPM sont développés à partir du tissu conjonctif et de ses variantes spécialisées :

- Tissu adipeux,
- Tissu musculaire,
- Tissu vasculaire,
- Tissu aponévrotique
- Tissu synovial,
- Gaine des nerfs.

Le siège de prédilection (60%) des SPM est au niveau des membres (membre inférieur 45 %, membre supérieur 15 %). Les autres localisations sont les régions profondes du tronc (Médiastin et rétro-péritoine : 20%) ; la paroi du tronc (15 %) et la région de la tête et du cou dans 5%

II- Epidémiologie

A- Incidence-Fréquence (Dans le monde)

Représentent 1% des tumeurs malignes de l'adulte. Les SPM sont des tumeurs rares dont l'incidence annuelle est estimée à environ 18-19 pour 100000 d'habitants.

B- Age, sexe

Les sujets de plus de 60 ans représentent la tranche d'âge la plus touchée avec une prédominance masculine modérée (57 %).

C- Facteurs de risque

Trois types de facteurs interviennent de manière certaine :

- Une radiothérapie antérieure (cancer du sein, lymphome et cancers cervicaux),
- Maladies Génétiques prédisposantes :

Maladie/Syndrome	Gène affecté
Neurofibromatose de type I (von Recklinghausen)	NF1
Retinoblastome	Rb
Li-Fraumeni	p53
Gardner	APC
Werner (adult progeria)	WRN
Gorlin (nevoid basal cell carcinoma syndrome)	PTC
Sclerose tubéreuse de Bourneville	TSC1/TSC2

- Les agents chimiques : Acides phenoxy-acétiques (herbicides) ; Chlorophénols 2, 3, 7,8-te-trachlorodibenzo-p-dioxin ; Thorotrast; Chlorure de vinyle et arsenic (angiosarcome hépatique) ;

III- Anatomie pathologie

A- Microscopie

Les sarcomes des tissus mous sont une entité qui recouvre une cinquantaine de types et sous types histologiques différents. La classification histologique des sarcomes se base sur une analyse morphologique microscopique standard. Cette classification est fonction du tissu d'origine et non du type cellulaire. L'immuno-histochimie aide à la confirmation du diagnostic et à trouver une ligne de différenciation, elle doit être toujours confrontée à l'examen histo-pathologique et elle utilise un panel d'anticorps indispensable.

Le grading le plus utilisé est celui de la FNCLCC se basant sur le nombre de mitoses ; le pourcentage de nécrose ; et de la différenciation. Il est défini sur la tumeur initiale. Les récidives sont non gradées.

On distingue 3 grades selon FNCLCC.

Les sarcomes qui sont toujours de haut grade (Grade 3) :

- Liposarcome pléomorphique,
- Rhabdomyosarcome,
- Chondrosarcome mésenchymal,
- Osteosarcome,
- Sarcome d'Ewing extra-squelettique,
- Sarcome alvéolaire
- Synovialosarcome,

Tableau 1. Anticorps les plus utiles au diagnostic et à la classification d'un sarcome.

Cytokératine, EMA	Différenciation épithéliale, synovialosarcome, sarcome épithélioïde
CD 45	Différenciation lymphoïde
Protéine S100, HMB45	Marqueur des cellules de Schwann, des chondrocytes, adipocytes, mélanocytes, différenciation mélanocytaire
Desmine, actine musculaire lisse à H-caldesmone, myogénine	Différenciation musculaire
CD 31, Facteur 8	Différenciation endothéliale
CD 34	Différenciation endothéliale, dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand, tumeur fibreuse solitaire et autres tumeurs
CD 99, Fli-1	Marqueur du sarcome d'Ewing
CD 117	Marqueur des tumeurs stromales du tube digestif
HHV8	Marqueur du sarcome de Kaposi

Les sarcomes de grade 2 ou 3 :

- Liposarcome à cellules rondes,
- Fibrosarcome,
- Histiocytofibrome malin (HFM) : Pléomorphe ; Type inflammatoire ; Myxoïde (intermédiaire),
- Sarcome épithéloïde,
- Sarcome à cellules claires,
- Tumeurs malignes des gaines nerveuses MPNST
- Angiosarcome,
- Sarcome de kaposi.

B- Modalités d'extension

L'extension des sarcomes a été initialement décrite par Bowden puis par Enneking qui a décrit la chirurgie d'exérèse du compartiment.

L'extension locale se fait par poussées centrifuges avec condensation des cellules tumorales en périphérie de la tumeur ; formant une pseudo-capsule. Cette dernière délimite faussement la tumeur, car il existe souvent des cellules tumorales dans sa périphérie. L'énucléation de la tumeur ; en passant dans ce plan clivable est facile mais inadéquate sur le plan carcinologique et risque de compromettre la prise en charge ultérieure

La progression tumorale se fait longitudinalement le long des fibres musculaires et le long des plans anatomiques de résistance tel que les fascias ; les aponévroses musculaires ; les cloisons intermusculaires ; les gaines ; le périoste, mais aussi le long des cicatrices des décollements et des trajets du drainage. Ces barrières anatomiques forment des plans de résistance à l'extension tumorale et expliquent l'évolution longtemps confinée au niveau du compartiment ou de la loge. Cette notion de compartiment s'applique essentiellement au niveau des membres où des loges anatomiques ont été décrites. Un sarcome situé dans une loge musculaire est intra-compartimental alors que les sarcomes rétropéritonéaux sont extra-compartimentaux. En plus de ce mode d'extension ; les sarcomes de haut grade peuvent es-

simer par le biais des skip métastases qui se situent à distance de la tumeur.

L'extension lymphatique des sarcomes ne dépasse pas 5%. Ce taux peut être élevé dans les sarcomes à cellules claires ; les synoviosarcomes et les rhabdomyosarcomes.

L'extension métastatique est essentiellement pulmonaire. Elle est de 5-10% au moment du diagnostic et atteint 30-40% lors de l'évolution de la maladie. Le risque métastatique est corrélé au grade et à la taille tumorale.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif (sarcomes des tissus mous des extrémités)

1- Circonstances de découverte

Elles sont multiples :

- La découverte d'une masse dont l'augmentation régulière de volume inquiète le patient
- La modification d'une masse qui existe depuis des années, à tort étiquetée comme un lipome.
- Aspect d'un faux hématome, à écarter en l'absence d'un traumatisme violent et récent.

Les SPM peuvent avoir un développement rapide et inflammatoire simulant un abcès à éliminer devant un tableau local important sans signes infectieux généraux (pas de fièvre, pas d'hyperleucocytose discordante avec cette inflammation locale).

- Un résultat histologique inattendu.

Le plus souvent, on est en présence d'une masse profonde plus ou moins volumineuse, peu douloureuse d'évolution rapide avec une augmentation brutale et récente de volume ; tous ces caractères constituent des éléments d'orientation importants.

En définitive, toute tumeur, même d'évolution lente est suspecte de malignité et impose un bilan radiologique complet et une biopsie avant toute décision thérapeutique.

2- Examen clinique

L'Interrogatoire et l'examen clinique spécifiques préciseront :

- Les antécédents : LNH, mélanome, radiothérapie
- La notion de traumatisme réel ou iatrogène.
- Les caractères de la masse : taille, consistance, adhérence aux plans profonds, les signes cutanés associés et la présence de ganglions régionaux.

Certains pièges sont à éviter :

Banaliser la situation et ne rien faire.

Le diagnostic rapide de lipome, d'hématome ou d'abcès

L'IRM d'emblée

La biopsie d'emblée avant une imagerie adaptée

3- Imagerie

- Les clichés standards ont un rôle limité et permettent d'éliminer une tumeur osseuse (bénigne ou maligne) envahissant les TM; un envahissement osseux par contiguïté et d'identifier des calcifications pouvant accompagner une tumeur (ostéosarcome extra- osseux, chondrosarcomes extra-osseux).
- L'échographie est l'examen de première intention. Quand l'aspect est typiquement bénin, il faut arrêter les investigations. En cas de suspicion de la malignité, il faut compléter par l'IRM.
- L'IRM est l'examen principal. Elle doit être faite avant la biopsie. L'injection de gadolinium est systématique, sauf en cas de lipome typique.

Elle permet d'objectiver une masse de signal faible en T₁, intense en T₂ et de signal augmenté après l'injection du PDC, permet d'étudier l'extension locale en T₂ et intra-médullaire en T₁.

Par ailleurs, l'IRM permet d'évaluer la Chimiothérapie préopératoire (efficacité = diminution de la taille, moindre vascularisation après PC), et reste l'examen de choix. Pour la surveillance après traitement et pour détecter les récives.

4- La biopsie

Le diagnostic histologique de confirmation repose sur la biopsie. Le prélèvement doit être consistant pour une meilleure analyse anatomopathologique complète (type et grade histologique) et une prise en charge adéquate. Il faut bannir les décisions thérapeutiques basées sur l'examen extemporané.

- Micro-biopsies : la plus recommandée
- Après Discussion préalable avec le chirurgien.
- Souvent sous repérage échographique ou scanographique pour éviter les zones de nécrose.
- Par un trocart de 14 G, prendre plusieurs carottes.
- L'orifice de biopsie doit être situé dans l'axe du membre, au niveau de la future cicatrice d'exérèse.
- Le marquage n'est pas indispensable si le trajet est court.

• Biopsie chirurgicale :

Permet un prélèvement suffisant pour avoir une analyse histologique complète (grade, étude génétique, congélation...). Elle doit être faite selon des règles strictes :

- Incisionnelle
- Asepsie rigoureuse.
- Abord tumoral le plus direct possible.
- Incision dans l'axe des membres ou des côtes.
- Ne pas disséquer ou décoller les plans anatomiques.
- Aborder le seul compartiment atteint
- Éviter de biopsie à proximité d'un pédicule vasculonerveux majeur.
- Éviter de drainer.

B- Diagnostics différentiels

Il se fait avec les tumeurs bénignes qui sont beaucoup plus fréquentes et qui présentent des caractères cliniques propres.



Dans tous les cas, toute pièce d'exérèse tumorale doit faire l'objet d'une vérification histologique systématique pour confirmer sa bénignité.

- Kyste synovial : évoqué par son siège (face dorsale du poignet ou gouttière radiale, creux poplité), son caractère fluctuant et sa proximité articulaire.
- Lipome : il s'agit d'une tumeur molle, superficielle (au-dessus du fascia musculaire), de taille inférieure à 10 cm. Il est homogène ISO ou hyperéchogène par rapport à la graisse sous-cutanée, bien mobile sur le plan aponévrotique et entièrement visible et dépressible sous la sonde. L'IRM est indiquée dans les formes atypiques. La biopsie doit être indiquée pour les lipomes profonds, évolutifs, > 10 cm et quand l'aspect IRM n'est pas pathognomonique de lipome.
- L'abcès : Contexte infectieux clinique et biologique. Les prélèvements bactériologiques lors de l'excision chirurgicale confirment le diagnostic. Un prélèvement histologique est systématique.
- Hématome : Contexte traumatique évident.

V- Bilan d'extension et pré thérapeutique

A- Bilan du Cancer

A distance, la TDM thoracique pour la détection des métastases pulmonaires.

TDM abdominale pour détecter des métastases dans les tissus mous et dans l'abdomen dans les liposarcomes myxoides et les sarcomes à cellules claires

Les métastases ganglionnaires sont rares : Synovialosarcome ; sarcomes épithélioïdes ; sarcomes à cellules claires et rhabdomyosarcomes.

La TEP est en cours de validation.

B- Bilan de l'hôte

- Bilan biologique : NFS ; Fonction rénale ; Ionogramme ; Bilan hépatique ; Sérologies virales.
- Bilan cardiaque avant toute chimiothérapie cardiotoxique (anthracycline).
- Bilan de pré-anesthésie.

VI- Classification

- Classification anatomo-clinique :
- Sarcomes intra-tronculaires
- Sarcomes de la paroi du tronc, des membres, de la tête et du cou
- Sarcomes cutanés
- Sarcomes de l'enfant (non traités)
- Plusieurs systèmes de stadification :
- AJCC et UICC basés sur TNM et Grade (8eme édition 2017)
- Système SSS (Surgical Staging System) basé sur Localisation anatomique et Grade
- Système de Hajdu (MSKCC) basé sur :
 - » Type histologique,
 - » Taille,
 - » Localisation,
 - » Grade et métastase
- Système SIN scandinave : intègre l'envahissement vasculaire
- Nomogramme pronostique : travail du MSKCC et Milan

Stadification de l'UICC/AJCC – Sarcome des tissus mous

Stade UICC/AJCC	TNM			Grade	Explication
stade IA	T1a	N0	M0	bas grade	La tumeur est superficielle et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
	T1b	N0	M0	bas grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
stade IB	T2a	N0	M0	bas grade	La tumeur est superficielle et mesure plus de 5 cm. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
	T2b	N0	M0	bas grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou plus. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
stade IIA	T1a	N0	M0	haut grade	La tumeur est superficielle et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
	T1b	N0	M0	haut grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
stade IIB	T2a	N0	M0	haut grade	La tumeur est superficielle et mesure plus de 5 cm. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
stade III	T2b	N0	M0	haut grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou plus. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
	tout T	N1	M0	tout grade	La tumeur est de n'importe quelle taille et s'est propagée vers un ou plusieurs ganglions lymphatiques voisins. Les cellules cancéreuses peuvent ressembler aux cellules normales et se comporter presque comme elles ou bien elles peuvent avoir une apparence et un comportement assez différents.
stade IV	tout T	tout N	M1	tout grade	La tumeur est de n'importe quelle taille, elle peut s'être propagée aux ganglions lymphatiques voisins et elle s'est disséminée jusqu'à des parties éloignées du corps. Les cellules cancéreuses peuvent ressembler aux cellules normales et se comporter presque comme elles ou bien elles peuvent avoir une apparence et un comportement assez différents.



VII- Traitement

A- But

- Sarcome localisé
 - Control local de la maladie
 - Prévenir les métastases
 - Préserver la fonction du membre
- Sarcome métastatique
 - » Palliatif

B- Moyens

Les décisions thérapeutiques doivent être prises en RCP et seront basées sur un bilan d'extension précis et complet et sur des résultats anatomopathologiques définitifs avec un grade histologique précis.

1- Chirurgie

La chirurgie des SPM doit allier une exérèse carcinologique avec marges saines à un bon résultat fonctionnel. L'analyse fine de l'IRM est capitale. Elle permet de planifier la chirurgie et dictera l'ampleur de l'exérèse chirurgicale : compartiment, muscles, périoste, aponévrose, pédicules vasculaires.

L'utilisation des lambeaux de reconstruction permet d'effectuer des exérèses larges (récidive) et de diminuer les indications de l'amputation. Plusieurs techniques ont été décrites, mais n'ont pas la même valeur carcinologique.

- Exérèse large : C'est le standard chirurgical. La tactique chirurgicale et les plans de résections seront dictés par l'IRM. La voie d'abord se fait dans l'axe du membre ou dans l'axe des côtes pour les sarcomes de la paroi thoracique. L'exérèse doit être monobloc et large passant à distance de la tumeur. Elle doit emporter le trajet de la biopsie. Le terme large signifie des marges de sécurité circonférentielles saines à l'examen anatomopathologique. Il faut éviter l'énucléation avec recoups. La marge de résection dépend des auteurs mais doit être de 1 à 2cm de tissu sain (muscle) dans tous les plans ou doit comporter une barrière anatomique (aponévrose...). En cas de contact étroit avec l'os à l'IRM, il faut emporter le périoste. Les marges non satisfaisantes doivent être clippées.

L'envahissement vasculaire n'est pas une contre-indication à l'exérèse chirurgicale du sarcome quand cette dernière peut être carcinologique. Il faut faire une résection vasculaire monobloc, associée à un pontage vasculaire.

La résection Ro (marges saines) associée à la radiothérapie du lit tumoral permet un contrôle local dans 90 % des cas. (fig 1,2et3)

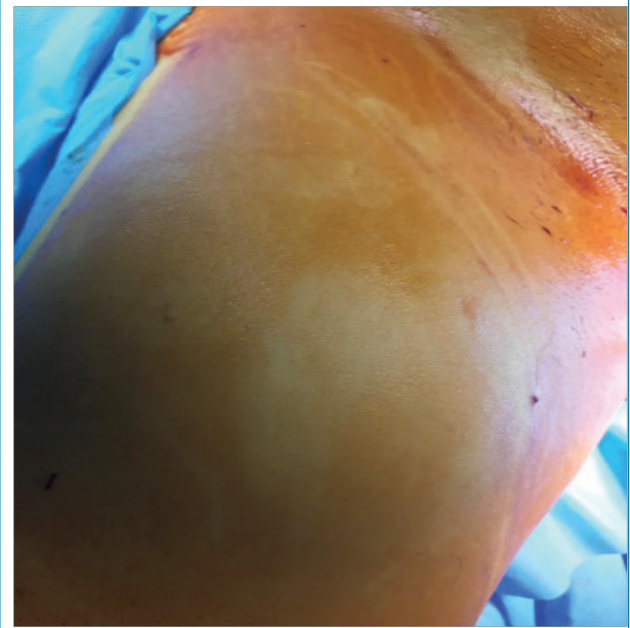


Fig 1 : SPM loge antérieure de la cuisse droite

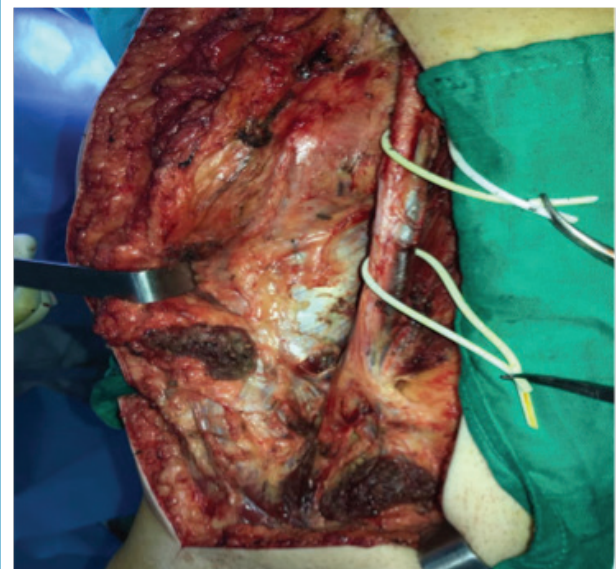


Fig 2 : Dissection et libération du pédicule fémoral

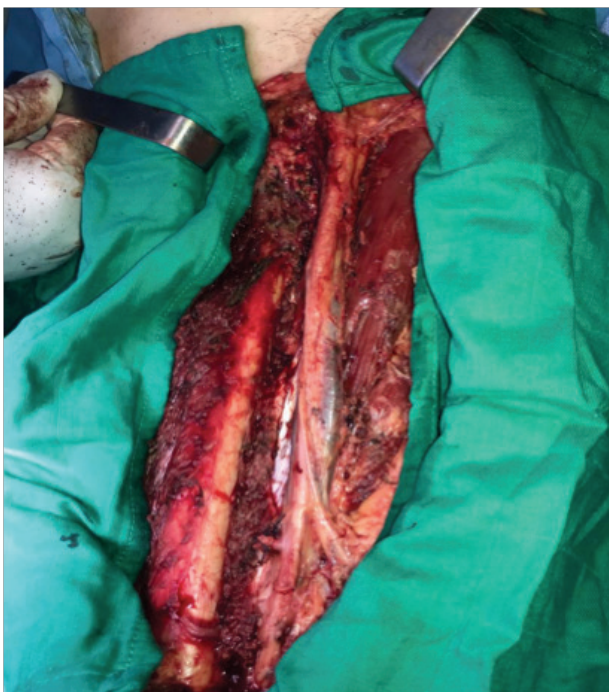


Fig 3 : Exérèse de la loge antérieure de la cuisse

- Exérèse extra-compartimentale : elle correspond à l'exérèse de toutes les structures anatomiques du compartiment. Les muscles sont réséqués depuis leur insertion tendineuse jusqu'à leur terminaison. Cette chirurgie s'accompagne d'un risque important de séquelles fonctionnelles qu'aggrave la radiothérapie

dont le champ est très large (articulations).

- Exérèse marginale (biopsie exérèse) : Elle réalise l'énucléation de la tumeur en passant par le plan de la pseudo capsule tumorale. Le risque de récurrence locale est de 60%.
- Exérèse intracapsulaire (intra tumorale) : Elle est inacceptable car correspond à l'exérèse par fragmentation après rupture de la tumeur. L'appréciation de la qualité de l'exérèse chirurgicale est fondamentale et est basée sur l'analyse anatomo-pathologique des marges de résection Selon l'UICC on distingue :
 - » Résection Ro : marge microscopique saine
 - » Résection R1: marge atteinte avec résidu microscopique.

» Résection R2: marge atteinte avec résidu macroscopique.

L'exérèse marginale et intracapsulaire sont inadéquates et exposent à un risque important de récurrence, et même d'amputation iatrogène. Elles sont la conséquence d'une mauvaise expertise qui conduit à une prise en charge non-optimale. L'exérèse R1 ou R2 nécessite une chirurgie itérative avec exérèse large, car les reliquats tumoraux sont observés dans 50% des cas. Il faut réopérer avant l'apparition de récurrence locale car cette dernière est souvent multifocale ; indifférenciée et nécessite une exérèse difficile et délabrante. La radiothérapie ne peut pas pallier à cette mauvaise chirurgie et expose à des récurrences en territoire irradié ce qui complique la chirurgie de rattrapage. La survie sans récurrence est améliorée après la reprise chirurgicale systématique.

- La chirurgie de reconstruction : elle fait surtout appel à des lambeaux libres. Elle permet d'effectuer des exérèses larges pour des tumeurs localement avancées ou dans des situations de rattrapage après radiothérapie ou chirurgie inadéquate. La chirurgie reconstructive a permis de diminuer le taux d'amputation et d'améliorer le résultat carcinologique et fonctionnel.
- L'amputation : depuis une vingtaine d'années, le taux d'amputation a chuté à 5%. Elle est de nécessiter en cas de tumeur localement avancée avec impossibilité de conservation du membre. L'amputation ou la désarticulation ne

sont pas synonymes d'exérèse large surtout pour les localisations très proximales. Le taux de rechute après amputation est de 10 %.

2- Radiothérapie

L'irradiation est discutée après une chirurgie conservatrice. D'après les recommandations, elle est indiquée dans les sarcomes des tissus mous profonds de plus de 5 cm, de grades 2 et 3, ou après exérèse marginale ou incomplète (R1 ou R2). Cependant, une reprise chirurgicale doit systématiquement être discutée après chirurgie R1 et à fortiori R2 [2]. La radiothérapie améliore le taux de contrôle local sans toutefois influencer la survie globale. Il est recommandé de réaliser cette irradiation dans un délai de 3 à 8 semaines après la chirurgie.

Le volume d'irradiation postopératoire doit systématiquement inclure le lit tumoral avec des marges de 2-3 cm en longitudinal et 1 cm en transversal, la cicatrice et les orifices de drain. Il sera donc plus important qu'en cas de radiothérapie préopératoire.

La dose recommandée, en cas d'exérèse R0, un minimum de 50 à 50,4 Gy dans le volume cible prévisionnel. Un complément de 10 Gy dans un volume réduit peut être proposé dans les sarcomes ayant un risque plus élevé de rechute locale. En cas d'exérèse R1. Une dose de 50 Gy et un complément de 10 à 16 Gy dans un volume réduit. En cas d'exérèse R2.

En l'absence de reprise chirurgicale possible, 50 Gy et un complément de 15 à 20 Gy dans un volume réduit.

La radiothérapie postopératoire reste possible lorsqu'une exérèse élargie a nécessité la mise en

place d'un lambeau musculaire, musculo-cutané, ou en cas de greffe cutanée sans contrainte supplémentaire. Il faut cependant toujours discuter avec le plasticien.

L'abstention de radiothérapie postopératoire ne peut se concevoir que si la chirurgie a été planifiée et réalisée de façon optimale sur le plan carcinologique. Une telle décision peut être prise en cas de sarcome superficiel ayant bénéficié d'une chirurgie optimale planifiée et élargie emportant l'aponévrose sous-jacente, ou bien, plus rarement, en cas de sarcomes profonds, intra-compartimentaux, de moins de 5 cm, après chirurgie élargie emportant le fascia profond avec des marges chirurgicales saines R0 « larges ».

Par ailleurs, certains types de sarcomes présentent des particularités vis-à-vis de la radiothérapie :

- Les sarcomes utérins : il n'existe pas de réel consensus. Cependant, une étude randomisée a montré une diminution du risque de récurrence locale sans bénéfice sur la survie.
- Les Sarcomes rétro-périnéaux rétropéritonéaux : Souvent très volumineux, la radiothérapie présente un intérêt en pré opératoire pour réduire la taille de la tumeur. En post opératoire elle aurait un bénéfice en terme de survie [4]. Le problème majeur reste la toxicité digestive.

a. Radiothérapie préopératoire :

L'irradiation préopératoire a fait la preuve de son efficacité [3]. Elle peut être proposée :

- Dans les sarcomes des tissus mous localement évolués, non ou difficilement résécables d'emblée du fait de la taille ou de la localisation, par exemple dans les sarcomes des racines de membres
- En cas de chirurgie avec risque prévisible de marges étroites (rapports étroits avec les axes vasculonerveux par exemple)
- En cas de croissance tumorale rapide malgré une chimiothérapie première.

En situation préopératoire. Une dose de 45-50,4 Gy dans le volume cible prévisionnel (PTV). Un complément d'irradiation postopératoire ne semble pas nécessaire, même en cas de chirurgie R1.

3- Chimiothérapie

La chimiothérapie dans les sarcomes est utilisée en situations adjuvante, néoadjuvante ou en phase avancée (localement ou métastatique).

a- Chimiothérapie dans les stades métastatiques

• Mono-chimiothérapies

Les deux molécules les plus actives sont la doxorubicine (>60mg/m² ; dose recommandée = 75 mg/m²) et l'ifosfamide, donnant des taux de réponse de l'ordre de 20-40%.

D'autres molécules, sont moins actives, la Dacarbazine; l'Epirubicine; la Gemcitabine (LMS utérins); le Docetaxel (LMS utérins) ; Paclitaxel (angiosarcome métastatique): produisant des réponses objectives (RO) de 5-20%

• Poly-chimiothérapies

» AD (doxorubicine, dacarbazine) induisant des taux de réponse de 30%

» AI (Doxorubicine : 50 à 90 mg/m² - Ifosfamide: 5-12 g/m²) [Doxorubicine (60 mg/m²) - Ifosfamide (7.5 g/m²): RO = 35%

Le protocole AI est supérieur en terme d'efficacité (RO) aux autres poly- chimiothérapies.

» MAID: (trois drogues les plus actives) Mesna (2,5 g/m²) Adriamycine (20 mg /m²) Ifosfamide (2,5 g /m²) et Dacarbazine (300 mg/m²), J1 à J3, induisant des RO = 47% (Dont 10 % de Réponse complète).

» L'incidence de la cardiotoxicité et des toxicités digestives est sensiblement diminuée en cas de perfusion continue de la Doxorubicine et de la Dacarbazine. La myélotoxicité du MAID est considérable. L'augmentation de 25 % des doses de ces trois produits (MAID intensif) améliore l'efficacité du MAID classique (de 34 à 42 % de réponse objective) mais augmente significativement sa toxicité. L'activité du MAID intensif semble par contre particulièrement prometteuse dans les sarcomes viscéraux (38 % de réponse tumorale contre 18 % avec le MAID standard).

• Monothérapie versus poly-chimiothérapies

Les chimiothérapies combinées à base de doxorubicine ne présentent pas plus de bénéfice mais plus de toxicités que la chimiothérapie à base de doxorubicine seule, dont les taux de réponse objective s'établissent autour de 25% pour des doses supérieures ou égales à 60-80 mg/m² (dose recommandé = 75mg/m²) administrées toutes les 3 semaines.

Il est possible que le traitement standard passe de DOX seul à une combinaison de DOX plus olaratumab, depuis un essai de phase III qui est en cours, et si les résultats de cet essai concordent avec ceux de l'essai randomisé de phase II de Tapet al.

• Traitement intensif

La doxorubicine HD : l'augmentation de la dose de la doxorubicine de 50 mg à 75 mg/m² en association avec l'ifosfamide (5g/m²) et le G-CSF, ne se traduit pas par un bénéfice en SG ni en RO (amélioration de la SSP) (Le Cesne JCO 2000).

L'intensification plus un support hématologique de type cellules souches périphériques a été évalué dans l'étude randomisée française coordonnée par le Groupe Sarcome Français : étude SARCOME 02 PALSAR II).

- En 1^{ère} ligne : MAID intensifié (Doxorubicine, Ifosfamide et Dacarbazine)

- 2^{ème} ligne : MAID + MICE (Mesna, Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide)

• Chimiothérapie en fonction du type histologique

» Leiomyosarcome : Docetaxel-Gemcitabine; Gemcitabine (Fixed Dose rate, 900 J1, J8) + Docétaxel (100, J8) (2e ligne), Gemcitabine (Fixed Dose rate, 900 J1, J8) + Docétaxel (100, J8) (1e ligne) : RO = 36%, SSP = 4mois et SG = 16mois (Hensley, Gynecol Oncol 2008)

» Angiosarcome : Paclitaxel (J1 J21 ou hebdo) ; Docetaxel.

» Liposarcome et Leiomyosarcome : Trabectedine (Ectinacidin-743) après doxorubicine et ifosfamide.

Thérapies ciblées

- Sunitinib (stabilisations ; angiosarcome) ;

- Sorafenib (angiosarcome et LMS) ;

- Pazopanib (léiomyosarcomes, synovialosarcomes...)

b- Chimiothérapie adjuvante

Son impact reste controversé en raison de l'absence de résultats reproductibles sur la survie dans de nombreux essais. Les taux de réponse à la chimiothérapie adjuvante ont varié de 15 à 48 %, mais un léger impact a été démontré sur la survie globale. Les premiers essais de chimiothérapie adjuvante ont utilisé des régimes à base de doxorubicine, seuls ou en association avec des médicaments à activité modeste tels que la dacarbazine. C'est ce qu'a montré la SMAC (Sarcoma Meta-Analysis Collaboration) publiée en 1997, qui a rassemblé 1568 patients issus de quatorze essais de chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine – apportant la preuve que la chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie sans progression et la survie sans rechute par rapport aux patients non traités. La différence en termes de survie globale n'est pas significative malgré un avantage en faveur de la chimiothérapie (HR=0,89 ; IC95%=0,76-1,03 ;

$p=0,12$) qui se traduit par un gain absolu de 4% à dix ans. Le bénéfice significatif sur dix ans a été observé dans le sous-ensemble des sarcomes des extrémités (sarcome des membres), qui présente un bénéfice absolu de 7 % (HR 0,80, $p = 0,029$).

De multiples études ont montré une tolérance et une efficacité prometteuses de la doxorubicine en monothérapie. L'ajout de l'ifosfamide à ce schéma thérapeutique a amélioré les taux de réponse globale d'environ 10 %, ce qui a ensuite été signalé comme n'ayant pas d'impact sur la survie dans un essai clinique de phase III. La survie globale (OS) était de 14,3 mois avec le traitement combiné et de 12,8 mois avec la doxorubicine en monothérapie, $p = 0,076$, ce qui indique que la chimiothérapie multi-agents avec une dose adéquate d'IA peut encore être le régime préféré, en particulier dans les types histologiques sensibles à l'ifosfamide, lorsqu'une réponse tumorale est considérée comme potentiellement avantageuse et que l'état de performance du patient est bon, indépendamment de l'activité limitée de l'ifosfamide avec la myélosuppression sévère qui se produit avec le traitement combiné.

Les taux de réponse obtenus avec la doxorubicine à la dose de 75 mg/m² en « monothérapie » varient de 8 à 30 % selon les études ; ils semblent être plus faibles dans les études les plus récentes. Cependant, la plupart des centres rapportent un taux de réponse d'environ 20% en pratique courante. L'ifosfamide, quant à lui, donne des taux de réponse de 6 à 19 % avec des doses variant selon les études de 5 à 14 g/m² ; comme cela a également été décrit avec la doxorubicine au-delà de 60 mg/m², un effet dose semble probable pour l'ifosfamide, les taux de réponse semblant plus élevés pour des doses supérieures à 9-10 g/m². De fortes doses d'ifosfamide sont grevées de toxicités sévères, notamment hématologiques, digestives, rénales, voire neurologiques. L'association de ces deux agents donne des taux de réponse de 50% dans de nombreux essais et constitue donc un traitement de référence dans de nombreux pays.

La doxorubicine plus la dacarbazine est une option pour la chimiothérapie multi-agents de première ligne du léiomyosarcome (LMS), dans lequel l'activité de l'ifosfamide est beaucoup moins convaincante.

La Gemcitabine/Docetaxel est un autre agent chimiothérapeutique conjoint qui est souvent considéré comme étant de deuxième ligne par rapport à la doxorubicine/ifosfamide et qui pourrait être considéré comme étant de première ligne chez certains patients souffrant d'une maladie cardiaque préexistante et ne tolérant pas les anthracyclines. Les taux de réponse ont été rapportés comme étant entre 6 et 20%. Cependant, dans l'essai de phase III GeDDiS, l'association Gemcitabine n'a pas démontré d'amélioration de la SSP (23,7 vs 23,3 semaines ; $P=0,06$) par rapport à la doxorubicine en monothérapie. Par conséquent, elle ne montre aucune supériorité et n'est pas recommandée comme traitement de première intention pour les patients atteints de SPM avancé, y compris le LMS utérin à une dose plus faible (ESMO, 2021).

La trabectédine, une option dans les lignes de traitement ultérieures, est un nouvel agent liant l'ADN qui a montré des réponses objectives dans des études de phase II et III chez des patients atteints de SPM avancé, démontrant un bénéfice pour le liposarcome et le LMS. Les avantages de la trabectédine ont également été évalués dans d'autres contextes par le biais de différentes études, dans lesquelles il s'est avéré que la trabectédine n'était pas supérieure à la doxorubicine seule dans une étude randomisée de phase II chez des patients atteints de SPM avancé. La trabectédine est incluse dans le traitement palliatif en tant que recommandation de catégorie 1 pour les LPS et LMS (type I) et de catégorie 2A pour les sarcomes non-I type.

Toutes les références disponibles, notamment américaines, canadiennes et européennes laissent la décision d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante à l'expertise des consultations pluridisciplinaires. Les critères de choix pour une indication de chimiothérapie adjuvante les plus couramment cités sont l'âge, les patients les plus jeunes étant plus aptes à surmonter les effets secondaires du traitement, les sarcomes agressifs, le stade 3 de l'UICC (défini essentiellement par le grade 3) et les types histologiques connus pour être chimio sensibles, comme les Synoviosarcomes. Il convient de souligner qu'aucun de ces critères ne fait l'objet d'un consensus.

Les chimiothérapies standard continuent aujourd'hui d'utiliser la doxorubicine et l'ifosfamide

c- Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante présente plusieurs hypothèses cliniques, telles que le traitement précoce des métastases infracliniques et la réduction de la dissémination métastatique lors de la procédure chirurgicale permettant une opération plus conservatrice ; la possibilité de déterminer la chimiosensibilité de la tumeur ; de limiter le nombre de cycles inutiles chez les patients résistants, et surtout de rendre opérable une lésion qui ne l'était pas initialement ou au prix d'une mutilation importante telle que l'amputation. Cependant, la confirmation par des preuves de ces avantages théoriques est insuffisante.

Le régime actuellement le plus utilisé est l'association de doxorubicine et d'ifosfamide, car il s'est avéré efficace dans de nombreux essais, montrant une meilleure survie chez les patients recevant ce régime par rapport à la chimiothérapie à base de doxorubicine seule.

L'une des premières études randomisées de phase II a suscité l'intérêt pour la chimiothérapie primaire ; coordonnée par le Groupe de Sarcomes Osseux des Tissus Mous de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (OERTC-GSOTM) et Groupe d'essais Cliniques de l'Institut National du Cancer du Canada/Groupe Canadien de Sarcomes. En 1985 ; elle a intéressé 150 patients, comparant trois cycles de chimiothérapie (AI- 50) suivis d'une chirurgie, à la chirurgie seule sur des sarcomes localement avancés, considérés toutefois comme techniquement opérables.

Malgré un taux de réponse objective de 28 % dans le bras chimiothérapie, le nombre d'amputations, la survie sans récidive et la survie globale sont identiques dans les deux bras thérapeutiques. Ces résultats décevants doivent être interprétés prudemment compte tenu de la nature de la chimiothérapie (anthracycline administrée à des doses considérées aujourd'hui comme insuffisantes), du nombre de cycles de celle-ci et des caractéristiques cliniques hétérogènes de la population étudiée (tumeur [T]>8cm, T<8cm de grade 2 et 3, rechute locale,

chirurgie initiale incomplète, T toutes opérables d'emblée).

Une autre étude confirme ces résultats : un suivi en imagerie de patients traités par chimiothérapie néoadjuvante a montré que chez 12% d'entre eux, l'ampleur du geste chirurgical a pu être diminuée, mais que chez 9% elle a dû être augmentée. Et surtout, la conservation du membre n'a pu être réalisée chez aucun des patients pour lesquels une amputation était nécessaire en préopératoire. En cas de chimiothérapie néoadjuvante, les taux de réponse complète histologique sont faibles, inférieurs à 10%.

D'avantage d'essais cliniques randomisés de phase III sont nécessaires dans ce domaine. Les résultats des petites études disponibles sont contradictoires ; en dehors des patients inopérables d'emblée, la chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée dans le cadre d'essais.

La chimiothérapie basée sur l'histologie a montré une bonne efficacité préliminaire des médicaments sélectionnés dans les sous-types pathologiques de sarcome des tissus mous. Quatre groupes de sarcomes (français, espagnol, polonais et italien) ont réalisé un essai clinique randomisé de phase III, avec 278 patients recevant trois cycles d'épirubicine + ifosfamide (EI) ou une chimiothérapie basée sur l'histologie : pour le liposarcome myxoïde (trabectédine) pour le léiomyosarcome (gemcitabine + dacarbazine), pour le sarcome synovial (ifosfamide), pour la tumeur maligne de la gaine nerveuse périphérique (MPNST) (étoposide + ifosfamide), et pour le sarcome pléomorphe (gemcitabine + docétaxel). Il n'y avait aucune différence entre la CHT basée sur l'histologie et l'IE en termes de survie sans maladie (47 % dans le bras adapté, 55 % dans le bras EI, hazard ratio [HR] 1,23, IC à 95 % 0,88-1,73), ainsi qu'une durée plus courte de SG dans le bras histologique (66 % contre 76 %, HR 1,77, 95 %).

Cet essai a confirmé que les schémas thérapeutiques à base d'anthracycline restent le traitement de choix préféré dans les sarcomes des parties molles, quel que soit le sous-type histologique.

d- Chimiothérapie palliative

Trois médicaments donnent plus de 20% de taux de réponse en monothérapie : la doxorubicine,



l'ifosfamide et la dacarbazine. En monothérapie, la dose de doxorubicine est de 75mg/m² tous les 21 jours. L'augmentation de la dose n'améliore pas les taux de réponse. En revanche, l'augmentation des doses d'ifosfamide de 6 à 14 g/m² augmente la survie sans progression ; mais pas la survie globale, au prix d'une toxicité hématologique importante qui peut être diminuée par les facteurs de croissance hématopoïétiques. D'autres agents chimiothérapeutiques tels que la gemcitabine, le docétaxel, la vinorelbine ont également été évalués dans des essais cliniques.

Les poly chimiothérapies donnent des taux de réponses objectives supérieurs mais n'améliorent pas la survie et ne devraient pas être proposées en situation palliative. Il n'y a pas de corrélation entre la survie et le taux de réponses [12]. Il faut noter que le taux de réponses n'est pas le paramètre optimal pour prédire la survie globale, la survie sans progression paraissant plus efficace dans cet objectif. Les sarcomes de bas grade répondent moins bien à la chimiothérapie mais les survies sont plus longues que pour les sarcomes de haut grade. Par contre l'étude METASARC ayant exploré les résultats du «monde réel» parmi 2225 patients atteints de sarcome des tissus mous métastatique, a objectivé une amélioration de la SG avec la polychimiothérapie de première ligne [13]. La Gemcitabine en association avec le docétaxel, la vinorelbine ou la dacarbazine s'est avéré actif chez les patients non résécables ou métastatiques STM de divers sous-types histologiques [14 ; 15]. Dans une étude de phase II randomisée, l'association de la gemcitabine et du docétaxel a été associée à survie sans progression (SSP) supérieure dans le bras association par rapport à la gemcitabine seule chez les patients atteints de STM métastatique ; (6,2 mois et 3,0 mois, respectivement) ainsi que pour la SG (17,9 mois et 11,5 mois, respectivement).

Le nouveau concept dans le traitement des sarcomes en situation métastatique est l'orientation vers une chimiothérapie adaptée au sous type sélectionnée de sarcomes. Les sous-types histologiques de sarcomes, jusqu'à présent rassemblés dans des études communes semblent présenter une sensibilité différentielle à certains

agents de chimiothérapie : les léiomyosarcomes répondent moins bien à l'association anthracycline-ifosfamide que les liposarcomes. L'ifosfamide à forte dose est très efficace sur les synovialosarcomes. Les angiosarcomes cutanés répondent bien au paclitaxel hebdomadaire. Les léiomyosarcomes sont sensibles à l'association gemcitabine-docétaxel.

Au-delà de la première ligne thérapeutique, d'autres molécules ont également montré une activité en monothérapie tel que : témozolomide, doxorubicine liposomale pégylée, trabectedine et la vinorelbine. Dans une étude de phase II, conduite par le Groupe espagnol de recherche sur les sarcomes, le témozolomide était associé un taux de réponse global de 15,5 % avec une SG médiane de 8 mois chez des patients atteints de STM avancé prétraité [16]. Les taux de SSP à 3 mois et 6 mois étaient de 39,5 % et 26 %, respectivement. Dans une étude rétrospective incluant des patients prétraités avec STM métastatique, la vinorelbine a induit une réponse globale chez 6 % des patients et 26 % avaient une maladie stable [17]. Des données récentes d'une étude de phase III ont révélé un bénéfice de 2,7 mois en SSP en utilisant la trabectedine par rapport à la dacarbazine dans les LPS ou LMS métastatiques qui ont progressé après un traitement à base d'anthracycline ; l'étude est en cours pour déterminer la SG [18]. Une autre étude de phase III comparant une chimiothérapie à base de trabectedine et de doxorubicine a révélé qu'aucun des deux bras n'a montré une supériorité par rapport à l'autre en termes de SSP ou de SG [19].

4- Perfusion isolée du membre

- Objectif = conservation du membre en cas de Tm non opérable.
- Modalités : Cette technique médico-chirurgicale a été développée par Lienard et Lejeune. L'artère et la veine du membre sont canulées et reliées à une machine cœur –poumon qui permet d'oxygéner et de réchauffer le membre qui est isolé de la circulation générale. Par voie artérielle, on délivre une association de chimiothérapie (melphalan) et une cytokine, le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) dans un contexte d'hyperthermie modérée. Le

TNF alpha est actuellement administré à la dose de 1 mg. Cette dose a la même efficacité que la dose empirique de 4 mg et permet de diminuer les effets secondaires. Les réponses objectives et complètes après perfusion isolée de membre sont respectivement de 75% et de 28 %. Cette technique innovante permet d'éviter l'amputation dans 75 % des cas (tumeurs localement avancées). Elle est également intéressante pour améliorer les marges de résection et en cas de dissémination tumorale locale lors de la première chirurgie (drainage, rupture).

- Indications : stades localement avancés : exérèse susceptible d'entraîner des séquelles fonctionnelles importantes voir une amputation
- Contre-indications :
 - » Pôle supérieur de la tumeur au-dessus du garrot à la racine du membre
 - » Plaque d'athérome au niveau du site de canulation

5- Thérapies ciblées

Plusieurs thérapies ciblées ont montré un avantage par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, en particulier chez les patients atteints de sarcome des tissus mous (SPM) localement avancé ou métastatique des principaux sous-types, avec une efficacité élevée et une sécurité confirmée.

Dans un essai randomisé de phase III, il a été démontré que le pazopanib, inhibiteur multi-cible de la tyrosine kinase (TKI), améliore la SSP chez les patients atteints du sarcome des tissus mous avancés, précédemment traités, chez tous les sous-types, à l'exception du liposarcome. Trois cent soixante-neuf patients atteints d'un SPM métastatique non lipogénique ayant progressé après au moins une chimiothérapie à base d'anthracyclines, ont présenté une SSP médiane significativement prolongée (4,6 mois contre 1,6 mois pour le placebo), ainsi qu'une légère amélioration non statistiquement significative de la SG (12,5 mois et 11 mois, respectivement). Il s'agit donc d'une option dans les SPM non adipogéniques en deuxième ligne de traitement et au-delà. (ESMO, 2021 ; CNNC, 2022)

L'activité du pazopanib a également été démontrée dans d'autres types de sarcomes dans le cadre d'études prospectives de phase II, telles que les tumeurs fibreuses solitaires et le chondrosarcome myxoïde extra-squelettique.

L'imatinib est un traitement médical standard de première intention pour les patients atteints de dermatofibrosarcome protubérant (DFSP) avancé (ESMO, 2021 ; CNNC, 2022). Bien que des résistances primaires et secondaires puissent survenir, l'imatinib a montré des résultats intéressants, observés dans un essai de phase 3 en double aveugle, rapportant un PFR à 2 ans de 81 % et un ORR de 33 % chez les patients atteints de tumeur desmoïde, et permettant des options thérapeutiques pour la tumeur à cellules géantes ténosynoviales (TGCT).

Le sunitinib a également montré une efficacité chez les patients SPM avancés et métastatiques autres que les GIST. Le sorafénib semble être actif dans une petite cohorte de patients atteints de tumeurs fibreuses solitaires et d'autres sous-types de SPM avancés et métastatiques, avec une activité antitumorale limitée, rapportés. Le crizotinib, inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase MET, ALK et proto-oncogène ROS 1, a été actif dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) avec translocation ALK.

Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus ont également montré des résultats prometteurs chez les patients des tumeurs périvasculaires à cellules épithélioïdes métastatiques et chez les patients atteints de lymphangio-léiomyomatose ou angiomyolipomes

Le palbociclib, un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, induit une réponse tumorale objective de 56 % à 66 % chez les patients avec CDK-4 amplifié, bien différencié ou dédifférencié liposarcome. Le palbociclib inhibe également la phosphorylation de Rb, induisant un arrêt de G1 et un blocage de la prolifération, ce qui l'indique en tant qu'un agent potentiel du sarcome synovial.

Bien que les avantages cliniques des thérapies ciblées soient limités dans certains sarcomes sans cibles thérapeutiques spécifiques, et que la résistance au traitement soit encore difficile à surmonter, elle



a néanmoins atteint une activité bénéfique dans divers sous-types de SPM avancés et métastatiques. En revanche, la thérapie combinée constitue une nouvelle approche afin de gérer ces difficultés.

C- Indications thérapeutiques (NCCN 2022)

1- Stade localisé

Le traitement de base des sarcomes des tissus mous non métastatiques est la chirurgie large qui doit être complète et avec des marges de résection satisfaisante. Dans certaines situations, on est obligé à réaliser des traitements néo-adjuvant afin de permettre cette chirurgie, et dans d'autres situations elle est complétée par des traitements adjuvants pour améliorer le contrôle local et diminuer le risque de rechutes.

a. Indications d'un traitement néo- adjuvant

i. Chimiothérapie néo-adjuvante

- Pour les STM localement avancés ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie carcinologiquement satisfaisante d'emblée, la chimiothérapie néo- adjuvante peut induire une réduction du volume tumoral et permettre ainsi la réalisation d'un geste locorégional secondaire (chirurgie ± radiothérapie) carcinologiquement satisfaisant. De plus, elle agirait en traitant de façon précoce les métastases infracliniques. A discuter en cas de STM de taille volumineuse et de haut grade. Des rémissions complètes prolongées ont été rapportées par plusieurs groupes avec ce type de procédures thérapeutiques.
- Pour les tumeurs d'emblée opérables, il n'est pas démontré qu'une chimiothérapie néo-adjuvante améliore la survie globale ou la survie sans récive.
- Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante standard dans les STM. Dans la mesure où l'objectif principal dans cette situation est le taux de réponse, la préférence doit être donnée aux protocoles de polychimiothérapie (association doxorubicine + ifosfamide).

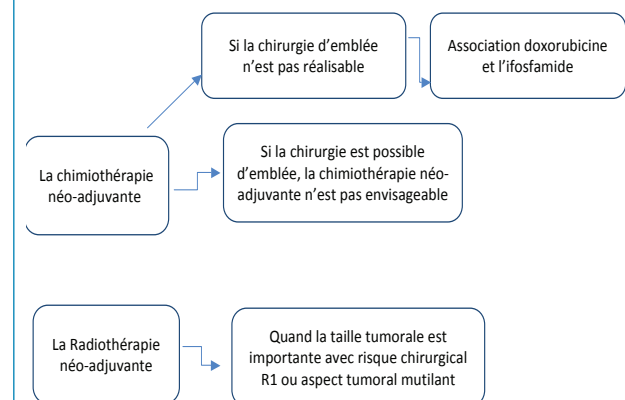
ii. La radiothérapie néo-adjuvante

- Dans certains cas, la radiothérapie peut être réalisée en préopératoire (par exemple, tumeurs

volumineuses avec risque de chirurgie R1 et mutilante...).

- En situation préopératoire, le GTV (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur visible en IRM (T1 gado).
- Le CTV (Clinical Target Volume) comprend le GTV auquel on rajoute le volume anatomique à risque d'extension microscopique de la tumeur. Il doit inclure l'œdème péri-tumoral. Le volume anatomique est limité par des barrières anatomiques, telles que des aponévroses ou cloisons inter-osseuses qui sont rarement infiltrées ; un groupe de muscles agonistes délimités par une aponévrose commune peut définir un compartiment ou une loge anatomique.

Indication de traitements néo-adjuvants :



b. Indication d'un traitement adjuvant

i. Chimiothérapie adjuvante

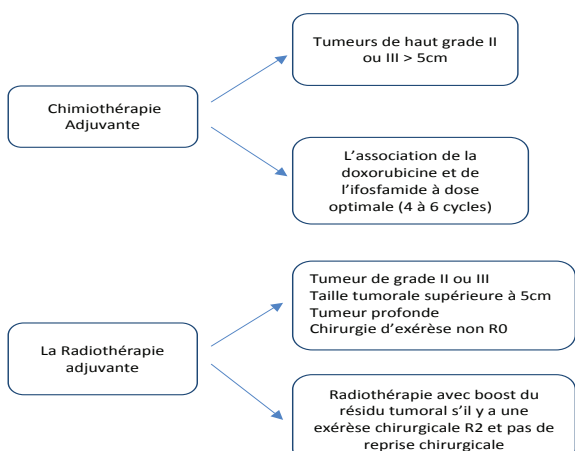
- L'emploi d'une chimiothérapie adjuvante systématique reste controversée dans le traitement des STM de l'adulte. Elle ne représente pas un standard.
- Si la preuve est faite qu'une chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans rechute locale et la rechute sans métastase, son incidence sur la survie globale n'est pas démontrée. Cette approche peut être proposée aux patients sélectionnés à haut risque (grade 2-3, >5 cm).

- Si chimiothérapie adjuvante : utilisation d'une association comportant de la doxorubicine et de l'ifosfamide à doses optimales (4 à 6 cycles).

ii. Radiothérapie adjuvante

- Une radiothérapie postopératoire devra être systématiquement discutée en présence d'un ou de plusieurs des critères suivants :
 - Tumeur de grade 2 ou 3
 - Taille supérieure ou égale à 5 cm
 - Tumeur profonde
 - En cas de reprise chirurgicale pour exérèse initiale non R0.
- La radiothérapie permet de diminuer significativement le risque de récurrence locale mais n'a pas d'impact sur la survie globale.
- En cas d'exérèse R2, la reprise chirurgicale doit toujours être privilégiée. Si elle n'est pas possible, la radiothérapie devra être réalisée avec un boost sur le résidu tumoral.
- A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de radio-chimiothérapie concomitante, hors essai.
- L'absence de radiothérapie postopératoire peut se discuter dans les cas suivants :
 - Tumeur superficielle ou profonde réséquée largement à la chirurgie initiale (pas de reprise)
 - De grade faible (haut grade exclu)
 - De taille tumorale inférieure à 5 cm de plus grand axe.

Indication de traitements adjuvants :



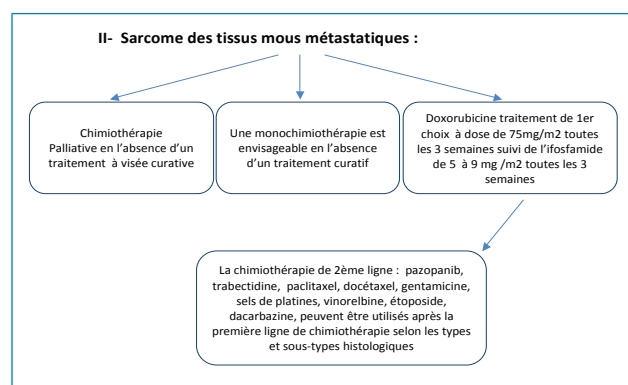
2- Stades métastatiques

- La chimiothérapie palliative s'adresse aux patients métastatiques pour lesquels un traitement à visée curative ne peut être proposé.
- En l'absence de possibilité curative : mono-chimiothérapies successives (standard).
- En effet, si les associations donnent régulièrement des taux de réponses supérieurs, cela ne se traduit pas en termes de survie globale ; en revanche, la toxicité des associations est toujours plus forte.
- La doxorubicine est le premier choix, à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines suivi par l'ifosfamide à la dose de 5 à 9 g/m² toutes les 3 semaines.
- Si l'objectif est plus ambitieux (possibilité secondaire d'un traitement complémentaire

chirurgicale et/ou radiothérapiques laissant entrevoir un avantage en survie) : optimisation de la réponse tumorale avec l'emploi d'une polychimiothérapie. L'association actuellement utilisée est : doxorubicine + ifosfamide.

- Les cytostatiques utilisables au-delà de la première ligne de chimiothérapie sont : pazopanib, trabectedine, paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, sels de platine, vinorelbine, étoposide, dacarbazine, à choisir selon le type et sous-type histologique du STM.
- Chez ces patients, la qualité de vie prime sur l'obtention d'une réponse objective et l'administration séquentielle des drogues les plus efficaces doit être préférée à leur administration concomitante.

II- Sarcome des tissus mous métastatiques :



E- Facteurs pronostiques

- Facteurs influençant le contrôle locorégional :
 - » Age > 50ans.
 - » Sexe : homme.
 - » Taille : 5, 8, ou 10 cm.
 - » Localisation : tête, cou, tronc, et profonde.
 - » Grade histologique élevé.
 - » Type histologique : fibrosarcome et tumeurs des gaines.
 - » Marges chirurgicales : le facteur le plus important.
 - » Réalisation d'une radiothérapie : facteur indépendant favorable.
- Facteurs influençant la survenue de métastases et la survie globale :
 - » Grade histologique : facteur le plus important quel que soit le système utilisé.

En effet, Le potentiel métastatique augmente avec le Grade :

Grade 1 : 5-10%

Grade 2 : 25-30%

Grade 3 : 50-60%

- » Type histologique : tumeurs à potentiel métastatique important (sarcome d'Ewing, liposarcome à cellule r o n d e , rhabdomyosarcome alvéolaire et tumeur rhabdoïde maligne extrarénale).
- » Taille : second facteur pronostique.
- » Profondeur : par rapport à l'aponévrose superficielle.
- » Caractère compartimental : défavorable.
- » Envahissement vasculo-nerveux et osseux.
- » Marqueurs de prolifération.
- » Anomalies génétiques et moléculaires : gains de 1q et pertes de 18p, différentes translocations et mutations (c-kit).
- » TEP : fixation intense.

VIII- Surveillance

A- But

- Détection précoce d'une récurrence.
- Le taux de risque de récurrence ou d'évolution métastatique est de 40 à 60% pour les SPM.

La localisation métastatique est essentiellement pulmonaire.

B- Moyens

- Clinique : examen du site opératoire.
- Radiologie :
 - » Echographie au niveau du site opératoire ou IRM.
 - » TDM thoracique

C- Rythme

- Stade I : tous les 6 à 12 mois
- Stade II-IV tous les 3-6 mois

Conclusion

Les SPM sont des tumeurs rares. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire et doit se faire dans des centres spécialisés pour ne pas pénaliser le patient sur le plan fonctionnel ou l'exposer à un risque de rechute métastatique, le plus souvent incurable.

Les tumeurs sarcomateuses sont hétérogènes dans leur présentation, que ce soit en termes d'histopathologie, de pronostic ou de caractéristiques moléculaires.

Les progrès de la biologie moléculaire pourrait permettre d'identifier des entités nosologiques méritant des thérapeutiques particulières.

Références

- 1- Babinet A. Prise en charge des sarcomes des tissus mous. Journal français de l'orthopédie. Maîtrise orthopédie n° 136. Août-septembre 2004
- 2- Maza R. Diagnostic et traitement des sarcomes des tissus mous. SACOT décembre 2010
- 3- Référentiel régional de prise en charge des sarcomes des tissus mous non métastatiques
- 4- Tumeurs malignes des parties molles. Faculté de médecine de Strasbourg-polycopie : module 10- cancérologie clinique onco-hématologie – année 2005-2006.
- 5- Sarcomes des parties molles de l'adulte. Version mise à jour le 14 avril 2005. Oncolor 2005.
- 6- Dufresne A, Blay JY, Cassier P, Vanel D, Bui B, Le Cesne A. Recommendations for diagnostic and therapeutic management of soft tissue sarcoma. Bull Cancer. 2009 Sep;96(9):909-15.
- 7- Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5e by Sharon W. Weiss MD, John R. Goldblum MD FCAP FASCP FACG and Andrew L. Folpe (Dec 14, 2007)
- 8- Encyclopedie canadienne du cancer
- 9- Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas.. Ann Surg 1996;224:756-64
- 10- S. Bonvalot a,*, D. Vanel b, P. Terrier c, C. Le Pechoux d, A. Le Cesne Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte EMC-Rhumatologue Orthopédie 1 (2004) 521-541
- 11- Simon MA, Enneking WF. The management of soft tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surg 1976;58-A:317-27.
- 12- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2004;15:307-15
- 13- E. Stoeckle and al Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 34-40
- 14- Liénard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 1992;10:52-60
- 15- Poultides GA, Tran TB, Zambrano E, Janson L, Mohler DG, Mell MW, et al. Sarcoma Resection With and Without Vascular Reconstruction: A Matched Case-control Study. Ann Surg. oct 2015;262(4):632-40.
- 16- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
- 17- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. The Lancet. 29 juin 2002;359(9325):2235-41.
- 18- Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Schlag PM, Kroon BB, Ben-Ari G, et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha for locally advanced extremity soft tissue sarcomas. Cancer Treat Res. 1997;91:189-203.
- 19- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults : Meta-Analysis of individual data. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Lancet 1997;350: 1647-54.
- 20- Frustaci S, Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles : Results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001; 19:1238-47.
- 21- Cormier JN, Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers : Chemotherapy-Associated out-comes. J Clin Oncol 2004;22: 4567-74.

- 22- Gortzak E, A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for «high-risk» adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-103.
- 23- Meric F, Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;95:1120-6.
- 24- Eilber FC, Treatment-Induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-9.
- 25- Grobmyer SR, Neo-Adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15:1667-72.
- 26- Van Glabbeke M, Prognostic factors for the out- come of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma : An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:150-7.
- 27- Savina M, Le Cesne A, Blay JY, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. *BMC Med* 2017;15:78.
- 28- Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft- tissue sarcomas: A retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006;119:706-711.
- 29- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763.
- 30- Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005;104:1706-1712.
- 31- Anderson SE, Keohan ML, D'Adamo DR, Maki RG. A retrospective analysis of vinorelbine chemotherapy for patients with previously treated soft-tissue sarcomas. *Sarcoma* 2006;2006:15947.
- 32- Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:786-793.
- 33- Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:406-416.
- 34- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-1886.
- 35- Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 2012;118:1649- 1655.
- 36- Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012;23:3171-3179.
- 37- Valentin T, Fournier C, Penel N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs* 2013;31:1626- 1627.
- 38- Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALKrearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363:1727-1733.
- 39- Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid

- cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:835-840.
- 40- Santoro A, Comandone A, Basso U, et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013;24:1093-1098.
- 41- Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2024-2028.
- 42- Bonvalot S, Lejeune F, Laplanche A, Stoekle E, et al. Limb salvage by isolated limb perfusion (ILP) in patients with locally advanced soft tissue sarcoma: a randomised phase II study comparing 4 doses TNF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:3307
- 43- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002
- 44- Meyer, M. and M. Seetharam, First-Line Therapy for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology*, 2019. 20(1): p. 6
- 45- Yuan, J., Li, X., Yu, S., 2021. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer Control* 28, 107327482110384.. doi:10.1177/10732748211038424
- 46- Spalek, M.J., Kozak, K., Czarnecka, A.M., Bartnik, E., Borkowska, A., Rutkowski, P., 2020. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers* 12, 2061.. doi:10.3390/cancers12082061
- 47- Gronchi, A., et Al. , 2021. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 32, 1348–1365.. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006

Tumeurs cérébrales malignes

H. Riahi Idrissi, M. Raouah

Service d'Oncologie-Radiothérapie, Hôpital d'Oncologie-Hématologie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Les tumeurs cérébrales malignes primitives est un ensemble hétérogène de processus expansifs intracrâniens. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et occupent la 2ème place après les hémopathies malignes par contre elles sont plus rares chez l'adulte.

Les tumeurs cérébrales se caractérisent par une diversité anatomo-clinique, histologique thérapeutique et pronostique.

La prise en charge est multidisciplinaire associant radiologues, anatomopathologistes, neurochirurgiens, oncologues radiothérapeutes, oncologues médicaux et neurologues.

Le traitement pose le problème des difficultés chirurgicales en raison de la proximité des zones fonctionnelles, de même la radiothérapie est complexe car elle est limitée par la tolérance du tissu cérébral sain et des organes à risque.

Dans ce chapitre nous insisterons plus sur les tumeurs gliales de l'adulte.

I. Rappels anatomiques

A. Anatomie descriptive

L'encéphale est un organe très complexe constitué de trois structures : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il est contenu dans la boîte crânienne dont il est séparé par les méninges qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : la dure mère qui tapisse les parois de l'endocrâne, l'arachnoïde et la pie mère qui recouvre la surface du système nerveux et contient les vaisseaux sanguins.

1. Le tronc cérébral

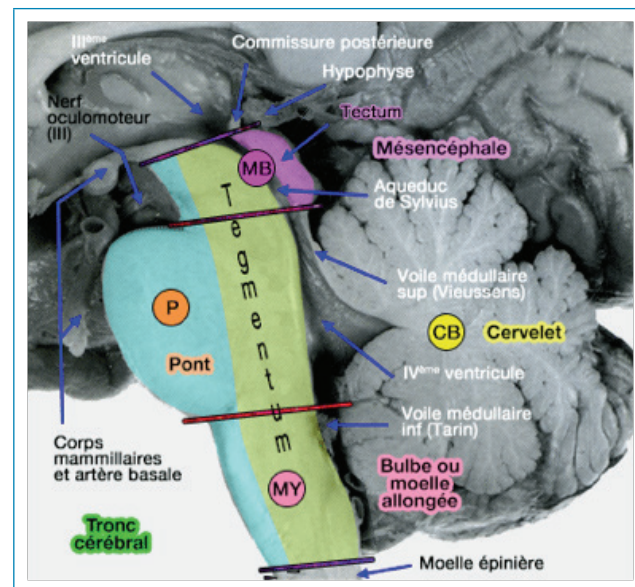
Il comprend trois parties : le bulbe qui est la partie inférieure du tronc cérébral et se continue avec la moelle épinière, la protubérance et le mésencéphale

formé par les pédoncules cérébraux et la lame tectale.

Le tronc cérébral contient les voies ascendantes et descendantes reliant le système nerveux central (SNC) à la périphérie ainsi que les noyaux des nerfs crâniens.

2. Le cervelet

Le cervelet est situé à l'étage sous tentoriel au niveau de la fosse cérébrale postérieure en arrière du tronc cérébral. Il comporte une partie médiane qui est le vermis et deux hémisphères cérébelleux. Il est responsable de la coordination des mouvements, la régulation du tonus musculaire et le maintien de l'équilibre.



3. Le cerveau

Il est constitué de deux hémisphères cérébraux reliés l'un à l'autre par les deux commissures inter hémisphériques (corps calleux et le trigone).

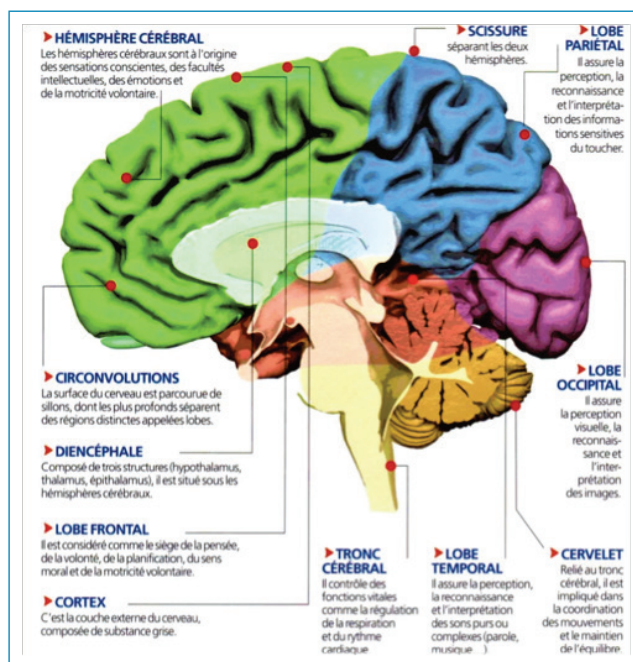
Chaque hémisphère est divisé par des scissures en plusieurs lobes qui sont le lobe frontal le plus antérieur, le lobe pariétal situé en arrière de la

scissure de Rolando, le lobe occipital situé à la partie postérieure des hémisphères cérébraux, le lobe temporal et le lobe du corps calleux.

Le cerveau est constitué d'une partie externe qui est le cortex cérébral formé de la substance grise composée de cellules nerveuses et de la substance blanche composée de fibres nerveuses et qui entoure les noyaux gris centraux.

Le cortex cérébral est subdivisé en plusieurs aires responsables de la conscience, l'intelligence, la perception sensorielle, la régulation de la motricité volontaire, la communication, l'apprentissage, la mémoire ainsi que d'autres fonctions plus complexes reliées à la personnalité.

Chaque hémisphère cérébral est creusé d'une cavité épendymaire ou ventricule latéral qui communique avec le troisième ventricule par les trous de Monro et se continue avec le quatrième ventricule.



B. Vascularisation de l'encéphale

1. Vascularisation artérielle

Le cerveau est irrigué par le sang véhiculé par les deux carotides internes et les deux artères vertébrales.

La vascularisation artérielle du cerveau est assurée par l'artère cérébrale antérieure (branche de la carotide interne) qui draine les régions orbitaires, frontales et le corps calleux ; l'artère cérébrale moyenne (naît de la carotide interne) qui draine les régions frontales, temporales et pariétales ; et l'artère cérébrale postérieure (naît du tronc basilaire) qui draine la région temporo-occipitale et cunéenne.

Les branches des deux carotides et des artères vertébrales forment un cercle anastomotique : le polygone de Willis.

La vascularisation artérielle du cervelet est assurée par les artères cérébelleuses supérieures et moyennes qui naissent du tronc basilaire et les artères cérébelleuses inférieures issues de l'artère vertébrale.

Les artères du tronc cérébral sont issues du tronc basilaire et des artères cérébrales postérieures.

2. Vascularisation veineuse

Les veinules naissent du parenchyme cérébral et forment les plexus veineux puis les veines cérébrales qui se déversent dans le sinus veineux. La vascularisation veineuse du cervelet et du tronc cérébral a un trajet voisin de celui des artères.

3. Drainage lymphatique

Il n'existe pas de drainage lymphatique du système nerveux central.

II. Épidémiologie

A. Incidence - Fréquence

Les données épidémiologiques récentes ont tendance à démontrer une augmentation de l'incidence globale des tumeurs du système nerveux central, particulièrement les gliomes du sujet âgé.

Les tumeurs cérébrales représentent 2,3% de l'ensemble des cancers chez l'homme, et 1.5% chez la femme selon le registre des cancers de la région de Casablanca de 2013- 2017 (RCRC). Sur le registre des cancers de Rabat (RECRAB 2009-2012), les tumeurs cérébrales représentent 2,03 % chez les hommes, et 1.49% chez les femmes.

L'incidence standardisée des cancers du SNC est de 2.2 nouveaux cas/100000 habitants/an chez l'homme et 1.8 nouveaux cas/100000 habitants/an chez la femme (RCRC 2013 – 2017), alors qu'elle est de 2.95 nouveaux cas/100000 habitants/an chez l'homme et 2.12 nouveaux cas/100000 habitants/an chez la femme à Rabat (RECRA 2009-2012).

B. Age - Sexe

Sur l'ensemble des tumeurs cérébrales rapportées dans les registres de Casablanca et Rabat, la tranche d'âge (de la populations adulte) la plus touchée est celle comprise entre 55 ans et 64 ans.

En effet l'âge de survenu des cancers du SNC est variable en fonction des types histologiques. Les tumeurs cérébrales malignes primitives de l'adulte sont dominées par les tumeurs gliales, les méningiomes et les lymphomes primitifs. Chez l'enfant on note la prédominance des astrocytomes, des médulloblastomes et des épendymomes.

Les tumeurs cérébrales sont plus fréquentes chez l'homme à l'exception des méningiomes qui prédominent chez la femme.

C. Facteurs de risque

La cause des cancers primitifs du SNC est inconnue dans la grande majorité des cas.

Il y a peu de facteurs de risque clairement établis hormis la notion d'antécédent d'irradiation cérébrale thérapeutique, notamment pendant l'enfance.

D'autres facteurs de risque sont incriminés dans la survenue des tumeurs cérébrales :

- L'existence de syndromes de prédisposition génétique est associée à la survenue des tumeurs du SNC comme les neurofibromatoses de type 1 ou 2, le syndrome de Von Hippel- Lindau, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot. Ces syndromes ne rendent compte que de 1% des gliomes et de 2% des tumeurs cérébrales de l'enfant.
- Le rôle de l'exposition à certains pesticides ou produits chimiques a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques.

- Certaines ethnies sont plus exposées aux tumeurs cérébrales. Ainsi, le risque est plus important dans la race blanche comparativement aux non caucasiens (Risque relatif de 1,7 pour les gliomes).
- L'association à certains virus a été également retrouvée, comme l'Epstein Barr virus retrouvé dans les lymphomes B à grandes cellules de même on note une augmentation des lymphomes primitifs du SNC chez les sujets immuno déprimés par le virus HIV.
- Même si le nombre des études explorant le rôle des ondes électromagnétiques dans la survenue des tumeurs du SNC est assez conséquent, le niveau de preuve est souvent insuffisant. En 2014, des chercheurs de l'université de Bordeaux ont montré que le risque de développer un gliome est multiplié par 2 chez les utilisateurs intensif de téléphone portable (plus de 15 heures par mois soit environ 30 minutes par jour).

III. Anato-pathologie

A. Siège

Parmi les tumeurs du SNC, 40% sont de siège sus tentorial et 50% sont localisées au niveau sous tentorial dont 75% localisées au niveau du cervelet et 25% au niveau du tronc cérébral.

B. Microscopie

La croissance exponentielle des données générées et l'avènement de nouvelles technologies, tel que le méthylome, ont imposé ces dernières années des mises à jour régulières de la classification des tumeurs du SNC jusqu'à la publication en 2021 de la cinquième édition de la classification OMS. Dans cette dernière édition, de nouveaux types et sous-types sont introduits et les critères de diagnostic histomoléculaire et de grading sont affinés, notamment pour les gliomes diffus.

La classification OMS 2021 regroupe sous la catégorie « gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales » les groupes tumoraux anciennement appelés : gliomes diffus astrocytaires et oligodendro

gliomes, autres tumeurs astrocytaires, autres gliomes, les tumeurs neuronales et glioneuronales et les épendymomes. Au sein de cette nouvelle grande catégorie, les gliomes sont classés selon leur caractère circonscrit ou diffus, selon l'âge classique

Tableau 1 : Classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central

OMS 2021	
Gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales	
• Gliomes diffus de l'adulte	
Astrocytome, IDH-muté	
Oligodendrogliome, IDH-muté et 1p/19q-codéleté	
Glioblastome, IDH-non-muté	
• Gliomes diffus pédiatriques de bas grade	
Astrocytome diffus, avec altération de MYB ou MYBL1	
Gliome angiocentrique	
Tumeur neuro-épithéliale polymorphe de bas grade du sujet jeune (PLNTY)	
Gliome diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases	
• Gliomes diffus pédiatriques de haut grade	
Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré	
Gliome diffus hémisphérique, H3 G34-muté	
Gliome diffus pédiatrique de haut grade H3- et IDH-non-muté	
Gliome hémisphérique infantile	
• Gliomes astrocytaires circonscrits	
Astrocytome pilocytique	
Astrocytome anaplasique avec aspects piloides	
Xantho-astrocytome pléomorphe	
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	
Gliome choroïde	
Astroblastome, avec altération de MN1	
• Tumeurs glioneuronales et neuronales	
Gangliogliome	
Gangliocytome	
Gangliogliome desmoplasique infantile/astrocytome desmoplasique infantile (DIG/DIA)	
Tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique	
Tumeur glioneuronale avec des aspects oligo-like et des clusters de noyaux (DGONC)	
Tumeur glioneuronale papillaire	
Tumeur glioneuronale à rosettes (RGNT)	
Tumeur glioneuronale myxoïde	
Tumeur glioneuronale leptoméningée diffuse (DLGNT)	
Tumeur neuronale multinodulaire et vacuolisée (MVNT)	
Gangliocytome dysplasique du cervelet (Maladie de Lhermitte-Duclos)	
Neurocytome central	
Neurocytome extra-ventriculaire	
Liponeurocytome du cervelet	
• Tumeurs épendymaires	
Ependymome supra-tentorial	
Ependymome supra-tentorial, avec fusion ZFTA	
Ependymome supra-tentorial, avec fusion YAP1	
Ependymome de la fosse postérieure	
Ependymome de la fosse postérieure groupe A (PFA)	
Ependymome de la fosse postérieure groupe B (PFB)	
Ependymome spinal	
Ependymome spinal avec amplification de MYCN	
Ependymome myxopapillaire	
Subépendymome	
Tumeurs des plexus choroïdes	
Papillome des plexus choroïdes	
Papillome atypique des plexus choroïdes	
Carcinome des plexus choroïdes	
Tumeurs embryonnaires	
• Médulloblastomes	
Médulloblastome, WNT-activé	
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-non-muté	
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-muté	
Médulloblastome, non-WNT/non-SHH	
Médulloblastome défini histologiquement	
• Autres tumeurs embryonnaires du SNC	
Tumeur rhabdoïde térotoïde atypique (ATRT)	
Tumeur neuro-épithéliale cribiforme (CRINET)	
Tumeur embryonnaire avec rosettes multistratifiées (ETMR)	
Neuroblastome du SNC FOXR2-activé	
Tumeur embryonnaire du SNC avec BCOR ITD	
Tumeur embryonnaire du SNC	
Tumeurs du parenchyme pinéal	
Pinéocytome	
Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire	
Pinéoblastome	
Tumeur papillaire de la région pinéale	
Tumeur myxoïde desmoplasique de la région pinéale SMARCB1-muté	

de survenue et selon leur agressivité. Ainsi, ont été définis trois grands groupes de gliomes diffus un concernant les gliomes de l'adulte (qui peuvent être de grade 2, 3 ou 4), et deux de sous-type pédiatrique (soit de bas grade, soit de haut grade).

C. Modalités d'extension

Les tumeurs encéphaliques s'étendent de proche en proche sans former de capsule naturelle. Elles sont souvent entourées d'un œdème d'origine vasogénique, ischémique ou cytotoxique dû à l'altération de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique.

Pour certaines tumeurs de haut grade, l'extension peut se faire à travers l'espace sous arachnoïdien et ventriculaire par le LCR vers le canal médullaire, c'est le cas des médulloblastomes, des PNET et des lymphomes du SNC.

Une extension péritonéale a été également rapportée chez les patients qui ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale

D. Biologie moléculaire

De nombreux progrès ont été réalisés récemment dans le domaine de la biologie moléculaire surtout dans les tumeurs gliales.

Le diagnostic des gliomes reposait jusqu'en 2016 sur les aspects histopathologiques observés.

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a introduit en 2016, puis en 2021 le concept de « diagnostic intégré », prenant en compte les données morphologiques, immunohistochimiques mais aussi moléculaires (classification histo-moléculaire).

Si cette classification permet un diagnostic plus objectif des tumeurs cérébrales, elle impose de bien connaître les altérations génétiques à rechercher par le biais de les techniques immunohistochimiques (IHC) ou directement par techniques de biologie moléculaire.

Tableau 2 : Caractéristiques histopathologiques et génétiques des tumeurs gliales et glioneuronale

	Gliomes infiltrants					Gliomes circonscrits				
	Astrocytomes diffus	Oligodendrogliomes	Glioblastomes IDH sauvages	Gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M	Gliomes diffus H3G34	Épendymomes	Astrocytomes pilocytiques	Xanthoastrocytomes pléomorphes	Gangliogliomes	DNET
IHC	IDH1 + ATRAX – p53 +	IDH1 + ATRAX + p53 –	IDH1 – ATRAX + p53 Δ	OLIG2+ H3K27me3 – H3K27M + IDH1 – ATRAX + p53 +	OLIG2 – IDH1 – ATRAX – p53 + H3K27me3 + H3K27M –	GFAP + OLIG2 – EMA + FPA : H3K27me3 – IDH1 – FPB : H3K27me3 +	GFAP + OLIG2 + CD34 – BRAFV600E possible IDH1 – ATRAX + p53 –	GFAP + OLIG2 Δ CD34 + BRAFV600E 50 % NF, synapto et chromo Δ IDH1 – ATRAX + p53 – BRAFV600E 50 % Délétion homozygote CDKN2A/B	GFAP + OLIG2 + Synapto + NF + Chromo Δ CD34 + BRAFV600E 40 %	OLIG2 + NF + NeuN + CD34 Δ BRAFV600E possible
Biologie moléculaire	Mutation IDH1/2 Pas de codélation 1p/19q	Mutation IDH1/2 Codélation 1p/19q Mutation de pTERT	+7/-10 Ampl EGFR Mutation de pTERT	Mutation K27M de H3F3A (H3.3) ou HIST1H3B/C (H3.1)	Mutation G34R/V de H3F3A (H3.3)	ST : Fusion C11orf95 ou fusion YAP1 MD : Ampl MYC-N	Fusion KIAA1549-BRAF BRAFV600E plus rare		BRAFV600E 40 %	Réarrangement ou mutation FGFR1 BRAFV600E possible
Grade	2 à 4	2 ou 3	4	4	4	2 ou 3	1	2 ou 3	1	1

IV. Diagnostic

A. Diagnostic positif

1. Forme de description : Tumeur gliale de l'adulte

a. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte sont variables en fonction du siège et de la taille tumorale. Les signes le plus souvent retrouvés sont :

- Les céphalées isolées ou le plus souvent dans le cadre du syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), elles sont souvent retrouvées dans les tumeurs ayant un potentiel de croissance rapide ou de haut grade.
- L'hypertension intracrânienne : elle reflète le volume et le siège de la tumeur. Ce syndrome associe des céphalées surtout au réveil, des vomissements qui permettent de soulager les céphalées, des troubles visuels par atteinte des nerfs crâniens occulo-moteurs, un œdème papillaire avec un risque d'évolution vers une cécité par atrophie du nerf optique. L'HTIC peut décompenser et entraîner des troubles de conscience ou un engagement évoluant rapidement vers le décès.
- Les crises convulsives qui peuvent être partielles ou généralisées et qui ont une valeur localisatrice.

- Les déficits neurologiques moteurs, sensitifs ou sensoriels. Les principaux déficits qui peuvent se voir sont :

- Le syndrome frontal regroupant des troubles du comportement et de l'humeur et des troubles cognitifs orientant vers une atteinte de la région pré-frontale.
- Les monoparésies, hémiparésies ou hémipégie en rapport avec une atteinte rolandique.
- L'aphasie, les troubles mnésiques et cognitifs dans les atteintes temporales.
- L'hypoesthésie, l'astériognosie dans les atteintes pariétales.
- L'hémianopsie latérale homonyme dans les atteintes occipitales.
- Le syndrome cérébelleux dans les tumeurs localisées au niveau du cervelet.
- Les paralysies des nerfs crâniens, les troubles de la déglutition et la dysarthrie dans les tumeurs du tronc cérébral.

b. Examen clinique

L'examen clinique doit apprécier avant tout l'état général selon l'indice de l'OMS ou l'index de Karnovsky (IK) car c'est un facteur important dans la prise en charge thérapeutique.

L'examen neurologique doit apprécier :

- L'état de conscience selon le score de Glasgow et éliminer une urgence vitale
- Les troubles de la marche et de la coordination qui rentrent dans le cadre d'un syndrome cérébelleux.
- L'atteinte des paires crâniennes.
- Le déficit moteur ou sensitif variable en fonction du siège de la tumeur.

Un fond d'œil doit être réalisé à la recherche d'un œdème papillaire ou d'une hémorragie rétinienne.

Des bilans neuro-psychologiques sont nécessaires afin de rechercher des troubles passés inaperçus lors de l'examen clinique et d'apprécier l'impact cognitif de la tumeur sur le fonctionnement cérébral.

c. Examen paraclinique

c.1. Examen d'orientation

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) :

C'est l'examen de référence pour l'évaluation des volumes pré et post opératoires. Les séquences T₁ sans et avec injection de gadolinium, T₂ et FLAIR sont les plus couramment utilisées. L'IRM permet d'analyser les conséquences de la tumeur sur le parenchyme cérébral adjacent. Elle a un intérêt également dans le contourage du volume cible et des organes à risque grâce aux techniques de fusion.

Les tumeurs gliales siègent le plus souvent dans les lobes frontaux, temporaux et parfois pariétaux et occipitaux.

Lésions de bas grade :

- Hypo-intenses en T₁, hyperintenses en T₂ et en FLAIR, pas ou peu modifiées après injection de gadolinium.
- L'œdème périlésionnel est absent ou modéré.
- La diffusion n'apporte pas des éléments supplémentaires mais permet, néanmoins, d'éliminer une ischémie récente.
- La spectroscopie permet de différencier une ischémie d'un gliome de bas grade, mais aussi de dépister précocement la transformation d'un gliome de bas grade en haut grade (apparition d'un pic de choline et diminution progressive de NAA, et parfois apparition d'un pic de lactate/lipides).

Lésions de haut grade :

- Très hétérogènes, hypo-intenses en T₁, hyperintenses en T₂ et FLAIR, avec des contours irréguliers, parfois une extension controlatérale et un effet de masse souvent marqué.
- Il existe une prise de contraste après injection de gadolinium, hétérogène, qui peut être parfois annulaire, délimitant des zones de nécrose.

Imagerie métabolique et fonctionnelle

Les informations morphologiques fournies par l'IRM restent limitées, des séquences d'imagerie métabolique par résonnance magnétique comme l'imagerie spectroscopique, la diffusion et la perfusion apportent des informations complémentaires qui permettent de mieux définir la cible.

- IRM spectroscopique : permet d'obtenir des informations sur la cellularité tumorale (choline), le métabolisme cellulaire (créatine), l'hypoxie (lactate), la nécrose (lipides) et le tissu neuronal sain (N-acétyl aspartate NAA). L'indicateur le plus utilisé pour différencier le tissu tumoral du tissu sain est le rapport choline/ NAA >2. En radiothérapie cette technique est une voie d'avenir qui permet de mieux cibler les zones à fort potentiel de récurrence.
- IRM de perfusion : permet de mesurer le volume sanguin cérébral contenu ou au voisinage de la tumeur et d'évaluer la néoangiogenèse. Elle a surtout un intérêt dans le suivi post thérapeutique pour différencier une nécrose d'une récurrence. Les gliomes de bas grade sont caractérisés par l'absence de pic de lipide ou de lactate. Le ratio Choline / Creatine : 2.33 permet de différencier les oligodendrogliome de bas grade des anaplasiques. Les gliomes de haut grade sont caractérisés sur l'IRM de perfusion par une élévation importante de la Choline, et diminution nette de NAA.
- IRM de diffusion : elle est basée sur le déplacement aléatoire des molécules comme l'eau. Elle a une valeur prédictive sur la réponse au traitement, et également un intérêt dans le bilan pré chirurgical.

La tomодensitométrie (TDM)

Son intérêt reste limité. Elle est surtout utilisée dans le contourage du volume cible après fusion



avec l'IRM ou chez les patients qui ont une contre-indication à l'utilisation de l'IRM.

Les lésions de bas grade sont souvent hypodenses au scanner, non modifiées après injection d'iode. Des calcifications peuvent être notées en cas d'oligodendrogliomes.

Les lésions de haut grade sont hypodenses au scanner, hétérogènes, de contours irréguliers, et prenant le contraste après injection. La présence de calcifications oriente vers la transformation d'un oligodendrogliome de bas grade. Rarement, un saignement révèle la tumeur.

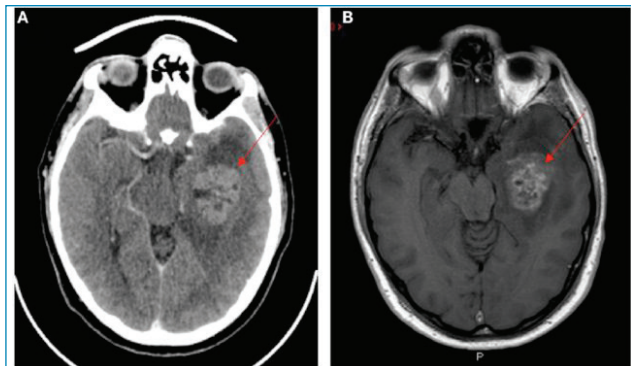


Figure 3 : TDM (A) et IRM T1 + Gado (B) d'un patient atteint de GBM

Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La biodistribution normale du FDG comporte une importante activité physiologique dans le cerveau dont le glucose constitue l'aliment principal. La détection des foyers néoplasiques qui accumulent le FDG est donc difficile du fait du bruit de fond élevé.

Une acquisition tardive 3 à 8h après injection et avec fusion avec l'IRM permet une meilleure interprétation.

Une utilité diagnostique est cependant rapportée dans la détection du gliome de haut grade, du lymphome cérébral et la découverte de métastases cérébrales d'autres cancers à l'occasion d'un examen TEP du corps entier.

La TEP au FDG offre également, en complément de la TDM et surtout de l'IRM, une aide à la définition de la cible pour la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires et permet la différenciation entre récurrence et nécrose postradique dans le suivi, où elle n'est utile que si l'IRM est positive ou douteuse. Lorsqu'on peut en disposer, la TEP à la méthionine-(11C) permet de prendre en charge les gliomes de bas grade et de bien les délimiter ; plusieurs radiopharmaceutiques fluorés sont proposés dont la FET et la FDOPA semblent actuellement les plus appropriés.

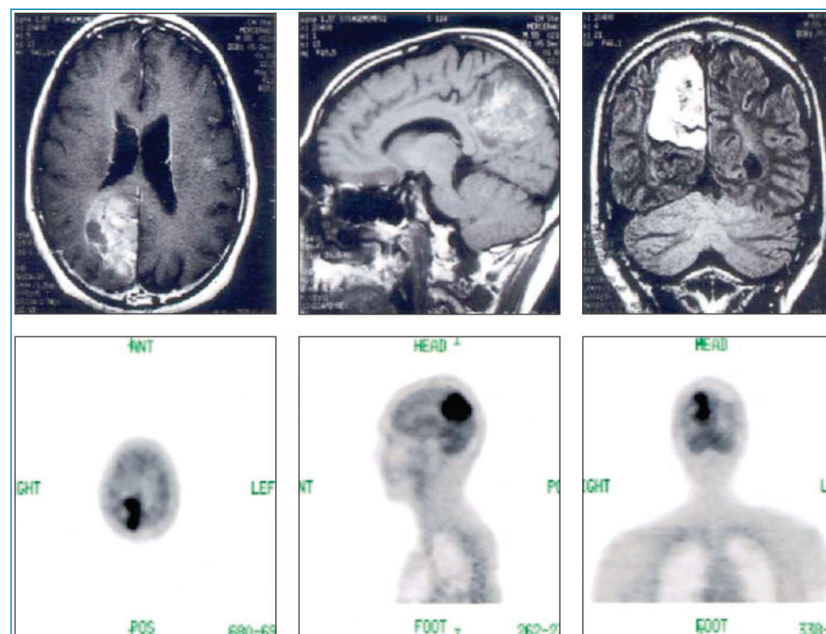


Figure 4 : Oligoastrocytome de grade III traité par radiothérapie il y a 13 ans. Anomalies du champ visuel avec augmentation progressive de la lésion à l'IRM. Bilan préopératoire. Visualisation de la récurrence occipitale en TEP grâce à la FDOPA, ce qui est confirmé par la neurochirurgie

c.2. Confirmation diagnostique

La confirmation de la malignité est réalisée par biopsie stéréotaxique. L'étude anatomo-pathologique permettra de préciser le type histologique et d'étudier les altérations génétiques.

2. Formes cliniques

a. Selon le type histologique

• Les méningiomes

Représentent 30% des tumeurs cérébrales primitives, se caractérisent par une prédominance féminine avec un sex ratio H/F = 0,5.

Le pic d'incidence se situe entre la 6^{ème} et la 7^{ème} décennie.

Les principaux facteurs de risque sont : antécédents d'irradiation, la neurofibromatose type 2, et les facteurs hormonaux (THS augmente le risque de méningiome).

Les méningiomes sont souvent de localisation extra-axiale, et apparaissent en iso-signal T₁, avec prise de contraste intense après injection de PDC.

Selon la classification de l'OMS 2021, les méningiomes représentent maintenant un unique type tumoral comportant 13 sous-types histopathologiques, pouvant être de grade 1 (70%-90%), 2 (15%-25%) ou 3 (1-2%). Les critères du grading sont appliqués, quel que soit le sous-type, en dehors des sous-types choroïde et à cellules claires qui sont de grade 2. Un grade 3 ne doit plus être attribué aux sous-types rhabdoïde et papillaire s'ils ne présentent pas d'anaplasie (contrairement à la classification de 2016). Les critères histopathologiques du grading des méningiomes restent inchangés ; cependant, comme pour les gliomes, on assiste à l'introduction de marqueurs moléculaires : la présence d'une mutation du promoteur de TERT et/ou d'une délétion homozygote de CDKN2A font classer le méningiome en grade 3. La présence d'une perte en immunohistochimie de H3K27me₃ est un élément de mauvais pronostic, mais non inclus dans le grading des méningiomes. Enfin, il existe une classification pronostique des méningiomes basée sur le profil de méthylation. Par ailleurs, d'autres marqueurs moléculaires ont un intérêt diagnostique et permettent de définir certains sous-types, comme la mutation de SMARCE1 dans les méningiomes à cellules claires, la mutation de

BAP1 retrouvée dans les méningiomes rhabdoïdes et papillaires ou encore la mutation de KLF4/TRAF7 observée dans les méningiomes sécrétoires.

• Les lymphomes primitifs du SNC

Ce sont des lymphomes malins non hodgkiniens atteignant le parenchyme cérébral, les yeux et la moelle en l'absence de localisation systémique.

Les lymphomes primitifs du SNC sont souvent des lymphomes à grandes cellules de type B.

Ils représentent moins de 3% des tumeurs cérébrales primitives et sont souvent liés à une immuno-dépression congénitale ou acquise.

L'atteinte concerne souvent les régions profondes péri-ventriculaires.

Plusieurs facteurs pronostic ont été définis pour les lymphomes primitifs du SNC qui incluent : l'âge avancé, performance status, taux de LDH élevé, taux de protéines élevé des SNC, envahissement profond du cerveau.

• Les épendymomes

Représentent 1,8% des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte et 10% des tumeurs du SNC de l'enfant.

L'atteinte concerne souvent le 4^{ème} ventricule avec une possibilité d'extension à travers le LCR et les espaces épendymaires.

Le diagnostic repose sur l'IRM cérébrospinale, et la ponction lombaire.

Selon la classification de l'OMS 2021 les épendymomes font partie de la catégorie «gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales». Les tumeurs épendymaires comprennent les épendymomes, les subépendymomes et les épendymomes myxopapillaires. Les épendymomes sont maintenant classés selon leur localisation : supratentoriels, infratentoriels et spinaux et au sein d'une même localisation selon l'altération moléculaire sous-jacente (supratentoriels soit avec fusion ZFTA, soit avec fusion YAP1 et infratentoriels soit de type PFA (posterior fossa A), soit de type PFB). La terminologie proposée en 2016 pour les épendymomes supratentoriels avec fusion C11orf95-RELA a été modifiée. En effet, des fusions pathogènes alternatives entre C11orf95 (à présent dénommé ZFTA) et d'autres partenaires que RELA ont été identifiées, incitant à cette modification.

- Médulloblastome

Représente 15 à 20% des tumeurs cérébrales primitives dont 75% se voient chez l'enfant. La localisation cérébelleuse est plus fréquente avec le risque de métastases lepto-méningées. On distingue deux groupes de risque :

- Le groupe à risque standard : caractérisé par Une exérèse totale ou subtotale avec un résidu de moins de 1,5cm², l'absence de métastases sus tentorielles ou spinales, l'absence de cellules tumorales dans le LCR, et un âge supérieur à 3 ans.
- Le groupe à haut risque : caractérisé par une chirurgie incomplète avec un résidu de plus de 1,5 cm² et/ou la présence de métastases sus tentorielles ou spinales et/ou la présence de cellules tumorales au niveau du LCR et un âge inférieur à 3 ans.

Le bilan doit comporter une IRM du névraxe, et une ponction lombaire.

Le type histologique anaplasique est de mauvais pronostic.

Concernant les médulloblastomes, on retrouve les principaux types moléculaires déjà présents dans la classification OMS 2016, à savoir : les médulloblastomes avec activation de la voie WNT, les médulloblastomes avec activation de la voie SHH, qui peuvent être soit TP53-mutés, soit TP53-non mutés, et les médulloblastomes non-WNT/non-SHH. Cependant, si la classification de l'OMS 2021 conserve ces grandes catégories, elle désormais reconnaît parmi chacune différents sous-groupes moléculaires qui reposent sur des profils transcriptomiques et/ou de méthylation distincts. Il existe maintenant 4 sous-groupes de médulloblastomes SHH (SHH-1 à SHH-4) et 8 sous-groupes de médulloblastomes non-WNT/non-SHH (sous-groupes 1-8). Certains de ces sous-groupes se caractérisent par des présentations clinico-pathologiques spécifiques et sont d'intérêts diagnostique, pronostique ou encore prédictif de réponse aux traitements. Il en est ainsi, par exemple, des sous-types SHH-1 et SHH-2 qui sont l'apanage des jeunes enfants et dont la présentation anatomopathologique est souvent de type nodulaire extensif ou encore de certains sous-types de médulloblastome non-WNT/non-SHH qui sont associés à une résistance thérapeutique. Par ailleurs, la classification de

l'OMS 2021 ne distingue plus les types histologiques définis précédemment à savoir : classique, nodulaire/desmoplasique, nodulaire extensif et à grandes cellules/anaplasique. Ces sous-types histologiques sont maintenant considérés comme des présentations histopathologiques particulières et listés dans le chapitre « médulloblastome défini histologiquement ». Le diagnostic histomoléculaire « en strates » est particulièrement approprié pour le groupe des médulloblastomes.

- Les tumeurs germinales

Elles sont composées de cellules ressemblant à celles du tissu embryonnaire à différents stades du développement : trophoblaste (choriocarcinome), vitellus (tumeur vitelline, yolk sac tumor), cellules pluripotentes de l'embryon lui-même (carcinome embryonnaire), cellules différenciées de l'embryon lui-même (tératome) ou cellules germinales primordiales (germinome ou séminome). Les tumeurs peuvent être pures ou mixtes.

Elles représentent moins de 1 % des tumeurs cérébrales et prédominent chez l'adolescent et l'adulte jeune de sexe masculin de moins de 25 ans.

Le siège le plus fréquent est la zone post-hypophysaire (50 %) ou supra-sellaire (30%). Toute tumeur ayant ce siège doit faire évoquer une tumeur germinale et inciter à un dosage des marqueurs alphafoetoprotéine, HCG et Beta HCG dans le sang et le LCR.

Elles peuvent être révélées par des troubles endocriniens, une diminution de l'acuité visuelle ou une hémianopsie par compression du chiasma.

Les marqueurs spécifiques (alpha-foetoprotéine, bêta-HCG) sont augmentés dans un tiers des cas.

Un bilan radiologique complet doit être réalisé afin d'éliminer une métastase d'une tumeur germinale extra-crânienne.

La chirurgie est réalisée dans un but exclusivement diagnostique.

Les germinomes sont généralement non sécrétants.

Les autres tumeurs germinales sont souvent sécrétantes à l'exception des tératomes matures.

L'étude des marqueurs (α FP, BHCG) au niveau du sang et du LCR est nécessaire, en cas de positivité en préopératoire la biopsie n'est pas obligatoire.

b. Selon le siège

Les tumeurs gliales sont plus fréquentes au niveau sus tentoriel alors que les médulloblastomes sont plus fréquents au niveau cérébelleux.

c. Selon l'âge

Chez l'adulte on note la prédominance des tumeurs gliales et des méningiomes alors que les tumeurs du SNC chez l'enfant sont dominées par les astrocytomes, les médulloblastomes et les épendymomes.

B. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels à envisager sont variables en fonction de l'âge du patient et de la localisation tumorale. On peut discuter :

Une origine infectieuse :

- Un abcès cérébral devant une prise de contraste en anneau et un contexte infectieux.
- Un tuberculome devant la notion de contagio tuberculeux et en fonction de l'état vaccinal du patient.

Une origine vasculaire :

- Un accident vasculaire cérébral ischémique devant une lésion correspondant à un territoire vasculaire.

Une origine inflammatoire :

- Une pathologie inflammatoire comme la sclérose en plaque, la neurosarcoïdose ou le neurobehcet.
- Une encéphalomyélite aiguë disséminée.

V. Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A. Bilan du cancer

1. Bilan d'extension local

Repose sur l'imagerie essentiellement l'IRM et l'imagerie fonctionnelle (voir chapitre des examens paracliniques).

2. Bilan d'extension à distance

Il est réalisé dans les types histologiques susceptibles de disséminer à travers les espaces

sous arachnoïdiens comme le médulloblastome, les PNET, et les lymphomes primitifs du SNC. Ce bilan comporte une IRM du névraxe et une ponction lombaire.

B. Bilan de l'hôte

Une évaluation de l'état général est nécessaire car la prise en charge thérapeutique en dépend. Elle se fait selon l'indice de l'OMS ou l'indice de Karnovsky. (IK) Il faut également rechercher et corriger les tares et procéder à un bilan biologique complet et un bilan pré-opératoire.

VI. Classification

La classification TNM n'est pas applicable aux tumeurs cérébrales car :

- La taille tumorale (T) a moins d'importance que le type histologique et la localisation.
- L'extension ganglionnaire (N) n'existe pas.
- Il n'y a pas de métastases (M) à distance.

La plus utilisée est la classification histologique de l'OMS (voir chapitre anatomopathologie). Elle distingue les tumeurs en fonction de la morphologie et du degré de malignité.

Pour les gliomes, il existe une classification selon l'hôpital de Sainte Anne et qui repose sur l'étude des biopsies étagées stéréotaxiques corrélée à l'imagerie.

Elle distingue quatre classes de gliomes :

- Les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A : caractérisés par l'absence d'hyperplasie endothéliale ou de prise de contraste à l'imagerie.
- Les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B : qui comportent une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste à l'imagerie.
- Les glioblastomes : il s'agit d'une tumeur de haut grade dépourvue de différenciation oligodendrogliale évidente présentant une structure mixte, solide et infiltrante et une angiogenèse. En imagerie, ils se caractérisent par une prise de contraste en anneau associée à un œdème péritumoral ayant un aspect typique dit en doigt de gant.



- Les tumeurs glioneuronales malignes : caractérisées par une composante charnue essentiellement corticale. Elles expriment la protéine neurofilamenteuse (NF) et parfois la synaptophysine.

VII. Traitement

A. But

Le but du traitement est d'obtenir un contrôle local avec le minimum de complications et de séquelles.

B. Moyens

1. Chirurgie

a. But

La chirurgie est réalisée dans un but diagnostique afin de déterminer le type histologique et procéder à une étude génétique.

Elle a également un but thérapeutique qui consiste en une exérèse de la tumeur la plus complète possible en respectant la fonction utilisant une pince bipolaire avec aspiration.

b. Technique

En plus de l'IRM et l'imagerie fonctionnelle qui permettent de préparer un planning chirurgical grâce au repérage des aires fonctionnelles motrices, sensitives, sensorielles et cognitives ; d'autres techniques sont utilisées en per opératoire comme :

- La tractographie qui permet de visualiser les voies fonctionnelles les plus importantes.
- La neuronavigation qui en se basant sur l'IRM pré opératoire permet d'établir une stratégie pour l'exérèse de la tumeur et permet également de se repérer dans l'espace.
- L'échographie per opératoire aide au repérage de la tumeur en temps réel malgré les déformations occasionnées par l'exérèse.
- La stimulation corticale permet l'exérèse des lésions corticales au contact des aires et voies motrices, sensitives et sensorielles.
- L'utilisation du microscope et du microscope à fluorescence en per opératoire permet de détecter les résidus tumoraux et donc une meilleure résection.

Dans certains cas, le chirurgien peut être amené à mettre en place une chimiothérapie locale sous forme d'implants résorbables (la carmustine dans le cas des tumeurs gliales).

L'exérèse chirurgicale est parfois impossible si la tumeur est étendue ou localisée dans une zone fonctionnelle ; dans ce cas une biopsie est le plus souvent réalisée en condition stéréotaxique afin d'obtenir la confirmation diagnostique.

Une dérivation ventriculo-péritonéale est nécessaire en cas d'hypertension intracrânienne.

c. Etude de la pièce opératoire

L'étude de la pièce opératoire permet d'établir le diagnostic en précisant le type histologique, le grade, en plus de la recherche des altérations génétiques.

d. Complications

La mortalité a considérablement diminué grâce au progrès des techniques chirurgicales et de la réanimation.

Les principales complications post opératoires sont :

- Les déficits moteurs, sensitifs ou sensoriels.
- L'infection.
- Les hématomes.
- La fuite du LCR.

2. Radiothérapie

a. But

Elle peut être réalisée dans un but curatif afin d'améliorer le contrôle local post opératoire ou palliatif en cas de tumeur inopérable ou en cas de récurrence.

b. Technique

Une fois l'indication de la radiothérapie posée selon les règles de bonne pratique, l'oncologue radiothérapeute doit établir le plan de traitement qui comporte les étapes suivantes :

- Position de traitement et moyens de contention

Le traitement est réalisé généralement en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé à trois points et une cale sous la tête.

La position de la tête est choisie en fonction du siège de la tumeur. Une irradiation en décubitus

ventral est réalisée quand le volume cible comprend le névraxe.



Figure 5 : Contention par masque thermoformé 3 points

• Acquisition des données anatomiques

Un scanner dosimétrique est réalisé avec des coupes jointives de 1 à 3 mm et injection de produit de contraste iodé. Les images sont ensuite transférées vers la console de contournage. Idéalement, Une IRM FLAIR avec T1 Gadolinium doit être refaite au moment du centrage pour le recalage d'image.

• Détermination des volumes

L'oncologue radiothérapeute procédera au contournage des volumes cibles et des organes à risque.

Les volumes cibles

Le contournage des tumeurs gliales suit des recommandations précises définies par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) aux États-Unis et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en Europe.

► Les gliomes de haut grade

» Le volume tumoral macroscopique (GTV): correspond à la prise de contraste sur les séquences T1 avec injection de gadolinium sur l'IRM diagnostique. Ce volume est parfois difficile à définir quand une partie de la tumeur ne prend pas le contraste, cette difficulté est plus importante en situation post opératoire du fait des remaniements occasionnés par la chirurgie.

» Le volume anatomo-clinique (CTV) : correspond au GTV avec une marge de 2 cm. Il doit inclure la totalité de l'œdème péri tumoral. Il sera limité à 5mm au-delà des limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau...) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.

» Le volume prévisionnel (PTV) : doit tenir compte des variations de positionnement du patient et des moyens de contention. Il correspond au CTV avec une marge de 5 mm en cas d'utilisation d'un masque classique ou de 3 mm en cas d'utilisation d'une technique de guidage par l'image.

Par exemple, pour les glioblastome, il persiste malgré des efforts d'harmonisation, des différences de procédure entre les deux groupes internationaux, qui peuvent rendre difficile la comparaison des études cliniques.

	Volume tumoral macroscopique	Volume cible anatomoclinique	Volume cible prévisionnel
EORTC protocole 26082-22081	Volume IRM T1 prenant le contraste et le lit opératoire	Volume défini avec une extension tridimensionnelle de 25-30 mm autour du volume tumoral macroscopique, et incluant les zones en hypersignal T2 (œdème)	Volume défini avec une extension tridimensionnelle de 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique
RTOG protocole	Volume IRM T1 prenant le contraste et le lit opératoire	Deux volumes cibles anatomocliniques : – volume défini avec une extension tridimensionnelle de 20 mm autour du volume tumoral macroscopique, et des zones en hypersignal T2 (œdème) – volume défini avec une extension tridimensionnelle de 25 mm autour du volume tumoral macroscopique	– volume défini avec une extension tridimensionnelle de 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique – volume défini avec une extension tridimensionnelle de 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique

Tableau 3 : Deux exemples de recommandations de contournage pour l'irradiation d'un glioblastome cérébral selon deux groupes coopératifs.

► Les gliomes de bas grade :

- » Le GTV correspond au volume tumoral visible sur les séquences T1 à l'IRM après injection de gadolinium et à la cavité opératoire en post opératoire.
- » Le CTV comprend une extension de 1,5 cm au-delà du GTV.
- » Le PTV tient compte des variations de positionnement et des moyens de contention.

Organes à risque et contraintes de dose

- » Encéphale sain: la dose maximale à respecter est de 60 Gy en cas d'irradiation partielle de l'encéphale et 45 Gy si l'encéphale est irradié en totalité.
- » Tronc cérébral : la dose maximale tolérable est de 50 Gy.
- » Moelle épinière : la dose maximale tolérable est de 45 Gy.
- » Chiasma et nerf optique : la dose maximale tolérable est de 54 Gy.
- » Conduit auditif externe, oreille moyenne et interne : la dose maximale tolérable est de 50 à 55 Gy.
- » Lobes temporaux : la dose maximale tolérable est de 60 Gy.
- » Hypophyse : la dose maximale tolérable est de 45 à 50 Gy.
- » Œil : la dose moyenne doit être inférieure à 35 Gy.
- » Cristallin : doit recevoir la dose la plus faible possible.

• Dose

Pour les glioblastomes et les tumeurs gliales de haut grade la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy ou 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy.

Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un OMS < 2, quel que soit le statut MGMT plusieurs schémas peuvent être proposés :

- » une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine
- » une dose 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine
- » une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaines

Récemment, il a été démontré dans un essai randomisé que le schéma 25 Gy en 5 fractions était non inférieur à la délivrance de 40,5 Gy en 15 fractions.

Pour les tumeurs gliales de bas grade la dose est de 50 à 54 Gy avec un fractionnement de 1,8 à 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

• Dosimétrie

La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions est de moins en moins utilisée par rapport aux nouvelles techniques de radiothérapie.

L'énergie utilisée est généralement des photons X de 4 à 10 MV.

La balistique choisie doit permettre la meilleure couverture possible du volume prévisionnel (95% < PTV < 107%) tout en respectant les contraintes de dose au niveau des organes à risque.

L'utilisation de faisceaux coplanaires ou non coplanaires est fonction du siège de la tumeur.

Après validation du plan de traitement les données sont transférées à l'appareil de traitement.

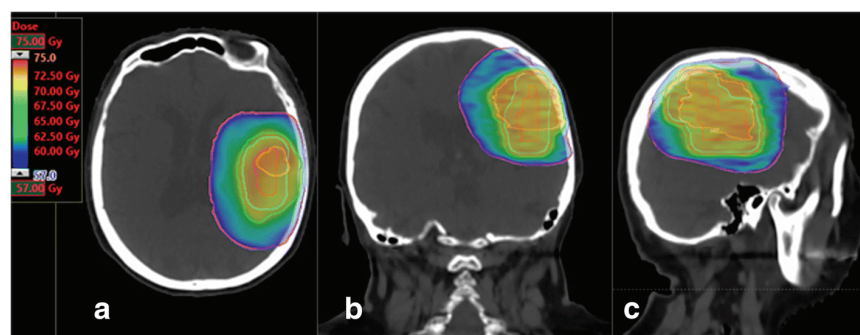


Figure 6 : Dosimétrie d'un glioblastome

- Contrôle de qualité

Le bon positionnement du patient est vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des trois premières séances du traitement puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du plan de traitement.

Le patient est vu en consultation de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement afin d'évaluer la tolérance et rechercher les complications.

- Complications :

Les complications précoces réversibles sont : la fatigue, l'alopecie, et parfois une aggravation de la symptomatologie due à l'œdème cérébral.

Les complications tardives qui peuvent se voir 6 mois à plusieurs années après la fin de la radiothérapie sont :

- » La radionécrose cérébrale.
- » La leucoencéphalopathie.
- » La rétinopathie, la cataracte.
- » Les vasculopathies.
- » Les troubles neurocognitifs.
- » La névrite radique.
- » L'atrophie corticale.

Des troubles endocriniens peuvent se voir en cas d'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

c. Radiothérapie des autres types histologiques :

- Méningiomes :

Le GTV correspond à la tumeur visible sur l'IRM ou au résidu tumoral pour les Grades I et doit comprendre tout le lit opératoire pour les tumeurs de grade II ou III.

Le CTV correspond au GTV avec une marge de 5 mm pour les grades I et 10 à 20 mm pour les tumeurs de grade II et III.

Le PTV est égal au CTV avec une marge de 3 à 5 mm.

La dose est de 50 à 54 Gy pour les tumeurs de grade I et de 50 à 60 Gy pour les grades II et III.

- Lymphomes primitifs du SNC :

L'utilisation d'une poly-chimiothérapie à base de Methotexate haute dose a permis une désescalade de la dose sur l'encéphale à 23.4 Gy en cas de réponse complète sous chimiothérapie. En cas de réponse partielle après chimiothérapie d'induction, la dose est de 45 Gy.

- Médulloblastome :

Les volumes cibles en cas d'irradiation du médulloblastome sont les suivants :

- GTV : est contouré sur les séquences T1 Gado et doit inclure la prise de contraste, et la cavité postopératoire.
- CTV : GTV + 1.5cm et doit exclure la tente du cervelet et l'os.
- PTV : CTV + 3-5mm

Pour les groupes à haut risque, une radiothérapie sur le névraxe est réalisée à la dose de 36 Gy sur le névraxe avec un boost sur la fosse cérébrale postérieure jusqu'à 54 Gy. Pour les tumeurs à risque standard la dose est de 23.4 Gy sur le névraxe, avec un boost sur le lit tumoral jusqu'à 54Gy.

- Ependymomes :

Les volumes cibles en cas d'irradiation des ependymomes sont les suivants :

- GTV : Lit tumoral et le résidu tumoral.
- CTV : GTV + 1 à 1.5 cm.
- PTV : CTV + 0.5 cm

La dose est variable selon le type histologique :

- » Ependymome myxopapillaire médullaire: résection chirurgicale la plus complète possible, suivie d'une RTH adjuvante locale à la dose de 50.4 Gy.
- » Ependymome supratentorial RELA fusion + : résection chirurgicale la plus complète possible, suivie d'une RTH adjuvante locale à la dose de 59.4 Gy.
- » Ependymome anaplasique : résection chirurgicale la plus complète possible, suivie d'une RTH adjuvante locale à la dose de 59.4 Gy.
- » En cas de maladie disséminée ou PL+ : une irradiation craniospinale à la dose de 36 Gy, avec un boost sur le lit tumoral jusqu'à 54 ou



59,4 Gy en cas de localisation cérébrale, et 50,4 Gy en cas de localisation médullaire.

• Tumeurs germinales du SNC :

La radiothérapie est réalisée après chimiothérapie, les volumes cibles et les dose d'irradiation dépendent de l'extension et la réponse à la chimiothérapie :

- Germinomes uni ou bifocaux en cas de rémission complète après chimiothérapie, doivent recevoir une radiothérapie ventriculaire incluant le volume pré-chimiothérapie avec une marge de 2cm, à la dose de 23.4 Gy. En cas de réponse partielle, un boost doit être réalisé jusqu'à 45 Gy.

- Germinomes multiples en cas de rémission complète après chimiothérapie, doivent recevoir une radiothérapie sur le névraxe, à la dose de 23.4 Gy. En cas de réponse partielle, un boost doit être réalisé jusqu'à 45 Gy.

- Tumeurs germinales non séminomateuses en réponse complète après chimiothérapie première doit recevoir une radiothérapie ventriculaire incluant le volume pré-chimiothérapie avec une marge de 2cm, à la dose de 36 Gy, avec un boost jusqu'à 54 Gy. En cas de réponse partielle ou de stabilité la dose du boost sera augmentée jusqu'à 59 Gy.

Tableau 1
Récapitulatif des marges utilisées dans la délinéation des tumeurs cérébrales.

Tumeur	Volume cible anatomoclinique (CTV)
Glioblastomes (grade IV)	EORTC : T1 après injection de gadolinium + 2–3 cm corrigé au FLAIR RTOG CTV 1 = FLAIR + 2 cm CTV 2 = T1 après injection de gadolinium + 2 cm
Glioblastomes sujets âgés	EORTC : T1 après injection de gadolinium + 1,5–2 cm RTOG : idem sujets jeunes
Gliomes anaplasiques (grade III)	EORTC : T1 après injection de gadolinium et FLAIR + 1,5–2 cm RTOG CTV 1 = FLAIR + 2 cm CTV 2 = T1 après injection de gadolinium + 1,5 cm
Gliomes de grade II	FLAIR + 1–1,5 cm
Gliomes du tronc	FLAIR + 1,5–2 cm
Médulloblastomes	Volume cible anatomoclinique craniopinal Encéphale en totalité, 5 mm sous la lame criblée Axe médullaire, corps vertébraux et trous de conjugaison Cul-de-sac dural défini dur l'IRM Boosts selon l'âge et le stade Soit fosse postérieure Soit lit tumoral + 5mm ± résidu tumoral sans marge
PNET (<i>primitive neuroectodermal tumours</i>)	Irradiation craniopinale puis cavité opératoire + 0,5 cm Résidu tumoral sans marge
Épendymomes	Lit opératoire et résidu tumoral + 1–1,5 cm Irradiation craniopinale si métastatique
ATRT (<i>atypical teratoid rhabdoid tumours</i>)	Sous-tentorielles : lit opératoire/résidu + 1,5 cm Sus-tentorielles : idem + 1 cm Irradiation craniopinale si métastatique
Craniopharyngiomes	Lit tumoral ou tumeur en place (parties kystique et charnue) + 5 mm Replanification sur modifications du kyste en cours de traitement
Germinomes	Germinomes purs non sécrétants PTV 1 = ventricules + 0,5 cm PTV 2 = tumeur primitive + 0,5 cm Irradiation craniopinale si métastatique Non germinomateuses CTV = GTV + 0,5 cm Irradiation craniopinale si métastatique
Lymphomes du système nerveux central	Encéphale en totalité jusqu'en C1–C2 ou C2–C3 ± boost = prise de contraste + 2 cm
Méningiomes de grade I	Volume tumoral macroscopique + 1 à 3 mm
Méningiomes de grade II/III	Volume tumoral macroscopique + 5 à 10 mm
Neurinomes	PTV = GTV + 1,5–2 mm Radiochirurgie PTV = GTV + 0,5–1 mm

Tableau 4 : Récapitulatif des marges utilisées dans la délinéation des tumeurs cérébrales.

d. Nouvelles techniques de radiothérapie

- Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques

Le principe de base de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (IICS) est la suppression d'un trouble fonctionnel ou la destruction de tissus malades par administration de rayonnements très ciblés.

Ce mode d'intervention permet de limiter l'irradiation à la cible, et d'épargner le plus possible les tissus sains environnants. La précision obtenue pour la cible à irradier est inférieure à 1 millimètre.

Deux principes techniques sont associés pour réaliser l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques :

- Une stéréotaxie rigoureuse : pour identifier parfaitement le volume lésionnel et les rapports anatomiques de la lésion avec les structures fonctionnelles ;
- Une technique d'irradiation, avec des photons à haute énergie qui sont délivrés au moyen de multiples minifaisceaux convergeant vers un foyer unique, repéré préalablement par la méthode stéréotaxique. Elle est utilisée dans les ré-irradiations, les tumeurs de bas grade (craniopharyngiome, méningiome non opérable)

Deux modalités thérapeutiques différentes sont concernées par l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques.

Elles ont en commun la technique, le principe balistique et dosimétrique, mais elles diffèrent par leurs implications radiobiologiques.

► Radiochirurgie (RC)

En radiochirurgie, la dose d'irradiation est délivrée en une seule irradiation focalisée, unique, à forte dose. Le terme de radiochirurgie est employé, en raison de la capacité destructive ciblée de la technique et du geste unique qui rappelle celui de la chirurgie conventionnelle.

La radiochirurgie stéréotaxique est une alternative à l'abord par craniotomie de certaines lésions cérébrales. C'est donc une méthode moins invasive que la craniotomie, elle nécessite néanmoins la pose de cadre de stéréotaxie.

Elle offre une possibilité de traitement pour les lésions intracrâniennes inaccessibles chirurgicalement, du fait de leur profondeur et/ou de leur situation en zones fonctionnelles.

C'est une technique applicable aux lésions de petites tailles. Pour les lésions supérieures à 30 mm, l'efficacité deviendrait moins bonne, et le risque de complications augmenterait.

L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique est toujours différée. Par conséquent, cette technique n'est pas appropriée à toutes les pathologies nécessitant une décompression rapide des structures nerveuses.

► Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée (RTSIF)

En radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée, la dose totale d'irradiation est délivrée en plusieurs fractions sur plusieurs jours.

Le tissu cérébral normal et le tissu tumoral ont une sensibilité différente : les cellules normales sont davantage capables de réparer les dommages de leur ADN que les cellules tumorales. Ce principe gouverne tout le concept du fractionnement en radiothérapie.

La sélectivité biologique est donc principalement obtenue en radiothérapie par la réalisation d'un traitement en plusieurs séances, avec des doses fractionnées qui vont permettre un processus de réparation cellulaire, entre les séances, pour le tissu sain.

La radiothérapie stéréotaxique fractionnée fait appel à des cadres non invasifs repositionnables et de moindre précision que les cadres stéréotaxiques conventionnels. Par conséquent, la quantité de tissu sain périlésionnel recevant des rayonnements ionisants pourrait être supérieure par rapport à la radiochirurgie. Ce risque est variable en fonction de la dose, du volume de la lésion, de sa topographie et surtout des rapports avec les structures adjacentes radiosensibles.

• Tomothérapie

C'est une technique d'irradiation hélicoïdale qui présente des analogies avec le scanner.

Elle utilise un appareil dédié qui délivre un fin faisceau de photons décrivant une spirale autour du patient. Pour cela, le système tourne autour du patient en irradiant la tumeur avec une technique



de modulation d'intensité, sur un plan transverse de 360° pendant que la table de traitement se translate pas à pas pour assurer l'irradiation de la totalité de la hauteur du volume cible.

Un traitement par tomothérapie peut être composé de 10 000 à 100 000 faisceaux.

Les principales indications sont :

- » Les lésions de la base du crâne.
- » L'axe craniospinal dans les médulloblastomes.
- » Les épendymomes.
- » Les méningiomes.

- Protonthérapie

Ses indications sont :

- » Les chordomes et chondrosarcome de la base du crâne.
- » Les craniopharyngiomes.
- » Les méningiomes atypiques ou malins.

- La curiethérapie

Utilisée pour délivrer une dose élevée en cas de résection incomplète mais cette technique difficile nécessitant une infrastructure lourde n'a pas prouvé sa supériorité à la radiothérapie 3D et à l'IMRT.

3. Chimiothérapie

a. But

La chimiothérapie permet de potentialiser l'action de la radiothérapie et améliore ainsi le contrôle local de la tumeur.

b. Molécules et protocoles

Tumeurs gliales :

- Le témozolomide : utilisé dans le traitement des glioblastomes selon le protocole STUPP : d'abord en association avec la radiothérapie à la dose de 75 mg/m² tous les jours pendant 42 jours suivi d'un traitement d'entretien pendant 6 mois qui est débuté un mois après la fin de la radio-chimiothérapie à la dose de 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours par mois. Avec une amélioration de la survie dans le bras RCC.
- Les implants imprégnés de carmustine qui sont placés par le neurochirurgien dans la cavité d'exérèse tumorale. Ils permettent de délivrer une forte dose de chimiothérapie tout en évitant la toxicité systémique. Chaque implant

contient 3,85% de carmustine soit 7,7mg par implant pour une dose totale maximale de 61,6 mg. Avec une amélioration de la survie dans le bras RCC. indiqué dans les récidives et dans les gliomes de grade III et IV nouvellement diagnostiqués avec un bénéfice sur la survie.

- Le PCV : (Procarbazine 60 mg/m²/jour J8-21, CCNU 110 mg/m²/jour J1, Vincristine 1,4 mg/m²/jour J 8, 29) utilisé dans les tumeurs gliales anaplasiques.

- Molécules et protocoles en cas de récurrence :

- » Bélustine Nitroso-urée en monothérapie per os : 100-130 mg/m² à J1 ; une prise orale toutes les 6 semaines.

- » Carmustine IV (BCNU, BICNU®) soit 30 mg/m²/j x 3 jours toutes les 6 semaines.

- » Fotémustine IV (MUPHORAN®) elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m² à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien par 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

- » Carboplatine : la posologie du Carboplatine se calcule selon l'aire sous la courbe ou AUC souvent égal à 5 ou 6 toutes les 4 semaines, il est utilisé seul par certaines équipes en monothérapie. Après progression des gliomes de bas grade.

- » Carboplatine + étoposide : Cette association conduit à taux de réponse de 20 à 30 % pour des gliomes de haut grade récidivants mais son impact sur les taux de survie sans progression et de survie globale n'est pas démontré.

Protocoles utilisés pour les autres types histologiques :

- Lymphomes du SNC : méthotrexate à haute dose.
- Médulloblastome de l'adulte : vincristine hebdomadaire pendant l'irradiation craniospinale et une chimiothérapie adjuvante utilisant l'un des protocoles suivants : cisplatine, cyclophosphamide, vincristine ou cisplatine, lomustine et vincristine.
- Tumeurs germinales : le BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine) ou le VIP.

4. Thérapie ciblée anti-VEGF

Bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF circulant.

Plusieurs essais de phase II ont étudié la réponse du Bévacizumab seul ou comparé à son association avec différentes chimiothérapies. Dans les récides des gliomes de haut grade

- Bévacizumab seul :

Neuf essais ont étudié le Bévacizumab seul soit dans un bras unique soit dans un des bras d'une randomisation. Les taux de réponse objectif variaient de 6 à 38 %, les taux de survie sans progression à 6 mois variaient de 18 à 43 %, conduisant à des médianes variant de 2,8 à 4,2 mois et des médianes de survie globale comprises entre 7 et 10,5 mois.

- Bévacizumab et Irinotécan :

C'est la molécule qui a été le plus souvent associée au Bévacizumab. Globalement, la combinaison des deux traitements donne des taux de réponses objectifs de 25 à 60%, les taux de survie sans progression à 6 mois de 28 à 50 % avec des médianes de survie sans progression de 3,7 à 5,9 mois, et de survie globale de 6,7 à 9,7 mois.

- Bévacizumab et nitroso-urée :

L'association de Témzolomide selon plusieurs posologies différentes (50 mg/m², et 150 mg/m² 7 jours sur 14) et bévacizumab montrent de 28 à 41% de réponses objectives, une survie sans progression à 6 mois de 7 à 22 %, une médiane de PFS de 2,4 à 4,2 mois et médiane de survie globale à 3,6 à 8,5 mois.

Le Bévacizumab a été enregistré par la FDA aux Etats Unis sur la base de deux essais de phase II (Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009), mais pas par l'Agence Européenne du Médicament en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie et du fait de l'absence de comparaison avec un bras sans Bévacizumab.

5. Traitements non spécifiques

- Corticothérapie : utilisée dans le traitement de l'HTIC permet de réduire l'œdème péri tumoral. La dose préconisée est de 1 à 1,5 mg/kg/jour par voie orale. Dans les cas plus sévères, une corticothérapie intra-veineuse est préconisée à des doses de 3 à 5 mg/kg/jour.

- Mannitol : utilisé dans le traitement de l'HTIC permet de diminuer le contenu cérébral en eau et entraîne une vasoconstriction cérébrale.
- Le furosémide : qui via son action diurétique permet de réduire l'œdème cérébral.
- Le traitement anticonvulsivant : doit être prescrit à tous les malades qui ont fait une crise et doit être maintenu pendant une longue période. Il faut privilégier la monothérapie.
- Les anticoagulants : le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les patients cancéreux et particulièrement chez ceux atteints de tumeurs cérébrales.
- Le traitement de la douleur selon les paliers de l'OMS

6. Surveillance active

Devant l'évolution des moyens d'imagerie, certaines tumeurs cérébrales notamment les méningiomes de bas grade avec une faible prolifération peuvent être détectées à un stade asymptomatique pouvant justifier une surveillance jusqu'à apparition de symptômes.

C. Indications

1. Tumeurs gliales

a. Tumeurs de bas grade

Le traitement repose sur la chirurgie la plus complète possible.

Lorsque la chirurgie est impossible le traitement consistera en une simple surveillance si les symptômes sont contrôlés (tumeur non évolutive) et sur la radiothérapie ou chimiothérapie si le patient est symptomatique (tumeur évolutive).

- Astrocytomes pilocytiques : Considérés comme des tumeurs de grade I selon la classification de l'OMS. Le traitement standard repose sur la chirurgie seule si la résection est complète.
- Astrocytomes diffus : tumeurs de grade II selon la classification de l'OMS. Plusieurs options sont possibles en fonction de la qualité de la chirurgie et des facteurs de risque.
 - » La radiothérapie post opératoire immédiate si elle permet une amélioration de la survie sans récurrence, elle n'améliore pas la survie globale par rapport aux patients irradiés après progression.
 - » La chimiothérapie adjuvante à base de six cycles de PCV peut être proposée pour les tumeurs de



haut risque (patients âgés entre 18 et 39 ans, biopsie ou résection sub totale). La mutation IDH1 ou IDH2 peut permettre d'identifier les patients à haut risque pouvant bénéficier de la chimiothérapie adjuvante.

b. Tumeurs de haut grade

Gliomes anaplasiques (grade III) : le traitement repose sur la chirurgie la plus complète possible suivie d'une radiothérapie et chimiothérapie.

- Les astrocytomes anaplasiques : Le traitement optimal n'est pas encore établi. La mutation IDH1 et IDH2 peut jouer un rôle important dans la prise en charge.

- ▶ Astrocytome anaplasique avec mutation IDH :

- Essai Clinique +++
- Radiothérapie- PCV ou PCV-Radiothérapie
- Radiothérapie- chimiothérapie adjuvante par Temozolomide
- Radiothérapie–chimiothérapie concomitante/ adjuvante par Temozolomide

- ▶ Astrocytome anaplasique sans mutation IDH :

- Essai Clinique +++
- Radiothérapie- chimiothérapie adjuvante par Temozolomide
- Radiothérapie–chimiothérapie concomitante/ adjuvante par Temozolomide

- Les oligodendrogliomes anaplasiques :

- Sont de meilleur pronostic que les astrocytomes anaplasiques surtout pour les porteurs d'une codélétion 1p/19q.
- Le traitement repose sur la chirurgie suivie d'une radiothérapie. La chimiothérapie adjuvante par six cycle de PCV a démontré un bénéfice en survie globale surtout chez les porteurs d'une codélétion 1p/19q.
- Une chimiothérapie intensive par PCV n'a pas montré de bénéfice même chez les porteurs de la codélétion 1p/19q.
- La comparaison de la radiothérapie post opératoire à la chimiothérapie post opératoire n'a pas montré de différence significative sur la survie globale et la survie sans récurrence.

- Les glioblastomes :

- Le traitement standard est la chirurgie suivie d'une association radio-chimiothérapie. Le statut MGMT est un facteur pronostique important ; la méthylation du promoteur est prédictive de la réponse au temozolomide.
- L'évaluation d'une chimiothérapie dose dense par temozolomide en adjuvant après association radio-chimiothérapie n'a pas montré de bénéfice même en cas de méthylation du promoteur de MGMT.
- L'association du bévacicumab au traitement standard n'a pas permis d'améliorer la survie globale ou la survie sans récurrence. Les résultats concernant la qualité de vie sont contradictoires.

2. Autres types histologiques

a. Médulloblastome

La chirurgie doit être complète (si possible) suivie d'une association radio-chimiothérapie puis d'une chimiothérapie adjuvante.

b. Lymphome primitif du SNC

La prise en charge comprend une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie sur l'encéphale. La chimiothérapie intra-thécale est indiquée en cas d'extension médullaire.

En cas de réponse complète après chimiothérapie première, le choix du type de consolidation n'est pas consensuel, les principales options sont : les chimiothérapies non myélo-ablatives, l'auto greffe + Chimiothérapie haute dose, et la radiothérapie sur l'encéphale.

Le choix dépend de l'âge, du PS, des comorbidités, et du choix du patient.

c. Méningiomes

Les indications du traitement dépendent du grade, du score de SIMPSON, et de la symptomatologie clinique :

Devant un patient asymptomatique et une tumeur de moins de 3 cm la surveillance est de mise. Pour les patients symptomatiques ou présentant une tumeur de plus de 3 cm le traitement reposera sur l'exérèse chirurgicale la plus complète possible suivie d'une radiothérapie, pour les tumeurs de grade 3 ou en cas d'exérèse incomplète pour les tumeurs de grade 1 ou 2.

Qualité de l'exérèse chirurgicale selon SIMPSON	
Grade 1	Résection complète de la lésion, dure-mère et os anormaux compris
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la base durale
Grade 3	Résection sans coagulation de la base durale
Grade 4	Résection sub-totale
Grade 5	Simple décompression, biopsie

d. Ependymomes

Le traitement comprend une exérèse la plus complète possible suivie d'une radiothérapie localisée ou sur le névraxe en cas d'envahissement médullaire.

e. Tumeurs germinales

Tumeurs séminomateuses (germinomes) : le traitement repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Tumeurs germinales non séminomateuses : le traitement est basé sur la chimiothérapie et la radiothérapie suivie d'une exérèse chirurgicale en cas de masse résiduelle.

D. Résultats

Le pronostic des tumeurs cérébrales est variable en fonction des types histologiques et des facteurs pronostiques.

- Tumeurs gliales : la survie à 5 ans est de 10% pour les glioblastomes, 20% pour les tumeurs gliales de grade III et de 67 à 90% pour les tumeurs gliales de bas grade.
- Lymphomes du SNC : la survie à 5 ans est de 25 à 40%.
- Méningiomes : la survie à 5 ans est de 40 à 50% pour les grades III et 80 à 85% pour les grades I.
- Médulloblastome : la survie à 5 ans est variable en fonction des groupes à risque, elle varie entre 40 et 85%.

E. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs interviennent dans le choix de la prise en charge ainsi que dans l'évolution des tumeurs cérébrales.

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- Le type histologique.
- Le grade selon la classification de l'OMS.
- Les altérations génétiques et moléculaires qui sont des facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie.
- L'âge et l'état général.
- La qualité de la chirurgie.
- Le statut neurologique.

VIII. Surveillance

A. But

Le but de la surveillance est de rechercher les complications thérapeutiques et de détecter les récurrences.

B. Moyens et rythme

L'évaluation et le suivi post thérapeutique doivent être réalisés en alternance avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical.

L'évaluation repose sur l'examen clinique et l'imagerie par IRM.

Une IRM de référence est réalisée 4 à 6 semaines après la fin du traitement puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis de façon annuelle.

IX. Perspectives d'avenir

L'amélioration constante des techniques d'analyse de l'ensemble du génome qui permettra de mieux connaître les facteurs prédisposants et d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et de réponse aux traitements.

La mise au point de nouveaux critères de réponse radiologique pour évaluer les thérapies antiangiogéniques qui peuvent réduire considérablement la prise de contraste par restauration de la barrière hémato-encéphalique sans réduction proportionnelle de la masse tumorale (étude IRM de la vascularisation tumorale et une meilleure définition de l'infiltration tumorale).

Définition des critères métaboliques très précoces de réponse et des régions à haut risque de récurrence.

Optimiser la séquence des thérapies combinées (combinaison de radiothérapie, de chimiothérapie et de thérapie anti-angiogénique).

La mise en évidence de marqueurs sériques pour prédire l'effet et suivre les thérapies antiangiogéniques et la découverte de biomarqueurs facilement identifiables permettant une identification rapide des échecs.

Comprendre les voies de l'oncogenèse et proposer une classification histo-moléculaire fiable. Le développement des thérapies ciblées (agents anti-angiogéniques) ou en inhibant des voies moléculaires importantes dans le métabolisme cellulaire.

Un nouveau champ d'action thérapeutique concerne les cellules souches tumorales ou « cellules initiatrices de la tumeur » qui seraient les véritables responsables de l'initiation et de la poursuite de la tumorigénèse et qui seraient particulièrement résistantes aux traitements conventionnels.

Conclusion

Les tumeurs cérébrales malignes primitives de l'adulte sont très hétérogènes du point de vue anatomo-clinique, évolutif et pronostique. Leur prise en charge basée sur un traitement multimodal et surtout multidisciplinaire est le seul garant d'un meilleur résultat thérapeutique. Par ailleurs, d'autres voies de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre la carcinogenèse, identifier les facteurs pronostiques et valider une prise en charge mieux ciblée.

Références :

- 1- Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:1281-1288.
- 2- Calaminus G, Bamberg M, Jurgens H, Kortmann RD et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. Klin Padiatr. 2004;216:141-9.
- 3- Carpentier AC. Surgical resection of gliomas in 2008. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):676-86. Epub 2008 Oct 1. French.
- 4- Combs S, Kelter V, Welzel T. Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. Int. J. Radiation Oncol Biol Phys. 2008;15;71(4):972-8.
- 5- Ducray F. Biology of gliomas. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):663-8. Epub 2008 Oct 1. Review. French.
- 6- Guyotat J, Signorelli F, Desme S et al. Intracranial ependymomas in adult patients : analyses of prognostic factors. J Neurooncol. 2002;60:255-68.
- 7- Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. Malignant gliomas. Cancer Radiother. 2010 Nov;14 Suppl 1:S14- 22. French.
- 8- Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Epidemiology of primary brain tumor. Rev Neurol (Paris). 2009 Aug-Sep;165(8-9):650-70. Epub 2009 May 15. Review. French.

- 9- Baldi I, Coureau G, Jaffré A, et al. Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: a case-control study in Gironde, France. *Int J Cancer*. 2011;129(6):1477-1484. doi:10.1002/ijc.25765
- 10- D. Figarella-Branger, R. Appay, A. Métais et al., La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central, *Annales de pathologie*, <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.11.005>
- 11- Métais, A., & Rousseau, A. (2021). Le diagnostic histo-moléculaire des tumeurs gliales et glioneuronales. *Annales de Pathologie*, 41(2), 137–153. doi:10.1016/j.annpat.2020.12.008
- 12- Marosi C. Meningioma; Critical Review in Oncology. *Hematology* (67) 2008; 153-171.
- 13- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Spoto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4202-8.
- 14- Psimaras D, Delattre JY. Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas. *Cancer Radiother*. 2008 Nov;12(6-7):695-700. Epub 2008 Sep 30. French.
- 15- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- 16- Védrine L, Bauduceau O, Fayolle M, Le Moulec S, Ceccaldi B. Combined chemotherapy and radiation therapy for intracranial germinomas. The Val-de-Grace hospital experience. *Cancer Radiother*. 2005;9:335-40.
- 17- Martin V, et al. Radiothérapie des tumeurs cérébrales : quelles marges ? *Cancer Radiother* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.136>
- 18- Feuvret, L.; Martin, V. (2012). Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. *EMC - Neurologie*, 9(4), 1–12. doi:10.1016/s0246-0378(12)51681-7
- 19- Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J*. 2018;24(4):180-186. doi:10.1097/PPO.0000000000000326
- 20- Li Y, Ali S, Clarke J, Cha S. Bevacizumab in Recurrent Glioma: Patterns of Treatment Failure and Implications. *Brain Tumor Res Treat*. 2017;5(1):1-9. doi:10.14791/btrt.2017.5.1.1
- 21- Coureau, G., Bouvier, G., Lebailly, P., Fabbro-Peray, P., Gruber, A., Leffondre, K., ... Baldi, I. (2014). Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(7), 514–522. doi:10.1136/oemed-2013-101754

Carcinomes à primitif inconnu

N. AL TAMIMI, R. BELBARAKA

Service d'Oncologie Médicale CHU Mohammed VI – Marrakech

I. Introduction :

Les carcinomes à primitif inconnu (CAPI ou CUP: carcinomas of unknown primary pour les Anglo-Saxons) constituent un groupe hétérogène de tumeurs qui se définissent par le développement d'une maladie métastatique, de nature épithéliale, pour laquelle les examens cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques n'ont pas permis d'en identifier l'origine au moment de la décision thérapeutique.

Cette entité pose des problèmes tant diagnostiques que thérapeutiques difficiles.

La recherche de la tumeur primitive doit se limiter à la mise en évidence d'entités anatomocliniques relevant d'un traitement spécifique.

Les traitements actuels du CAPI sont en fonction de chaque cas clinique ; cependant, la plupart des patients ont un mauvais pronostic, sans consensus sur la chimiothérapie "optimale", sans biomarqueurs pronostiques et prédictifs, et sans accès aux thérapies ciblées ou immunologiques. Ce qui impose de concentrer les objectifs du traitement sur la qualité de vie des patients

II. Épidémiologie

L'incidence des carcinomes à primitif inconnu varie de 3 à 5% des tumeurs malignes de l'adulte. Cette incidence est en diminution, en grande partie grâce aux progrès réalisés en anatomopathologie et en radiologie. Le sex-ratio est égal à 2 avec une prédominance masculine.

L'âge médian est de 65 ans.

III. Histoire naturelle et biologie

Les CAPI se caractérisent par un faible développement local et un fort potentiel métastatique, acquis très précocement dans l'histoire naturelle de la maladie.

Les études autopsiques permettent de retrouver la tumeur primitive dans environ 80 % des cas. Les tumeurs primitives les plus fréquemment retrouvées sont les carcinomes bronchiques (25%) et pancréatiques (20%).

Les CAPI présenteraient, de manière précoce, une déficience du contrôle génétique de la progression métastatique. Il semblerait que les altérations les plus fréquemment trouvées se situent dans le gène TP53 (37-55% des cas), suivi de KRAS (18-20%). Les oncogènes c-myc, ras et c-erbB2 paraissent fréquemment surexprimés.

Les anomalies chromosomiques des CAPI les plus fréquemment mises en évidence concernent le bras court du chromosome 1.

IV. Anatomopathologie

Le rôle de l'anatomopathologie dans le bilan initial des carcinomes de site primitif indéterminé est capital. Il permet de:

- 1- Affirmer la nature carcinomateuse de la prolifération maligne : le diagnostic différentiel vis-à-vis d'autres pathologies malignes (lymphomes, sarcomes, mélanomes) est fondamental pour la prise en charge thérapeutique et peut être aidé par les techniques immunohistochimiques.
- 2- Préciser la différenciation du tissu carcinomateux : l'aspect de la prolifération tumorale épithéliale peut, en effet, être de nature épidermoïde, glandulaire, neuro-endocrine, ou indifférenciée et qui sont regroupés, par ordre de fréquence décroissante, dans les catégories suivantes :
 - a. Adénocarcinomes bien et moyennement différenciés (60 %),
 - b. Adénocarcinomes peu différenciés et carcinomes indifférenciés (30 %),

- c. Carcinomes épidermoïdes (5%),
- d. Cadres particuliers (neuro-endocrines, tumeurs germinales) : 5 %.

3- Compléter par une étude immunohisto-chimique : anticorps plus ou moins spécifiques de certains types tumoraux est souvent nécessaire pour en préciser l'origine.

Le but de cette expertise anatomopathologique doit être une adaptation optimale du traitement au cadre anatomoclinique rencontré.

L'apport de techniques plus sophistiquées, telle la microscopie électronique ou la cytogénétique, n'est actuellement pas suffisant pour les recommander en pratique courante.

V. Diagnostic :

A. Présentations cliniques

La démarche diagnostique a pour but d'identifier les entités anatomo-cliniques de carcinome de site primitif inconnu accessibles à un traitement spécifique.

1. Adénopathies :

a. Adénopathies cervicales :

C'est le mode de présentation le plus fréquent des histologies de type carcinome épidermoïde.

Une telle histologie oriente avant tout vers une tumeur primitive de la région tête/cou, surtout chez le sujet alcoololo-tabagique.

Une tomodensitométrie de la face et une pan-endoscopie ORL sont alors impératives.

Si cette recherche est négative, la possibilité d'une origine bronchique peut faire discuter la réalisation d'un scanner thoracique.

Dans 10 % des cas, il peut s'agir d'un adénocarcinome bien différencié. Cette histologie doit faire rechercher avant tout un cancer de la thyroïde par le dosage des marqueurs spécifiques (thyroglobuline et thyrocalcitonine), l'immunohistochimie et l'échographie cervicale.

b. Adénopathies sus-claviculaires :

10 % des carcinomes de site primitif indéterminé sont révélés par une adénopathie sus-claviculaire.

Une histologie épidermoïde oriente avant tout les recherches vers un primitif bronchique.

Un adénocarcinome, oriente plutôt vers une origine digestive, mais aussi pulmonaire ou gynécologique.

c. Adénopathies axillaires :

Chez une femme, une telle présentation évoque avant tout une origine mammaire, surtout si l'histologie est de type adénocarcinome. La mammographie doit donc être systématique. Sa normalité n'élimine pas le diagnostic.

Si l'histologie est épidermoïde ou indifférenciée, l'origine la plus fréquente est bronchique. Un scanner thoracique est justifié, complété par une fibroscopie bronchique en cas d'anomalie radiologique.

d. Adénopathies inguinales :

Une histologie de type carcinome épidermoïde oriente vers une tumeur de la vulve ou du col de l'utérus chez la femme, une tumeur du canal anal dans les deux sexes.

L'examen gynécologique et l'anuscopie sont indiqués.

Un adénocarcinome, surtout s'il est papillaire, oriente vers un cancer de l'ovaire chez la femme et fera avant tout pratiquer une échographie pelvienne, compléter par une tomodensitométrie.

Une histologie transitionnelle fera chercher une origine urothéliale.

Dans tous les cas de présentation inguinale, le scanner abdomino-pelvien paraît justifié.

2. Métastases hépatiques :

Il s'agit, par ordre de fréquence, du deuxième mode de présentation des CAPI après les adénopathies.

Les symptômes les plus habituels sont les douleurs sous-costales droites et l'amaigrissement.

Sur le plan biologique, l'anomalie la plus commune est l'élévation des phosphatases alcalines.

Le diagnostic histologique se fait par biopsie transcutanée hépatique. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome.

Le pronostic est très péjoratif par rapport aux autres modes de révélation.



En l'absence de signe fonctionnel d'appel ou d'antécédent familial notable, la pratique systématique d'endoscopies digestives (gastroscopie, coloscopie) n'est pas recommandée.

Étant donné l'absence de traitement curatif, la question de l'opportunité de la recherche du site primitif est actuellement largement remise en question.

3. Carcinomes indifférenciés de la ligne médiane

Cette entité histologique mérite d'être isolée en raison des caractéristiques cliniques et thérapeutiques particulières.

L'âge de survenue médian (40 à 50 ans) est plus jeune que celui habituellement rapporté pour les carcinomes de primitif indéterminé,

Le développement des symptômes est souvent rapide, et les sites métastatiques les plus souvent atteints concernent le rétropéritoine, le médiastin et les aires ganglionnaires périphériques.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs germinales extra-gonadiques. L'immunohistochimie et la microscopie électronique peuvent également permettre d'identifier des tumeurs neuroendocrines peu différenciées.

4. Présentations pulmonaires :

En règle générale, un nodule pulmonaire isolé est considéré, en l'absence de primitif décelable, comme un carcinome bronchique primitif.

En cas de nodules pulmonaires multiples, une origine bronchique primitive est possible, mais non exclusive.

Devant une présentation sous forme de lâcher de ballons diffus, il est impératif d'éliminer des cancers primitifs curables, tels une maladie trophoblastique chez la femme jeune et une tumeur germinale chez l'homme jeune.

5. Épanchement pleural :

Un épanchement pleural traduit le plus souvent un adénocarcinome pulmonaire, mammaire ou ovarien.

Le diagnostic différentiel avec un mésothéliome peut être aidé par l'immunohistochimie. Après évacuation, il est justifié de pratiquer un scanner thoracique complété, chez la femme, par une mammographie et une échographie pelvienne.

6. Carcinomes péritonéales à primitif inconnu :

Les tumeurs primitives les plus souvent associées à la présence d'une carcinose péritonéale sont les adénocarcinomes ovariens, les tumeurs digestives et les cancers du sein (surtout à de type carcinome lobulaire).

Au sein des carcinomes de site primitif indéterminé, une entité particulière, la carcinose péritonéale papillaire séreuse, doit être évoquée. Cette tumeur a une histoire naturelle comparable à l'adénocarcinome séreux de l'ovaire : atteinte longtemps péritonéale, élévation fréquente du CA125 et chimiosensibilité aux sels de platine. Les ovaires sont microscopiquement sains. L'origine de cette tumeur résiderait dans la transformation de résidus péritonéaux des corps de Müller.

7. Métastases osseuses :

Cette présentation clinique, en particulier chez un homme dont les localisations osseuses sont ostéocondensantes, doit orienter vers une origine prostatique et faire pratiquer un toucher rectal, éventuellement complété par une échographie endorectale et un dosage de l'antigène spécifique de prostate (PSA).

8. Métastases cérébrales :

Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome d'origine bronchique. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, le cancer du sein, le mélanome et le cancer du côlon.

Seuls la radiographie de thorax et le scanner thoracique présentent un rendement diagnostique satisfaisant.

B. bilan paraclinique à la recherche de la tumeur primitive :

Le bilan paraclinique à réaliser dans le but d'identifier la tumeur primitive n'est pas consensuel et constitue un sujet de débat. Son objectif est d'identifier les tumeurs primitives et les entités anatomocliniques de CAPI relevant d'un traitement spécifique influençant le pronostic. En dehors de ces entités, la recherche systématique d'une tumeur primitive n'a pas de conséquence pronostique ou thérapeutique et un bilan exhaustif systématique est inutile, selon les recommandations des SOR (standards options recommandations).

Dans la pratique quotidienne, le bilan minimal recommandable à la recherche de la tumeur primitive est le suivant :

Standard :

Examen clinique complet avec : touchers pelviens, examens dermatologique et gynécologique, palpations thyroïdiennes et testiculaire

Recommandations :

- Scanner thoraco-abdominal
- Echographie pelvienne
- Mammographie (si adénocarcinome ou carcinome indifférencié)
- Dosage des marqueurs tumoraux : PSA, α FP et HCG (si suspicion de tumeur germinale ou prostatique)
- Colonoscopie est recommandée si : Point d'appel clinique, Métastases hépatiques potentiellement résécables ; Contexte familial
- La Tomodensitométrie par Emission de Positrons: Peu d'intérêt rapporté à ce jour aussi bien dans l'identification du primitif que par rapport à son impact sur le pronostic

Elle est réservée à des situations particulières (métastase unique par exemple) et après validation par une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire)

En cas de normalité des examens conseillés à titre systématique, les explorations optionnelles (scanner thoracique et abdominal) peuvent apporter des informations complémentaires qui n'ont cependant pas de répercussion attendue sur la survie des patients.

En l'absence de symptomatologie fonctionnelle d'appel et d'anomalie radiologique décelable, il n'est pas utile de pratiquer d'autres explorations. Néanmoins, certaines présentations anatomocliniques particulières peuvent nécessiter des examens plus ciblés (IRM mammaire, scintigraphie osseuse...)

VI. Facteurs pronostiques :

Il est important de distinguer deux groupes pronostiques : favorables (20%) et défavorable (80%):

1. Facteurs de bon pronostic :

- Performance Status (PS) = 0
- Sexe féminin
- Métastases ganglionnaires
- Nombre de sites métastatiques : unique ou moins de 3
- Histologie neuroendocrine ou épidermoïde
- Tumeur primitive retrouvée
- Absence de tabagisme
- Phosphatases alcalines (PAL) < 1,25 N

2. Facteurs de mauvais pronostic :

- PS > 1
- Sexe masculin
- Métastases hépatiques
- Nombre de sites métastatiques : supérieur à 3
- Adénocarcinome
- Métastases sus-claviculaires
- PAL > 1,25 N

3. Classification Pronostique du groupe défavorable :

Développée par Groupe d'Etude Français des CAPI (GEFCAPI)

Distingue deux groupes de CAPI :

Groupe de bon pronostic	Groupe de mauvais pronostic
PS 0-1	PS $\geq$ 2
Et	Ou
LDH normales	LDH élevées
Survie : 11,7 mois	Survie : 3,9 mois

VII. Traitement :

1. Principes généraux :

- Rechercher des entités anatomocliniques relevant d'un traitement spécifique

- Choisir une chimiothérapie à large spectre cytotoxique
- Privilégier la QOL

2. Traitement des entités anatomocliniques particulières :

a. Adénopathie cervicale d'un carcinome épidermoïde

Le traitement habituel est un curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie englobant la sphère ORL afin d'inclure un éventuel site primitif dans le champ d'irradiation.

Le pronostic est globalement meilleur que celui de l'ensemble des carcinomes de site primitif indéterminé, avec une survie globale à 5 ans aux alentours de 50 %.

La place de la chimiothérapie dans le traitement de cette entité est mal définie, mais est recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire massive.

b. Adénopathie axillaire d'un adénocarcinome chez la femme

Le traitement des adénocarcinomes révélés par des métastases axillaires chez la femme n'est pas formellement codifié.

Si la plupart des auteurs s'accordent sur l'importance du curage axillaire éventuellement suivi d'une irradiation, l'attitude sur le sein est discutée : quadrantectomie, mastectomie, irradiation mammaire ou surveillance. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut aider à la décision thérapeutique. Ainsi, si une IRM mammaire est normale, la chirurgie du sein n'est pas indiquée.

En revanche, l'indication d'une chimiothérapie employant des drogues efficaces pour le traitement du cancer du sein paraît logique, mais son intérêt n'a pas été réellement évalué sur des séries larges.

Le pronostic de ces patientes est nettement supérieur à celui de l'ensemble des carcinomes d'origine indéterminée.

c. Carcinose péritonéale d'origine séreuse chez la femme :

Le traitement est calqué sur celui des adénocarcinomes de l'ovaire. Il inclut une exérèse chirurgicale optimale suivie d'une chimiothérapie à base de cisplatine. Les médianes de survie sont de l'ordre de 12 à 24 mois [30, 53, 54].

d. Les carcinomes indifférenciés de la ligne médiane relèvent classiquement d'une chimiothérapie incluant le cisplatine

3. Traitement des vrais CAPI

Les patients qui ne sont pas concernés par les cadres anatomocliniques envisagés ci-dessus représentent en fait plus de deux tiers des cas de carcinomes de site primitif indéterminé.

La présence d'une maladie métastatique au diagnostic laisse peu de place aux traitements locorégionaux.

La chirurgie et la radiothérapie peuvent intervenir, à titre thérapeutique, dans la prévention des risques fracturaires en cas de métastases osseuses ou à titre antalgique.

La chimiothérapie représente donc le traitement spécifique. Néanmoins, ses indications et modalités optimales ne sont toujours pas clairement définies.

a. Les drogues actives :

La drogue de référence est le cisplatine

Autres drogues : anthracyclines, 5 fluoro-uracile, gemcitabine, vinorelbine, taxanes.

Le taux de réponses objectives varie de 0 à 50% et la médiane de survie de 3 à 15 mois.

b. Les protocoles :

Il n'y a pas de standard thérapeutique émanant d'études contrôlées comparatives, mais beaucoup de petites études de phase II, évaluant différentes molécules de chimiothérapie. Les doublets de chimiothérapies à base de platine et taxanes, sont des schémas de chimiothérapie standard.

Les protocoles sans sels de platine :

Protocole	Nombre de patients	Réponse objective (%)	Médiane de survie (mois)	Auteurs
5 Fluoro Uracile	65	6	-	Johnson 1964
5 Fluoro Uracile	88	16	4	Moertel 1972
FAM	43	30	11	Goldberg 1986
AM	51	35	4,5	Miliken 1987
AMV	57	30	7	Kambhu 1990
M	39	17	5	Falkson 1998
GT	36	40	10	Poussel 2004

F : 5 Fluoro Uracile – C : Cyclophosphamide – Mtx :Methotrexate - A : Adriamycine - M : Mitomycine – V : Vincristine - G : Gemcitabine - T : Docetaxel

Les protocoles à base de sels de platine :

- Taux de réponse : 20 à 50%
- Survie médiane : 5 à 13 mois
- Etoposide+ cisplatine, Gemcitabine + CDDP, 5FU-CDDP, vinorelbine + CDDP, taxane + CDDP

Protocole	Nombre de patients	Réponse objective (%)	Médiane de survie(mois)	Auteurs
FACP	35	26	7	Pasterz 1986
FLP	25	32	-	Lenzi 1991
FP	44	27	4	Lofts 1999
PaCaE	71	63	11	Greco 2000
TP	26	26	8	Greco 2000
GP	38	55	8	Culine 2003
IP	40	38	6	Culine 2003
PGV Vs PPaG	66	48.5 Vs 42.3	13.6 Vs 9.6	Palmeri 2006
CaPa Vs GV	92	23.8 Vs 20	11 Vs 6.9	Huebner 2009
P Vs PG	52	16 Vs 19	8 Vs 11	Fross-Goupil 2015

F : 5 Fluoro Uracile - A : Adriamycine - C : Cyclophosphamide – P : Cislatine – L : Elvorine- Ca : Carboplatine – Pa : Paclitaxel – G : Gemcitabine – T : Docetaxel – I : Irinotecan V : vinorelbine

L'apport du cisplatine, n'apparaît pas clairement. Trois essais comparatifs, de phase III, suggèrent une augmentation des taux de réponses objectives avec une répercussion nulle ou modeste sur la survie globale. Une seule étude comparative suggère une amélioration de la survie.

Protocole	Nombre de patients	Réponses Objectives(%)	Médiane De survie(mois)
M	41	17	5
MEP	43	50	9

M : mitomycine – E : epirubicine – P : cisplatine

Une méta-analyse basée sur 32 études a montré une tendance à une meilleure survie avec le traitement à base de taxanes par rapport aux régimes sans Taxanes. Un essai de phase III portant sur 198 patients porteurs de carcinomes de site primitif indéterminé d'histologies diverses, a comparé une combinaison de triplet (paclitaxel/carboplatine/étoposide) à une combinaison à base de Gemcitabine/irinotécan : le triplet n'était pas supérieur et était plus toxique.

L'impact de la chimiothérapie sur la survie des patients apparaît peu différent de celui obtenu par des traitements purement symptomatiques. Il peut donc être licite de ne pas proposer de chimiothérapie chez ces patients, notamment lorsque l'état général est altéré. Dans les cas où l'indication est portée, l'état des connaissances actuelles ne permet pas de définir une association standard mais le doublet de chimiothérapie semble meilleur que la monothérapie en ce qui concerne le taux de réponse objective (ORR) et constitue le premier choix lorsque cela est possible.

Dans la pratique quotidienne, les propositions thérapeutiques les plus adaptées paraissent être soit l'inclusion dans des protocoles prospectifs de recherche clinique, soit la délivrance d'une chimiothérapie privilégiant la qualité de vie des patients.

Il est important de faire une évaluation précoce de l'efficacité du traitement afin d'interrompre celui-ci en cas d'inefficacité.

c. Avancées récentes apportées par la biologie moléculaire :

Une des stratégies possibles est de proposer un traitement ciblant le primitif supposé. Cette

attitude, est encore du domaine de la recherche. Une étude de phase II portant sur 223 patients (21) a suggéré qu'un traitement ciblant un primitif (identifié par un profil moléculaire de 92 gènes réalisé par RT-PCR) permettait d'atteindre une survie médiane de 12,5 mois. Dans cette optique, un essai randomisé de phase III GEFCAPI04 comparant une chimiothérapie standard à une thérapie ciblée suivant les résultats du NGS a montré qu'il n'y a pas de bénéfice que ça soit en terme SG que PFS.

Il est donc nécessaire d'effectuer des recherches supplémentaires sur les types de cancers pour lesquels le traitement standard diffère considérablement des régimes de chimiothérapie utilisés dans le cas de CAPI.

d. Place des thérapies ciblées :

Actuellement, pas de place des thérapies ciblées, vu qu'il n'y pas de profil d'expression d'un antigène prédictif de l'efficacité d'un traitement ciblé comme par exemple les antigènes Her2, EGFR, c-kit.

Quelques essais de phase II ont exploré l'intérêt des thérapies ciblées anti-angiogéniques et les inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

L'association Bevacizumab- Erlotinib a été testé dans une étude de phase II chez 51 patients avec un CAPI ou naïf de traitement mais avec des facteurs de mauvais pronostic. Le taux de contrôle de la maladie était estimé à 71% avec une médiane de survie de 7,4 mois et une bonne tolérance.

Un autre essai de phase II a testé une quadrithérapie par paclitaxel-carboplatine- bevacizumab-erlotinib chez 60 patients avec un CAPI. Une réponse partielle a été obtenu chez 53% des patients et la survie médiane et la survie à 2 ans était respectivement de 12,6 mois et 27%.

e- Rôle des inhibiteurs de checkpoint (ICP)

Une étude comportant 389 cas de CAPI a montré que 28% présentaient au moins un biomarqueur prédictif potentiel de la réponse à l'ICP, comme la surexpression de PD-L1, le profil MSI-H ou un TMB élevé.

Un essai de phase II « NivoCUP », le premier essai dans ce contexte, évaluant l'efficacité du Nivolumab dans un sous-groupe défavorable de CAPI. La plupart des patients (80,3 %) avaient déjà été traités. Dans cette population (n = 45), l'ORR était de 22%, avec deux réponses complètes (4,4%), un taux de contrôle de la maladie de 53,3% et une durée médiane de réponse de 12,4 mois. La SSP et la SG médianes dans ce groupe étaient respectivement de 4,0 mois et 15,9 mois. Pour les patients traités d'emblée par Nivolumab l'ORR était de 18,2%.

L'essai CUPISCO est en cours qui comprend un groupe de monothérapie par l'atezolizumab pour les patients présentant un TMB élevé, et un groupe de chimiothérapie combinée à l'atezolizumab pour les patients présentant un TMB faible ou des tumeurs inconnues.

Conclusion

Les carcinomes de site primitif indéterminé représentent un groupe hétérogène en raison de la diversité des sites primitifs potentiels. Le dénominateur commun demeure leur pronostic très péjoratif.

Au cours des dernières années, les progrès ont principalement porté sur la stratégie diagnostique optimale à adopter, ainsi que sur l'individualisation de sous-groupes de patients pour lesquels un abord thérapeutique spécifique doit être proposé.

Dans le futur, l'amélioration de nos connaissances devrait permettre de tendre vers un diagnostic moléculaire de ces maladies.

L'optimisation de la prise en charge thérapeutique devra s'appuyer sur la prise en compte de la qualité de vie des patients et le développement, au sein d'études contrôlées menées par des équipes

spécialisées, de nouveaux traitements médicaux plus efficaces dans la prise en charge des cancers au stade métastatique.

Références :

1. Sève P. Cancer 2007; 109(2):292-9.
2. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012 Apr 14; 379 (9824): 1428-1435
3. Massard C, Loriaut Y, and Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin : diagnosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol 2011 Nov 1;8(12):701-10.
4. Lenzi R et al. J Clin Oncol 1997;15(5):2056-2066
5. Lortholary A et al. Bull Cancer 2001;88(6):619-627
6. Falkson et al. Oncology 1998;55:116-121. Massard C. Br J Cancer. 2007;97(7):857-61.
8. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Cancer. 2004;100(6):1257-1261.
9. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. J Clin Oncol 2007;25:1747-1752.
10. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Oncologist 2009;14:1189-1197.
11. Culine S, Kramar A, et al. J Clin Oncol 2002;20: 4679- 83
12. T. Olivier et al. Cancer Treatment Reviews 97 (2021) 102204
13. Shumei Kato et al. Trends in Cancer, May 2021, Vol. 7, No. 5
14. Rassy E, Parent P, Lefort F et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Mar;147:102882.
15. Alicia-Marie Conway et al. British Journal of Cancer.2018
16. Elie Rassy & Nicholas Pavlidis. Expert Review of Anticancer Therapy.2020
17. Hainsworth JD, Spigel DR, et al. . Cancer J. 2010 JanFeb;16(1):70-5.
18. Junko Tanizaki, Kan Yonemori et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 106-106
19. Fizazi, K., Maillard, A. et al. Annals of Oncology, 30(Supplement_5).

Annexes

Bilan minimal recommandable en présence d'un carcinome à primitif inconnu

Systématique :

Antécédents personnels et familiaux Examen clinique complet

Expertise anatomopathologique Radiographie thoracique

Scanner pelvien ou échographie pelvienne endovaginal (femmes)

Marqueurs tumoraux : HCG, AFP, PSA (hommes)

Optionnels :

Scanner thoracique Scanner abdominal

CYTOKERATIN/KERATIN DISTRIBUTION

CK 7+ 20+		CK 7- 20+	
Ovary mucinous	90%	Colorectal adeno	80%
Transitional cell	65%	Merkel cell	70%
Pancreas adeno	65%	Gastric adeno	35%
Cholangio	65%	Excluded tumors	≤ 5%
Gastric adeno	40%	Breast; Carcinoid lung; Cholangio;	
Excluded tumors	≤ 5%	Esoph squam; Germ cell; Lung all	
Carcinoid; Germ cell; Esoph squam;		types; Hepatocellular; Ovary;	
Head/neck squam; Hepatocellular;		Pancreas adeno; Renal adeno;	
Lung small cell & squam; Ovary-non		Transitional cell; Uterus	
mucinous; Renal adeno		endometrioid	
CK 7+ 20-		CK 7- 20-	
Ovary non mucinous	100%	Adrenal	100%
Thyroid (all three types)	100%	Seminoma & YST	95%
Breast	90%	Prostate	85%
Lung adeno	90%	Hepatocellular	80%
Uterus endometrioid	85%	Renal adeno	80%
Embryonal	80%	Carcinoid GI & lung	80%
Mesothelioma	65%	Lung small cell & squam	75%
Transitional cell	35%	Esoph squam	70%
Pancreas adeno	30%	Head/neck squam	70%
Cholangio	30%	Mesothelioma	35%
Excluded tumors	≤ 5%	Excluded tumors	≤ 5%
Colorectal adeno; ovary mucinous;		Breast; Cholangio; Lung adeno;	
seminoma; yolk sac tumor (YST)		Ovary; Pancreas adeno	

Forme favorable

Sous- groupe	Traiter comme
Carcinomes NE peu différenciés de primitif inconnu	Carcinomes NE peu différenciés avec primitif connu
Tumeur NE bien différenciée de primitif inconnu	Tumeur NE bien différenciée de site primitif connu
Adénocarcinomes papillaires péritonéaux séreux (femme)	Cancer de l'ovaire
Patiente avec métastase ganglionnaire axillaire isolée	Cancer du sein
CE des ganglions cervicaux non-supraclaviculaires	CE de la tête et du cou
CAP1 avec une IHC colorectale (CK20+, CK7-, CDX2+)	Cancer colorectal métastatique
Métastase osseuse ; IHC/expression du PSA sérique (homme)	CE de la prostate

Lymphome hodgkinien

F. Lahlimi¹, S. Lahiaouni¹, I. Tazi¹, L. Mahmal²

¹- Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

²- Clinique spécialisée Menara, Marrakech,
Université privée de Marrakech

Introduction

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne de bon pronostic, curable dans plus de 80 % des cas, tous stades confondus. L'amélioration des résultats thérapeutiques a pu être obtenue grâce à une meilleure stratification pronostique initiale ayant permis une meilleure adaptation des indications thérapeutiques, alliant la meilleure efficacité à une réduction autant que possible des toxicités aiguës et à long terme du traitement. De nouvelles approches telles que les anticorps conjugués et les médicaments immunomodulateurs ont montré des résultats impressionnants dans les essais cliniques sur le LH réfractaire et récidivant, ainsi ils sont maintenant de plus en plus mis en œuvre dans les lignes de traitement.

I. Définition

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par la prolifération de grandes cellules tumorales bi- ou multi-nucléées (cellules de Reed-Sternberg) entourées d'un infiltrat réactionnel composé de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes.

Ce tableau histopathologique unique et sa pathogenèse ne sont encore que partiellement compris. Chez certains patients, l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) doit être considérée comme un facteur pertinent dans la pathogenèse. Certains facteurs génétiques et l'infection par le VIH ont été décrits comme des facteurs de risque indépendants.

II. Physiopathologie

La physiopathologie du LH est de mieux en mieux comprise : le LHc est un lymphome à cellules

B d'origine germinale qui a perdu son phénotype de cellule B. Les cellules Hodgkin et Reed-Sternberg (HRS) abritent des réarrangements clonaux de gènes d'immunoglobuline hypermutés avec changement de classe, ce qui aboutit à des gènes d'immunoglobuline non fonctionnels dépourvus de l'expression du récepteur des cellules B de surface cellulaire.

Les cellules HRS nécessitent un microenvironnement cellulaire particulier. Celui-ci est constitué de lymphocytes, de granulocytes, d'éosinophiles, de mastocytes, de macrophages et de fibroblastes. Le pourcentage de ces types de cellules immunitaires varie en fonction du sous-type histologique de LHc. Les interactions complexes des cellules HRS avec leur environnement inflammatoire ne sont pas complètement comprises.

Une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels les cellules HRS orchestrent leur microenvironnement et échappent à la réponse immunitaire antitumorale médiée par les cellules T et les cellules tueuses naturelles (NK), a contribué de manière significative à la compréhension de la biologie du LHc, offrant de nouvelles approches thérapeutiques.

III. Épidémiologie

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une tumeur rare du système lymphatique représentant l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes. Dans la population mondiale, les taux d'incidence normalisés selon l'âge étaient de l'ordre de 2,8 et 2,2 cas pour 100 000 par an chez les hommes et les femmes, respectivement. La répartition selon l'âge est bimodale avec un pic de nouveaux cas entre 21 et 30 ans et un second pic de nouveaux cas au-delà de 60 ans.



IV. Diagnostic

1. Présentations cliniques

a. Adénopathies périphériques

C'est le mode de découverte le plus fréquent (80 % des cas).

Site : sus-claviculaire et cervical > axillaire > inguino-crural.

Adénopathies indolores, mobiles, fermes, non inflammatoires, classiquement douloureuses après l'ingestion d'alcool.

b. Adénopathies profondes

Rarement compressives.

Adénopathies médiastinales :

- Révélées par une toux, une dyspnée, une dysphonie, un syndrome cave supérieur (Figure 2).

- De découverte fortuite sur un cliché thoracique.

Adénopathies sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra-abdominales (hile splénique, hépatique, tumeur abdominale).

c. Signes généraux

Parfois isolés, révélant une maladie « profonde » (adénopathies, localisations médullaires, spléniques).

- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.

- Fièvre au long cours : ondulante, pseudo-palustre ou pseudo-septicémique.

- Sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge. Prurit parfois associé à des lésions de grattage.

d. Autres modes de révélation

Splénomégalie : fréquente mais rarement isolée.

Localisations extra-ganglionnaires :

- Hépatique : hépatomégalie, cholestase.
- Pulmonaire : opacités plus ou moins régulières, parfois nodulaires.
- Médullaire associée à une ou plusieurs cytopénies.

- Osseuses (rares) : douleurs souvent inflammatoires, lésions souvent lytiques, parfois condensantes.

- ORL : atteinte de l'anneau de Waldeyer à rechercher systématiquement, notamment en cas d'adénopathie cervicale haute.

- Séreuses : pleurésie, péricardite.

- Syndrome inflammatoire biologique, hyperéosinophilie.

2. Diagnostic positif

a. Cytologie ganglionnaire

Ponction d'une adénopathie périphérique ou empreinte ganglionnaire.

Evocatrice devant la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS) :

- Cellules de grandes tailles.

- Noyau bi- parfois multilobé comportant de volumineux nucléoles.

- Cytoplasme basophile abondant.

b. Biopsie ganglionnaire pour examen histologique

Indispensable au diagnostic, L'acte biopsique est de moins en moins chirurgical mais réalisé par voie percutanée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique, même pour les adénopathies profondes.

Un curage ganglionnaire n'a aucun intérêt thérapeutique. Il peut être délabrant et empêcher d'évaluer la réponse au traitement.

Dans certaines formes sans adénopathie biopsiable, le diagnostic est porté sur une biopsie extra-ganglionnaire (BOM, PBH, biopsie pulmonaire...).

a) Arguments histologiques :

- Destruction de l'architecture ganglionnaire.

- Présence de HRS et/ou de formes variantes.

b) Arguments immuno-histologiques :

- Expression par les HRS de marqueurs d'activations (CD30, CD25, CD71) et du CD15.

- Infiltrat réactionnel lymphocytaire T (CD3).

c) La classification histologique (OMS) :

- 95 % des cas de LH sont classés comme LH type classique (LHc), y compris les sous-types : sclérosant nodulaire, cellularité mixte, LH riche en lymphocytes et appauvri en lymphocytes. LHc est caractérisé par la présence de cellules Hodgkin et Reed-Sternberg (HRS) exprimant le CD30 entourées d'une variété de cellules inflammatoires.
- Dans 5 % des cas, un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) est diagnostiqué. Les cellules malignes du NPLHL sont appelées cellules à prédominance lymphocytaire (LP). Ils sont positifs pour CD20 et dépourvus de CD30. Ces cellules sont entourées de lymphocytes matures.

3. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Infectieux : tuberculose, mononucléose infectieuse.
- Les lymphomes non hodgkiniens.
- Les métastases ganglionnaires.
- La sarcoïdose.

Le diagnostic est affirmé par l'histologie.

V. Bilan pré-thérapeutique

A. Bilan d'extension

1. Examen clinique complet :

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une hépato-splénomégalie.
- Bilan ORL (notamment en cas d'adénopathie cervicale haute).

2. Bilan paraclinique Radiographie de thorax (F+P)

Évalue notamment la masse tumorale médiastinale par le rapport entre le diamètre de la masse tumorale et le diamètre thoracique (M/T). Ces diamètres sont mesurés au niveau de D5-D6 sur le cliché de face.

3. Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste (TDM CTAP)

Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...).

4. La tomographie par émission de positrons au 18FDG couplée au scanner (TEP/TDM) est devenue l'examen référentiel du bilan d'extension et de réponse au traitement des LH.

5. Biopsie ostéomédullaire

La TEP/TDM est très sensible à la détection de l'atteinte médullaire et permet d'omettre la biopsie médullaire en cas de TEP négative. Cependant elle n'est pratiquée que si l'évaluation est faite par TDM CTAP.

6. Hémogramme

- Anémie inflammatoire, thrombocytose.
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie.
- Lymphopénie
- Rarement : cytopénies d'insuffisance médullaire, AHA, PTI

7. Bilan hépatique : cholestase par infiltration hépatique ou compression des voies biliaires

8. Syndrome inflammatoire :

- VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
- EPP : hyper α_1 - et α_2 -globulinémie, hypo-albuminémie.

9. Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse peu fréquente).

10. LDH, uricémie sont des indicateurs de l'importance de la masse tumorale

B. Bilan pré-thérapeutique

1. L'examen clinique recherche :

Une altération de l'état général par la cotation d'un index d'activité (échelle OMS).

Des antécédents pouvant interférer avec l'administration du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).

2. Bilan paraclinique

- Sérologie VIH (+++)
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatique).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Epreuves fonctionnelles respiratoires (toxicité de la bléomycine, de l'irradiation).
- Bilan pré-transfusionnel.
- Dosage des hormones thyroïdiennes.
- Dosage des β -HCG chez la femme en âge de procréer.

3. Cryoconservation du sperme / des ovaires

C. Classification d'Ann-Arbor

Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification modifiée d'Ann Arbor dite de Costwolds.

Classification d'Ann-Arbor

- **Stade I** : Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
- **Stade II** : Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II_n = nombre de sites atteints)
- **Stade III** : Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
 - » II₁ : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, coeliaques ou du tronc porte.
 - » III₂ : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques +/- atteintes de type III₁
- **Stade IV** : Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)

On ajoute :

- E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
- X : masse tumorale volumineuse :
 - » Masse ganglionnaire > 10 cm.
 - » Rapport médiastino-thoracique M/T > 0,35 (Médiastin Bulky).

- S : atteinte splénique
- A : absence de signe d'évolutivité clinique
- B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
 - » Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
 - » Sueurs nocturnes abondantes.
 - » Perte de poids > 10 % en moins de 6 mois.

VI. Facteurs pronostiques

Différents paramètres pronostiques ont été définis selon le degré d'extension de la maladie.

A. Facteurs pronostiques des stades localisés sus-diaphragmatiques (I-II)

L'existence d'un des critères suivants définit un pronostic défavorable :

- Age plus de 50 ans,
- VS supérieur à 50 si A ou supérieur à 30 si signes B,
- Moins de 4 aires ganglionnaires atteintes (schéma précis : cou D/G, axillaire D/G, médiastin)
- Rapport médiastin thorax à hauteur de T5 < 0,35 (radiographie pulmonaire+++).

B. Facteurs pronostiques des stades III-IV

Le score pronostic international définit un risque standard (0-2 facteurs) et un haut risque (≥ 3 facteurs) :

- Age ≥ 45 ans.
- Stade IV.
- Sexe masculin.
- Albumine < 40 g/L.
- Anémie : hémoglobine < 10,5 g/dL.
- Hyperleucocytose > 15 G/L.
- Lymphopénie < 0,6 G/L (ou 8 % des leucocytes).

C. D'autres facteurs pronostiques :

- Le statut VIH.
- La réponse au traitement reste le meilleur indicateur du pronostic.

VII. Stratégies de traitement

A. Lymphome hodgkinien classique (LHc)

1. Traitement de première ligne

a) LHc favorable au stade précoce :

La norme actuelle pour le stade précoce de la LHc (stade I/II sans détection d'aucun des facteurs de risque définis) consiste en deux cycles de doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine (ABVD) suivi d'une radiothérapie de consolidation du « site impliqué » (SI) avec 20 Gray (Gy) si rémission complète (TEP/TDM négative = score de Deauville 1-2).

b) LHc défavorable à un stade précoce :

À l'échelle internationale, la plupart des groupes ont appliqué quatre cycles d'ABVD suivis de 30 Gy de RT comme traitement de choix pour le LHc défavorable précoce. Avec l'avènement du protocole BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) aux stades avancés, des essais cliniques ont comparé quatre cycles d'ABVD à deux cycles du BEACOPP suivis de deux cycles d'ABVD ("2 +2") et irradiation consécutive avec une RT du SI de 30 Gy. Les analyses de suivi les plus récentes ont montré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) avec « 2 + 2 » par rapport à l'ABVD.

c) LHc à un stade avancé :

Le traitement par six cycles d'ABVD et la RT consécutive adaptée par TEP des lésions résiduelles ou de la maladie volumineuse initiale avec 30 Gy, reste le traitement standard pour les stades avancés dans la plupart des pays. Toutes les études comparant directement ABVD à BEACOPP ont montré que la thérapie BEACOPP conduit à une meilleure survie globale et moins de rechutes. En contrepartie, le BEACOPP est plus toxique, et il nécessite une infrastructure médicale optimale. Cependant les directives du NCCN récemment mises à jour mettent l'accent sur l'utilisation du BEACOPP chez les patients de moins de 60 ans, et ils recommandent une approche avec ABVD en amont, afin de réduire la toxicité pour les patients tout en maintenant le contrôle de la tumeur.

Ainsi les stratégies de désescalade visent à réduire la toxicité de la chimiothérapie au cours du traitement, soit en réduisant le nombre de cycles de chimiothérapie, soit en ajoutant de nouvelles options de thérapie ciblée à un schéma thérapeutique modifié. Les stratégies d'escalade impliquent une intensification de la chimiothérapie en cas de contrôle tumoral insuffisant, également, soit en ajoutant de nouvelles options de traitement ciblé, soit en passant à un traitement plus intensif.

Stratégies de désescalade : la norme actuelle pour les patients à un stade avancé de moins de 60 ans consiste en quatre ou six cycles BEACOPP, selon la Réponse précoce basée sur la TEP après le deuxième cycle. Ainsi, la plupart des patients atteints de LHc avancé peuvent être traités avec 4 cures BEACOPP. Cependant après deux cycles initiaux BEACOPP, une désescalade du traitement en passant à l'ABVD semble faisable.

Stratégies d'escalade : Ceci consiste à l'intensification de la chimiothérapie avec 4 cures BEACOPP pour les patients TEP-positifs après deux cycles d'ABVD.

2. LHc en rechute ou réfractaire :

Après l'échec du traitement de première ligne, c'est-à-dire une maladie réfractaire ou en rechute prouvée par l'histopathologie, l'application d'une chimiothérapie de sauvetage intensive suivie d'une chimiothérapie à haute dose (CTHD) et d'une greffe de cellules souches autologues (GCSA) est la règle.

Le traitement de sauvetage appliqué avant CTHD et GCSA comprend généralement deux cycles de traitement de sauvetage à base de platine ou de gemcitabine, qui sont administrés pour obtenir une bonne réponse avant GCSA, tout en pouvant mobiliser suffisamment de cellules souches de la moelle osseuse.

Les schémas thérapeutiques de deuxième ligne les plus couramment utilisés sont : DHAP (dexaméthasone, cytarabine à haute dose, cisplatine), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide), IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine, prednisone), GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine), GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomale) et ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cytarabine à haute dose, cisplatine). Aucune

supériorité de l'un sur l'autre n'a été démontrée, avec des taux de réponse de 70 à 80 % et un taux de RC (rémission complète) de 20 à 50 %.

De nouvelles approches de sauvetage prometteuses incluent la brentuximab vedotin (BV), un anticorps conjugué anti-CD30, soit en association avec une chimiothérapie conventionnelle à base de platine ou de gemcitabine, soit avec de la bendamustine. La combinaison de BV et des inhibiteurs de points de contrôle anti-PD1 Nivolumab ou Pembrolizumab entraîne une augmentation significative du taux de réponse métabolique complète et une amélioration des résultats après GCSA, fournissant ainsi un régime de sauvetage sans chimiothérapie et donc moins toxique.

Une autre approche établie pour améliorer les résultats de CTHD et GCSA est l'application d'un traitement de consolidation avec BV chez les patients à haut risque. Dans l'essai AETHERA, la consolidation de l'application de 16 perfusions de VB après GCSA a entraîné une amélioration significative du contrôle de la maladie chez les patients atteints d'une maladie primaire réfractaire, d'une rechute précoce (<12 mois) ou d'une rechute extra-ganglionnaire.

3. Rechute après traitement de deuxième intention :

Chez la majorité des patients présentant une récurrence après CTHD et GCSA, une maladie réfractaire à la chimiothérapie doit être présumée. Les options de traitement sont donc limitées et la survie globale médiane estimée rapportée obtenue avec un traitement conventionnel n'est que de 2 à 3 ans. Avec l'approbation de l'anticorps conjugué anti-CD30, BV, et des anticorps anti-PD1, Nivolumab et Pembrolizumab, de nouvelles options de traitement sont devenues disponibles et ils ont entraîné des taux de réponse élevés, même chez les patients réfractaires à la chimiothérapie.

B. LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) :

a. Traitement de première intention

La plupart des cas sont diagnostiqués à un stade précoce et l'évolution est généralement indolente. Le traitement standard du LHNPL de stade IA sans facteur de risque clinique consiste en une

radiothérapie à champ limité seule. La maladie de stade favorable précoce autre que le stade IA sans facteurs de risque cliniques est généralement traitée par deux cycles de chimiothérapie suivis d'une RT à champ limité. Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé est l'ABVD. La question de savoir si les anticorps anti-CD20 doivent être inclus dans le traitement de première intention du LHNPL au stade précoce favorable et au stade précoce défavorable est restée sans réponse jusqu'à présent.

b. LHNPL récidivant

Il n'y a pas d'approche standard pour le traitement du LHNPL récidivant. Une fois que la transformation histologique en LNH B agressif a été exclue et que le diagnostic de LHNPL a été confirmé, le traitement est choisi individuellement en fonction de facteurs tels que l'âge du patient, le traitement antérieur, le stade de la rechute et les symptômes liés au lymphome. Compte tenu de l'évolution majoritairement indolente de la maladie même en cas de récurrence, la plupart des patients n'ont pas besoin d'un traitement de sauvetage agressif avec une CYHD et une GCSA. Alors ils sont suffisamment traités avec une chimiothérapie conventionnelle éventuellement associée à un anticorps anti-CD20 et/ ou RT, une RT seule ou un traitement par anticorps anti-CD20 en monothérapie.

C. Traitement des patients âgés :

Le taux de patients de plus de 60 ans est considéré comme 25 % de tous les patients atteints de lymphome hodgkinien. Les progrès réalisés dans les résultats du traitement chez les patients jeunes (< 60 ans) n'ont pas pu être transposés à la cohorte des patients âgés. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients âgés ne tolèrent généralement pas les schémas de chimiothérapie intensive, par exemple en raison de maladies concomitantes et d'une altération de la fonction des organes. De plus, l'évolution de la maladie chez les patients âgés apparaît souvent plus agressive que dans la cohorte de patients plus jeunes.

D'après l'étude SHIELD, Deux facteurs semblent altérer le devenir des patients âgés ayant un impact négatif sur la SSP et la SG : l'âge (> 70 ans) et une perte des activités de la vie quotidienne. Les

patients âgés atteints d'un LHC favorable à un stade précoce et éligibles à la chimiothérapie doivent être traités par deux cycles d'ABVD et une radiothérapie supplémentaire de 20 Gy comme pour les patients plus jeunes. Le LHC défavorable précoce chez les patients âgés de plus de 60 ans doit être traité par deux cycles d'ABVD et deux cycles d'AVD avec RT des SI de 30 Gy. Ainsi les patients âgés ne doivent pas être traités avec plus de deux cycles d'ABVD incluant la bléomycine en raison du risque plus élevé de toxicité pulmonaire à long terme.

Concernant LHC à un stade avancé, un traitement avec deux cycles ABVD et quatre autres cycles d'AVD et une irradiation ultérieure des résidus PET positifs > 1,5 cm peuvent être considérés comme le traitement de choix.

Une étude de phase II plus récente utilisant PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine). Ainsi, le PVAG pourrait être considéré comme une alternative sans bléomycine avec une efficacité et une tolérance similaire à celles de l'ABVD.

4. Approches thérapeutiques futures :

L'introduction de l'immunothérapie tel le Brentuximab Vedotin et les inhibiteurs de PD-1 le (Pembrolizumab et le Nivolumab) a ouvert de nouvelles options de traitement pour le LH. Les études sur le LHC récidivant ou réfractaire ont donné d'excellents taux de réponse et des réponses durables avec un profil d'effets secondaires acceptable. Par conséquent, l'introduction de ces médicaments dans le traitement de première ligne deviendra une option réalisable dans les essais futurs.

Références

1. Engert, Andreas, and Anas Younes, eds. "Hodgkin Lymphoma." *Hematologic Malignancies*. Springer International Publishing, January 2020, DOI: 10.1007/978-3-030-32482-7.
2. Momotow, Jesko et al. "Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients." *Journal of clinical medicine* vol. 10,5 1125. 8 Mar. 2021, doi:10.3390/jcm10051125.
3. Hokland, Peter et al. "How I treat advanced Hodgkin lymphoma - a global view." *British journal of haematology* vol. 190,6 (2020): 837-850. doi:10.1111/bjh.16587
4. Voorhees, Timothy J, and Anne W Beaven. "Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma." *Cancers* vol. 12,10 2887. 8 Oct. 2020, doi:10.3390/cancers12102887
5. Vassilakopoulos, Theodoros P et al. "Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies." *Therapeutic advances in hematology* vol. 11 2040620720902911. 16 Feb. 2020, doi:10.1177/2040620720902911
6. Shanbhag, Satish, and Richard F Ambinder. "Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress." *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 68,2 (2018): 116-132. doi:10.3322/caac.21438
7. Mohty, Razan et al. "Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies." *Blood cancer journal* vol. 11,7 126. 9 Jul. 2021, doi:10.1038/s41408-021-00518-z
8. *Referentiel régional Onco–Occitanie, Lymphomes de l'adulte*, 2020.

Lymphomes malins non hodgkiniens

F. Lahlimi¹, M. Zioui¹, I. Tazi¹, L. Mahmalz

1- Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

2- Clinique spécialisée Menara, Marrakech,
Université privée de Marrakech

I. INTRODUCTION :

► Définition :

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies malignes hétérogènes qui se développent à partir des cellules lymphoïdes B (85%) ou T/NK (15%) bloquées à une étape plus ou moins précoce de la maturation. Une augmentation de leur incidence ces dernières décennies a été rapportée. La localisation primitive est souvent ganglionnaire mais elle peut être aussi extraganglionnaire (digestive, ORL, pulmonaire, cutané et rarement d'autres organes).

Les LNH sont caractérisés par leur diversité clinique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes, leur Evolutivité clinique est variable selon le type histologique, les stratégies thérapeutiques connaissent un développement permanent avec apparition de nouveaux traitements.

II. Données épidémiologiques :

► Descriptive :

L'Incidence des lymphomes a doublé au cours des vingt dernières années dans les pays développés, elle est estimée actuellement à 12 cas / 100 000 habitants. Au Maroc, Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca en 2004 : les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100 000 habitants, l'âge médian est de 67 ans, l'incidence maximale chez les enfants se situe entre l'âge de quatre et sept ans. Le Sex ratio hommes/femmes est de 2/1.

► Facteurs étiologiques :

Encore mal connus, des suspicions se posent sur de multiples facteurs qui ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologique :

1. Anomalies du système immunitaire :

- Les déficits immunitaires congénitaux tels que la maladie de Wiskott Aldrich et l'Ataxie télangiectasie favorisent l'apparition de lymphome.
- La maladie de Gougerot-Sjögren provoque le LNH des glandes salivaires et la thyroïdite de Hashimoto favorise le LNH des glandes thyroïdes.
- Le traitement par les immunosuppresseurs lors des greffes d'organes ou d'une maladie autoimmune favorise l'apparition des LNH.

2. Facteurs viraux :

- Le virus d'Epstein Barr (EBV) infeste les lymphocytes B, il se rencontre lors du LNH de Burkitt;
- Le rétrovirus humain des lymphomes T de l'adulte (HTLV-1) est incriminé dans les LNH de phénotype T de l'adulte, le VIH se voit lors du LNH du SIDA.
- Le virus de l'hépatite C est associé au lymphome splénique de la zone marginale et le Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).

3. Facteurs bactériens:

- L'helicobacter pylori retrouvée dans les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux est souvent associée aux LNH de l'estomac (Mucosa Associated Lymphoma Tumor ou MALT).
- La chlamydia psittaci et la borrelia burgdorferi seraient associées au développement des lymphomes de la zone marginale.
- La Coxiella burnetii a été incriminée comme facteur de risque du LDGCB et du lymphome folliculaire.

4. Facteurs environnementaux :

- les pesticides, les dioxines et les produits pétrochimiques sont souvent incriminés dans la genèse des LNH.

5. Autres facteurs étiologiques :

- Quelques cas familiaux.
- Tabac et alcool
- Rayons ultraviolets

III. Diagnostic :

► Circonstances de découvertes :

Les modes de révélation des LNH sont extrêmement polymorphes, reflétant leur grande variété histologique, leurs nombreuses modalités évolutives et leurs multiples possibilités de localisations.

1) Adénopathies :

- Adénopathies superficielles : chroniques découverte depuis >1 mois, uniques ou multiples, souvent asymétriques de caractère ferme, indolore, mobile et non inflammatoire. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes mais les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes
- Adénopathies profondes : médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur) ou abdominales rétro-péritonéales, mésentériques, pelviennes : peut être responsables de manifestations digestifs, urinaires, vasculaires...

2) Manifestations extra-ganglionnaires :

Présentes chez 25% des patients, Ils se manifestent par une hépatosplénomégalie, une hypertrophie de l'anneau de Waldeyer, une atteinte digestives, Cutanées, Mammaire, Neurologique centrale ou épidurale, gonadique, osseuse, médullaire avec envahissement sanguin ou non....

3) Situation d'urgences :

Les LNH peuvent être découverts à l'occasion d'une situation d'urgence :

*Urgences compressives :

- Syndrome cave supérieur : révélateur d'un médiastin compressif
- Compression médullaire : par une compression

extrinsèque ou une épidurite

- Compression digestive : masse abdominale rapidement progressive: tableau pseudo-chirurgical révélateur d'un LNH de Burkitt chez l'enfant

*Urgences biologiques :

- Syndrome de lyse tumorale
- Syndrome d'activation macrophagique
- Manifestations auto-immunes
- Syndrome d'hyperviscosité
- Rarement : une hypercalcémie ou une CIVD

* Urgence infectieuse : secondaire à une aplasie fébrile

► Signes généraux :

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie, perte involontaire de plus de 10% du poids corporel en moins de 6 mois.
- Signes généraux : fièvre >38 °C perdurant plus d'une semaine sans étiologie infectieuse, sueurs nocturnes perdurant plus d'un mois.
- Le prurit est rare dans les lymphomes non hodgkiniens
- Ils sont parfois isolés et font rechercher une maladie profonde (adénopathies, localisation médullaire, splénique)

► Démarche diagnostique :

► Interrogatoire :

Recherche en particulier :

Des signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), évaluation de l'indice d'activité (performans status) selon l'ECOG, des antécédents liés à la pathologie :

- * Une exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles)
- * Un antécédent de pathologie antérieure : Cancer, lymphome, maladie auto-immune, déficit immunitaire congénital ou acquis, prise de traitement immunosuppresseur...
- * Les antécédents pouvant interférer avec la tolérance du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).



► **Examen clinique :**

Un examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

Des localisations extra-ganglionnaires doivent également être recherchées, notamment cutanées, ORL, neurologiques, digestives ou testiculaires.

► **Examens biologiques :**

Devant une adénopathie chronique, avant d'indiquer la biopsie, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une maladie infectieuse ou systémique causale. Un hémogramme doit être réalisé à la recherche d'une lymphocytose > 4 Giga/L ou de cellules lymphoïdes atypiques circulantes même en l'absence d'hyperlymphocytose. En cas d'hyperlymphocytose, un frottis sanguin permet d'orienter le diagnostic. Il sera suivi le cas échéant d'un immunophénotypage qui permettra de poser facilement le diagnostic de certains lymphomes avec dissémination sanguine.

► **Confirmation du diagnostic**

Par examen anatomopathologique d'un prélèvement du tissu tumoral

a) Cytoponction ganglionnaire (ou autre masse tumorale) :

L'obtention d'une suspension de cellules peut permettre la réalisation d'un immunophénotypage, d'un caryotype, évoque le diagnostic de lymphome et, éventuellement, son type : Lymphome à petites, moyennes ou grandes cellules, Lymphome de bas grade ou de haut grade (cellules basophiles, présence de mitoses), elle permet parfois d'évaluer, avec la clinique, l'urgence diagnostique (cellules de Burkitt, lymphoblastes...), Mais ne permet pas de confirmer le diagnostic.

b) Biopsie ganglionnaire (ou autre masse tumorale) :

Biopsie ganglionnaire ou d'un site extraganglionnaire tumoral, Indispensable au diagnostic, elle doit comprendre:

- * Une pièce fixée pour examen histologique et immunohistologique standard.

- * Une pièce non fixée, qui sera congelée pour :

- » Examens immunohistologiques complémentaires.

- * Examens en biologie moléculaires :

- » Recherche d'anomalies cytogénétiques (Bcl2, c-myc).

- » Recherche de réarrangement clonal d'immunoglobuline ou de récepteur T.

- L'obtention d'une suspension de cellules par dissociation peut permettre la réalisation d'un caryotype.

c) Immunohistochimie :

Permet d'affiner le diagnostic des LNH et de déterminer leur lignée d'origine.

- * Les lymphocytes B sont caractérisés par :

- Des antigènes de différenciation pan B comme CD19, CD20, CD21, CD22, CD79a ; d'autres antigènes pan B sont spécifiques de certains stades de différenciation comme CD23, CD10, bcl-6 pour les cellules des centres germinatifs et MUM1/IRF4, VS38s, CD138 pour les cellules post-centre germinatif, les deux derniers étant spécifiques des stades tardifs.

- Plus récemment, Pax-5 a été décrit comme étant un autre marqueur pan B ; il code pour BSAP, un facteur de transcription spécifique des cellules B et essentiel pour leur développement.

- FMC7 ou CD79b exprimé faiblement dans les leucémies lymphocytiques chroniques, les leucémies prolymphocytiques B, les leucémies à cellules « chevelues » et les lymphomes du manteau .

- La cycline D1 dans les lymphomes du manteau.

- Leurs immunoglobulines de surface ou cytoplasmique (chaînes lourdes et légères).

- * Les lymphocytes T sont caractérisés par :

- Des antigènes de différenciation pan T : CD2, CD3, CD5, CD7 ainsi que d'autres antigènes restreints à certains stades de différenciation,

- CD1 pour les corticothymocytes,
- CD4 pour les lymphocytes T auxiliaires et CD8 pour les lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs,
- ALK pour les lymphomes à grandes cellules anaplasiques
- Les récepteurs spécifiques des cellules T (TCR): des anticorps monoclonaux spécifiques d'épitopes variables de la chaîne β du TCR α - β ($\beta F1$) et de la chaîne δ (TCR $\delta 1$) permettent la détection respective des cellules T α - β et des cellules γ - δ .
- * Les cellules NK sont reconnues par: les antigènes CD16 (Leu 11), CD57 (HNK-1) et CD 56 (NKH-1).
- * Les cellules réticulaires dendritiques peuvent être identifiées par certains anticorps monoclonaux spécifiques comme R4/23 = DRC-1 ou moins spécifiques comme CD21, CD23, CD35 ou CNA-42.
- * D'autres cellules accessoires peuvent également exprimer d'autres antigènes, non spécifiques d'une lignée comme le CD1a, CD11b qui est le récepteur de la fraction C3b du complément ou la protéine S100 utile pour les cellules interdigitées.
- * Certains antigènes présentent des interactions croisées entre les différents types de cellules comme:
 - CD74 (=LN-2) qui reconnaît les lymphocytes des centres germinatifs, du manteau et de la zone marginale ainsi que les lymphocytes T et certaines cellules myéloïdes,
 - LN-3 qui reconnaît les cellules exprimant le HLA-DR ainsi que les cellules T,
 - L-60 qui reconnaît les cellules T ainsi que les cellules B.
 - Ces antigènes doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence.
- * Enfin certains anticorps monoclonaux ne reconnaissent pas des antigènes spécifiques d'une lignée mais des antigènes comme :
 - Des antigènes d'activation comme la chaîne α du récepteur à l'IL2 exprimé par les cellules T activées,
 - Des protéines contenues dans les grains azurophiles de cellules cytotoxiques,
 - Des protéines d'apoptose comme bcl-2 observé dans 30 à 60% des cas de lymphomes diffus B, à des taux beaucoup plus élevés que ceux observés dans des tissus lymphoïdes normaux.
 - Des molécules d'adhésion comme CD44, très important pour le bon développement des lymphocytes normaux, leur circulation et leur activation; il intervient également dans le processus de dissémination de la tumeur.
 - Des antigènes associés au cycle cellulaire, reconnus par l'anticorps monoclonal Ki67 ou MIB-1 pouvant servir de marqueur de prolifération,
 - Des produits de certains oncogènes (c-myc) ou de gènes suppresseurs de tumeur (p53),
 - Des cytokines.
- * L'utilisation de ces méthodes permet de différencier certaines hyperplasies lymphoïdes des lymphomes. Ceci est parfois difficile sur un seul examen histologique, en particulier dans le cas d'une architecture folliculaire ; auparavant, la démonstration sur coupes congelées du caractère monotypique des cellules permettait de poser le diagnostic de lymphomes.
- * Maintenant, il est possible de mettre en évidence, sur des coupes 40 tissulaires, la protéine bcl-2 qui est hyperexprimée dans la majorité des lymphomes folliculaires et n'est jamais exprimée dans les hyperplasies lymphoïdes.
- * Cela permet également de différencier les lymphomes à grandes cellules d'autres tumeurs malignes non lymphoïdes peu différenciées, de préciser le phénotype B ou T d'un lymphome dont les classifications actuelles tiennent compte et de préciser la classification d'un lymphome B ou T en définissant le profil phénotypique de ce dernier (lymphome du manteau, lymphome folliculaire, par exemple).

d) Biologie moléculaire :

Permet d'étudier la clonalité d'une population lymphoïde grâce aux techniques de Southern- Blot et de PCR afin de détecter les immunoglobulines ou TCR, même si cette population ne représente que 3 ou 5% de la population cellulaire totale, elle permet également la recherche de translocations spécifiques de certaines proliférations lymphoïdes par Southern-



Blot ou par PCR mais également la recherche de mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseur de tumeur par PCR, ainsi que la mise en évidence de génomes viraux au sein des cellules tumorales comme le génome du virus d'Epstein-Barr.

e) Cytogénétique :

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été décrites comme :

- La translocation t(11;14) dans les lymphomes du manteau
- La translocation t(2;5)(p23;q35) dans les lymphomes anaplasiques
- La translocation t(8;14)(q24;q32) et ses variantes dans le lymphome de Burkitt (oncogène c-myc)
- La translocation t(14;18)(q32;q21) dans les lymphomes centrofolliculaires (oncogène bcl2)

► Bilan d'extension :

Le bilan d'extension de la maladie est nécessaire pour décider du traitement et déterminer le pronostic de la maladie. Il débute par l'examen clinique et repose sur l'imagerie et la biologie :

► Imagerie :

L'imagerie est essentielle pour déterminer le stade du LNH :

* Examens systématiques :

- Tomodensitométrie (TDM) cervical, thoracique, abdominale et pelvienne, avec mesure des lésions tumorales cibles qui servira de référence initiale pour l'évaluation de la réponse au traitement ; La TDM est réalisée le plus souvent avec injection de produit de contraste iodé pour une meilleure étude des structures vasculaires et des parenchymes.
- TEP-scanner au FDG : pour les LNH B diffus à grandes cellules et les autres lymphomes agressifs.

*Selon les cas :

- Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale. En effet,

l'atteinte thoracique lors des LNH est souvent très volumineuse, évidente sur la radiologie standard. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner.

- Echographie abdomino-pelvienne :

Dans le cadre du bilan d'extension, elle permet d'étudier le foie, la rate et les ganglions, mais elle est beaucoup moins sensible que le scanner qui explore mieux les parenchymes hépatique et splénique et ne permet pas d'études comparatives aussi précises que le scanner

- * Selon les circonstances, elles peuvent être proposées comme alternative à la tomodensitométrie ;
- TEP-scanner au FDG : Du fait de sa sensibilité, cet examen présente un intérêt particulier, discuté pour les autres types histologiques au cas par cas par l'équipe spécialisée ;
- IRM : Elle peut être utilisée dans certaines localisations (osseuses, rachidiennes et du système nerveux central en particulier).

► Biologie :

- Biopsie ostéomédullaire, généralement complétée par un myélogramme (recherche d'une atteinte médullaire) ;
- Ponction lombaire éventuelle avec analyse cytologique et biochimique du LCR (recherche d'une atteinte méningée pour certains lymphomes agressifs).
- Marqueurs tumoraux : Aucun dosage de marqueur tumoral n'est recommandé.

► Classification d'Ann-Arbor :

Au terme du bilan clinique et paraclinique, la classification par stade est établie (selon Ann-Arbor comme dans la maladie de Hodgkin ou modifiée dans certains cas.)

Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une seule ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires.

Classification d'Ann. Arbor modifiée

Stade Extension de la maladie	
Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
Stade II	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints maistous situés du même côté du diaphragme
Stade III	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints et situésdes deux côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte médullaire ou viscérale (d'origine hématogène)
Classification clinico-biologique	
A	Absence de signes cliniques d'évolutivité
a	Présence d'au moins un signe clinique d'évolutivité
B	Absence de syndrome inflammatoire
b	Présence de syndrome inflammatoire
X	Présence d'une masse bulky
E	Présence d'une atteinte viscérale de contiguïté

- Les différents examens morphologiques réalisés permettent de stadifier l'extension de la maladie en quatre stades anatomocliniques selon la classification de Ann-Arbor (AA), représentée par les maladies localisées (stades I et II) et les maladies disséminées (stades III et IV).

► Bilan préthérapeutique :

*Biologie :

• Examens systématiques :

- Ionogramme sanguin, uricémie, calcémie, phosphorémie, (notamment à la recherche d'un syndrome de lyse spontanée) ;
- CRP ;
- Electrophorèse des protéines, suivie, en cas d'anomalie, d'une immunofixation ;
- Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ;

- Taux sérique de LDH ;
- Evaluation de la fonction hépatique (transaminases, PAL, bilirubine directe et indirecte, gamma GT) ;
- Sérologies hépatites B et C, VIH (à la recherche d'un terrain favorisant et nécessitant une prise en charge spécifique) ;
- Test de grossesse chez une femme en âge de procréer.
- Examens à faire selon les cas :
 - Dosage de la bêta-2-microglobuline (lymphomes folliculaires en particulier) ;
 - Charge virale EBV, sérologies HTLV1 et 2 (lymphomes T) ;
 - Sérologie Helicobacter pylori (lymphomes gastriques, surtout si histologie négative pour la bactérie) ;
 - Dosage des immunoglobulines ;
 - pour les patients ayant une cicatrice sérologique d'hépatite B non vaccinale (Ac anti-HBc+ isolés) ou un portage B (AgHBs+), évaluation de la charge virale et le traitement prophylactique anti viral (entecavir ou tenofovir), particulièrement si une prescription de rituximab associé à une chimiothérapie est envisagée.

*Préservation de la fertilité :

Le risque d'une stérilité (transitoire ou définitive) iatrogène est à moduler en fonction de l'âge du patient, du protocole thérapeutique et de la lignée thérapeutique, quelque soit le cas, une information du patient du risque et des moyens disponibles de préservation de la fertilité, s'impose. Une consultation de préservation de fertilité doit être programmée avant d'entamer le traitement

*Autres examens selon les cas :

- Endoscopie en présence de point d'appel ORL, bronchique, digestif ou urologique ;
- Biopsie cutanée en présence de point d'appel dermatologique ;
- Evaluation de la fonction cardiaque (ECG, exploration de la fonction ventriculaire gauche par échographie ou scintigraphie) selon les traitements systémiques envisagés (anthracyclines) ;



- Evaluation de la fonction respiratoire (EFR incluant gaz du sang) en cas d'antécédents respiratoires ;
- Evaluation gériatrique (test neuropsychologique, bilan nutritionnel, évaluation sociale) ;
- Examen et soins dentaires avant traitement.
- Un avis spécialisé en cas d'infection par le VIH, d'hépatite B ou C permet d'adapter la prise en charge du patient.

IV. CLASSIFICATION :

La classification de l'OMS de 2008 révisée en 2016 intègre comme dans les précédentes classifications les données cliniques pertinentes, les résultats des dernières recherches validées histopathologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires, microbiologiques.

Plusieurs nouvelles entités provisoires sont apparues et certaines entités provisoires sont devenues définitives.

Chaque entité est définie par :

- *Le phénotype de la prolifération lymphocytaire : lymphomes B ou T

*L'organisation du tissu (histologique) constituant les ganglions et le niveau de désorganisation de l'architecture ganglionnaire par la prolifération maligne

*Le type de prolifération des cellules peut, alors, être, soit : folliculaire ou diffus

*L'aspect des cellules (cytologique) : petites cellules, matures, grandes cellules, jeunes, cellules clivées ou non

*La cytogénétique

*La biologie moléculaire

- Selon le potentiel évolutif, les LNH sont classés en :

*Lymphomes indolents incluant les lymphomes à petites cellules lymphocytaires, lymphoplasmocytaires et folliculaires.

*Lymphomes agressifs incluant les lymphomes du manteau, lymphomes diffus à grandes cellules et les lymphomes T.

*Lymphomes très agressifs, représentés par les entités lymphoblastiques et Burkitt.

Classification OMS 2016 des lymphomes non Hodgkiniens (de phénotype T)

Néoplasies lymphoïdes T et NK matures	
Leucémie prolymphocytaire T	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)	Papulose lymphomatoïde
Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Leucémie agressive à cellules NK	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance	Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like	Lymphome T CD8+ acral primitif cutané
Leucémie/Lymphome T de l'adulte	Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané
Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal	Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T associé à une entéropathie	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal	Lymphome T folliculaire

Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif	Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH
Lymphome T hépatosplénique	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome T sous cutané de type panniculite	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-
Mycosis fungoïdes	Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire
Syndrome de Sézary	

Classification OMS 2016 des lymphomes non Hodgkiniens (de phénotype B)

Néoplasies lymphoïdes B matures	
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Lymphome folliculaire de type pédiatrique
Lymphocytose B monoclonale	Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4
Leucémie pro-lymphocytaire B	Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome de la zone marginale splénique	Lymphome à cellules du manteau
Leucémie à tricholeucocytes	Néoplasie à cellules du manteau in situ
Lymphome / Leucémie B splénique, nonclassable	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	de type B du Centre germinatif
Leucémie à tricholeucocytes – variant	de type Activé B
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T / histiocytes
Macroglobulinémie de Waldenström	DLBCL primitif du système nerveux central
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM	DLBCL primitif cutané, de type jambe
Maladie des chaînes lourdes Mu	DLBCL EBV+, NOS
Maladie des chaînes lourdes gamma	Ulcère cutanéomuqueux EBV+
Maladie des chaînes lourdes alpha	DLBCL associé à une inflammation chronique
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA	Granulomatose lymphomatoïde
Myélome multiple	Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules B ALK positif
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux	Lymphome plasmablastique
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu	Lymphome des séreuses
lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	DLBCL HHV8+, sans autre spécificité



Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Lymphome de Burkitt
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique	Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q
Lymphome folliculaire	Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6
Néoplasie folliculaire in situ	Lymphome B de haut grade, NOS
Lymphome folliculaire de type duodénal	Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

V- FACTEURS PRONOSTIQUES :

Différents types de facteurs pronostiques des LNH déterminent leur pronostic :

► Facteurs pronostiques associés à la maladie :

- Le type anatomopathologique : le pronostic est plus favorable pour les lymphomes folliculaires comparés aux LDGCB.
- Le stade Ann Arbor
- Le nombre d'atteinte des sites extra-ganglionnaires
- Le nombre d'atteinte des sites ganglionnaires
- Une masse tumorale volumineuse
- Une anémie
- Des LDH élevés

► Facteurs pronostiques associés au patient ou au retentissement de la maladie :

- L'âge au diagnostic
- L'état général au diagnostic
- Présence de signes généraux :

A= Absence de signe

B= Au moins un signe parmi : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement (plus de 10 % du poids du corps les 6 derniers mois)

- Comorbidité associée
- Le taux d'albumine (plus récent)
- Ces différents critères sont regroupés en index pronostique international :

- Index IPI pour les lymphomes diffus à grandes cellules :

- Cet index est composé de 5 facteurs : L'âge (supérieur à 60 ans), le stade clinique (III ou IV), un index de performance (égal ou supérieur à 2), un taux de LDH (élevé), l'atteinte d'au moins 2 sites extra-ganglionnaires.

- L'IPI constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif.

- Quatre groupes IPI sont définis :

- Faible risque (0 facteur) ;
- Faible risque intermédiaire (1 facteur) ;
- Haut risque intermédiaire (2 facteurs) ;
- Haut risque (3 facteurs ou plus).

Cet index est aussi utilisé après ajustement sur l'âge, il devient l'IPIaa et se calcule avec 3 variables seulement :

Index pronostique international (IPI) : facteurs défavorables

Age	≥ 60 ans
Nombre de localisations extra-ganglionnaires	≥ 2
Stades d'Ann Arbor	> 2
taux de LDH	Normale
Indice de performance	≥ 2

Index pronostique international ajusté à l'âge (IPIaa) : facteurs défavorables

Stades d'Ann Arbor	II
LDH	Normale
Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

- Index pronostique international pour les lymphomes folliculaires (FLIPI) :

Il est établi à partir de 5 facteurs comme décrit dans le tableau suivant :

Facteurs de l'index FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pour les lymphomes folliculaires			
âge (supérieur à 60 ans) stade clinique (III ou IV) LDH sanguine (élevée) Atteinte nodale (> 4) hémoglobine (inférieure à 120 g/L)			
Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0-1	Faible	36%	71%
2	Intermédiaire	37%	51%
3-5	Elevé	27%	36%

- R-IPSS du Lymphome lymphoplasmocytaire / Maladie de Waldenström

- La maladie peut rester stable durant plusieurs années.

- À partir du moment où la maladie nécessite un traitement, la médiane de survie globale semble être aux alentours de 5 ans.

- Un score pronostique international, basé sur cinq facteurs :

- l'âge (> 65 ans),

- le taux sérique de la bêta2 microglobuline (>3 mg/l),

- le taux sérique de l'IgM monoclonale (> 70 g/l).

- le taux d'hémoglobine (<11.5 g/dl)

Les patients à bas risque, avec 0 ou 1 facteur, ont une probabilité de survie à 5 ans de 86 % alors qu'elle est de % chez les patients les plus graves (> deux facteurs).

- MALT-IPi du Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale ou lymphome de MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

MALT-IPi	Facteurs		
	Age = ou > 70 ans	Stade III ou IV	LDH > Normal
	1 point par facteur		
Groupe de risque	Nombre de points	Survie sans événement à 5 ans	
Faible	0	70%	
Intermédiaire	1	56%	
Élevé	> ou = 2	29%	

- Score simplifié du lymphome splénique de la zone marginale HPLLs/ABC

- The Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group a élaboré un index pronostique permettant de stratifier les malades en trois groupes pronostiques différents en tenant compte de :

- taux de LDH élevé,

- hémoglobine inférieur à 9,5 g/dl

- Plaquettes inférieur à 80 G/L

- Présence d'adénopathies extra-hilaires

Groupes pronostiques HPLLs/ABC

Groupe de risque	Nombre de points	Survie spécifique au lymphome à 5 ans
Faible HPLLs/A	0	95%
Intermédiaire HPLLs/B	1 ou 2	87%
Élevé HPLLs/C	3 ou 4	68%

- Index pronostiques du lymphome à cellules du manteau :

- Le " Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI)" est un nouveau score basé sur quatre paramètres : l'âge, le "performance status - PS", le taux de LDH et le taux de leucocytes.
- Le MIPI permettrait d'individualiser quatre groupes de patients avec des profils d'évolution différents.

Score MIPI

Risque	Score	% patients	Survie médiane
Faible	< 5,7	44	60% à 5 ans
Intermédiaire	Sup ou = 5,7 et < 6,2	35	51 mois
Elevé	Sup ou = 6,2	21	29 mois

-Score MIPI = [(0,03535 x âge [ans]) x âge [ans] + 0,6978 (si ECOG > 1) + [1,367 x log₁₀ (LDH / lim. Sup. Nle)] + [0,9393 x log₁₀ (leucocytes x 10⁹/L)]

Score MIPI simplifié

Points	Age (ans)	ECOG	LDH / Nle	GB 10g/l
0	< 50	0 - 1	< 0,67	< 6,7
1	50 - 59	-	0,67 - 0,99	6,7 - 9,999
2	60 - 69	2 - 4	1 - 1,49	10,000 - 14,999
3	>= 70	-	>= 1,5	>= 15,000
Risque		Nombre de points*		Survie médiane (mois)
Faible		0 - 3		> 60
Intermédiaire		4 - 5		58
Elevé		6 - 11		37

*calcul à partir du total des points du tableau ci-dessus

-Score MIPI-combiné à l'index Ki-67 (MIPI-c)

MIPI-c Groupes de risque (somme des poids)	MIPI Groupes de risque (poids dans MIPI-c)	Index Ki-67 (poids dans MIPI-c)	Survie globale 5 ans
Faible (0)	Faible (0)	< 30% (0)	85%
Faible - intermédiaire (1)	Faible (0)	≥30% (1)	72%
	Intermédiaire (1)	< 30% (0)	
Haut - intermédiaire (2)	Intermédiaire (1)	≥ 30% (1)	43%
	Haut (2)	< 30% (0)	
Haut (3)	Haut (2)	≥30% (1)	17%

- Index pronostique des lymphomes T périphériques

-Facteurs pronostiques selon Intergruppo Italiano Limfomi :

Âge < 60 ans vs > 60 ans

Indice OMS 0-1 vs 2-4

LDH < normale vs > normale

Envahissement médullaire présent vs absent

Nombre de facteurs pronostiques	Survie globale à 5 ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)
0	62	55
1	53	39
2	33	18
3 - 4	18	13

- BL-IPI: Burkitt Lymphoma International Prognostic Index:

- Le BL-IPI a été construit à partir d'une large cohorte d'adultes américains traités entre 2009 et 2018.

- Les variables candidates testées comprenaient l'âge, le sexe, le statut VIH, le PS ≥ 2 , le stade III-IV, l'atteinte extranodale, l'envahissement de la moelle osseuse et du SNC, les LDH $> 3 \times N$, les taux d'Hb $< 11,5$ g/dL et d'albumine $< 3,5$ g/dL.

VI. TRAITEMENT :

► Buts :

Le principal but de traitement dans les LNH agressif est la guérison, alors qu'une rémission profonde et longue est l'objectif dans les LNH indolents, les objectifs secondaires restent l'éviction de l'apparition de symptômes et des complications et l'amélioration de la qualité de vie du patient

► Moyens thérapeutiques :

- Abstention thérapeutique :

Dans le cadre du traitement des lymphomes non hodgkiniens indolents à condition d'un suivi régulier, un traitement peut être mis en place en cas d'évolutivité

- Chirurgie :

Ses indications sont limitées à :

- La biopsie d'exérèse d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement peu intensif
- L'exérèse éventuelle d'une masse lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur

nécrosée et un résidu tumoral viable

- Certaines localisations particulières
- Au traitement d'une complication chirurgicale.
- Radiothérapie (RTH) :

La place de la RTH dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens est de plus en plus restreinte compte tenu d'une part qu'il s'agisse le plus souvent de maladies d'emblée disséminées (à l'exception des lymphomes extra-ganglionnaires), et suite aux excellents résultats qu'apportent l'association de chimiothérapie et de rituximab seule.

Néanmoins, la RTH conserve quelques bonnes indications dans le cadre de la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens localisés.

La tomographie à émission de positons semble potentiellement prometteuse afin d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une RTH complémentaire.

Afin de diminuer la morbidité tardive des combinaisons thérapeutiques, les protocoles d'irradiation devront s'efforcer à délivrer des doses aussi faibles que raisonnablement possible et inclure des volumes limités.

L'émergence des nouvelles techniques d'irradiation comme la RTH asservie à la respiration, la RTH avec modulation d'intensité et la RTH guidée par l'image devrait contribuer à diminuer les doses aux organes sains de voisinage, source de morbidité tardive.

- Chimiothérapie :

L'arme thérapeutique essentielle des LNH de haut grade de malignité. Grâce à une intensification des chimiothérapies, les taux de survie ont été améliorés au cours de ces dernières années, cet



accroissement d'efficacité s'accompagne cependant d'un accroissement de leur toxicité.

Dans les LNH de bas grade de malignité, malgré la multiplicité des protocoles proposés, la chimiothérapie ne semble modifier que peu l'histoire naturelle de la maladie dont la médiane de survie se situe entre 8 et 11 ans.

a. Exemples d'agents de chimiothérapie :

- Les agents alkylants: Cyclophosphamide (Endoxan*);
- Les antimitotiques : Méthotrexate (Méthotrexate*);
- Les agents scindants: Adriamycine (Adriablastine*), Bléomycine (Bléomycine*), Doxorubicine ;
- Les agents de fuseau: Vincristine (Oncovin*), VM 26 ;
- Les corticoïdes: Dexaméthasone; Prednisone
- Les antipyrimidiques: Cytarabine (Aracytine*)

b. Exemples de régimes thérapeutiques :

CHOP :

Cyclophosphamide: 750 mg/m² à J1

Adriablastine: 50 mg/m² à J1

Vincristine : 1,4 mg/m² à J1

Prednisone : 40 mg/m² de J1 à J5

Cycles tous les 21 jours.

CVP :

Cyclophosphamide : 800 mg/m² IV J1 (ou 400 mg/m²/j p.o. j 1-5)

Vincristine : 2mg IV J 1

Prednisone : 100mg/J p.o. J 1-5

Cycles: tous les 21 jours

ACVBP :

Doxorubicine : 75 mg/m² j1

Cyclophosphamide : 1200 mg/m² j1

Vindésine : 2 mg/m² j1-j5

Bléomycine : 10 mg j1 -j5

Prednisone 60 mg/m² j1 -j5

MTX intrathécal 15 mg j2

G-CSF 5 µg/kg j6 à j13.

3-4 cures

DHAP :

Dexaméthasone : 40 mg/m² PO ou IV J1 à J4

Cisplatine : 100 mg/m² j1

Cytarabine : 2 g/m² IV 12h x 2 J2

ICE :

Ifosfamide : 5000 mg/m² IV sur 24h J2

Mesna : 5g/m² sur 24h J2

Carboplatine : 800 mg IV J2

VP16 : 100 mg/m² IV J1 à J3

• Intensification thérapeutique avec greffes :

- Intensification thérapeutique relative aux lymphomes réfractaires ou en rechute.
- Les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées après stimulation par une chimiothérapie seule ou associée aux facteurs de croissance, soit uniquement après les facteurs de croissance.
- Cette greffe est prometteuse et il est habituel d'obtenir une reconstitution des trois lignées du sang périphérique dans les 15 jours qui suivent la réinjection de greffon.
- La greffe de la moelle osseuse est actuellement largement réalisée dans les protocoles d'intensification thérapeutique, il s'agit soit d'une autogreffe ou d'une allogreffe.
- L'allogreffe : est rarement utilisée dans les lymphomes.
- le conditionnement est souvent responsable d'une stérilité définitive. C'est la raison pour laquelle des méthodes de préservation de la fertilité sont offertes aux patients avant le début du traitement lorsque cela est faisable.

• Thérapie ciblée

- Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-CD20. Les régions constantes IgG1 sont d'origine humaine. Les régions variables d'origine murine se fixent avec une grande affinité à l'antigène CD20 présent à la surface de la plupart des cellules B normales et malignes.
- Le brentuximab védotine peut être associé à la chimiothérapie pour traiter certains types de LNH qui expriment le CD30.
- L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé produit par génie génétique et spécifique d'une glycoprotéine de 21 à 28 kDa située à la surface des lymphocytes (CD52).
- L'ofatumumab est un anticorps monoclonal qui cible les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20), induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface.
- Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome.
- L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20.
- L'idélalisib est une molécule antagoniste de l'isoforme δ de la phosphoinositide 3-kinase en cours de test dans certains lymphomes
- L'ibrutinib est une petite molécule, puissante, inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).
- L'acalabrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).
- Le polatuzumab védotine est un anticorps conjugué dirigé contre le CD79b.
- Le tafasitamab est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré B et B matures.
- L'ibritumomab est un anticorps monoclonal murin IgG1 kappa recombinant couplé à de l'yttrium 90, spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B.
- Immunothérapie
- L'Interféron alpha : est une cytokine dont l'association à une polychimiothérapie, surtout dans le traitement des LNH de faible degré de malignité, apporterait un bénéfice net en

matière de survie sans progression et de survie globale.

- Le pembrolizumab est anticorps monoclonal anti PD-1 (programmed death-1) qui potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales.
- Immunomodulateurs : La thalidomide et La lénalidomide
- Thérapie par lymphocytes T à CAR :
 - Des lymphocytes T d'un patient modifiés pour qu'ils deviennent actifs contre ses propres cellules cancéreuses.
 - Les cellules CAR-T sont un médicament dont la fabrication est individualisée pour chaque patient : les cellules CAR-T produites avec les lymphocytes T d'un patient sont injectées uniquement à ce patient.

VII. EVOLUTION

En absence de traitement, la tendance évolutive spontanée est très variable selon les types histologiques :

- *Les lymphomes à petites cellules, folliculaires ou diffus, évoluent généralement lentement ;
- *Les lymphomes à grandes cellules à l'inverse sont d'évolution spontanée rapide entraînant la mort en quelques mois.

Les critères OMS évaluent les cibles mesurables par mesure bidimensionnelle. Les critères de réponse pour les lymphomes ont été récemment révisés par le groupe de travail international avec l'usage de la tomographie par émission de positons (TEP au 18 Fluorodéoxyglucose).

En fonction de la réponse au traitement on distingue une :

► Rémission complète (RC)

TDM normal ou régression des lésions cibles de plus de 75 % avec TEP FDG négative. Le suivi post-thérapeutique comporte une surveillance clinique biologique tous les 3 mois pendant 2 ans, avec imagerie adaptée à chaque cas (sans TEP-FDG) tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an.

► Réponse partielle (RP)

TDM avec régression des cibles de 50 % à 75 % avec une TEP FDG positive. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes.

► Maladie stable ou progression

TDM avec régression de moins de 50 %, avec une TEP FDG positive. Si cette constatation survient dans un délai de 3 mois après la fin du traitement initial, cela correspond à un lymphome réfractaire, particulièrement grave.

Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes.

► Rechute

La survenue d'une progression de la maladie alors que le patient avait précédemment une réponse complète. Il convient de distinguer les rechutes précoces (on-therapy) survenant au cours de la première année après le diagnostic et qui sont de mauvais pronostic, et les rechutes tardives (off-therapy) survenant au-delà d'un an après le diagnostic de meilleur pronostic. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagé pour les patients jeunes.

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé. Dans près de 40 % des cas, la rechute survient dans un site qui n'était pas atteint initialement.

VIII. SURVEILLANCE

► Surveillance à court terme

- But

La surveillance à court terme a pour but de dépister et prendre en charge les complications du traitement.

- Complications de la chimiothérapie

Les effets secondaires immédiats sont les plus fréquents et doivent être expliqués et prévenus :

- Digestifs : stomatite, nausées-vomissements (anti-émétiques conventionnels ou de type sétrons) ;
- Cutanés : alopecie, allergie ;
- Hématologiques : myélotoxicité (nécessitant l'administration prophylactique ou curative d'érythropoïétine ou facteur de croissance granulocytaire, antibiothérapie à large spectre des épisodes fébriles intercurrents) ;
- Cardiaques : trouble du rythme ;
- La contraception et la prévention de la fertilité doivent être envisagées.
- Complications de la RTH

Les complications éventuelles les plus fréquentes sont les suivantes :

- Mucite et/ou xérostomie en cas d'irradiation des cavités ORL ;
- Diarrhée en cas d'irradiation de la cavité abdominale ;
- Érythrodermie en fin de traitement ;
- Fatigue ;
- Nausées et/ou vomissements (en cas de volume d'irradiation important) ;
- Pancytopenie transitoire (si une partie du territoire hématopoïétique est irradiée).

► Surveillance à moyen et long terme

- But

La surveillance à moyen et long terme des LNH a pour but de dépister une éventuelle récurrence tumorale locale ou une dissémination à distance de la maladie.

Elle permet en outre l'appréciation de la qualité de vie du patient. Ce paramètre d'intérêt croissant englobe les aspects de réinsertion socioprofessionnelle, de retentissement psychologique, familial, sexuel et matériel de la maladie.

- Modalités

Cette surveillance doit être régulière, rapprochée durant les deux premières années puis espacée par la suite.

En cas de rémission complète, les deux paramètres à surveiller régulièrement sont l'état général et l'examen clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la deuxième année, tous les 6 mois entre 2 ans et 5 ans et tous les ans ensuite.

Les masses tumorales initiales doivent être surveillées par un examen scanographique (ou un autre examen spécialisé en fonction de leur localisation) à 3 mois, 6 mois et 1 an.

Ensuite, si l'état clinique est normal, les examens complémentaires apportent peu d'informations utiles.

En cas de symptômes cliniques, il faut rechercher des anomalies radiologiques et biologiques (hémogramme, bilan inflammatoire).

Les LDH et la β_2 microglobuline ne sont que des marqueurs tardifs et ne deviennent anormaux qu'en cas de tumeur évoluée.

- Place de la TEP

L'usage de la TEP n'est pas recommandé dans le suivi post thérapeutique à long terme, en effet, et en dehors de l'aspect économique et même si l'examen permet sans doute de détecter plus précocement les récurrences, l'impact pour le patient n'a pas été établi. De plus, il est logique que le taux de faux positif soit supérieur dans le suivi, ce qui impose de confirmer histologiquement tout hyper métabolisme pathologique suspect.

IX. REFERENCES

- [1] B. Hu, R. Jacobs, et N. Ghosh, « Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma », *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, vol. 13, no 6, p. 543-554, déc. 2018, doi: 10.1007/s11899-018-0484-4.
- [2] M. S. Cairo et A. Beishuizen, « Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives », *Br. J. Haematol.*, vol. 185, no 6, p. 1021-1042, juin 2019, doi: 10.1111/bjh.15764.
- [3] E. Masson, « Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/229744/classification-histopathologique-immunologique-cyt>.
- [4] *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca*, 2004
- [5] K. M. McCarten, H. R. Nadel, B. L. Shulkin, et S. Y. Cho, « Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma », *Pediatr. Radiol.*, vol. 49, no 11, p. 1545-1564, oct. 2019, doi: 10.1007/s00247-019-04529-8.
- [6] D. Chihara, L. J. Nastoupil, J. N. Williams, P. Lee, J. L. Koff, et C. R. Flowers, « New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy », *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 15, no 5, p. 531-544, mai 2015, doi: 10.1586/14737140.2015.1023712.
- [7] A. Bowzyk Al-Naeeb, T. Ajithkumar, S. Behan, et D. J. Hodson, « Non-Hodgkin lymphoma », *BMJ*, vol. 362, p. k3204, août 2018, doi: 10.1136/bmj.k3204.
- [8] S. Sapkota et H. Shaikh, « Non-Hodgkin Lymphoma », in *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022. Consulté le: 7 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
- [9] K. R. Shankland, J. O. Armitage, et B. W. Hancock, « Non-Hodgkin lymphoma », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 380, no 9844, p. 848-857, sept. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
- [10] « Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts », SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (consulté le 7 mai 2022).
- [11] J. T. Sandlund et M. G. Martin, « Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2016, no 1, p. 589-597, déc. 2016, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.589.

- [12] S. M. Ansell, « Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 90, no 8, p. 1152-1163, août 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.025.
- [13] B. D. Cheson et al., « Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, no 4, p. 1244, avr. 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- [14] W. Cai, Q. Zeng, X. Zhang, et W. Ruan, « Trends Analysis of Non-Hodgkin Lymphoma at the National, Regional, and Global Level, 1990–2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019 », *Front. Med.*, vol. 8, 2021, Consulté le: 7 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.738693>
- [15] T. Izumo, N. Maseki, S. Mori, et E. Tsuchiya, « Practical Utility of the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms for Japanese Non-Hodgkin's Lymphomas », *Jpn. J. Cancer Res. Gann*, vol. 91, no 3, p. 351-360, mars 2000, doi: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00952.x.
- [16] A. Julian, T. Wagner, P. Payoux, A. Hitzel, et J.-P. Esquerré, « Évaluation de la réponse au traitement des lymphomes : rôle de la TEP-FDG », *Médecine Nucl.*, vol. 35, no 1, p. 21-28, janv. 2011, doi: 10.1016/j.mednuc.2010.08.003.
- [17] P. L. Zinzani, « Lymphoma: diagnosis, staging, natural history, and treatment strategies », *Semin. Oncol.*, vol. 32, no 1 Suppl 1, p. S4-10, févr. 2005, doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.01.008.
- [18] S. Ninkovic et J. Lambert, « Non-Hodgkin lymphoma », *Medicine (Baltimore)*, vol. 45, no 5, p. 297-304, mai 2017, doi: 10.1016/j.mpmed.2017.02.008.
- [19] A.-M. Forsea, « Cancer registries in Europe—going forward is the only option », *ecancermedicalscience*, vol. 10, p. 641, mai 2016, doi: 10.3332/ecancer.2016.641.
- [20] Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-11769-6>
- [21] E. Masson, « Actualités thérapeutiques dans les lymphomes », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1144763/actualites-therapeutiques-dans-les-lymphomes>.
- [22] K. Miura et al., « A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *The Oncologist*, vol. 22, no 5, p. 554-560, mai 2017, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0260.
- [23] H. J. Shah, A. R. Keraliya, J. P. Jagannathan, S. H. Tirumani, V. R. Lele, et P. J. DiPiro, « Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Era of Precision Oncology: How Imaging Is Helpful », *Korean J. Radiol.*, vol. 18, no 1, p. 54-70, févr. 2017, doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.54.
- [24] L. H. Sehn et al., « The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP », *Blood*, vol. 109, no 5, p. 1857-1861, mars 2007, doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [25] Z. Zhou et al., « An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era », *Blood*, vol. 123, no 6, p. 837-842, févr. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [26] R. H. Advani et al., « Comparison of Conventional Prognostic Indices in Patients Older than 60 Years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): Consideration of Age Greater than 70 Years in an Elderly Prognostic Index (E-IPI) », *Br. J. Haematol.*, vol. 151, no 2, p. 143-151, oct. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08331.x.

Leucémies aiguës

F. Lahlimi¹, L. Abarray¹, I. Tazi¹, L. Mahmal²

¹- Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

²- Clinique spécialisée Menara, Marrakech,
Université privée de Marrakech

Introduction

Les Leucémies Aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes qui se caractérisent par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Il s'agit d'une affection rare.

On distingue deux grands types : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) et les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose principalement sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

I-Les leucémies aiguës myéloblastiques.

1- Définition

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) forment un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par un blocage de maturation des lignées myéloïdes normales (Hiatus) avec envahissement de la moelle, du sang, des organes hématopoïétiques, et éventuellement des organes non hématopoïétiques par des éléments jeunes immatures appelés myéloblastes.

2- Épidémiologie

2.1 Épidémiologie Analytique

Les LAM représentent 0,8 % des cancers en France, 80 % des leucémies aiguës de l'adulte et 20% de celle de l'enfant. Estimée à 3 pour 100000 habitant et par an : soit 3000 nouveaux cas / an (France), son Incidence augmente avec l'âge et l'âge médian au diagnostic est de 69 ans. Une Prédominance masculine est souvent rapportée avec un sex-ratio d'environ 1,3.

2.2 Épidémiologie descriptive

On distingue 2 sous-types de leucémies aiguës myéloblastiques :

- LAM dite « primitive » ou de novo sans aucune étiologie retrouvée
- Les LAM secondaires sont de mauvais pronostic; dont les étiologies sont :
 - L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou RTH).
 - L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants, pesticides.
 - Médicaments cytotoxiques : Agents alkylants ; inhibiteurs de topoisomérase II (etoposide)..
 - Maladies préleucémiques :
 - » Acutisation SMP : LMC(2/3 en LAM 1/3 en LAL), LMMC
 - » Acutisation SMD
 - » HPN
 - » Aplasie médullaire
 - » Des pathologies génétiques : trisomie 21, maladies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie télangiectasie, xeroderma pigmentosum), neutropénies congénitales (syndrome de Schwachman), neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Klinefelter, Syndrome de Wiskott-Aldrich

3- Physiopathologie

Le développement de LAM est lié à un ensemble des événements aboutissant à la transformation de la CSH suite à l'accentuation progressive de lésions chromosomiques et/ou génomiques.

Au lieu de se proliférer et se différencier normalement ; la cellule affectée donne naissance

à une descendance qui ne se différencie pas, mais continue à proliférer de façon incontrôlée, par conséquence : les cellules immatures myéloïdes s'accumulent rapidement avec blocage de maturation des lignées sanguines normales et envahissent la moelle, le sang, les organes hématopoïétiques, et éventuellement des organes non hématopoïétiques ce qui est à l'origine de syndrome d'insuffisance médullaire.

4- Diagnostic positif

4.1 Tableaux cliniques

La LAM peut être découverte lors d'une NFS systématique ou, Le plus souvent, devant l'apparition sur quelques jours à quelques semaines de signes cliniques d'insuffisance médullaire et/ou un Syndrome tumoral réalisant parfois un tableau dramatique d'emblée.

- Syndrome d'insuffisance médullaire :
- Anémie: Essoufflement, palpitation, lipothymie, céphalées, pâleur, dyspnée d'effort.
- Infections: Elles sont liées à la neutropénie. Elles sont fréquentes en particulier au niveau de la sphère ORL. La fièvre peut aussi être spécifiquement leucémique.
- Hémorragies: Elles sont liées à la thrombopénie et éventuellement à une coagulopathie. Elles se manifestent en général uniquement par des pétéchies cutanées, des gingivorragies lors du brossage des dents et des épistaxis. Des hémorragies plus graves peuvent cependant être révélatrices: hémorragies digestives, hémorragies cérébro-méningées.
- Syndrome tumoral :
- Splénomégalie, hépatomégalie,
- Adénopathies périphériques (rares au cours de la LAM).
- Localisation neuro-méningée (plus rare dans les LAM que les LAL) Plus fréquente dans les LAM à composant monocyttaire (M4/M5) et les LAM hyperleuco- cytaires.
- Localisations cutanéomuqueuse blastiques : Hématodermie : nodules ou infiltrats dermo/hypodermiques, hypertrophie gingivale blastique.

- Localisations tissulaires extra-hématopoïétiques appelés chloromes ou sarcomes granulocytaires.

- Syndrome de leucostase pulmonaire et cérébrale :

- Lié à l'hyperviscosité sanguine en cas d'hyperleucocytose considérable (> 100 G/l) se manifeste cliniquement par une Dyspnée alors que la Rx pulmonaire montre peu d'anomalies (opacités diffuses bilatérales), Céphalées, obnubilation, parfois un priapisme. C'est une urgence thérapeutique absolue (+++)

4.2 Examens paracliniques :

- Bilan diagnostique et pronostique :
- Hémogramme :
- Il montre typiquement :
 - Anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire arégénérative.
 - Thrombopénie : risque immédiat d'hémorragie si < 20 G/l.
 - Neutropénie d'importante variable.
 - Un chiffre variable de leucocytes : normale, diminuée ou augmentée
 - Présence de blastes sur le frottis sanguin
- Atypies :
 - L'anémie et/ou la thrombopénie peuvent être absentes à la phase précoce.
 - Il peut exister une leuco-neutropénie avec de rares blastes circulants.
 - On peut avoir une pancytopenie sans blaste circulant.

Myélogramme :

- Il est indispensable pour affirmer le diagnostic, il montre typiquement :
 - Une moelle riche avec diminution des lignées cellulaires normales (granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire),
 - Un infiltrat blastique souvent élevé (90%). Il faut au moins 20% de blastes pour poser le diagnostic de LA selon la nouvelle classification de l'OMS.

- Une différenciation résiduelle parfois anormale (polynucléaires, monocytes, mégacaryocytes anormaux)
- Les blastes et les éléments de différenciation peuvent contenir des granulations anormales comme les corps d'Auer :

Rares dans les M₁, M₄ ou M₅; fréquents dans les M₂.

Très nombreux, en fagots, dans les leucémies aiguës promyélocyaires (M₃)

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) : rarement indiquée.

- principalement si aspirations médullaires difficiles du fait de la présence d'une fibrose médullaire (souvent dans les leucémies aiguës M₇), ou de moelle pauvre.
- La BOM s'impose alors pour permettre d'apprécier l'infiltration blastique et de démontrer la présence d'une myélofibrose

Étude cytochimique :

- Cette étude se fait sur les frottis sanguin ou médullaire – Elle recherche une activité enzymatique caractéristique de ces blastes
- Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, il s'agit de :
- L'étude de la myéloperoxydase (MPO) qui confirme le caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives.
- L'étude des estérases qui confirme la présence d'un contingent monoblastique (M₄ et M₅).

Immunophénotypage des blastes

- L'étude des marqueurs se fait en utilisant des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de surface par une technique de cytométrie de flux.
- Les principaux marqueurs myéloïdes sont le CD13 et le CD33.
- L'intérêt de l'immunophénotypage dans les LAM est :
- De différencier des LAM très immatures (Mo) des LAL, qui présentent des marqueurs lymphoïdes.

- De confirmer le diagnostic de certaines LAM de diagnostic cytologique parfois difficile :

LAM M₆ : positivité de la glycophorine A

LAM M₇ : positivité des marqueurs mégacaryocytaires CD41, CD42, CD61

- Le phénotypage a beaucoup moins d'intérêt diagnostique dans les LAM que dans les LAL.

Au terme de ces examens, la LAM peut généralement être classée dans une des 8 variétés de l'ancienne classification FAB:

- LAM zéro: LAM avec différenciation minime ou indifférenciée. (2% des LAM)
- Blastes > 90% dans la MO; il s'agit de myéloblastes sans granulations ni corps d'Auer ni positivité pour la MPO; l'immunophénotype est nécessaire (positivité pour ≥ 2 Ag myéloïdes)
- LAM1: LAM sans maturation. (20% des LAM)
- Blastes > 90% dans la MO ; myéloblastes avec quelques granulations, un corps d'Auer, ou les 2; la cytochimie de la MPO est + dans $\geq 3\%$ des blastes
- LAM2: LAM avec maturation. (30% des LAM)
- Blastes : 20 – 90% dans la MO ; les myéloblastes ont parfois un corps d'Auer volumineux, et il persiste une lignée granulocytaire (rechercher les signes éventuels de dysplasie, ou un excès de granulocytes basophiles).
- LAM3: LA dite à promyélocytes. (10% des LAM)
- Les blastes (20 – 100%) sont souvent hypergranuleux et quelques-uns contiennent des corps d'Auer très nombreux (= fagots); cytochimie MPO très +.
- Il existe une forme classique, plutôt leucopénique, et une forme "variante" ou LAM3v, souvent hyperleucocytaire, dont les blastes sont pauvres ou dépourvus de granulations.
- LAM₄ : Leucémie myélomonocytaire aiguë. (15% des LAM)
- Ressemble à une LAM₂, mais avec monocytose sanguine > 5 G/L ou monocytose médullaire > 20% (ou lysozyme sérique ou urinaire > 3N; N dans le sérum = 5-15 mg/L).

- Remarque: le variant LAM_{4eo} est caractérisée par la présence dans la MO (mais pas dans le sang) d'un excès d'éosinophiles dysplasiques. (MPO est positive)
- LAM₅: LA monoblastique. (15% des LAM)
- Cellules monocytaires > 80% dans la moelle. Selon que les blastes sont peu différenciés (monoblastes) ou plutôt différenciés (promonocytes / monocytes) on définit les LAM₅ peu différenciées (LAM_{5a}) ou différenciées (LAM_{5b}). La cytochimie MPO est négative ou finement positive, et les estérases NASDA sont + et inhibées par le NaF.
- LAM₆: érythroleucémie. (5% des LAM)
- N'existe plus dans la classification OMS 2016. Elle correspondait aux cas ayant > 50% d'érythroblastes dans la MO et > 20% de myéloblastes au sein de la granulo monopoïèse (càd en retirant érythroblastes et lymphocytes du décompte), MPO est négative
- (seule persiste dans l'OMS 2016 la leucémie érythoïde pure)
- LAM₇: LA mégacaryocytaire. (2% des LAM)
- Blastes > 20% dans la MO, dont au moins la moitié sont des mégacaryoblastes. Souvent on observe des micromégacaryocytes plus ou moins nettement différenciés. La BOM et l'immunophénotype sont utiles pour conforter le diagnostic. MPO négative
- A compléter par IPT.

Le caryotype :

L'étude du caryotype des blastes montre, dans 50 à 70 % des patients, des anomalies chromosomiques. L'intérêt principal est pronostique (+++).

- Les anomalies de bon pronostic sont :
- La translocation t(15;17) présente dans les LAM₃
- La translocation t(8;21) retrouvée dans environ 25% des LAM M₂.
- L'inversion du chromosome 16 (inv(16)) ou translocation t(16;16) associée à une forme particulière de LAM M₄ avec éosinophiles

médullaires anormaux : LAM M₄Eo.

- Les anomalies de pronostic intermédiaire sont :
- Le caryotype normal, la biologie moléculaire permet dans ce cas d'affiner le pronostic
- la translocation t(9;11)

Les patients qui ont un caryotype normal avec une mutation CEBPA ou NPM1 sans mutation FLT3 passent en bon pronostic. Ceux avec un caryotype normale et mutation de FLT3 passent en mauvais pronostic

- Les anomalies de mauvais pronostic sont :
- Les caryotypes complexes (plus de 3 anomalies).
- Les anomalies du chromosome 5 et/ou 7 (monosomies 5 et -7, pertes du bras long 5q- et 7q-).
- Les réarrangements de la région 11q23 où se trouve l'oncogène MLL.
- La translocation t(9;22)

Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a pour objectif de détecter des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes tel (PML-RARA), CBF alpha (AML1-ETO ou RUNX1-RUNXT1) et CBF beta. Elle permet aussi de voir la MRD par la quantification de gène de fusion RUNX1-RUNXT1 OU CBF beta-MYH11 par PCR-QR.

La recherche de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires : mutations ou surexpression d'oncogènes (FLT3, CEBPA, EVI1...)

- Les mutations du récepteur FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) :

Observée dans 30 % des LAM à caryotype normal. Les LAM avec FLT3-ITD sont en général de novo, plus fréquemment observées parmi les LAM de pronostic cytogénétique intermédiaire, associées à une hyperleucocytose de développement très rapide et à un mauvais pronostic en raison d'un taux de rechute précoce élevé.

La mutation peut être absente à la rechute du coup elle ne peut être un marqueur fiable de la maladie résiduelle.

- Les mutations de NPM1 :

50 à 60 % des LAM à caryotype normal, plus fréquentes chez l'adulte de sexe féminin. La présentation est en général hyperleucocytaire et tumorale. Les mutations isolées de NPM1 (sans FLT3- ITD) sont associées à une bonne réponse à la chimiothérapie et un pronostic favorable. De fait, les patients ayant un génotype NPM muté/FLT3 non muté ne sont plus candidats à la greffe allogénique en 1ère rémission.

Les Mutations du (CEBPA) :

Elles sont retrouvées dans 10 % des LAM de pronostic intermédiaire, Leur pronostic est favorable surtout lorsque la mutation concerne les deux allèles et en l'absence de mutation FLT3-ITD.

4.3 Classification des LAM :

A la classification FAB, morphologique, a succédé la classification de l'OMS qui fait intervenir d'autres caractéristiques, notamment les anomalies cytogénétiques.

1. lam avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1
- LA promyélocytaire avec PML - RARA
- LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFB - MYH11
- LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)
- LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214
- LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1
- LAM avec mutation NPM1
- LAM avec mutation bi allélique CEBPA
- Entités provisoires : LAM avec BCR-ABL1 LAM avec mutation RUNX1

2. lam avec anomalies associées aux myélodysplasies

- Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/

dysplasique.

- Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique : voir tableau plus bas.

3. néoplasies myéloïdes post chimiothérapie

Correspondent soit à une LAM-t soit à un SMD-t

4. lam sans autre spécification par ailleurs (nos)

- LA Myéloblastique avec différenciation minime
- LA Myéloblastique sans maturation
- LA Myéloblastique avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique / monocytaire
- LA érythroïde pure [l'érythroleucémie (= ancienne LAM6) disparaît en 2016]
- LA mégacaryoblastique
- LA Myéloblastique à composante basophile
- LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)

5. sarcome granulocytaire.

On classe ici uniquement les sarcomes myéloïdes de novo sans évidence de maladie médullaire [les sarcomes myéloïdes s'observent soit de novo (présentation inaugurale unique de n'importe quelle LAM), soit accompagnant une LAM avec envahissement myélo-sanguin, soit comme signe de rechute d'une LAM, soit comme la progression d'un SMP ou d'un SMD/SMP]

6. proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle :

- Réaction leucémoïde transitoire
- LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

4.4 Bilan du retentissement

Bilan d'hémostase

Il recherche systématiquement une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), le bilan biologique recherche :

- Diminution du TP, allongement du TCA.
- Consommation du fibrinogène.



- D-dimères (méthode latex) et complexes solubles positifs

Evaluation du syndrome de lyse

Un syndrome de lyse tumoral peut-être présent au diagnostic mais il est surtout présent après le début du traitement, le bilan biologique recherche : Une hyperphosphorémie, hypocalcémie ; hyperuricémie; hyperkaliémie et insuffisance rénale.

Bilan infectieux

Il ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique, il comprend :

- Hémocultures.
- ECBU.
- Radiographie de Thorax.
- Coprocultures.
- Prélèvements de gorge.

Le reste du bilan comprend :

- Bilan biologique hépatique
- Ionogramme sanguin
- Une ponction lombaire réalisée en cas :de suspicion de localisation neuro-méningée, de LAM hyperleucocytaire (>100 G/L) ou de LAM à composant monocyttaire M4/5.

Bilan pré-thérapeutique

- Evaluation de la fonction cardiaque (avant anthracycline) :ECG et ett
- Groupe ABO, Rhésus, phénotypage complet.
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI).
- Sérologies : VIH1 et 2, VHB, VHC, EBV et CMV
- Cryoconservation du sperme ou ovocytes
- Test de grossesse
- Typage HLA

5- Prise en charge thérapeutique :

Buts :

- Obtenir une rémission complète
- Eviter les complications

- Eviter les rechutes

Moyens :

- Hospitalisation dans un milieu spécialisé
- Port de voie centrale
- traitement symptomatique +++
- Support transfusionnel
- Uricolytique(Fasturtec)et Uricoéliminateurs (Allopurinol)
- Hyperhydratation : 3l/m2
- Traitement anti-infectieux (bi-antibiothérapie)
- Oestro-progestatifs chez femme en âge de procréer
- Traitement spécifique :
- Polychimiothérapie : basée sur deux molécules :
- Les anthracyclines (daunorubicine, idaribucine)
- L'aracytine
- Thérapie ciblée :
- L'acide Trans Rétinoïque (Vesanoid*) pour LAM3
- Inhibiteurs de FLT3 (ITD ou TKD) : 1^{ère} génération (SORAFENIB/MIDOSTAURIN) et 2^{ème} génération(QUIZARTINIB/CRENOLANIB)
- Inhibiteurs de ID1 et IDH2 : essais cliniques
- Immunothérapie :
- Anticorps monoclonaux: anticorps monoclonale conjugué (anti CD33) : gemtuzumab ozogamicin
- CART cells
- Radiothérapie (SNC, Testicules)
- Chimiothérapie intrathécale
- Greffe de moelle allogénique

Indications

Prise en charge des complications :

Syndrome de lyse tumorale

Il doit être systématiquement prévenu

* Hyperhydratation

* Hypo-uricémiant :

► Allopurinol (Zyloric®) P.O., en l'absence facteur de risque de lyse tumorale.

► Rasburicase (Fasturtec®), uricolyique I.V., en présence de facteur de risque ou de syndrome de lyse avéré.

* épuration extra-rénale si besoin Syndrome de leucostase

Une urgence thérapeutique. Le traitement repose sur la chimiothérapie associée à une oxygénothérapie. Les leucaphérèses sont parfois pratiquées.

Les transfusions de CGR sont contre-indiquées.

Coagulation intra-vasculaire disséminée

– Le traitement est avant tout étiologique et donc celui de la LA.

– Le traitement symptomatique repose sur :

* La transfusion de PFC pour corriger le TP (> 50 %) et le fibrinogène (> 1g/dL).

* La transfusion de CPA pour corriger la thrombopénie (> 50 G/L).

* L'héparinothérapie à dose isocoagulante (100 UI/kg/j IVC) est discutée mais reste beaucoup pratiquée dans cette étiologie.

Syndrome infectieux

- Le traitement est d'une part préventif :

* Isolement du patient neutropénique (flux laminaire chez le sujet jeune).

* Alimentation stérile.

* Décontamination digestive.

* Bains de bouches pluriquotidiens (prévention des candidoses buccales).

- Le traitement curatif est celui d'une neutropénie fébrile.

* Association première d'une bêta-lactamine de large spectre et d'un aminoside.

* En cas de persistance de la fièvre :

» Ajout d'un glycopeptide à action anti-staphylococcique.

» Elargissement du spectre de l'association initial (notamment à visée anti-pyocyanique).

» Ajout d'un traitement anti-fongique en cas de point d'appel ou de persistance de la fièvre.

* Le choix des antibiotiques dépend des habitudes de service en fonction de la flore localement rencontrée.

Support transfusionnel

- Il corrige les cytopénies secondaires à l'insuffisance médullaire puis à l'aplasie post-chimiothérapie.

- Transfusion de CGR phénotypés :

* Si Hb < 8 g/dl ou 10 g/dl en cas de mauvaise tolérance de l'anémie.

* CMV négatif en cas de perspective d'allogreffe chez un sujet CMV négatif.

* Contre-indiquée en cas de leucostase (aggravation de l'œdème pulmonaire)

- Transfusion de CPA

* Si plaquettes < 10 G/L ou < 20000 avec un syndrome hémorragique

* Si plaquettes < 50 G/L en cas de CIVD

Traitement spécifique

Il repose sur la chimiothérapie et se décompose en plusieurs phases :

- L'induction

• but = obtention de la rémission complète (hémogramme normale et au myélogramme moins de 5% de myéloblastes)

• modalité :

Association d'anthracycline et d'aracytine.

Acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) dans les LAM M₃

Chimiothérapie intrathécale si localisation neuroméningée, hyperleucocytose > 100 G/L, cytologie M₄/M₅.

Principale complication : aplasie post-chimiothérapie d'environ 4 semaines fréquemment compliquée d'épisodes infectieux (bactériens et fongiques principalement).

- La consolidation



- but : diminuer la masse tumorale résiduelle.
- modalités : plusieurs cures en general 2 a 3 à base d'anthracycline, d'aracytine
- Complication : aplasie post chimio.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- En première rémission complète chez les sujets à haut risque éligible à la greffe
- Après une première rechute, si une deuxième rémission complète est obtenue

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pratiquée par certaines équipes en tant que consolidation intensive.

Traitement de LAM chez agé :

Il faut préciser si le patient peut supporter la chimiothérapie ou pas :

- * PS>2
- * LAM secondaire
- * Comorbidités
- * Génétique défavorable

Si fit :

Meme schéma de 3+7

En consolidation : aracytine à dose intermédiaire 1,5g/12h en J1J3J5

Si le patient ne peut pas supporter la chimiothérapie avec traitement palliatif

- Soins de support
- Hydroxyurée

Soit traitement par :

- Depuis 2020 un standard à base d'Inhibiteur de Bcl2 et hypométhylant
- Aracytine à faible dose en sc 20mg ou 10 x2 /j pdt 14 ou 20J associée à un hypométhylant
- Aracytine à faible dose seule en sc 20mg ou 10 x2 /j pdt 14 ou 20J chaque 28jours
- Hypométhylant seul : 3 cycles pour juger l'efficacité : 75mg/m2 en sc pdt 7 jours chaque 28j jusqu'à échappement ; intolérance ou inefficacité

En cas de rechute :

Pas de protocole standard en cas de rechute ou réfractaire.

Place de la thérapie ciblée : Gemtuzumab ozogamicin (antiCD33) avec l'aracytine haute dose et un anthracycline.

6- Evolution

Une rémission complète est obtenue dans environ 75 % des cas la survie à 5 ans est :

- De 30 à 40 % en moyenne.
- Proche de 50 % dans les cytogénétiques favorables t(8;21) et inv(16).
- De 80 % dans les leucémies aiguës promyélocyaires (M3).

Une survie sans rechute à 5 ans est considérée comme une guérison.

En dehors de la rechute, les complications tardives sont liées au traitement :

- Cardiomyopathie due aux anthracyclines.
- Stérilité, ménopause précoce.
- Cancer et leucémie secondaires

II- Les leucémies aiguës lymphoblastiques

1-Définition

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des néoplasies dues à la prolifération maligne clonale de cellules lymphoïdes immatures, arrêtées au stade de lymphoblastes de la voie normale de différenciation et envahissent la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes.

2-Epidémiologie

Analytique

20% des LA de l'adulte et 80 % des LA de l'enfant.

Deux pics : 2-10 ans (75 % des cas diagnostiquées avant 16 ans) et 60 ans .

Descriptive

Les facteurs de risque de LAL sont moins connus que ceux des LAM.

- Anomalies génétiques constitutionnelles : Trisomie 21 ; Anémie de fanconi ; Syndrome de klinefelter
- Cas familiaux de LAL : rares .
- ATCD d'hémopathie : LMC ; HPN ; Aplasie médullaire
- Exposition aux produits et médicaments toxiques
- Radiations ionisantes

3- Diagnostic

3.1 Circonstances de découverte

- Syndrome d'insuffisance médullaire
- Syndrome tumoral avec adénopathie, splénomégalie et/ou hépatomégalie est plus souvent noté dans les LAL que dans les LAM.
- Syndrome infiltratif, plus fréquent dans LAL que LAM a type de douleurs osseuses spontanées, présentes dans 10 % des cas, diffuses, prédominantes aux diaphyses proximales. Parfois révélatrices, elles peuvent être source d'errance diagnostique si la numération formule sanguine est normale, non pratiquée ou mal interprétée.
- Les atteintes neurologiques initiales, méningite blastique ou atteinte des nerfs crâniens, sont peu fréquentes (5-10 %)
- une atteinte testiculaire dans moins de 1 % des cas au diagnostic mais c'est une localisation plus fréquente de rechute.

3.2 Examen clinique

- Etat général :
- Évaluation systématique
- Index de performance d'OMS (adulte ++)
- Grande valeur pronostique
- Intérêt dans la décision thérapeutique (sujet âgé +++ ; fit / unfit)
- Syndrome d'insuffisance médullaire
- Syndrome anémique :
 - Clinique : pâleur, dyspnée, tachycardie, céphalées, vertiges
- Syndrome infectieux :
 - » Clinique : fièvre prolongée, Sepsis sévère, cellulite, angine ulcéro-nécrotiques...

- » Examen clinique complet, éliminer une urgence (sepsis et choc septique)
- o Foyers infectieux : Attention au périnée et marge anale (cellulite, abcès anale)
- o Porte d'entrée : cutanée, pulmonaire, digestive...
- Syndrome hémorragique :
 - » Clinique : Cutanéomuqueux (purpura, pétéchies, gingivorragies, épistaxis), Viscéral (hémorragie cérébrale, digestive, hématurie...)
 - » Toujours éliminer une urgence
 - o Sd hémorragique grave : digestif ; cérébro-méningé, muqueuses
 - o CIVD (rare dans LAL)
 - o Hémorragie méningée : FO systématique (hémorragie rétinienne)
- Syndrome tumoral
 - » Adénopathie d'allure malignes :
 - o Superficielles : fréquentes (enfant ++ : 80 %), mobiles, non douloureuses de taille variable
 - o Profondes : médiastinales (LALT +++), abdominales (LAL 3 de burkitt +++ : douleurs, troubles de transit, abdomen aigue)
 - » Splénomégalie
 - » Hépatomégalie
- Toujours chercher syndrome compressif
- Syndrome infiltratif
- Neurologique ++, osseux, testicules, peau/ muqueuses
 - » Localisation Neuroméningée
- o Syndrome méningé
- o HTIC
- o Atteinte des nerfs crâniens
- o Troubles du comportement (enfant ++)
- o Troubles du comportement alimentaire (boulimie++)
- o Anesthésie de la houppe du menton (atteinte de la base du crâne)
- o NB : la localisation neurologique peut être asymptomatiques (LCR +)



- » Osseux : douleurs au niveau des os longs/plats (sternum++), localisées/diffuses, spontanée ou provoquée.

Risque de piège diagnostic quand elles sont isolées : confusion avec Rhumatisme inflammatoire, ostéomyélite...)

- » Oculaire : exophtalmie
- » Gonades (examen systématique) : grosses bourses +++
- » Localisation cutanéomuqueuse : rare (leucémides)
- » Autres localisations (très rares): plèvres, poumons, reins, ovaires, surrénales

- Sd de leucostase :
- Urgence diagnostique et thérapeutique
- LAL hyperleuco +++ (> 100 G/l)
- Clinique :

o Signes respiratoires :

- » Dyspnée
- » Insuffisance respiratoire aigüe : OAP lésionnel compliqué d'hémorragie alvéolaire
- » Rx thorax : sd alvéolo-interstitiel diffus

o Signes neurologiques :

- » Céphalées, acouphènes, troubles visuels, troubles de vigilance, confusion, coma
- » FO : dilatation veineuse rétinienne
- Courant sanguin granuleux
- Hémorragies

3.3 examens paracliniques

- Numération formule sanguine

- Lignée blanche :
 - » Leucopénie avec ou sans blastes
 - » Hyperleucocytose faite de blastes (> 20% évoque d'emblée LA)
 - » LAL hyperleucocytaires si GB > 100 000 /mm³
 - » PNN : Neutropénie
 - » Frottis : blastes non granuleux (lymphoblastes)
- Lignée rouge :

- » Anémie : quasi constante arégénérative normocytaire ou macrocytaire

- Plaquettes : Thrombopénie quasi constante
- Myélogramme (+++)

La moelle est riche et infiltrée par plus de 20% de blastes (en pratique souvent plus de 90%).

Les blastes sont généralement de taille petite à moyenne, avec un haut rapport nucléocytoplasmique et dépourvus de granulation

La classification FAB (L1, L2, L3) repose sur l'examen de la taille de la cellule, de la forme du noyau, de la présence de nucléole, du rapport nucléocytoplasmique, de l'aspect de la chromatine et de la basophilie du cytoplasme. Cette classification a pour principal intérêt de distinguer les formes L3 ou leucémies de Burkitt qui bénéficient d'un traitement différent.

LAL1 (enfant) : petits lymphoblastes homogènes

LAL2 (adulte) : grands lymphoblastes hétérogènes

LAL3 (très basophile de type Burkitt-like)

- Etude cytochimie

Elle a pour intérêt de distinguer une LAL d'une LAM indifférenciée : les réactions des myéloperoxydases et des estérases sont négatives, le seuil de Positivité d'activité MPO : > 3 % de blastes MPO + (précipités marrons-vert)

L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde.

- Immunophénotypage des blastes

Il est essentiel dans la classification des leucémies aiguës lymphoblastiques : confirme le diagnostic de LAL et met en évidence des marqueurs d'immaturité: CD34, TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase).

Il différencie les LAL de la lignée B de celle de la lignée T : LAL B : CD19, CD20, CD22, CD79a et chaîne lourde des immunoglobulines (surface/ cytoplasme), LAL T : CD1a, CD2, CD3 (surface/cytoplasme), CD4, CD5, CD7 et CD8.

L'immunophénotypage permet par ailleurs :

- De rechercher l'expression de l'antigène CD10 (CALLA). Sa présence définit le groupe des LAL «

communes ». Son absence est de mauvais pronostic (forme immature).

- De rechercher la coexpression d'antigènes myéloïdes (CD13, CD33) de mauvais pronostic et souvent associée à une translocation t(9;22).

- Classification immunophénotypique des LAL B selon european group for the immunological characterization of leukaemias(EGIL) :

- B-I (pro-B)
- B-II (commune)
- B-III (pré-B)
- B-IV (B mature)

- Classification immunophénotypique des LAL T selon european group for the immunological characterization of leukaemias(EGIL)

- T-I (pro-T)
- T-II (pré-T)
- T-III (thymocytes corticaux)
- T-IV (mature T)

- Caryotype

- Il est un des marqueurs pronostiques majeurs (+++).
- Il montre des anomalies de nombre :
 - » Hypoploïdie (<45 chromosomes) de mauvais pronostic.
 - » Hyperploïdie (>46 chromosomes) de bon pronostic.
- Les anomalies de structure les plus fréquentes associées à un mauvais pronostic sont :
- La translocation t(9;22) fréquente chez l'adulte (25 % des LAL B), rare chez l'enfant (3 %).
- La translocation t(4;11) fréquente chez l'enfant de moins de 1 an (> 50 %) et associé à l'absence de CD10.
- Dans les LAL L3 de Burkitt, on retrouve des anomalies touchant le chromosome 8 (oncogène c-myc), dont la plus fréquente est la translocation t(8;14).

- Biologie moléculaire

La biologie moléculaire est systématique et a deux objectifs :

- La détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes :

» LAL B :

*transcrits de fusion (RT-MLPA) :

» Favorables :

ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)

» Défavorables :

BCR-ABL 1 et BCR-ABL like

MLL-AF4 (KMT2A-AFF1)

TCF3-PBX1

EA2-PBX1

TCF3-HLF(E2A-HLF)

*délétion IKZF1 : défavorable

- LAL T :

*transcrits de fusion (RT-MLPA)

» BCR-ABL

» SIL-TAL1

» NUP214-ABL1

*surexpressions

» HOX11 ; HOX11L2 ; WT1

* mutations (NGS)

» NOTCH1

» FBXW7

» PTEN

» NRAS

» KRAS

» TP 53

- La détection des réarrangements des gènes des immunoglobulines (Ig) et du récepteur T (TCR) :

» Cette technique met en évidence le caractère clonal de la prolifération (réarrangement spécifique du clone).

» Son intérêt est de détecter, après la rémission, le taux résiduel de cellules leucémiques grâce à cette signature spécifique.

» LAL B phi + : BCR-ABL1 sur ARN

» LAL B phi - : MLL ; IKZF1

» LAL T : NOTCH ,FBXW7, RAS, PTEN



Tableau montrant les gènes les plus fréquemment altérés dans LAL B

Gène muté /altéré	Rôle/résultats mutation	Caractéristiques	Pronostic
IKZF1 (IKAROS) Del ++ (7p) Mutation	Rôle : FDT lymphopoïétique Résultat : Haploinsuffisance Ou expression de prot tronquée à effet négatif Blocage de maturation	80 % LAL phi +. 70 % LAL phi like 20 % LAL B enfant	Défavorable Rechute +++
Mutation JAK 2 (R683)	Rôle : Tyrosine kinase Résultats : Prolifération	10% LAL B haut risque (non BCR-ABL1). Réarrangement CRLF2 svt associé. Association IKZF1 : 70 % des cas	
CRLF2 -réarrangement -mutation	Rôle : Transduction signal JAK/STAT Résultats Prolifération	7% LALB. 55% sd de down	
BCR-ABL like	Rôle : Abl : tyrosine kinase Résultats Prolifération	30 % LAL B adulte 10 % LAL B enfants Altération impliquant les TK ou les récepteurs de cytokines. Mutations/altération associés : IKAZF1 , PAX5, E2A, VPRED, CRELF2 (50%) JAK 2 (50%) PDGRFB	Défavorable
MLL-AF4	Rôle MLL : Méthyltransférase : intervient dans le dvp CHP Résultats : perte de fonction absence de méthylation transformation leucémique	EGIL : B I (proB) 8 % LAL B enfant 10% LALB adulte 70 % LAL nourrisson SNC(+) fréquent Hyperleuco++ Marqueurs myéloïdes aberrants ++	Défavorable OS 5 ans < 30%
ETV-RUNX 1 = TEL-AML1	Rôle : -ETV et RUNX 1 : facteur de transcription (FDT) Résultats : Surexpression ETV et RUNX1	EGIL : B II (commune) 25% LAL enfant 5% LAL adulte	Favorable RC 90 % OS 5 ans 85%
TCF3-PBX1 =E2A-PBX1	Rôle : E2A et PBX1 : FDT Résultats : Surexpression	LAL B III (préB) 5%LAL B enfant 3% LAL B adulte Rechute SNC +++	Défavorable. Pc amélioré par ttt intensifié
TCF3-HLF = E2A-HLF	E2A-HLF Rôle : E2A : FDT Résultat : Surexpression	Hyperca au dg ++.	Très défavorable
iAMP 21 (RUNX 1)			

*IKZF1 : karos Zinc finger protein 1

* CRLF2 :Cytokine Receptor Like Factor 2

Tableau montrant les gènes les plus fréquemment altérés dans LAL T

Gène muté /altéré	Rôle du gène	Caractéristiques	Pronostic
NOTCH 1 <u>muté</u>	FDT Auto renouvellement CSH. Engagement dans la lignée lymphoïde.	50% LAL T	Favorable si NOTCH muté + PTEN sauvage + N/KRAS sauvage. (≠ NOTCH non muté de pronostic défavorable).
FBXW7 <u>muté</u>	Régulateur négatif de NOTCH1	10% LAL T	Favorable si FBXW7 muté+PTEN sauvage + N/KRAS sauvage (≠ FBXW7 non muté de pronostic défavorable).
NRAS muté KRAS muté	Transduction des signaux de prolifération	10% LAL T	Défavorable Qqs soit statut NOTCH1/FBXW7 Chimiorésistant +++
PTEN muté	Régulateur négatif des voies de signalisation Ras/MAPK et PI3K/Akt/mTOR (X° cellulaire	10%	Défavorable Qqs soit statut NOTCH1/FBXW7 Chimiorésistant +++
TP 53 muté	suppresseur de tm	Mutation congénitale dans 50 % (Rare dans le clone diagnostique)	Défavorable
HOX 11 : surexpression	FDT	30 % LAL T adulte 5 % LAL T enfant	Défavorable
HOX11L2 surexpression	FDT	20%LAL T enfant 10 %LAL T adulte	Défavorable
WT1 surexpression	-Code pour la protéine à doigt de zinc. -Oncogène ou suppresseur de tumeur selon le contexte cellulaire	10 % LAL T	

*NOTCH : la mutation est responsable de clivage de la partie intracellulaire du NOTCH → la partie intracellulaire libérée joue un rôle de FDT.

Reste du Bilan

Le bilan est très proche de celui des LAM. On recherchera systématiquement :

- Une coagulopathie de consommation
- Un syndrome de lyse tumorale et ses conséquences métaboliques.
- Un foyer infectieux en cas de fièvre.
- Ionogramme complet avec étude de fonction hépatique
- radiographie de thorax a la recherche d'un gros médiastin surtout présent dans les LAL T++).

- Un envahissement méningé : une ponction lombaire systématique (+++) réalisée après diminution de la blastose sanguine chez les patients hyperleucocytaire.

- Le même bilan préthérapeutique est effectué dans les LAL et dans les LAM.

- Le typage HLA

3-4 Classification OMS 2016 :

1. LAL/ lymphome lymphoblastique B sans autres spécification

2. LAL /lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes :

– 1.LAL B avec t(9,22) : BCR-ABL

- 2. LAL B avec t(v,11q23) : MLL réarrangé (KMT2A)
- 3. LAL B avec t(12,21) : TEL-AML 1
- 4. LAL B avec hyperploidie
- 5. LAL B avec hypoploidie
- 6. LAL B avec t(1,19) : TCF3-PBX1
- 7. LAL B avec t(5,14) : IL3-IgH
- 8. Entité provisoire : LAL B avec BCR-ABL like
- 9. Entité provisoire : LAL B avec iAMP21

3. LAL/lymphomes lymphoblastique T

- 1. Entité provisoire : LAL T ETP *
- 2. Entité provisoire : LAL à cellules NK *

4-Formes cliniques

- 1. LAL de l'adulte : de mauvais pronostic
- 2. LAL pauci ou asymptomatique : Découverte fortuite suite à la réalisation d'un hémogramme
- 3. LAL du nourrisson : mauvais pronostic
 - * Forme grave
 - * Sd tumoral
 - * Hyperleucocytose marquée
 - * Atteinte neuroméningée
 - * Fréquence du type proB+++ CD 10 -
 - * Chimiorésistance
- 4. LAL femme enceinte
- 5. Leucémie avec ambiguïté de lignée
- 6. LA biphénotypique
- 7. LA biclonales

5- Facteurs pronostiques :

a. Liés au patient :

Facteurs de mauvais pronostic :

- Age :
 - Adulte : > 40-55 ans
 - Enfant : < 1 an
 - NB. 1-10 ans : pronostic favorable
- PS (adulte)

- Comorbidité (adulte +++)
- Trisomie 21

b. Liés à la LAL :

Facteurs de mauvais pronostic :

- » Hyperleucoctose :
 - » LAL B > 30000
 - » LALT > 100000
 - Sd tumorale important au diagnostic
 - Sd de lyse au diagnostic
 - CIVD
- » Atteinte du SNC
- » IPT :
- » LAL B : ProB
- » LALT : ETP
- » CD 20 +
- » CD 10 -
- » Cytogénétique défavorable :

LAL B :

- » t(9,22)
- » t(v,11) : t(4,14)+++
- » t(1,19)
- » del IKZF1 (FISH)

LALT :

- » t(5,14)
- » t(10,11)
- » Moléculaires défavorables

LAL B :

- » Del IKZF1
- » BCR-ABL 1
- » BCR-ABL like
- » MLL réarrangement : MLL-AF4 +++
- » BXB-E2A

LALT :

- » NOTCH non muté
- » FBXW7 non muté

- » PTEN muté
- » N/K RAS mutés
- » HOX 11L2 surexprimé
- » Anomalies moléculaires évoquant ETP

c. Liés à la réponse thérapeutique

Facteurs de mauvais pronostic :

- Corticorésistance : blastose périphérique > 1 G/l à J 7 de préphase thérapeutique
- Chimiorésistance : blastose médullaire > 5 % (entre J 8 et J 15)
- RC retardée (après 1 cycle d'induction) : myélogramme de J21 > 5 % blastes
- MRD1 (post-induction) positive : > 3 log : représente actuellement le facteur pronostique le plus important

6-Prise en charge thérapeutique

Buts :

- » Traiter une urgence
- » Eviter les complications
- » Rémission complète (clinique, hématologique, cytologique, moléculaire)
- » Sécurité médicamenteuse
- » Prévenir la rechute , améliorer la survie

Moyens :

TRAITEMENT DE SUPPORT : dans tous les cas

- » Hydratation
- » Prise en charge des ES immédiats de CHT (vomissements, douleurs...)
- » Gestion d'aplasie fébrile (BGN +++ , strépto +++):
- ATB (BGN, strépto +++): céfipime /pipéracilline-tazo puis selon ATBgramme +/-amikacine selon HD
- Agmie spergillaire 2 x / semaine
- antifongique large spectre (caspofungine ou ambisome) si NPF prolongée (> 7jrs) sans point d'appel ou doc fongique (aspergillose: voriconazol ; candidémie, candidose hépatosplénique, mucormycose pulmonaire ++)

» Support transfusionnels

CGR : hb < 8g/l selon comorbidité (cardiaque ++) et tolérance)

CPA : pas de seuil si sd hémorragique

Classiquement : 10000-20000

Si antiaogulant : obj 50000

» G-CSF : lors de période d'aplasie. Pas de risque de stimulation du clone leucémique

chimiothérapie (poychimio +++):

Comporte des molécules traversant la BHM (prophylaxie neurologique +++)

corticothérapie :

- dexamethasone
- prédnisone

Immunothérapie / thérapie ciblée / thérapie cellulaire

• Ac monoclonaux :

- *Rituximab : anti CD 20 1ère génération
- *ofatumomab : anti CD 20 2ème génération
- * inotuzumab ozogamicine : anti CD 22
- * blinatumomab : anti CD 19 , anti CD 3

• ITK (LAL ph+): imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib

• Thérapie ciblée LAL B phi like

• INH JAK2 Roxulotinib : LAL phi like

• CARTcell (cible : CD 33)

Allogreffe CSH :

– Sujets jeunes éligibles à l'allogreffe groupe haut risque ou réfractaires/rechute

– Enfant : FRALLE

» type : uniquement géno-identique

» après la première partie d'intensification N ° 1 (B et T)

» Indications

* LAL B : groupe B 2

- t(9,22) / BCR-ABL

- t(4, MLL) / MLL-AF 4

- corticorésistance J 8
- chimiorésistance J 21 (moelle type M 3 : > 25 % blastes médullaires)
- MRD + (> 10⁻²) à J35-J42 confirmée sur un 2ème prélèvement fait 3 à 4 semaines après.
 - * LAL T : groupe T 2
 - corticorésistance J 8
 - chimiorésistance J 21
 - MR élevée (>10⁻²) J 35-J42

– Adulte :

- » Tous les types d'allo sont possibles (≠ FRALLE)
- » GRAALL 2003/2005

Radiothérapie :

- FRALLE :
- Patient âgé de > 4 ans
- A la fin d'interphase (entre J40 et J 55)
- Curative LAL B et LAL T :
 - 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C 2
 - LAL B et T avec SNC +
- Prophylactique :
 - LAL B : groupe B 2 uniquement
 - LAL T :
 - * LAL T 1 : hyperleucocytose au diagnostic > 100 G/l
 - * LAL T 2 : pas d'irradiation en prophylactique

7-Evolution

Le pronostic des enfants diffère de celui des adultes.

- Chez les enfants :
 - Le taux de rémission est supérieur à 95 %.
 - La survie à 5 ans est environ de 80 %.
 - Les principaux objectifs actuels sont d'identifier plus précisément :
 - * Les patients à risque de rechute pour leur proposer des traitements plus intensifs.

* Les patients de " risque favorable " pour diminuer les doses de chimiothérapies et donc les toxicités secondaires (notamment toxicité cardiaque des anthracyclines).

► Chez l'adulte :

- Le taux de rémission n'est que de 80-85 %.
- La survie à 5 ans est de 30 à 40 %.
- Les principaux objectifs actuels sont d'évaluer :
 - * Des protocoles thérapeutiques inspirés de ceux réalisés en pédiatrie (plus intensifs, parfois plus toxiques).
 - * Les nouvelles ITK dans le groupe de très mauvais pronostic des LAL avec t (9;22) ont amélioré le pronostic de cette entité

Références

- 1- Moatti H, Bommier C. Leucémies aiguës myéloïdes. Hématologie 2017 ; 23 : 255-261
- 2- Vignon M, Rabian F. Biologie des leucémies aiguës myéloblastiques. Hématologie 2013 ; 19 : 151-160.
- 3- Avraham Frisch, Jacob M. Rowe ; Yishai Ofran .How we treat older patients with acute myeloid leukaemia . 2020 British Society for Hematology and John Wiley & Sons Ltd
- 4- Damodaran Narayanan ; Olga K. Weinberg .How I investigate acute myeloid leukemia Int J Lab Hematol. 2019;00:1–13.
- 5- Florent Malard, Mohamad Mohty . Acute lymphoblastic leukaemia . Seminar Vol 395 April 4, 2020
- 6- Pasquer H, Jestin M. Actualités dans la leucémie aiguë lymphoblastique. Hématologie 2019 ; 25(6) : 316-327.
- 7- Guillaume Richard-Carpentier ; Hagop Kantarjian ; Elias Jabbour. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia . Current Hematologic Malignancy Reports
- 8- Ibrahim Aldoss & Anthony S. Stein (2017): Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. Leukemia & Lymphoma

Myélomes multiples

F. Lahlimi¹, I. Bakiri¹, I. Tazi¹, L. Mahmalz

1- Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

2- Clinique spécialisée Menara, Marrakech,
Université privée de Marrakech

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes responsables d'un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans la majorité des cas. Il représente 1 à 2 % des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans. Les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) dominant fréquemment le tableau clinique.

Les complications majeures sont l'infection, l'insuffisance rénale et les complications osseuses et ostéo-neurologiques.

Les patients les plus jeunes (< 65 ans) font habituellement l'objet d'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches du sang périphérique, alors que pour les patients plus âgés, la chimiothérapie reste la référence. Le traitement du myélome a connu un développement soutenu en élargissant le choix thérapeutique avec comme principale conséquence une amélioration continue de la survie des patients.

Le myélome est toujours considéré comme une maladie incurable.

A- Épidémiologie

1. Descriptive :

Le myélome multiple représente 10% des hémopathies malignes, 2ème hémopathie maligne après LNH, avec une Incidence d'environ 6 nouveaux cas / 100 000 habitants et par an en France.

L'âge médian du diagnostic est de 70 ans, la moyenne d'âge se situe entre 60ans-65ans et seulement moins de 10% de patients ont un âge < 40 ans au diagnostic.

Une prédominance masculine a été rapportée, avec un sex-ratio de 1,5.

2. Analytique :

Certains facteurs de risques ont été identifiés, tels que l'exposition aux radiations ionisantes et aux pesticides. Le myélome multiple peut être précédé d'un état potentiellement pré myélomateux nommé dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS.

B- Physiopathologie

L'oncogenèse, le microenvironnement médullaire et le tropisme osseux du plasmocyte tumoral constituent les 3 volets de base de la physiopathologie du myélome multiple.

- L'apparition du myélome est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires supplémentaires comme la translocation t (4 ;14), mutation N-RAS, surexpression c-myc.... L'IL6 joue un rôle primordial dans la prolifération tumorale. Elle induit la différenciation des cellules B en plasmocytes et inhibe leur mort par apoptose. C'est le facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses.
- Les plasmocytes secrètent des lymphokines qui ont un effet découplant, stimulant la résorption ostéoclastique et inhibant la formation osseuse par les ostéoblastes responsables de lésions lytiques et de l'hypercalcémie.
- Les plasmocytes secrètent une immunoglobuline (Ig) monoclonale responsable de l'hyperprotidémie (110 à 115 g/l), de l'augmentation de la VS > 100 mm la 1ère heure et de l'hyperviscosité sanguine :
- Phénomène des rouleaux érythrocytaires

- Pic monoclonal d'Ig avec la diminution des autres Ig, responsables des infections
- dépôt de Ig monoclonale entière ou d'un fragment de celle-ci, (le plus souvent une chaîne légère [CL] monoclonale conduisant à une tubulopathie myélomateuse conduisant à une insuffisance rénale.

C- Diagnostic positif

1. Circonstances de découverte :

- Découverte fortuite (la découverte d'un pic d'Ig monoclonale lors d'un bilan de contrôle de santé ou de l'exploration pour une autre affection)
- Douleurs osseuses et AEG, Fractures pathologiques, Tumeur osseuse : la situation la plus fréquente
- Complications : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, complications osseuses et infectieuses

2. Différents types de manifestations :

Le myélome multiple est asymptomatique dans > 20%, les principales manifestations :

a. Manifestations osseuses : 70%

- Douleurs osseuses
 - * Intenses, permanentes avec paroxysmes
 - * Résistantes aux antalgiques mineurs
 - * Fixes dans leur siège sans irradiation
 - * Siège: squelette axial : côtes, bassin, rachis surtout lombaire ou les os longs
- Fractures osseuses
 - * Spontanées ou provoquées /traumatisme minime
 - * Souvent latentes ++
 - * Consolident normalement
- Tumeurs osseuses
 - * Retrouvées dans 10 % des cas.
 - * Rarement révélatrices: crâne, côte, sternum.

b. Manifestations neurologiques :

1. Douleurs radiculaires (1/4 cas)

- * Région cervicale ou dorsale ! Caractère mécanique ou inflammatoire
- * Région lombaire: sciatalgies ou cruralgies doivent faire rechercher une compression médullaire secondaire

2. Compression: Paraplégie, syndrome de la queue de cheval et paralysies oculomotrices

c. Manifestations rénales :

- Insuffisance rénale : associée à une protéinurie à chaîne légère mais sans HTA, sans œdème et sans hématurie. Elle peut être aiguë secondaire à hypercalcémie, la déshydratation...
- protéinurie : devant faire rechercher une amylose

d. Manifestations hématologiques :

- Anémie +++++
- Syndrome hémorragique en rapport avec un trouble de l'hémostase primaire (thrombopathie) ou une thrombopénie.

3. Signes biologiques :

A. Hémogramme

Anémie variable 7-9 g/100 ml, normochrome normocytaire arégénérative.

Les leucocytes et les plaquettes sont souvent normaux ou peu diminués.

Frottis sanguin montre souvent des Hématies en rouleaux.

B. VS > 100 mm la 1 ère heure

NB : Le diagnostic de myélome sera évoqué chez un sujet de plus de 50 ans ayant des douleurs osseuses, une altération de l'état général, une anémie isolée et/ou VS accélérée.

C. Myélogramme :

Richesse normale ou un peu diminuée (parfois augmentée si envahissement plasmocytaire massif). Plasmocytose > 10%, dystrophique dans la majorité des cas.

D. Bilan protidique

- Hyperprotidémie 80 à 100 g/l.
- Électrophorèse protéines plasmatiques (EPP) montre un pic monoclonal à base étroite situé au niveau des gammaglobulines sauf pour Ig A il est situé en beta avec diminution des autres Ig, le pic monoclonal est défini par IgG > 15g/l ou Ig M ou IgA > 10g/l.

Sur ce tracé on détermine :

- l'importance quantitative du pic
- l'éventuelle hypoalbuminémie (facteur pronostique)
- La présence d'une hypo gamma globulinémie résiduelle
- Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques (IEP) : Précise la variété de l'Ig en cause: Ig G (50%), Ig A (25%), Ig D, Ig E (1%), pas d'Ig M ; myélomes à chaînes légères (24%) et précise également le type de chaîne légère kappa 2/3 > lambda 1/3.

Dosages des chaînes légères sériques : réservés aux MM non ou pauci-sécrétant et aux MM à chaînes légères.

E. Bilan urinaire :

- EPP urinaires et IEP des urines de 24h: protéinurie faites de chaînes légères = Bence Jones il est pathologique si > 150mg/l.

F. Cytogénétique :

Une analyse cytogénétique par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) des plasmocytes tumoraux triés pour rechercher une translocation (4; 14), une délétion (17p), ou une translocation (14;16), des anomalies à valeur pronostique

G. Autres

- » Bilan phosphocalcique: hypercalcémie 150 à 180 mg/l

Si dans les cas où il y a une insuffisance rénale importante on peut trouver une hypocalcémie et une hypophosphorémie.

- » Bilan rénal : urée, créat

- » protidémie
- » Anomalies de l'hémostase: thrombopathie
- » Dosage β_2 microglobuline > 4 mg/l = marqueur tumoral (facteur pronostic)
- » CRP ; albumine ; LDH : éléments pronostiques
- » Bilan d'hémostase

4. Signes radiologiques

- Le bilan radiologique classique, comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux et zones douloureuses, humérus et fémurs, il montre typiquement des lacunes arrondies à contours nets, à l'emporte-pièce sans condensation périphérique ni périostée, de taille variable (4-5 mm)
- Les traditionnelles radiographies sont maintenant remplacées, soit par un scanner corps entier à faible dose d'irradiation soit un TEP-Scanner. Ce dernier permet en outre de rechercher la présence de localisations extramédullaires et pourra chez certains patients, être contrôlé à distance pour une appréciation optimisée de la réponse thérapeutique. L'IRM du rachis et du bassin est utile. Elle est d'une part un critère de mise en route du traitement pour certains patients et permet une bonne appréciation de l'état vertébral et le dépistage d'une épидурite ou d'une extension d'une atteinte osseuse aux tissus mous.

5. Diagnostic positif :

Selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition du MM, ce terme renvoyant à des patients éligibles au traitement, repose sur la présence :

- d'une plasmocytose médullaire clonale >10 % (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants :
- atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal-Anemia-Bone) :
- hypercalcémie : calcium sérique > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) au dessus de la limite supérieure de

la normale ou $> 2,75 \text{ mmol/L}$ ($> 11 \text{ mg/dL}$).

- insuffisance rénale : clairance de la créatinine $< 40 \text{ mL/min}$ ou créatinine sérique $> 177 \text{ mmol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$).
- Anémie : hémoglobine $< 10 \text{ g/dL}$ ou $> 2 \text{ g/dL}$ sous la limite inférieure de la normale
- Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP Scanner auxquels ont été ajoutés depuis 2014 trois nouveaux critères :
- Pourcentage de plasmocytes médullaires $> 60 \%$
- Ratio de chaînes légères libres du sérum > 100 (défini par le test Binding Site, la chaîne légère libre affectée devant être $> 100 \text{ mg/L}$).
- 1 lésion focale à l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (d'une taille d'au moins 5 mm).

6- formes cliniques

Myélome asymptomatique ou myélome indolent

De découverte fortuite souvent, deux critères doivent être réunis :

- Gammapathie monoclonale : sérique IgG ou IgA $> 30 \text{ g/L}$, urinaire $> 500 \text{ mg/24h}$ et/ou $10 \text{ à } 60\%$ de plasmocytes médullaires clonaux
- ET absence d'événement définissant le myélome multiple.

Plasmocytome solitaire : osseux ou extra- osseux: absence d'envahissement médullaire ; évolution possible vers MM.

Leucémies à plasmocytes : plasmocytes circulants > 2000 ou $> 20\%$ des leucocytes, d'emblée ou dans l'évolution d'MM, de mauvais pronostic.

MM à chaînes légères : pas gammapathie monoclonale sur l'EPP sérique, VS normale, atteinte rénale fréquente, pronostic péjoratif.

Myélomes ostéocondensants: syndrome de POEMS

MM sans Ig ou chaîne légère :

- Non excréteur : Ig ou chaîne légère intra

cytoplasmique

- Non sécrétant : pas Ig ni de chaîne légère intra cytoplasmique

7- diagnostic différentiel

A. Formes ostéolytiques et condensantes

Éliminer les métastases osseuses et autres hémopathies

B. Ostéoporose

A différencier des formes ostéolytiques diffuses. Faire BOM.

C. Plasmocytome solitaire

Tumeur plasmocytaire unique sans dysprotéinémie (bilan protéidique normal, myélogramme normal) :

Le siège habituel est le crâne et le rachis.

Réalise souvent une forme de début 20% des plasmocytomes solitaires vont évoluer vers un MM

D- Gammapathie monoclonale bénigne :

Trois critères doivent être réunis :

- plasmocytose médullaire $< 10\%$
- Et composant monoclonal sérique $< 30 \text{ g/L}$
- Et absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères CRAB)

E. Maladie de Waldenström

Prolifération médullaire lymphoplasmocytaire associée à un pic monoclonal de type Ig M.

Clinique :

*Syndrome hémorragique

*Syndrome tumoral : splénomégalie, adénopathie...

*Atteinte osseuses : rare

Pronostic :

- La classification de Salmon-Durie :
- La classification internationale (ISS) :

Stades :	Critères :
Stade I : Masse tumorale faible < 0,6 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle.	<u>Tous les critères suivants :</u> · Hb > 10g/dl. · Calcium sérique < 12mg/dl. · Structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques. · Taux faibles des Ig monoclonales : - IgG < 5g/dl. - Ou IgA < 3g/dl. · Chaînes légères de l'Ig monoclonales détectées en électrophorèse < 4g/24h.
Stade II : Masse tumorale faible > 0,6 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle.	<u>Ne comprend ni les éléments du stade I ni du stade III.</u>
Stade III : Masse tumorale faible > 1,2 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle.	<u>Au moins un des critères suivants :</u> · Hb < 8,5 g/dl. · Calcium sérique > 12mg/dl. · Lésions lytiques osseuses multiples (Grade 3). · Taux élevé de l'Ig monoclonale : - IgG > 7g/dl. - Ou IgG > 5g/dl. · Chaînes légères de l'ig monoclonale détectées en électrophorèse > 12 g/24h.
A : Créatinine < 20mg/L. B = Créatinine > 20 mg/L.	

- Revised ISS :

Stades :	Critères :	Survie médiane :
Stade I :	Bêta-2-microglobuline < 3,5mg/L et Albumine > 3,5g/Dl et LDH normal et Pas d'anomalies cytogénétiques haut risque	62 mois.
Stade II :	Pas d'éléments du stade I ni du stade III.	45 mois.
Stade III :	Bêta-2-microglobuline > 5,5 mg/L et LDH élevé ou anomalies cytogénétiques haut risque	29 mois.
anomalies cytogénétiques haut risque : t(4 ;14), t(14 ;16) et délétion 17p		



F. Prise en charge thérapeutique :

1- Buts :

Améliorer la survie globale (Augmentation du taux de rémissions complètes et partielles).

Améliorer le confort de vie.

Eviter les complications infectieuses.

Limitier la toxicité du traitement (sujets > 65 ans ++).

2- Moyens :

- Traitement symptomatique :

A- Traitement de l'insuffisance médullaire :

L'anémie a une composante multifactorielle (Insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hémodilution). Son traitement se base sur le support transfusionnel

B- Traitements des lésions osseuses :

- Le traitement favorisant la reconstruction osseuse se base sur les bisphosphonates : ils préviennent les événements osseux au long cours.
- Les douleurs osseuses nécessitent antalgiques et traitements spécifiques (Immobilisation des fractures périphériques ou rachidiennes, corset, fixation chirurgicale ou réparatrice d'une fracture pathologique ou lésion ostéolytique menaçante).
- Les compressions neurologiques inaugurales nécessitent un geste chirurgical en urgence associé ou non à une radiothérapie de consolidation.

C- Traitements des complications :

- L'insuffisance rénale : Son origine est plurifactorielle en plus de la tubulopathie myélomateuse : injections iodées, la déshydratation, les traitements... Il faut dans tous les cas assurer une hydratation. Une hémodialyse est mise en place si nécessaire.
- Hypercalcémie : son traitement se base sur la réhydratation, les bisphosphonates, et traitement spécifique.
- Infections : Elles sont fréquentes en phase inaugurale, elle nécessitent une mise en route rapide du traitement antibiotique

Traitement spécifique :

Quels patients traiter :

Actuellement, seul le MM symptomatique justifie la mise en route rapide, parfois urgente, d'un traitement

- D'une plasmocytose médullaire clonale >10 % (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants :
- atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal-Anemia-Bone) :
- hypercalcémie : calcium sérique > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) au dessus de la limite supérieure de la normale ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL)
- insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dL)
- anémie : hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale
- lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP Scanner auxquels ont été ajoutés depuis 2014 trois nouveaux critères :
- pourcentage de plasmocytes médullaires >60 %
- ratio de chaînes légères libres du sérum >100 (défini par le test Binding Site, la chaîne légère libre affectée devant être >100 mg/L).
- >1 lésion focale à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (d'une taille d'au moins 5 mm).
- pas d'indication de traitement pour les myélomes indolents ou les MGUS

Moyens :

1. Chimiothérapie

* Monochimiothérapie

Melphalan (ALKERAN*) + Prédnisone

* Polychimiothérapie

Cyclophosphamide, Vincristine, Melphalan,

BCNU, Prédnisone, Anthracyclines

2. Les inhibiteurs de protéasome Thalidomide +++ (anti-angiogénèse)

3. Interferon : pour l'entretien

4. Radiothérapie : palliative : décompressive ou antalgique

5. Greffe de moelle autologue des cellules souches périphériques

Indications :

- Traitement de fond :

Les imides:

- 1^{ère} génération : thalidomide ; 2^{ème} : lénalidomide ; 3^{ème} : pomalidomide

Les Inhibiteurs du proteasome

- Bortézomib, Carfilzomib
- Ixazomib, Marizomib, Oprozomib

Dexaméthasone

Les anticorps monoclonaux :

- Daratumumab ; elotuzumab ; isatuximab

Les alkylants : bendamustine : bendamustine

L'immunothérapie :

- les anticorps bispécifiques, Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T), les anticorps monoclonaux conjugués (ADC).

Traitement d'induction :

3 à 4 cycles d'induction :

- Patients non éligibles à une autogreffe

Un patient de plus de 65 ans est à priori non éligible à une autogreffe et relève en première ligne d'un des 3 protocoles ayant démontré leur supériorité par rapport au protocole melphalan-prednisone (MP) classique. Il s'agit des schémas melphalan-prednisone-thalidomide (MPT), melphalan-prednisone-bortézomib (VMP) et lénalidomide-dexaméthasone (RD).

- Patients éligibles à une autogreffe

Les schémas thérapeutiques

Actuellement, l'association lénalidomide-bortézomib-dexaméthasone est largement utilisée

auquel s'est adjoint récemment, avec un bénéfice majeur, le daratumumab

La consolidation par autogreffe, améliore la qualité de réponse, suivie d'un entretien.

Le traitement d'entretien actuel est le lénalidomide.

Le traitement de 1^{ère} ligne pour patients éligibles à la greffe :

- Induction : VRD ou dara-VRD ou dara-VDT

- Intensification : Autogreffe avec conditionnement par melphalan.

Double autogreffe pour les MM haut risque cytogénétique.

Consolidation par le même protocole initial

Maintenance par lénalidomide

Le traitement de 1^{ère} ligne pour patients non éligibles à la greffe :

1^{ère} intention : dara-Rd ; dara-VPM ou VRd sinon VMP ou Rd

Autogreffe :

À ce jour, on peut considérer le traitement de référence du MM du sujet jeune comme représenté par une ou deux autogreffe(s) de CSP avec un conditionnement par le melphalan à forte posologie, avec des taux de rémission complète de l'ordre de 30 % après une autogreffe, 50 % après deux autogreffes, et une survie médiane supérieure à 5 ans,

Traitement d'entretien :

Chez le patient jeune, il a été démontré que le lénalidomide et la thalidomide en traitement d'entretien après autogreffe ou traitement d'induction seul apportent un bénéfice clair en terme de survie sans progression

Myélome réfractaire ou en rechute

Les recommandations ont démontré un bénéfice en utilisant, si elle est tolérable, d'une triplette à base de Rd (VD si patients déjà exposé au revlemide), avec soit du daratumumab, du carfilzomib, de l'elotuzumab ou de l'ixazomib



Surveillance

Clinique

- Examen clinique, en insistant sur la recherche de :
 - Douleurs osseuses
 - Signes évocateurs de complication

Paraclinique

- Le meilleur critère de réponse thérapeutique est la diminution du taux du composant monoclonal sur l'électrophorèse des protéines sériques :
- Réponse partielle:
 - Diminution de 50% du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques
 - Diminution du taux d'excrétion des chaînes légères dans les urines de 75%
- Réponse complète : disparition de l'Ig monoclonale et normalisation du myélogramme
- Lorsqu'un patient est stable (en abstention thérapeutique ou sous traitement), 4 examens simples permettent une surveillance efficace :
- NFS
- Electrophorèse des protéines sériques
- Créatininémie
- Calcémie

Fréquence

- Dépend du stade évolutif de la maladie : plus espacée en rémission, plus rapprochée en maladie évolutive ou en présence de complications

CONCLUSION

Le MM est une hémopathie hétérogène à plus d'un titre. Il peut faire suite à un état de MGUS et a des présentations cliniques variables, d'une maladie asymptomatique à des formes graves d'emblée. Récemment, l'accent a été mis sur la distinction entre MM à « risque standard » et à « haut risque », en particulier sur des critères génétiques, avec

le projet de développer des traitements différents dans ces deux populations, au sein d'une stratégie thérapeutique guidée par la MRD

Références

- [1] Mohty M. Immunothérapie du myélome : pr[^]ets pour le prime-time. *Hématologie* 2021 ; 27(supplément 3) : 3-4.
- [2] Suen H, Brown R, Yang S, et al. Multiple myeloma causes clonal T-cell immunosenescence: identification of potential novel targets for promoting tumour immunity and implications for checkpoint blockade. *Leukemia* 2016 ; 30 (8): 1716-24.
- [3] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Sciences* 2011; 331 (6024) : 1565-70.
- [4] Le Grand S, Perrot A. Les anticorps bispécifiques. *Hématologie* 2021 ; 27(supplément 3) : 19-25.
- [5] Cho S-F, Lin L, Xing L, et al. AMG 701 potently induces anti-multiple myeloma (MM) functions of T-cells and IMiDs further enhance its efficacy to prevent MM relapse in vivo. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 135.
- [6] Malard F. Cellules T à récepteur antigénique chimérique allogéniques et myélome multiple. *Hématologie* 2021 ; 27(supplément 3) : 13-18
- [7] Guillaume E, Manier S. Les anticorps monoclonaux conjugués dans le myélome multiple. *Hématologie* 2021 ; 27(supplément 3) : 26-34.
- [8] Le Calvez, B. "Myélome multiple : recommandations 2021 pour le traitement de première et deuxième ligne", *Horizons Hémato*, 11, 2, Avril – Juin 2021, 61-36.

Cancers pédiatriques

M. Harif*, J. Toughza**

*CHU Tanger Tétouan AlHoceima, Tanger

**Hôpital Cheikh Khalifa

Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca

Les cancers de l'enfant sont des pathologies rares, représentant moins de 3 % de l'ensemble des cancers. Il est cependant la première cause de mortalité par maladie dans la population occidentale. Il fait l'objet par ailleurs, l'objet d'études intensives ayant permis de jeter un éclairage important dans les mécanismes de cancérogénèse et dans la modélisation des approches diagnostiques et thérapeutiques. Le cancer chez l'enfant, se distingue de celui de l'adulte par son caractère souvent embryonnaire, presque toujours de haut degré de malignité et par la bonne réponse au traitement, en particulier la chimiothérapie. Cette bonne réponse est liée à la nature géno-pathologique de ces cancers mais aussi à la particulière tolérance de la chimiothérapie à cet âge. Les progrès réalisés par les groupes coopératifs nationaux et internationaux permettent aujourd'hui de guérir 75 % d'entre eux. Ces taux élevés de succès thérapeutiques ont conduit à des approches cherchant à réduire au minimum le coût de la guérison représenté par les séquelles à moyen et à long terme et l'impact sur la qualité de vie, la scolarité et l'intégration socioprofessionnelle.

Dans ce chapitre nous aborderons les principaux cancers de l'enfant dits solides. Les lymphomes et les leucémies, pathologies fréquentes chez l'enfant ne seront pas traités ici étant abordés de manière extensive ailleurs dans cet ouvrage.

I- Données épidémiologiques

Les cancers chez l'enfant sont codés selon la classification ICC (International Classification of Childhood Cancer), qui regroupe les catégories de l'ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology), classification internationale utilisée par les registres de cancer pour coder les tumeurs de l'adulte selon leur morphologie et leur topographie. L'ICC

comporte 12 groupes de localisation eux-mêmes découpés en 47 sous-groupes morphologiques, et rend bien compte du spectre particulier des cancers rencontrés avant 15 ans (Tableau I)

Au Maroc, d'après le registre du cancer du grand Casablanca, on estime que 1000 enfants de moins de 15 ans et 1200 enfants de moins de 18 ans sont atteints de cancer chaque année.

Les leucémies et les lymphomes représentent environ 40% de l'ensemble des cancers de l'enfant, les tumeurs du système nerveux central environ 20%. Les autres types de tumeurs sont plus rares, représentant chacun d'entre eux moins de 10% de l'ensemble des cancers de l'enfant. L'incidence des cancers varie également de façon importante avec l'âge. Près de 50% des cancers de l'enfant surviennent avant 5 ans. C'est au cours des premières années de vie que le taux d'incidence annuel est le plus élevé, essentiellement à cause des tumeurs embryonnaires. La tranche d'âge 1 à 4 ans est celle du pic d'incidence des leucémies aiguës lymphoblastiques. Les tumeurs les plus fréquentes chez l'adolescent sont les leucémies, les lymphomes, les tumeurs cérébrales, les sarcomes et les tumeurs osseuses, qui prédominent aussi entre 5 et 14 ans. Les carcinomes et les tumeurs gonadiques, très rares chez l'enfant, deviennent plus fréquents à l'adolescence. En ce qui concerne le sexe, l'incidence est légèrement plus élevée chez le garçon que chez la fille (SR 1.2), essentiellement pour le lymphome de Hodgkin, le lymphome de Burkitt (SR respectivement de 2.1 et 3.3) et les tumeurs cérébrales embryonnaires (PNET).

L'incidence des cancers de l'enfant connaît également des variations géographiques et temporelles, reflétant l'impact des facteurs environnementaux ou génétiques. Les disparités de l'incidence entre différentes régions du monde

peuvent refléter des variations de la qualité des systèmes de soin et de leur accessibilité, de la qualité des systèmes d'enregistrement et des pratiques de classification des cancers. En effet, les données épidémiologiques des pays en voie de développement sont souvent peu fiables, car essentiellement hospitalières et dans un contexte où l'accès aux soins est réduit.

Selon les données des registres de populations l'incidence des cancers chez l'enfant est en augmentation et en particulier celle des leucémies aigues lymphoblastiques. Il est à relever la fréquence élevée des lymphomes au Maroc et dans les pays en voie de développement. En Afrique du nord son incidence est intermédiaire. Son génome est par ailleurs souvent retrouvé dans le tissu tumoral. L'incrimination de l'EBV se voit également dans la genèse des carcinomes indifférenciés du nasopharynx, notamment plus fréquents en Afrique du Nord et en Asie. Ces tumeurs sont très rares chez l'enfant, mais prédominants chez l'adolescent. Les carcinomes sont également très rares chez l'enfant.

Contrairement au cancer de l'adulte, les facteurs pouvant induire la cancérogénèse sont rarement retrouvés chez l'enfant, même si nous connaissons un peu mieux certains mécanismes moléculaires de la cancérogénèse et le rôle de certains facteurs environnementaux et génétiques.

Le risque de cancer secondaire est plus élevé chez les enfants ayant reçu un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie en particulier par les alkylants, les épipodophylotoxines, les nitrosouées et les anthracyclines. Les localisations les plus fréquemment retrouvées au cours des trente années qui suivent l'irradiation sont les leucémies,

les cancers de la thyroïde, les sarcomes, les tumeurs cérébrales et les cancers du sein.

L'incidence du carcinome de la thyroïde a cependant été multipliée par 80 en Biélorussie après l'accident nucléaire de Tchernobyl.

Pour les patients atteints de SIDA, il est retrouvé une incidence plus importante de cancers d'origine virale, en particulier les lymphomes, et plus rarement les léiomyosarcomes, liées à l'EBV, les sarcomes de Kaposi liés au virus herpès HHV-8. L'EBV est également impliqué dans la survenue de lymphomes, en dehors des déficits immunitaires avérés congénitaux ou acquis. Le rôle du virus de l'hépatite B dans l'hépatocarcinome a été démontré.

La mise en évidence de facteurs de risques génétiques est exceptionnelle. Dans 5 à 15% des cas, l'existence d'une histoire familiale de cancer ou l'association de la tumeur de l'enfant à une malformation congénitale ou à une maladie héréditaire fait évoquer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer. Cette relation causale doit être suspectée lorsqu'on retrouve une notion de cancers dans la famille, dans les formes bilatérales ou multifocales, en cas de localisation ou de survenue à un âge inhabituel pour le type de tumeur diagnostiqué. Malgré leurs raretés ces situations contribuent significativement à la compréhension des mécanismes physiopathologiques du cancer et conduisent dans beaucoup de cas à des mesures préventives ou un programme de surveillance permettant un diagnostic précoce. Les lésions génétiques sont variables et sont bien identifiées (Tableau II) mais le mécanisme de carcinogénèse n'est pas toujours élucidé dans ces différents syndromes.

Tableau I Classification ICCC, International Classification of Childhood Cancer version

Diagnostic group	ICD-O-3 code(s) ¹⁰	
	Morphology	Topography
I. Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases		
a. Lymphoid leukemias	9820, 9823, 9826, 9827, 9831-9837, 9840, 9848	
b. Acute myeloid leukemias	9840, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9931	
c. Chronic myeloproliferative diseases	9883, 9875, 9876, 9950, 9960-9964	
d. Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases	9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989	
e. Unspecified and other specified leukemias	9900, 9901, 9905, 9960, 9930	
II. Lymphomas and reticulendothelial neoplasms		
a. Hodgkin lymphomas	9650-9655, 9659, 9661-9665, 9667	
b. Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)	9591, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9689-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716-9719, 9727-9729, 9731-9734, 9760-9762, 9764-9769, 9770	
c. Burkitt lymphoma	9687	
d. Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	9740-9742, 9750, 9754-9758	
e. Unspecified lymphomas	9590, 9596	
III. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms		
a. Ependymomas and choroid plexus tumor	9383, 9390-9394*	C72.3
b. Astrocytomas	9380*	
c. Intracranial and intraspinal embryonal tumors	9384, 9400-9411, 9420, 9421-9424, 9440-9442*	C70.0-C72.9
d. Other gliomas	9470-9474, 9480, 9506*	C70.0-C72.9, C72.4-C72.9, C75.1, C75.3
e. Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	9501-9504*	
f. Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	9380*	
IV. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors		
a. Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	9391, 9392, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460*	C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
b. Other peripheral nervous cell tumors	8270-8281, 8300, 9350-9352, 9360-9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505-9507, 9530-9539, 9582*	
V. Retinoblastoma	8000-8005*	
VI. Renal tumors		
a. Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors	8959, 8960, 8964-8967	C60.0-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9
b. Renal carcinomas	8963, 9364	
c. Unspecified malignant renal tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C64.9
VII. Hepatic tumors		
a. Hepatoblastoma	8311, 8312, 8316-8319, 8361	C64.9
b. Hepatic carcinomas	8000-8005	
c. Unspecified malignant hepatic tumors	8970	
VIII. Malignant bone tumors		
a. Osteosarcomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C22.0, C22.1
b. Chondrosarcomas	8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
c. Ewing tumor and related sarcomas of bone	8311, 8312, 8316-8319, 8361	C22.0, C22.1
d. Other specified malignant bone tumors	8000-8005	
e. Unspecified malignant bone tumors	8970	
IX. Soft tissue and other extrasosseous sarcomas		
a. Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasms	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C22.0, C22.1
b. Liposarcomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
c. Kaposi sarcoma	8311, 8312, 8316-8319, 8361	
d. Other specified soft tissue sarcomas	8000-8005	
e. Unspecified soft tissue sarcomas	8970	
X. Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads		
a. Intracranial and intraspinal germ cell tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C22.0, C22.1
b. Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
c. Malignant gonadal germ cell tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
d. Gonadal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
e. Other and unspecified malignant gonadal tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
XI. Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas		
a. Adrenocortical carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
b. Thyroid carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
c. Malignant melanomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
d. Other and unspecified malignant melanomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
XII. Other and unspecified malignant neoplasms		
a. Other specified malignant tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	
b. Other unspecified malignant tumors	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	

ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, third edition; CNS: central nervous system.
* Tumors with nonmalignant behavior are included for all morphology codes on the line.

Tableau II : Principaux syndromes génétiques prédisposant au cancer chez l'enfant

Syndrome génétique	Type de tumeur
Ataxie-Télangiectasie	Leucémie, lymphome
Anémie de Fanconi	Leucémie
Beckwith-Wiedemann	Tumeur de Wilms, neuroblastome, hépatoblastome, carcinome cortico-surrénalien, rhabdomyosarcome
Bloom	Leucémie, lymphome, carcinomes
Costello	Neuroblastome, rhabdomyosarcome, carcinome de la vessie
Denys-Drash	Tumeur de Wilms
Exostose multiple	Ostéosarcome
Gardner	Polypose colorectale et adénocarcinomes, tumeur des parties molles
Klinefelter	Tumeur germinale médiastinale, cancer du sein
Li Fraumeni	Sarcome des parties molles, ostéosarcome, tumeurs du sein, carcinome cortico-surrénalien, leucémies, tumeurs cérébrales.
Neurofibromatose type 1	Neurofibrome, gliome des voies optiques, tumeurs nerveuses périphériques, leucémies myéloïdes, rhabdomyosarcome
Neurofibromatose type 2	Schwannome du vestibule, méningiome, épendymome, astrocytome, gliomes, sarcomes
Polypose familiale adenomateuse	Polypose colorectale et adénocarcinomes, tumeur des parties molles, tumeurs desmoïdes.
Rétinoblastome familial	Rétinoblastome, sarcome (ostéosarcome au niveau des champs d'irradiation en particulier), mélanome malin
Rothmund-Thomson	Tumeurs cutanées, tumeurs osseuses
Schwachman Diamond	Leucémie, myélodysplasie
Sclérose tubéreuse	Hamartome, sarcome à cellules claires du rein
Sotos	Leucémie, lymphome
Trisomie 21	Leucémie lymphoblastique, leucémie myéloblastique
Turcot	Polypose colorectale et adénocarcinomes, tumeur du SNC (médulloblastomes, gliomes)
Von Hippel-Lindau	Hémangioblastome de la rétine et du système nerveux central, carcinome du rein, phéochromocytome
WAGR	Tumeur de Wilms, Gonadoblastome
Xéoderma pigmentosum	Tumeurs cutanées, leucémies

II- Approche diagnostique d'un enfant suspect de cancer

Le mode d'expression du cancer chez l'enfant est souvent peu spécifique. L'âge, le niveau socioéconomique, le siège du processus tumoral et la qualité de la formation des équipes médicales de premiers recours influent sur la précocité du diagnostic. Ainsi, le diagnostic est plus précoce chez le nourrisson du fait en particulier de l'attention

des mamans. Les adolescents ont tendance à ne pas discuter leurs problèmes de santé avec leurs parents. La couverture médicale et la proximité des structures de soins jouent un rôle important dans la précocité du diagnostic. Le niveau d'éducation des parents et en particulier des mamans est également un facteur important. La nature de la maladie et sa localisation jouent un rôle dans la révélation de la maladie. Ainsi, la tumeur de Wilms et les leucémies

sont habituellement précocement diagnostiqués alors que le neuroblastome est souvent diagnostiqué à des stades avancés.

On peut classer les symptômes et les signes de cancer chez l'enfant en quatre grands groupes. Les signes généraux qui sont peu spécifiques et sont rarement révélateurs de cancer chez l'enfant. Ils deviennent significatifs lorsqu'ils sont associés à une masse ou des adénopathies. Les signes en rapport avec la masse tumorale sont les plus évocateurs. Selon son siège, la masse est plus ou moins expressive. Les signes de compression sont fréquemment retrouvés au niveau du thorax, du crâne alors qu'ils sont tardifs au niveau de l'abdomen. Les métastases peuvent être révélatrices mais sont le plus souvent retrouvées lors du bilan d'extension. Les métastases osseuses sont parmi les métastases les plus expressives. Plus rarement des signes paranéoplasiques peuvent être associés ou révélateurs.

En dehors d'une urgence vitale, le diagnostic doit être formellement établi avant d'entreprendre le traitement spécifique. Le bilan comporte habituellement une radiographie du thorax, une échographie abdominale et éventuellement une TDM. L'étude des marqueurs tumoraux en particulier en cas de suspicion de neuroblastome, de tumeurs germinales ou d'hépatoblastome revêt un intérêt diagnostic et aussi parfois pronostic et de suivi thérapeutique. Dans la grande majorité des cas une biopsie est nécessaire au diagnostic. Dans le cas de rétinoblastome, certaines tumeurs cérébrales ou rénales, le diagnostic clinico-radiologique peut être suffisant.

A- Masses abdominales

La constatation d'une masse abdominale est une des situations les plus fréquentes dans les cancers de l'enfant. L'examen clinique doit préciser sa mobilité et sa consistance. L'examen doit aussi porter sur le pelvis et le vagin. Un toucher rectal doit être réalisé pour rechercher une composante pelvienne et préciser son siège pré ou rétro-rectal.

En période néonatale, l'origine est essentiellement malformative. Entre 1 et 5 ans, les tumeurs de Wilms et le neuroblastome sont les plus fréquentes tumeurs rencontrées. Dans les tumeurs de Wilms l'état général est habituellement conservé. Le lymphome

malin (LNH B et en particulier Burkitt) s'exprime par plusieurs masses habituellement confluentes associées à des douleurs et des troubles du transit. Parfois, il s'agit d'invagination intestinale aigue. Il s'agit dans ce cas souvent de petite tumeur.

Certains signes cliniques peuvent orienter d'emblée le diagnostic. Ainsi, la présence d'une hématurie oriente vers l'origine rénale d'une tumeur; une aniridie, une héli-hypertrophie corporelle, des malformations génito-urinaires orientent vers une tumeur de Wilms. Des nodules sous-cutanés, des échy-moses orbitaires ou un syndrome opsomyoclonique orientent vers un neuroblastome. Enfin, une puberté précoce oriente vers une tumeur gonadique.

B- Masses thoraciques

La plupart des tumeurs thoraciques de l'enfant prennent part au niveau du médiastin. Les tumeurs de la paroi thoracique sont essentiellement des sarcomes d'Ewing. Exceptionnellement, il peut s'agir de tumeurs desmoplastiques, de tumeur d'Askin ou de rhabdomyosarcome. Les masses médiastinales antérieures sont plus fréquentes chez l'adolescent. Les lymphomes et leucémies de type T sont les plus fréquents. Ils peuvent être associés à des signes de compression médiastinales ou pleurésie et se compliquer d'un syndrome cave supérieur : œdème en pèlerine, dyspnée parfois bruyante, dysphagie, insuffisance cardiaque en rapport avec une tamponnade. Il s'agit dans ces cas d'une véritable urgence thérapeutique. En cas de leucémie aigue lymphoblastique le diagnostic est fait par l'hémogramme et le myélogramme. En cas de lymphome non hodgkinien l'étude cytologique du liquide pleural ou péricardique permet le diagnostic et évite l'anesthésie générale. Au niveau du médiastin moyen il s'agit essentiellement d'adénopathies liées à une maladie de Hodgkin ou de métastases ganglionnaires. Au niveau du médiastin postérieur il s'agit souvent de tumeur d'origine neurogène et en particulier un neuroblastome, un ganglioneurome ou un neurofibrome. Une composante de la tumeur peut se développer vers le trou de conjugaison pour donner lieu à une compression médullaire avec ou sans expression clinique.

C- Masse intracrânienne

L'expression clinique varie selon l'âge de l'enfant, le siège de la tumeur et son agressivité. Les délais sont généralement plus longs pour les tumeurs supra-tentorielles. Chez le nourrisson la plasticité de la boîte crânienne contribue au retard d'expression clinique. Les céphalées sont les symptômes les plus fréquents. Elles sont évocatrices si elles sont nocturnes, empêchant le sommeil ou s'associant à des vomissements et à un œdème papillaire. Il peut s'agir également de modifications du comportement ou d'un échec scolaire. Les signes révélateurs peuvent comporter un déficit moteur, une paralysie des paires crâniennes, des convulsions, une ataxie ou un déficit du champ visuel.

D- Adénopathies périphériques

Les adénopathies périphériques sont une cause fréquente de consultation. La difficulté réside souvent dans la distinction entre adénomégalie physiologique ne justifiant pas d'exploration et des adénopathies pouvant être en rapport avec un processus pathologique bénin ou malin. Le siège, le volume et les signes associés sont d'une importance majeure dans la recherche de l'étiologie. Il faut distinguer les adénopathies généralisées des adénopathies localisées. On parle d'adénopathies généralisées lorsque plus de 2 territoires non contigus sont intéressés. En cas d'adénopathies suspectes mais sans étiologie évidente, un bilan doit être préconisé et comportera un hémogramme, une radiographie du thorax, une intradermo-réaction à la tuberculine et des sérologies virales (HIV, EBV, CMV). Un traitement antibiotique d'épreuve peut être préconisé pendant 1 à 2 semaines. En cas d'insuffisance médullaire (anémie, cytopénie, pancytopénie), de blastose ou de syndrome tumoral (adénopathies médiastinales, hépatomégalie, osplénomégalie...), un myélogramme est indiqué à la recherche d'un envahissement médullaire dans le cadre d'une leucémie ou d'un lymphome. Un adénogramme peut également aider au diagnostic mais souvent la biopsie est nécessaire pour porter le diagnostic.

III- Les principaux cancers

A- Tumeurs du système nerveux central

Ces tumeurs se caractérisent par une grande variabilité histopathologique, et sont différentes de celles de l'adulte. Ce groupe de tumeur représente la première cause de mortalité par tumeur chez l'enfant. Le traitement prend en considération le type histopathologique, le siège et aussi les effets secondaires, en particulier la morbidité neurologique, intellectuelle et endocrinienne de l'enfant. Ces derniers peuvent être consécutifs au développement de la tumeur mais aussi aux thérapeutiques utilisées.

B- Anatomie pathologique

Plus de la moitié des tumeurs cérébrales sont de siège infra-tentoriel. A ce niveau, il s'agit essentiellement de médulloblastome, d'astrocytome cérébelleux, de tumeurs du tronc cérébral ou d'épendymome et plus rarement de tumeur rhabdoïde. Les tumeurs sus-tentorielles sont également hétérogènes. Au niveau cortical il s'agit de gliomes de bas grade dans près de 75% des cas. Au niveau de la région supra-sellaire, il peut s'agir de craniopharyngiome ou de gliome chiasmatique. Au niveau de la région pinéale il s'agit essentiellement de tumeur germinale, pinéloblastome ou pinélocytome ou astrocytome. Les tumeurs des plexus choroïdes et les tumeurs méningées sont exceptionnelles. Chez l'enfant de moins de 3 ans on retrouve des tumeurs desmoplastiques, des gangliogliomes et des tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques.

C- Expression clinique

Les signes cliniques en rapport avec le développement d'une tumeur dans le cerveau d'un enfant dépendent avant tout de sa localisation. Il reste tout de même un examen clinique difficile d'autant plus que l'enfant est jeune. Les symptômes associent dans la majorité des cas des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) et des signes de déficit neurologique, orientant vers la localisation tumorale. La survenue précoce d'HTIC est en faveur d'une tumeur médiane profonde ou de localisation ventriculaire. A un stade avancé l'HTIC évolue vers un engagement se traduisant par une hypertonie axiale engageant le pronostic vital. L'expression par des signes de foca-

lisation en l'absence de signes d'HTIC est plutôt en faveur d'une tumeur d'origine hémisphérique ou tronculaire. Des céphalées matinales, des vomissements et des troubles visuels constituent la triade symptomatique classique de l'HTIC. Les troubles de la vision peuvent comporter une baisse de l'acuité visuelle, une diplopie ou un strabisme intermittent chez le petit enfant, ou un œdème papillaire au fond d'œil. Chez le nourrisson, le diagnostic est plus difficile du fait de l'ouverture des sutures crânienne et des fontanelles, ainsi que de la grande plasticité cérébrale. La tumeur peut ainsi atteindre des volumes importants avant l'établissement du diagnostic. L'HTIC induit une macrocranie, un bombement des fontanelles et parfois un syndrome de Parinaud.

Schématiquement, les tumeurs développées dans le cervelet entraînent des troubles de la coordination motrice et peu de déficit moteur, alors que les tumeurs développées dans le tronc cérébral entraînent des déficits des nerfs crâniens mais aussi des déficits moteurs des voies longues.

Chez le nourrisson, le développement d'une tumeur dans la région hypothalamique peut provoquer une cachexie connue sous le nom de syndrome diencephalique ou syndrome de Russel, associée à une perte du pédicule adipeux et d'épisodes hyperactivité.

D- Evaluation diagnostique

La TDM est supérieure à l'IRM dans la détection des calcifications tumorales. L'IRM reste l'examen de choix dans l'évaluation des tumeurs cérébrales. Cette dernière, non irradiante, est plus performante, pour l'évaluation des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure, pour détecter les tumeurs infiltrantes, pour permettre au chirurgien de visualiser au mieux les repères anatomiques avant l'intervention et pour planifier les champs d'irradiation. L'IRM est cependant plus difficile à réaliser chez le petit enfant et le nourrisson du fait de la nécessité d'une immobilisation prolongée. L'IRM spinale est indiquée en cas de tumeur agressive à la recherche métastases, en particulier au niveau de l'étage rachidien (essaimage sous arachnoïdien). L'angiographie permet d'évaluer la vascularisation des tumeurs en pré opératoire et d'éliminer une malformation vasculaire. La TEP-Scan au Fluor18 (FDG) est utilisée pour évaluer l'activité

métabolique de la tumeur. Les astrocytomes et oligo-dendrogliomes sont habituellement hypométaboliques alors que l'astrocytome anaplasique et le glioblastome multiforme sont hypermétaboliques. L'étude du LCR est nécessaire dans la recherche de cellules tumorales en particulier dans le médulloblastome et l'épendymome. Dans les tumeurs germinales malignes cérébrales le dosage des alpha-foetoprotéines (AFP) et bêta-gonadotrophines chorioniques (B-hCG) permet de confirmer le diagnostic suspecté sur les données radio-cliniques. Il est à rappeler que la ponction lombaire ne doit être pratiquée qu'après évaluation du risque d'engagement amygdalien ou tentorial chez un patient présentant une HTIC et dans tous les cas après évaluation neuroradiologique. La scintigraphie osseuse au Tc99, la TDM abdominales et le myélogramme ou la biopsie médullaire sont indiqués dans certains cas de médulloblastomes et épendymomes de haut grade.

E- Traitement des tumeurs cérébrales

La stratégie thérapeutique est fonction de l'âge, du type histologique et de la localisation tumorale. L'objectif est de donner à l'enfant le maximum de chance de guérison mais il convient de prendre en considération le risque relativement élevé de séquelles à long terme.

Dans la majorité des cas la chirurgie est le premier temps de la prise en charge des patients. L'objectif peut varier selon les cas. Il peut ainsi être symptomatique par la levée rapide de l'HTIC, diagnostique par la réalisation d'une biopsie ou thérapeutique par l'exérèse tumorale. Le traitement de l'hydrocéphalie peut faire appel à la dérivation externe, à la dérivation ventriculo-péritonéale ou de plus en plus à la ventriculo-cisternostomie par perforation endoscopique du plancher du 3ème ventricule. La qualité de l'exérèse tumorale a un impact sur le pronostic ultérieur. Les progrès des techniques de l'anesthésie et soins intensifs ont notablement réduit la mortalité opératoire de ces tumeurs.

La radiothérapie est un des moyens les plus efficaces pour contrôler les tumeurs cérébrales de l'enfant. La dose totale requise pour contrôler les tumeurs cérébrales de l'enfant est peu différente



de celles recommandées chez l'adulte : 50 à 55Gy dans les tumeurs bénignes, 40 à 60 Gy dans les tumeurs malignes. Le fractionnement de la dose est de 1.8Gy par séance, administré 5 fois par semaine. La tolérance immédiate de l'irradiation du système nerveux central est en générale bonne. Une corticothérapie peut être nécessaire dans certains cas. Des conséquences hématologiques transitoires, une somnolence, peuvent être observées suite à l'irradiation. Les otites externes, les acouphènes, une perte modérée de l'audition peuvent être également observées au décours de traitements incluant l'oreille interne dans le champ d'irradiation. L'alopécie est une complication constante et peut être définitive. Les complications tardives sont à l'origine de séquelles neurocognitives et endocriniennes qui ont conduit à une désescalade aux recherches de réductions de doses en particulier concernant l'irradiation cranio-spinale. Les séquelles neurocognitives graves conduisant à un retard de développement intellectuel en cas d'irradiation chez le nourrisson ont amené à réduire les indications chez l'enfant de moins de 3 ans. Les progrès récents des équipements et des techniques d'irradiation permettent cependant un meilleur ciblage de la tumeur. Les techniques de radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique de même que la protonthérapie permettent de réduire au maximum l'irradiation des tissus sains sans réduire l'efficacité sur le tissu tumoral. Il existe également dans les complications à long terme, l'apparition de secondes tumeurs développées dans le champ d'irradiation initial.

La chimiothérapie a joué un rôle important dans l'amélioration des taux de survie dans un grand nombre de tumeurs cérébrales. Les produits les plus efficaces sont la vincristine, le CCNU, le cyclophosphamide, le cisplatine et la carboplatine. Le bénéfice est démontré dans les médulloblastomes et dans les tumeurs germinales malignes. Elle n'a par contre pas montré de bénéfice dans le traitement des tumeurs gliales de haut grade ni dans les épendymomes de haut grade. Cependant, dans les épendymomes de bas grade et autres tumeurs de bas grade chez le jeune enfant de moins de 5 ans, une chimiothérapie à faible dose prolongée permet de retarder ou éviter l'irradiation sans compromettre la survie.

IV- Néphroblastome

Appelé également tumeur de Wilms, il s'agit de la tumeur du rein la plus fréquente de l'enfant. C'est une tumeur embryonnaire, d'évolution rapide, dont les métastases sont principalement pulmonaires. Ces dernières sont très chimio et radiosensibles. L'approche multidisciplinaire moderne permet de guérir plus de 90% des patients. C'est une tumeur de la petite enfance, survenant dans 98% des cas avant 7 ans (15% chez les moins d'un an).

A-Signes cliniques et biologique

La constatation d'une masse abdominale par les parents ou lors d'une consultation pour fièvre, anorexie ou troubles digestifs est le mode de révélation le plus fréquent. Elle est à développement antérieur, lisse, peu mobile et non douloureuse et a une croissance rapide. Elle peut être associée à des douleurs abdominales (10%) qui doivent faire suspecter une hémorragie intra-tumorale. Une hématurie macroscopique est retrouvée dans 15 à 20% des cas alors qu'une HTA due à la libération de rénine par les cellules tumorales ou moins fréquemment compression de l'artère rénale est observée dans 30 à 40% des cas. La constatation d'une anémie profonde ou s'installant rapidement, associée ou non à des douleurs abdominales doit faire craindre une rupture ou hémorragie abdominale qui constituent une urgence chirurgicale. Une hypercalcémie chez un nourrisson oriente vers une tumeur de type rhabdoïde. Les malformations, type hémihypertrophie corporelle, aniridie, et anomalies génito-urinaires doivent être recherchées.

Un recueil des urines pour le dosage des catécholamines urinaires est systématique, permettant d'éliminer le diagnostic de neuroblastome infiltrant le rein. Il n'existe pas de marqueurs spécifiques du néphroblastome.

B- Evaluation

L'échographie abdominale est l'examen de première ligne chez un patient présentant une masse abdominale. Elle permet de préciser le siège rénal de la tumeur et ses caractéristiques, solide, kystique ou mixte. La taille de la tumeur doit être précisée dans les trois dimensions afin d'évaluer la

réponse au traitement après chimiothérapie. Elle devra également rechercher une thrombose des veines rénales ou cave inférieure, d'éventuelles adénopathies ou atteinte hépatique ou rénale controlatérale. La TDM abdominale n'apporte habituellement pas de compléments d'informations. Dans certains cas, elle permet de mieux étudier la masse et éliminer une autre étiologie ou révéler des restes néphrogéniques dans le rein controlatéral. La TDM complète également l'échographie dans l'exploration des extensions intravasculaires. Le diagnostic est habituellement retenu sur un ensemble d'arguments cliniques et radiologiques. La radiographie thoracique de face et de profil est faite pour rechercher des métastases pulmonaires. La TDM du thorax permet de mieux préciser leur siège et leur nombre. La mise en évidence de nodules de petite taille à la TDM non retrouvés sur la radiographie du thorax n'est habituellement pas prise en considération dans la chimiothérapie préopératoire. C'est le contrôle scanographique au décours de la chimiothérapie initiale en préopératoire qui déterminera l'attitude ultérieure. La scintigraphie Tc99 ne sera réalisée que dans les cas de douleurs osseuses ou de sarcome à cellules claires. L'IRM cérébrale sera réalisée s'il s'agit d'une tumeur rhabdoïde du rein.

C- Anatomie pathologique

L'étude anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic, préciser le type histologique et le stade d'extension local. Ces données conditionnent le pronostic et la stratégie thérapeutique. Le néphroblastome est une tumeur dérivée du blastème métanéphritique primitif. Dans sa forme classique il comporte une composante blastématique, épithéliale et mésenchymateuse. Cette forme est dite triphasique. Certaines formes peuvent être bi-phasiques ou monophasiques. Il convient par ailleurs de rechercher des îlots tumoraux indépendants, des restes néphrogéniques ou des anomalies associées (sclérose mésangiale ou dysplasie rénale).

La classification histologique distingue les groupes de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque (Tableau III) pour adapter le traitement post opératoire. Le stade d'extension est établi

selon la classification du groupe SIOP, après l'étude radiologique et l'étude histopathologique de la pièce opératoire (Tableau IV).

D- Traitement

Les progrès accomplis dans le traitement du néphroblastome permettent d'espérer la guérison dans plus de 90% des patients. La chirurgie consiste en une néphro-urétérectomie élargie par voie antérieure trans-péritonéale. Une thrombose étendue de la veine rénale remontant parfois à l'oreillette droite peut nécessiter une exérèse sous circulation extra- corporelle. La pièce opératoire doit être adressée au pathologiste dans sa totalité et dans les meilleurs délais à l'état frais. Au terme de l'intervention chirurgicale un stade chirurgical est proposé.

Le néphroblastome est une tumeur radiosensible. Cependant étant donnée le risque de séquelles à long terme son indication, sa dose et ses champs ont été progressivement réduits. Ainsi l'irradiation du lit tumoral est indiquée uniquement dans les stades III et l'irradiation des métastases est limitée dans les études SIOP aux cas où la chimiothérapie et/ ou la chirurgie initiales n'ont pas permis de stériliser le site métastatique, en particulier pulmonaire. La dose de radiothérapie habituelle est de 15 Gy avec un complément de 25 à 30 Gy sur un résidu tumoral postopératoire ou sur l'ensemble de l'abdomen en cas de rupture tumorale.

La chimiothérapie a révolutionné la prise en charge du néphroblastome. Les drogues actives sont la vincristine, l'actinomycine D, la doxorubicine, l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'étoposide et le carboplatine. L'utilisation de ces médicaments a été étudiée pour apporter le maximum de bénéfice thérapeutique et le minimum d'effets secondaires dans l'immédiat et à long terme. Tous les patients reçoivent une chimiothérapie adaptée à leur stade et au type histopathologique. Les indications, le type de chimiothérapie et la durée du traitement varient selon les groupes. Les nourrissons de moins de 6 mois doivent être proposés pour l'exérèse chirurgicale en première ligne étant donné que près des deux tiers sont porteurs de néphrome mésoblastique (Tumeur de Bolande) considérée bénigne. En cas d'exérèse incomplète et/ou forme cellulaire survenant chez un

patient de plus de 3 mois, il y a un risque de rechute locale ou métastatique. En cas de rechute le traitement est fait selon le programme des tumeurs à histologie standard.

Tableau III: Classification histologique de la SIOP (Après chimiothérapie préopératoire)

Tumeurs de bas risque 5%
Néphrome mésoblastique
Néphroblastome kystique partiellement différencié
Néphroblastome complètement nécrotique
Tumeurs de risque intermédiaire 75%
Néphroblastome de type épithéliale
Néphroblastome de type stromal
Néphroblastome de type mixte
Néphroblastome de type régressif
Néphroblastome avec anaplasie focale
Tumeurs de haut risque 15%
Néphroblastome de type blastémateux prédominant
Néphroblastome avec anaplasie diffuse
Sarcome à cellules claires
Tumeur rhabdoïde

Tableau IV : Stade d'extension

Stade I	Tumeur limitée au rein d'exérèse complète. Capsule ou pseudo-capsule peut être infiltrée par la tumeur mais l'infiltration n'atteint pas la surface extérieure. La tumeur peut faire saillie dans le bassin et plonger dans l'uretère, mais n'infiltrer jamais leur paroi. Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas atteints.
Stade II	Tumeurs s'étendant au-delà du rein mais non rompue et complètement enlevée. Pas de ganglions envahis. Invasion de la graisse péri-rénale. Infiltration du sinus rénal et/ou des vaisseaux lymphatiques ou sanguins extra-rénaux. Thrombose des vaisseaux extra-rénaux. Invasion de la paroi urétérale. Infiltration des organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.
Stade III	Exérèse incomplète, rupture tumorale pré ou peropératoire. Ganglions loco-régionaux envahis (même si exérèse complète). Thrombose, Métastases péritonéales.
Stade IV	Métastases (poumon, foie, os, ganglions au delà de la région abdominopelvienne).
Stade V	Atteinte bilatérale, découverte au diagnostic ou lors de l'exploration chirurgicale ou de l'évolution.

Dans les cas à histologie favorable, aucun traitement postopératoire n'est préconisé. Dans les cas d'histologie standard de stade I, le traitement postopératoire associe vincristine et Actinomycine d'une durée de 4 semaines. Dans les stades II et III le traitement est de 27 semaines et associe vincristine, Actinomycine dans les groupes bas risque et risque intermédiaire. Dans les groupes haut risque, les patients reçoivent une chimiothérapie prolongée de 34 semaines, alternant toutes les 3 semaines des cures de carboplatine et VP16, et des cures de cyclophosphamide et d'adriamycine. Dans les stades III, une irradiation locale est nécessaire pour réduire le risque de rechute. Dans les stades IV, le traitement postopératoire est fonction du stade local et de la persistance ou non de métastases après chimiothérapie préopératoire et éventuelle exérèse des métastases. Le traitement postopératoire est alors similaire aux stades II/III avec irradiation locale dans les stades III. En cas de persistance de métastases non opérables, le traitement associe une chimiothérapie comportant cyclophosphamide, doxorubicine, vépéside et carboplatine (CDVC) et une irradiation des poumons et du lit tumoral abdominal en cas de stade III local. Dans les formes bilatérales (Stade V), la chimiothérapie préopératoire (VA) est prolongée à 6 semaines jusqu'à réduction maximale.

V- Le neuroblastome

Le neuroblastome prend son origine à partir de la crête neurale qui donne naissance aux médullosurrénales et aux ganglions sympathiques. Tumeur maligne la plus fréquente du nourrisson (un tiers des cas survient avant 1 an, et 96% des cas avant 10 ans). Les localisations abdominales sont les plus fréquentes. Les formes métastatiques sont plus fréquentes, avec un pronostic médiocre chez l'enfant plus grand d'autant plus s'il existe un envahissement médullaire.

A- Anatomie pathologique

Le neuroblastome est une tumeur à cellules rondes de petites tailles, homogènes à noyau hyperchromatique et cytoplasme réduit. L'aspect de pseudorosette est observé dans près de 50% des cas. En immunohistochimie il exprime les marqueurs

des cellules d'origine neurale incluant neuron specific enolase (NSE), synaptophysine, chromogranine A, ganglioside GD2 et tyrosine hydrolase.

B- Signes cliniques

Les signes généraux traduisent une forme étendue et sont à l'origine d'une anorexie, pâleur, léthargie, perte de poids ou irritabilité. Au niveau de l'abdomen, l'expression habituelle est une masse abdominale ferme, fixée en profondeur, souvent dure et irrégulière. Au niveau du pelvis, elle s'exprime par des signes de compression (troubles neurologiques, douleurs neuropathiques d'un membre inférieur, monoplégie, troubles sphinctériens avec constipation et rétention urinaire). La masse est mise en évidence par le toucher rectal montrant une masse au niveau pré-sacré. Au niveau du thorax, une atteinte haute peut être l'origine de dyspnée, dysphagie, de complications infectieuses pulmonaires ou de compression lymphatique. Les localisations thoraciques basses sont habituellement non symptomatiques. Au niveau cervical, il s'agit habituellement d'une masse parfois associée à un syndrome de Claude Bernard Horner (ptosis, myosis, enophtalmie), une hétérochromie irienne ou une anisocorie. Dans les localisations para-spinales une extension épidurale ou intra-durale avec compression médullaire est observée dans 5 à 15% des cas. Les localisations osseuses métastatiques donnent lieu à des douleurs souvent insomniantes, une boiterie ou chez le jeune enfant une irritabilité. Les métastases orbitaires (syndrome de Hutchinson) s'expriment habituellement par un hématome périorbitaire. On peut observer également une exophtalmie, une masse supra-orbitaire, un œdème des paupières et des conjonctives ou un ptosis. L'atteinte hépatique est surtout observée chez le nouveau-né (Stades IVs, syndrome de Pepper). Elle s'exprime habituellement par une hépatomégalie volumineuse pouvant occasionner une compression digestive ou respiratoire pouvant menacer le pronostic vital. Plus rarement, un syndrome paranéoplasique peut révéler ou accompagner un neuroblastome. Il s'agit en particulier d'une hypertension artérielle, un syndrome de Kerner-Morrisson ou un syndrome opsomyoclonique.



C- Signes biologiques :

La plupart des neuroblastomes produisent des quantités importantes de catécholamines urinaires (VMA, HVA et dopamine). Le dosage est réalisé sur des urines de 24 heures. L'élévation du taux sérique de la ferritine est liée au pronostic péjoratif du neuroblastome, mais sa valeur pronostique se voit effacée du fait de sa corrélation avec d'autres facteurs biologiques. L'élévation du taux sérique de LDH est également de significations pronostiques péjoratives.

D- Bilan d'extension

La tumeur primitive peut être étudiée selon sa localisation par radiographie standard, échographie complétée par une TDM ou une IRM (examen de référence pour les formes dites « en sablier »). La scintigraphie à la MiBG (meta-iodo-benzylguanine) est spécifique et très sensible dans la recherche de métastases à distance. La réalisation de 2 myélogrammes et 2 biopsies médullaires est nécessaire pour rechercher une localisation médullaire. Le pronostic du neuroblastome varie selon l'âge, la localisation, le stade d'extension et les caractéristiques biologiques de la tumeur. Ainsi les enfants de moins 18 mois ont une évolution habituellement favorable. Les études cytogénétiques et de biologie moléculaire ont une valeur pronostique majeure. L'hyperdiploïdie ou presque triploïdie a un pronostic favorable alors que l'amplification de l'oncogène N- Myc est de pronostic péjoratif.

E- Traitement

Le traitement tient compte de l'âge au diagnostic, du stade d'extension et des facteurs pronostiques biologiques et en particulier le statut N-Myc.

Les patients avec un stade localisé et bénéficiant d'une exérèse complète ont un excellent pronostic après traitement par chirurgie seule. De même, en cas d'exérèse incomplète avec critères biologiques favorables le taux de survie est de plus de 95% sans chimiothérapie complémentaire. La chimiothérapie est réservée aux formes évolutives, aux formes inopérables d'emblée, aux rechutes ou en cas de menace fonctionnelle ou vitale au diagnostic.

Le traitement des patients à risque intermédiaire

comporte une chimiothérapie complémentaire. Les produits efficaces sont le cyclophosphamide l'ifosfamide, l'étoposide, la doxorubicine, la vincristine, la cisplatine et la carboplatine.

Dans les formes à haut risque le traitement optimal associe une chimiothérapie, un traitement local, un traitement myéloablatif de consolidation avec autogreffe de cellules souches périphériques. Le traitement d'entretien par dinutuximab, (un anticorps monoclonal contre le disialoganglioside (GD2)) avec facteur de croissance (GM-CSF) et isotrétinoïne, a été récemment approuvé chez les patients atteints de neuroblastome à haut risque après atteinte d'une réponse au moins partielle au traitement multimodal initial.

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Dans les formes disséminées et celles amplifiant MYCN, l'irradiation de la tumeur primitive après chimiothérapie et chirurgie complète est indiquée, et des doses de l'ordre de 25Gy en 4 semaines sont délivrées. Des études sont en cours sur la combinaison du traitement d'entretien à des médicaments ayant d'autres modes d'action, comme ceux permettant d'activer la réponse immunitaire, anticorps monoclonaux...

Dans les cas de stade IV la régression spontanée est la règle. La chimiothérapie ou une faible dose de radiothérapie sont réservées aux grosses tumeurs ou aux hépatomégalies massives à l'origine de compression respiratoire ou digestive. La radiothérapie peut être préconisée à la dose de 15 Gy, 2 à 3 fois au niveau du foie. Si la compression n'est pas levée, la mise en place transitoire de patch de Silastic peut être nécessaire. Les neuroblastomes en sablier sont une indication à une chimiothérapie en urgence.

VI - Tumeurs osseuses

Ces tumeurs sont dominées chez l'enfant par l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, représentant 90% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes pédiatriques. Ce sont des tumeurs du grand enfant et de l'adolescent. L'ostéosarcome se développe essentiellement au niveau des zones à forte activité de croissance osseuse (métaphyses fémorales,

tibiales et humérales) alors que le sarcome d'Ewing se localise aussi bien au niveau des os longs que des os plats. Les données récentes de génétique et de biologie moléculaire ont permis de rattacher cette tumeur à la famille des tumeurs neuro-ectodermiques.

A- Expression clinique

L'expression clinique est dominée par les douleurs observées chez plus de 90% des patients. Ces douleurs sont souvent permanentes, avec exacerbation nocturne, et peuvent être insomniantes et rebelles aux antalgiques habituels. Elles sont souvent en rapport avec la tumeur elle-même mais peuvent être le fait de compression nerveuse ou vasculaire. La tuméfaction est retrouvée chez plus de la moitié des patients. Elle est souvent inflammatoire et témoigne du caractère agressif de la tumeur. Plus rarement, il s'agit déjà de fracture pathologique survenant suite à un traumatisme mineur ou sans traumatisme apparent. Les autres symptômes dépendent des organes de voisinage. Des signes généraux, en particulier la fièvre, peuvent se voir dans les tumeurs d'Ewing.

B- Radiologie

Sur les radiographies standards, les lésions sont habituellement mixtes, lytiques et condensantes. La rupture corticale, la réaction périostée avec parfois un aspect d'éperon de Codman, et l'infiltration des parties molles traduisent la malignité. La TDM permet une bonne analyse du processus tumoral et met en évidence des calcifications. Elle permet également une bonne étude de l'épiphyse et l'articulation adjacentes. Le caractère ostéocondensant est en faveur d'un ostéosarcome, une tumeur non ossifiée évoque plutôt une tumeur d'Ewing. L'IRM permet une meilleure analyse de l'extension locale. La tumeur prend habituellement le contraste, apparaît en hypo-signal T1, hyper-signal T2. Les rapports avec les structures neuro-vasculaires sont également bien étudiés avec l'IRM. L'étude de l'ensemble de l'os atteint permet aussi de mettre en évidence des métastases médullaires appelées skip métastases.

La recherche de métastases doit systématiquement être faite. Le siège des métastases est essentiellement pulmonaire. La radiographie et

la TDM du thorax sont habituellement faites à la recherche de ces métastases. En cas de petits nodules visibles uniquement sur la TDM, la nature tumorale doit être discutée. Les nodules bien limités de plus de 5 mm et en particulier s'ils sont nombreux sont plus probablement de nature métastatique. La recherche des métastases osseuses est également faite par la scintigraphie osseuse au Technétium^{99m}. En cas d'hyper-fixation en dehors du site tumoral, des radiographies standards et éventuellement la TDM et/ou l'IRM sont recommandées. La TEP a une bonne sensibilité dans la détection des localisations ostéomédullaires.

C- Biopsie

La biopsie doit de préférence être faite par le chirurgien qui sera amené à réaliser l'exérèse ultérieurement. Elle doit porter sur du tissu franchement tumoral, et éventuellement les parties molles siège d'une infiltration tumorale. Elle doit éviter de fragiliser l'os et occasionner une fracture qui pourra remettre en question la possibilité d'une chirurgie conservatrice. Elle doit être faite après la réalisation de la TDM et/ou IRM de l'os atteint et ce afin de mieux choisir le lieu de la biopsie et d'éviter les difficultés d'interprétations liées aux remaniements post-biopsie.

D- Anatomie pathologique

Le diagnostic d'ostéosarcome est porté par l'étude anatomopathologique mettant en évidence un stroma tumoral produisant une substance ostéoïde. La mise en évidence de cette production de substance ostéoïde revêt une grande importance diagnostique. Il n'existe pas de translocation spécifique sur le plan moléculaire pour cette tumeur. L'ostéosarcome para- ostéal ou juxta-cortical est une forme habituellement non agressive. est une chirurgie large, complétée d'une chimiothérapie dans les formes peu différenciées. Les formes périostéales sont également de siège diaphysaires mais s'associent à une destruction osseuse avec réaction périostée en feu d'herbe et sont histologiquement agressives. Le traitement est le même que celui des ostéosarcomes classiques.

Le sarcome d'Ewing est par contre une tumeur à cellules rondes. Les figures de mitose sont peu

nombreuses. Le glycogène intra-cytoplasmique est retrouvé dans 75% des cas. L'étude immuno-histochemique permet de mieux caractériser cette tumeur. Un marquage membranaire au CD99MIC2 oriente fortement le diagnostic. La recherche de la translocation t(11,22) ou moins souvent t(21,22) aide au diagnostic dans les cas d'histologie atypique.

E-Traitement

Le traitement prend en considération la présence de métastases, les possibilités de traitement conservateur et la réponse au traitement préopératoire. Ce traitement associe pour l'ostéosarcome la chimiothérapie et la chirurgie alors que pour le sarcome d'Ewing la radiothérapie est également préconisée.

La chimiothérapie préopératoire a pour objectif de contrôler les micro-métastases présentes au diagnostic mais aussi réduire le volume tumoral. Pour l'ostéosarcome, les médicaments les plus actifs sont le méthotrexate à haute dose (MTX-HD), le cisplatine, l'adriamycine et l'ifosfamide. Pour le sarcome d'Ewing, les médicaments ayant montré une efficacité en monochimiothérapie sont la vincristine, le cyclophosphamide, l'actinomycine D et l'adriamycine. Ces médicaments sont associés selon différents régimes. L'adjonction d'ifosfamide et d'étoposide est utile dans les grosses tumeurs.

La résection conservatrice doit être en bloc passant dans le tissu sain et doit emporter dans le même bloc le trajet de la biopsie et les skips métastases éventuellement détectées. Elle doit tenir compte du bilan radiologique initial mais aussi après chimiothérapie. Une artériographie peut être nécessaire. Le choix du type de chirurgie doit tenir compte du risque carcinologique et/ou fonctionnel. Une amputation peut être un bon choix si les possibilités de reconstruction sont limitées.

La pièce d'exérèse doit dans tous les cas être étudiée pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ce qui a une valeur pronostique. Cette évaluation est faite selon les critères de Rosen et Huvos (Tableau V)

Tableau V : Grading de la réponse à la chimiothérapie selon Rosen et Huvos

Grade	Réponse
I	Peu ou pas d'effet de la chimiothérapie
II	Réponse partielle avec plus de 50% de nécrose mais avec plusieurs champs comportant des cellules tumorales viables.
III	Nécrose étendue mais présence de quelques cellules tumorales identifiées.
IV	Réponse complète. Pas de cellules tumorales identifiées.

La radiothérapie est préconisée dans le sarcome d'Ewing étant donné son caractère radiosensible. Elle peut être le seul traitement local dans les formes inopérables ou s'associer à la chirurgie. La dose recommandée est de 55 à 60 Gy. Une adaptation est préconisée selon le siège, le volume et la proximité d'organes sensibles.

VII- Tumeurs malignes de parties molles

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs malignes de différenciations variées en fonction de leur tissu d'origine supposé. Elles incluent principalement les tumeurs d'origine musculaire, celles dérivées des tissus conjonctifs, vasculaires, nerveux ou adipeux. Chez l'enfant, le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur la plus fréquemment rencontrée.

1- Rhabdomyosarcome

Anatomie-pathologie et génétique Le diagnostic de RMS et son classement sont habituellement possibles par l'étude en microscopie optique étudiant les cellules tumorales et l'architecture tissulaire. Il peut être nécessaire de faire appel à l'immuno-histochimie à la recherche des marqueurs musculaires : l'actine, la myosine, la desmine et la myoglobine. L'expression de la myogénine est également fréquente. Le RMS est divisé en 2 formes principales : les RMS embryonnaire (environ deux tiers des RMS) et les RMS alvéolaires (environ 25 % des RMS).

Le type embryonnaire prend l'aspect de muscle fœtal de 7 à 10 semaines avec un stroma riche et des cellules d'aspect fusiforme et sans architecture alvéolaire. La localisation préférentielle du type embryonnaire est la tête et le cou et génito-urinaires. On décrit 2 variantes à ce type, la forme botryoïde et la forme fuso-cellulaire qui est de bon pronostic.

Le type alvéolaire, est composé de cellules tumorales rondes densément groupées dans une architecture rappelant les alvéoles pulmonaires. Les localisations habituelles du RMS de type alvéolaire sont les extrémités, le tronc et le périnée.

Le sarcome indifférencié est fait de cellules rondes dont l'aspect morphologique, l'architecture, de même que l'expression de marqueurs antigéniques ne permet pas de le classer. C'est un diagnostic d'exclusion. Sur le plan génétique, la translocation $t(2;13)(q35;q14)$ est caractéristique du RMS alvéolaire. La translocation variante $t(1;13)$ a aussi été observée. Les cas de RMS embryonnaires présentent quant à eux une perte récurrente de l'hétérozygotie 11p15. Par ailleurs, les études de la ploïdie par cytométrie montrent que l'hyperdiploïdie (> 51 chromosomes) est de meilleur pronostic que la diploïdie dans le RMS embryonnaire.

a -Expression clinique

L'expression clinique varie selon la localisation anatomique (Tableau VI). Il s'agit habituellement d'une masse asymptomatique parfois associée à un dysfonctionnement organique lié à l'emplacement de la tumeur. Les RMS se rencontrent dans pratiquement tous les sites anatomiques.

L'atteinte de la tête et du cou représente près de 40% des localisations. On distingue les localisations orbitaires (8% des cas des RMS), paraméningées (24% des cas des RMS correspondant aux localisations suivantes : nasopharynx, oreille moyenne, sinus para-nasaux, fosse temporale et ptérygo-maxillaire) et les autres localisations non paraméningées (9%, des cas des RMS correspondant aux localisations suivantes : Larynx, oropharynx, cavité orale, parotide, joue, scalp). La localisation orbitaire est rapidement diagnostiquée du fait de l'exophtalmie. Ces tumeurs orbitaires sont rarement associées à une atteinte ganglionnaire régionale

ou de métastases. Les tumeurs nasopharyngées sont souvent associées à une atteinte osseuse de la base du crâne ou de la partie postérieure de l'orbite. Dans les localisations para-méningées les patients présentent des signes d'obstruction nasale ou orale ou une symptomatologie otologique. Des céphalées, des vomissements ou une paralysie d'une ou plusieurs paires crâniennes traduisent déjà une infiltration de la base du crâne. Le risque dans ces tumeurs est l'extension intracrânienne et parfois l'envahissement du LCR.

La localisation génito-urinaire (11% des cas des RMS) est dominée par l'atteinte vésicale et prostatique. Il s'agit habituellement d'une tumeur de type embryonnaire botryoïde se développant au niveau du trigone. L'expression clinique est souvent bruyante sous forme d'une dysurie ou rétention aigue d'urine ou d'une hématurie et plus rarement une masse pelvienne. L'élimination de fragments muco-sanglants d'origine tumorale a parfois lieu au niveau des urines. Les tumeurs vaginales ou utérines (4% des cas des RMS) sont habituellement de nature botryoïde et se manifestent par l'élimination de fragments tumoraux. Enfin, le RMS à localisation para- testiculaire (12% des cas des RMS) donne lieu à une masse non douloureuse au niveau scrotal ou inguinal.

Au niveau des membres (15% des cas des RMS) et du tronc, il s'agit habituellement d'une masse non douloureuse non inflammatoire augmentant progressivement de volume. Dans certains cas à évolution rapide, la tumeur peut être douloureuse ou présenter des stigmates d'inflammation faisant évoquer un abcès. Ces tumeurs sont souvent de type alvéolaire et ont une tendance à l'extension locorégionale et à distance. Les autres localisations sont rares et souvent de diagnostic tardif.

b- Diagnostic et bilan d'extension

La stratégie varie selon la localisation. Le bilan d'extension doit comporter une imagerie adéquate de la tumeur primitive et une évaluation des sites potentiels de métastases (poumons, os et moelle osseuse). Dès l'évocation du diagnostic une biopsie ou une biopsie exérèse doit être préconisée. Dans les cas de tumeurs cavitaires l'analyse anatomopathologique de fragments tumoraux

éliminés ou obtenu par endoscopie permet le diagnostic. Toute adénopathie suspecte doit être biopsiée afin de préciser sa nature. Dans les atteintes para-méningées le LCR doit être examiné.

c- Classification/Pronostic

Le pronostic est étroitement lié à la masse tumorale et à l'existence ou non de métastases. Les formes localisées dont l'exérèse complète est possible sont de meilleur pronostic. L'âge de survenue entre 1 et 10 ans est de meilleur pronostic.

Le type histologique embryonnaire est également de meilleur pronostic que le type alvéolaire. La classification TNM considère les localisations orbitaires, au niveau des paupières, de la tête et cou non paraméningées ou génito-urinaires para-testiculaires, vulvo-vaginales ou utérines favorables. Les autres étant défavorables. Les tumeurs de plus de 5 cm ou présence d'adénopathies tumorales sont classées dans le groupe défavorable.

Tableau VI : Signes cliniques du rhabdomyosarcome selon la localisation

Localisation		Signes cliniques
Tête et cou	Cou	Masse des parties molles, Dysphonie Dysphagie
	Naso- pharynx	Sinusite Douleur Epistaxis Dysphagie
	Sinus para- nasaux	Sinusite Rhinorrhée unilatérale, Douleur Epistaxis
	Oreille moyenne	Otite moyenne, Polype du canal auriculaire Paralysie faciale
	Orbite	Exophtalmie, Strabisme Paralysie oculo-motrice Masse conjonctivale
Génito- urinaire	Vagin- Utérus	Hémorragie vaginale Masse en grappe de raisin
	Uréthro- prostatique	Dysurie, Rétention d'urine Hématurie
	Vessie	Rétention d'urine, Hématurie Infection urinaire répétée
	Para- Testicule	Masse para-testiculaire non douloureuse
Extrémités		Masse asymptomatique
Rétro- péritoine		Douleurs abdominales, Masse abdominale Occlusion intestinale
Pelvis		Constipation, Obstruction génito- urinaire

d- Traitement

Le traitement associe selon les cas la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La chirurgie vise à faire l'exérèse tumorale complète. La radiothérapie vient compléter le contrôle local, alors que la chimiothérapie vise à contrôler les métastases évidentes ou des micro-métastases, ou enfin à réduire le volume tumoral pour faciliter l'acte local.

La chirurgie d'exérèse doit être préconisée d'emblée lorsqu'elle est possible sans séquelles fonctionnelles ou cosmétiques majeures. Dans les localisations para-testiculaires, une orchidectomie par voie inguinale emportant le cordon spermatique dans sa totalité doit être la règle. L'exploration systématique des adénopathies rétro-péritonéales est discutée dans les différents groupes d'étude. Dans les

atteintes vulvo-vaginales ou utérines, la chirurgie est habituellement faite après chimiothérapie de réduction. Dans les atteintes de la tête et du cou, la chirurgie est souvent limitée à la biopsie diagnostique. La chirurgie secondaire après chimiothérapie peut être indiquée, lorsque la localisation le permet, pour traiter localement les tumeurs qui n'ont pas bien réagi au traitement, ou pour vérifier la nature d'un résidu décelable après radiothérapie ou chimiothérapie, et de ce fait compléter le contrôle local d'une tumeur non stérilisée.

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure du RMS. Elle permet de contrôler la tumeur dans les localisations inaccessibles à la chirurgie conservatrice et complète celle-ci en cas de résidu inopérable. La radiothérapie permet également de consolider le résultat obtenu par la chimiothérapie. Les doses habituelles sont de 40 à 45 Gy pour le contrôle de la maladie microscopique et 50 à 55 Gy en cas de résidu macroscopique, donnée à raison de 1,8-2Gy à la dose de 180 à 200 cGy par jour. La radiothérapie vient dans la majorité des cas après chimiothérapie de réduction tumorale. Dans les localisations para-méningées invasives au niveau de la base du crâne ou d'atteinte neurologique, la radiothérapie est recommandée le plus tôt possible. La curiethérapie est préconisée dans le cas de petites tumeurs d'accès difficile en particulier au niveau de la vessie, prostate, vagin, tête et cou ou au niveau des membres. Cette technique requiert une expérience des professionnels et se fait dans des centres de référence. Dans le groupe SIOP, la radiothérapie n'est pas utilisée si la réponse à la chimiothérapie est complète en dehors des tumeurs paraméningées survenant chez l'enfant de plus de 3 ans, en acceptant un risque de rechute local. La probabilité de guérison de la rechute est d'autant plus importante que l'enfant n'avait pas reçu de radiothérapie lors du traitement initial. Chez l'enfant plus jeune, la radiothérapie sera administrée selon la réponse à la chimiothérapie.

La chimiothérapie a transformé le pronostic de ces tumeurs. Les drogues ayant démontré leur efficacité sont l'actinomycine D, le cyclophosphamide, la vincristine, le cisplatine, la carboplatine, la dacarbazine (DTIC) et la doxorubicine. Plus récemment, l'ifosfamide et l'étoposide ont été ajoutés à l'arsenal

thérapeutique. Ces produits sont toujours utilisés en association selon les protocoles. La durée et l'intensité du traitement varient selon le pronostic initial et la réponse au traitement.

2- Autres tumeurs des parties molles

Il s'agit d'un groupe de tumeurs caractérisé par sa rareté et son hétérogénéité. Elles sont plus souvent observées chez l'adulte et sont traitées ailleurs dans cet ouvrage. Ces tumeurs présentent moins de localisations ORL, intra-orbitaires ou cervicales, et plus de localisations au niveau des membres. Les tumeurs d'emblée métastatiques sont plus rares et l'atteinte ganglionnaire locorégionale est moins fréquente. Le bilan d'extension locale et à distance est identique à celui des RMS.

Le Fibrosarcome infantile est une tumeur du nourrisson de moins d'un an. L'aspect histopathologique est similaire à celui du fibrosarcome de l'adulte mais s'en distingue par la présence de la translocation t(12 ; 15). Une exérèse chirurgicale large est le traitement de choix de ces tumeurs. En cas d'inopérabilité initiale ou de récurrence, une chimiothérapie par vincristine, actinomycine peut être réalisée avant d'envisager une nouvelle chirurgie.

Le Synoviosarcome est une tumeur relativement fréquente survenant plutôt chez l'adolescent. L'étude histopathologique retrouve des cellules d'aspects fusiformes, fibrosarcomateuses, et épithélioïdes organisées en structures pseudo-glandulaires. On distingue les formes monophasiques des formes biphasiques. Le synoviosarcome est caractérisé par l'expression des marqueurs EMA, cytokératine, BCL2 et CD99. Il est également caractérisé par la présence de la translocation t(X;18) (q11 ; Xp11) dans plus de 90% des cas. L'exérèse tumorale large doit être préconisée. La radiothérapie est réservée en cas d'exérèse non carcinologique. Dans les formes inopérables ou avec un résidu postopératoire macroscopique, la chimiothérapie est préconisée. Elle associe habituellement le cisplatine, la doxorubicine et l'ifosfamide. Le pronostic est meilleur chez l'enfant avec en particulier un risque moins important de métastases pulmonaires.

Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques (Schwannome malin, neuro-fibrosarcome) sont

associées dans 20 à 50% à une neurofibromatose de type 1. Ces tumeurs siègent habituellement au niveau des membres ou du tronc et moins fréquemment au niveau de la tête et du cou. Le traitement de choix est l'exérèse tumorale complète. La radiothérapie est fréquemment indiquée dans les cas où les limites de l'exérèse ne sont pas larges, mais elles restent souvent radiorésistantes.

L'hémangiopéricytome est une tumeur exceptionnelle chez l'enfant. Elle prend naissance à partir du péricyte, cellules adjacentes aux cellules endothéliales vasculaires. Sur le plan clinique, on décrit la forme infantile survenant chez le nourrisson de moins d'un an et qui a habituellement une évolution favorable contrairement aux formes du grand enfant, qui sont plus agressives. Des régressions spontanées sont rapportées. Chez le grand enfant, la tumeur se localise plus fréquemment au niveau des membres. L'étude génétique peut mettre en évidence les translocations t(12;19)(q13;q13.3) et t(13;22)(q22;q11) ou parfois des anomalies complexes. Sur le plan thérapeutique, le traitement des formes infantiles est l'exérèse chirurgicale. Divers protocoles utilisés dans les formes inopérables comportant vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, actinomycine D, méthotrexate ou mitoxantrone, ont montré une réponse objective.

Les tumeurs desmoplastiques sont des tumeurs de l'adolescent et en particulier de sexe masculin. Sur le plan histopathologique, elles sont formées de petites cellules rondes séparées par un stroma desmoplastique dense. La localisation habituelle est rétro-péritonéale associée à une ascite. Plus rarement, elle se localise au niveau para-testiculaire ou thoracique. C'est une tumeur très agressive, infiltrant souvent les structures adjacentes. Les métastases sont très fréquentes dès le diagnostic (hépatique, ganglionnaire, pulmonaire). Ces tumeurs coexpriment les marqueurs de la lignée épithéliale (cytokératine, EMA), mésenchymateuse (desmine, vimentine) et neurale (NSE). La translocation t(11;22)(p13;q12) est retrouvée de façon récurrente. Le traitement nécessite une intensification de la chimiothérapie, l'évolution reste sombre sans rémission.

Les tumeurs rhabdoïdes se développent chez

le très jeune enfant et atteignent les régions sous cutanées ou le cerveau. Elles sont caractérisées morphologiquement par la présence d'une inclusion cytoplasmique hyaline, des marqueurs épithéliaux, mésenchymateux et neuroectodermiques positifs. Une délétion chromosomique au niveau 22q11.2 est retrouvée, comme dans les formes rénales ou intracérébrales. Ces tumeurs sont agressives chimio résistantes et de pronostic sombre,

VIII- Tumeurs germinales malignes

Il s'agit de néoplasmes prenant naissance à partir des cellules germinales primitives, normalement destinées à donner naissance aux spermatozoïdes ou aux ovules. Ces tumeurs sont relativement rares (3% des tumeurs malignes de l'enfant) et très hétérogènes, se localisant au niveau des gonades surtout, mais aussi tout au long de la région axiale du tronc et également au niveau cérébral. Il existe 2 pics d'âge de survenue de ces tumeurs : axiale chez le nourrisson et le petit enfant et chez l'adolescent.

A- Anatomopathologie

Les tumeurs germinales prennent des aspects très variés et peuvent être malins ou bénins selon leur aspect histologique, leur localisation et l'âge de survenue. Ces cellules germinales primitives peuvent rester non différenciées (séminome), peu différenciées (carcinome embryonnaire) ou se transformer en structures différenciées embryonnaire (tératome) ou extra embryonnaire (tumeur vitelline et/ou choriocarcinome). Les tératomes comportent au moins une différenciation en 2 des 3 feuillets (ectoderme, endoderme et mésoderme). Ils peuvent être matures ou immatures avec ou sans cellules germinales malignes. Les germinomes appelés également dysgerminomes ou seminomes en cas de localisation testiculaire sont les tumeurs germinales pures les plus fréquentes de l'ovaire et du système nerveux central. Les tumeurs du sinus endodermique (Yolk Sac Tumors) dérivent des cellules germinales totipotentes qui se différencient en structures extra-embryonnaires. Ce sont les tumeurs germinales malignes les plus fréquentes chez le nourrisson et en particulier au niveau du testicule. Ces tumeurs se caractérisent sur

le plan histopathologique par la présence de corps de Schiller-Duval. Le carcinome embryonnaire est une forme histologique agressive. Elle se caractérise par la présence de figures d'anaplasies, des mitoses fréquentes et de la nécrose. Le choriocarcinome prend des aspects histologiques similaires au chorion placentaire (syncytiotrophoblastes and cytotrophoblastes).

B- Marqueurs tumoraux

Certains types histologiques secrètent des marqueurs qui ont une grande valeur aussi bien pour le diagnostic, le pronostic que le suivi des patients. Il s'agit de l'alpha-foetoprotéine (AFP) et de la sous unité bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique (B-hCG). Ces marqueurs appelés également onco-foeto-protéines sont dosés au niveau sérique mais peuvent également être mis en évidence par coloration immuno-histochimique au niveau du tissu tumoral.

L'AFP est produite par le foie embryonnaire, dans le yolk sac et à moindre degré par le tractus digestif. Sa demi vie est de 5 à 6 jours. Son taux régresse progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte (<10 ng/dl) vers l'âge d'un an. Le taux de l'AFP peut être élevé dans des circonstances cliniques comprenant des affections néoplasiques (Hépatoblastome, tumeur vitelline, Hépatocarcinome, , tumeurs gastro-intestinales, pancréatiques ou pulmonaires), infectieuses virales (Hépatite B, C, Infection VIH), affections hépatiques (Cholestase, cirrhose) ou médicamenteuses (Phénitoïne, Méthotrexate). Au cours du traitement le taux d'AFP peut augmenter suite à une lyse tumorale.

L'hCG est sécrétée par les cellules syncytiotrophoblastiques du placenta et anormalement sécrétée par celle du choriocarcinome. Sa demi-vie est de 24 à 36 heures.

C- Aspects cliniques et pronostiques

Les signes cliniques sont fonction du siège. Ces tumeurs s'expriment le plus souvent par des signes de compression des structures avoisinantes. En plus des caractères cliniques, le bilan doit comporter systématiquement un dosage de l'AFP de l'hCG et de la B-hCG avant tout traitement, un bilan

radiologique pour préciser les caractéristiques de la tumeur mais aussi rechercher des métastases. Ce bilan se compose de l'échographie, et /ou TDM selon la localisation tumorale initiale. Si la tumeur est testiculaire, une TDM abdominale est réalisée pour l'exploration des ganglions lombo-aortiques. En cas de tumeur sacro-coccygienne, une radiographie de la colonne lombo-sacrée et une scintigraphie osseuse sont réalisées (risque de métastases vertébrales). La TDM thoraco-abdominale est réalisée dans le bilan d'extension pour la recherche des métastases.

La localisation sacro-coccygienne représente près de 40% des tumeurs germinales de l'enfant et près de 80% des localisations extra-gonadiques. Ces formes sont pour leur grande majorité diagnostiquées durant la période néo-natale. Elles peuvent également être découvertes durant la grossesse. Avant l'âge de 2 mois, ces tumeurs sont des tératomes matures ou immatures guérissant pour la plupart grâce à une exérèse chirurgicale. La plupart de celles découvertes après le 2e mois de vie et quasiment toutes après 6 mois sont malignes. Il s'agit de tumeurs vitellines plus ou moins associées à du tératome. Le développement est exo et/ou endopelvien. Le traitement est rarement une chirurgie première du fait de la difficulté d'opérer ces tumeurs. Souvent la chirurgie est réalisée après chimiothérapie.

Les tumeurs ovariennes sont observées surtout chez l'adolescente, et sont presque toujours mixtes, sécrétantes et comprenant différents composants histologiques en proportion variables. Leur expression clinique habituelle est la douleur avec ou sans masse palpable. Il peut s'agir d'un abdomen chirurgical en rapport avec une torsion ou une rupture ovarienne. Plus rarement, la découverte d'une masse abdominale ou abdomino-pelvienne isolée peut révéler la maladie. L'échographie et surtout la TDM permettent de mieux caractériser cette tumeur et parfois évoquer un tératome en présence de tumeur bien limitée, comportant des zones de calcifications, des structures graisseuses et/ou kystiques. Ces tumeurs peuvent atteindre les deux ovaires.

Le risque de survenue d'un cancer du testicule est 10 à 50% plus important chez les enfants présentant un testicule ectopique. Dans la majorité des cas, les

tumeurs du testicule sont révélées par la constatation d'une masse non douloureuse et non inflammatoire. Elles sont différentes selon l'âge de survenue : tératome mature ou immature à la naissance et les premiers mois de vie, tumeur vitelline pure chez le nourrisson, et tumeurs mixtes sécrétantes plus tardivement chez l'adolescent. L'échographie permet de confirmer sa nature tumorale. Le pronostic est fonction du type histopathologique et du stade.

Les tumeurs médiastinales ont une localisation antérieure, sont plus fréquentes chez les garçons et peuvent s'associer au syndrome de Klinefelter. Elles peuvent être pauci-symptomatiques en particulier chez l'adolescent ou se manifester par des signes respiratoires plus ou moins sévères avec parfois une hémoptysie. Il s'agit habituellement de tumeurs mixtes sécrétantes avec un composant mature, qu'il faudra enlever chirurgicalement après chimiothérapie.

Les tumeurs vaginales, retrouvées chez les petites filles provoquent des hémorragies génitales et sont bien perçues au TR. Il s'agit de tumeurs vitellines sécrétant de l'AFP.

Les tumeurs intracrâniennes siègent principalement au niveau de la glande pinéale et dans 1/3 des cas au niveau de la région supra-sellaire, et sont parfois bifocales. Ces tumeurs sont identiques sur le plan histologique à celles rencontrées dans les gonades.

L'expression clinique est fonction de l'extension de la maladie et peut comporter des troubles visuels, un syndrome de Parinaud, un diabète insipide, une puberté précoce, un hypopituitarisme ou une anorexie. La positivité d'un ou deux des marqueurs (AFP ou B- hCG) dans le sang ou le LCR permet de poser le diagnostic sans avoir besoin d'une preuve histologique, sauf pour les tumeurs non sécrétantes. Le bilan d'extension comprend une IRM médullaire et une étude cytologique du LCR.

Les localisations rétropéritonéales sont rares. Des localisations orbitaires ont été décrites, de même que des cas de choriocarcinome hépatique d'origine gestationnel.

D- Traitement

Le traitement est fonction de la localisation, de l'âge, du type histopathologique et du stade de la

maladie. Les taux de survie dépassent 90% dans ces tumeurs avec un traitement modulé selon le risque de rechute. L'exérèse chirurgicale doit être faite chaque fois qu'elle est possible sans sacrifice majeur. Elle peut être pratiquée d'emblée ou faire suite à des cures de chimiothérapie s'il persiste des résidus tumoraux. La chimiothérapie est indiquée dans la majorité des cas alors que la radiothérapie est efficace pour les localisations cérébrales et les seminomes. Cette dernière n'est plus réalisée pour les tumeurs sécrétantes, en raison de leur très bonne chimiosensibilité et de leur nécessité de doses très élevées pour être efficace. La curiethérapie peut être réalisée dans certaines tumeurs vaginales. Le tératome immature est une tumeur peu chimiosensible et peu radiosensible.

Les principaux agents antimitotiques ayant montré une efficacité sont la vinblastine, l'actinomycine D, la bléomycine, l'ifosfamide, la doxorubicine, le cisplatine, le cyclophosphamide et l'étoposide qui sont associés dans divers protocoles.

IX- Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Elle intéresse surtout le nourrisson et le petit enfant. Elle peut être unilatérale (60% des cas) ou bilatérale (40% des cas), unifocale ou multifocale, sporadique ou héréditaire.

A- Génétique

Les formes héréditaires sont habituellement à localisation bilatérale ou multifocale. La transmission est autosomique dominante avec un risque élevé de survenue dans la fratrie et la descendance. Le risque de transmission aux enfants est de 50%. Dans 15 à 20 % des formes unilatérales sporadiques il y a des mutations des cellules germinales dans lesquelles le risque de transmission à la descendance est également de 50%.

B- Aspects cliniques

Les symptômes les plus fréquents sont la leucocorie et le strabisme. La leucocorie est un reflet blanchâtre de la pupille parfois constaté sur une photo prise avec un flash. C'est un des signes les plus précoces. Le strabisme est également fréquemment

relevé dans les stades précoces. Ces signes doivent conduire à un examen du fond d'œil dans les plus brefs délais. La buphtalmie ou l'exophtalmie traduisent des formes extensives.

L'étude ophtalmoscopique faite sous sédation ou anesthésie générale doit faire préciser les caractéristiques de la tumeur, sa taille, sa localisation et le nombre de lésions. Il faut systématiquement faire une analyse ophtalmoscopique de l'œil controlatérale.

L'étude de l'extension tumorale est complétée par l'échographie orbitaire, la TDM ou l'IRM cranio-orbitaires. Le diagnostic est souvent établi par les données du FO et de l'imagerie. Le meilleur critère diagnostique en imagerie en faveur du rétinoblastome est l'existence de calcifications intra-tumorales (vues à l'échographie et l'IRM). Les rares formes infiltrantes diffuses habituellement non calcifiées sont de diagnostic très difficile. La recherche de métastases par étude du LCR et de métastases hématogènes (Poumons, Foie, Os, Moelle osseuses) n'a d'intérêt que pour les tumeurs à extension extra-oculaire ou en cas de signes d'appels.

C- Anatomie pathologie

Les buts de l'étude anatomopathologique sont de confirmer le diagnostic de rétinoblastome, de préciser la topographie des lésions et la qualité de l'exérèse. Le diagnostic positif est habituellement fait sur les colorations standards. Selon la différenciation on distingue ainsi les formes immatures formées essentiellement de rétinoblastes, les formes bien différenciées comportant des formations en rosettes (Rosette de Flexner-Wintersteiner) et les formes moyennement différenciées comportant les deux contingents.

D- Le traitement

Le traitement doit être adapté au cas par cas. Il tient compte de l'âge de l'enfant, du nombre et de la taille des tumeurs et leur localisation (selon la classification de Reese et Ellworth et classification ABC des tumeurs intraoculaires).

L'énucleation est recommandée d'emblée lorsqu'aucune vision ne peut être espérée même si la tumeur est détruite et en cas de mauvaise réponse à un traitement préalable. Etant donnée son caractère

mutilant l'exentération doit être évitée. Lors de la chirurgie, il faudra veiller à inclure une longueur minimale de 10 à 15 mm du nerf optique et faire des biopsies orbitaires en cas de lésions suspectes. Un traitement adjuvant comportant une irradiation de la cavité orbitaire et une chimiothérapie est recommandé dans le cas d'un envahissement de la tranche de section du nerf optique (ou de ses gaines méningées) et d'envahissement microscopique extra-scléral. Il est conseillé dans le cas d'envahissement choroïdien et/ou rétro laminaire. Il peut être évité en cas d'envahissement choroïdien minime et/ou prélaminaire, même si certains recommandent le traitement quelque soit le degré d'envahissement choroïdien.

L'irradiation externe est indiquée dans les cas où l'œil est toujours en place et dont la vision peut être sauvegardée mais elle est plus souvent préconisée après énucléation. La dose habituelle est de 45 à 50 Gy pendant 4 semaines ½ à 6 semaines. Elle peut être associée à la photocoagulation ou la cryothérapie. La radiothérapie peut se compliquer de vascularite radique choroïdienne ou rétinienne pouvant conduire à une hémorragie du vitré ou un glaucome secondaire, de cataracte, d'atrophie de l'os temporal ou orbitaire et d'une augmentation du risque de cancer secondaire et en particulier l'ostéosarcome, mais aussi de séquelles endocriniennes, cognitives et esthétiques. Radiothérapie par plaque episclérale ou curiethérapie est préconisée dans les petites tumeurs solitaires à localisation postérieure ou au niveau de l'ora serrata.

La photocoagulation est utile dans les tumeurs qui n'envahissent pas le disque optique ou la macula. Elle est contre-indiquée en cas d'envahissement du vitré, de la choroïde, de la fovéa, du disque optique ou de la pars plana.

La cryothérapie peut être utilisée seule dans les cas de petites tumeurs. Elle est appliquée par des électrodes placées directement sur la conjonctive ou la sclère. Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie du vitré et le décollement de la rétine.

La chimiothérapie est classiquement réservée au rétinoblastome à localisation extra-oculaire ou métastatique. Ses indications ont été récemment étendues à certaines tumeurs intraoculaires. Les



produits les plus utilisés sont la carboplatine, l'étoposide et la vincristine, le cyclophosphamide et l'adriamycine. La thermo-chimiothérapie consiste en l'association d'une chimiothérapie et d'une thermothérapie trans-pupillaire. Elle est indiquée dans les tumeurs de petite et moyenne taille et permet d'éviter la radiothérapie externe.

X- Hépatoblastome

L'hépatoblastome (HB) est la tumeur hépatique la plus fréquente de l'enfant. C'est une tumeur du petit enfant. Des formes congénitales ont été rapportées.

A- Anatomie pathologie

L'HB est fait de cellules immatures prenant des aspects histopathologiques variés pouvant prendre l'aspect de petites cellules indifférenciées co-exprimant la cytokératine et la vimentine ou l'aspect de tumeur embryonnaire hépatique de différenciation variable. L'aspect peut être mixte associant un stroma à des dépôts ostéoïdes, occasionnellement rhabdomyoblastique ou plus rarement chondroïde.

B- Biologie moléculaire

Dans l'HB a été retrouvée une perte d'hétérozygotie de la région 11p15.5 au niveau tumoral, des pertes d'hétérozygotie ont été démontrées au niveau du bras court et long du chromosome 1 et des mutations activatrices du gène de la B-caténine ont été découvertes.

C- Diagnostic et pronostic de l'hépatoblastome L'expression clinique habituelle

Est une masse abdominale asymptomatique. Moins fréquemment la tumeur peut être révélée suite à des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées et des vomissements surtout dans les formes étendues. Plus rarement la maladie peut être révélée par un ictère lié à une compression des voies biliaires ou anémie sévère et une distension abdominale traduisant une rupture intra-abdominale de la tumeur.

L'étude échographique la tumeur montre un aspect hyper-échogène. L'étude de l'extension

intra-hépatique de la tumeur est mieux faite par la TDM ou l'IRM. L'extension est aux mieux précisée selon la segmentation anatomique de Couinaud qui permet d'apprécier l'opérabilité de la tumeur. Le bilan d'extension locorégional doit rechercher une extension dans les ganglions du pédicule hépatique. Les métastases pulmonaires sont recherchées par radiographie et TDM.

Le taux des AFP est augmenté dans 90% des HBs. Cette augmentation n'est cependant pas spécifique. Elle est retrouvée dans les deux tiers des hépatocarcinomes et peut également être élevée dans l'hémangio-endothéliome infantile et l'hamartome mésoenchymateux. Plus rarement, les cellules d'HBs sécrètent la B-hCG, pouvant entraîner une puberté précoce.

La thrombocytose est observée dans 20% des cas d'hépatoblastome. Une anémie est également souvent retrouvée. La bilirubine et les transaminases sont habituellement normales en dehors d'une compression des voies biliaires.

Le diagnostic est confirmé par l'étude histopathologique d'une biopsie percutanée ou de la pièce d'exérèse.

Le pronostic varie selon la résectabilité tumorale qui est fonction de l'extension tumorale, la multifocalité, l'envahissement vasculaire et la présence de métastases au diagnostic. Un système de classification nommé PRETEXT, tient compte du nombre de segments hépatiques atteints, de l'atteinte des vaisseaux et de l'extension à distance tels qu'ils sont observés à l'imagerie avant traitement. Un taux d'AFP de moins 100 µg/l est de mauvais pronostic. Le type histologique indifférencié ainsi que l'aneuploïdie, la trisomie 8 ou 20 est également de mauvais pronostic. La régression des AFP sous chimiothérapie ou après chirurgie est considérée de bon pronostic.

D- Traitement

Le traitement de l'hépatoblastome est basé sur la chimiothérapie systémique et la chirurgie.

L'hépatoblastome est une tumeur chimiosensible. Les médicaments actifs sont le CDDP, la vincristine, la doxorubicine, le 5 Fluoro-ura cyl, le cyclophospha-

mide. Elle est actuellement préconisée avant l'acte opératoire.

L'exérèse chirurgicale doit être faite par un chirurgien habitué à la chirurgie hépatique, travaillant dans un contexte multidisciplinaire et avec l'étroite collaboration de radiologues et réanimateurs en plus de l'oncologue. La chirurgie consiste habituellement en une segmentectomie ou lobectomie. La greffe hépatique est préconisée dans les formes non résécables après chimiothérapie mais restant limitées au foie.

Conclusion

Les cancers de l'enfant sont relativement rares dans la pratique courante. La prise en charge est cependant complexe, nécessite une équipe multidisciplinaire et un plateau technique moderne. Les protocoles de soins sont dans la plupart des cas complexes et l'objet d'évaluation continue. Il convient de mettre en place toutes les mesures possibles pour :

- informer l'enfant et ses parents ou tuteur de la maladie et de son traitement et ceci aussi bien au diagnostic que lors du suivi.
- traiter les patients selon des protocoles nationaux ou internationaux validés et adaptés au contexte de prise en charge. Ces protocoles doivent être compris dans leur approche pour être adaptés selon les besoins spécifiques de chaque cas.
- assurer un soutien psychologique et social aux différentes phases de la prise en charge.
- tenir régulièrement des réunions pluridisciplinaires où les observations documentées doivent systématiquement être discutées.
- prévenir et traiter les complications immédiates liées à la maladie et aux thérapies et en particulier le traitement de la douleur, le syndrome de lyse et le support nutritionnel.
- prévenir et traiter les complications à long terme liées à la maladie et aux thérapies et en particulier les fonctions neurocognitives, la croissance, la fertilité, les fonctions cardiaques, respiratoires

et rénales. Les méthodes d'administration et les doses cumulatives de la radiothérapie et des médicaments doivent en permanence être évaluées en termes de bénéfice/risque. En effet, la question de la qualité de vie et du devenir de ces enfants se pose avec plus d'acuité. Les progrès thérapeutiques ne peuvent pas s'arrêter à l'augmentation de la survie mais doivent aussi avoir pour objectif la diminution des séquelles.

- Enfin adapter le mode de prise en charge de façon à réduire la durée d'hospitalisation et essayer au maximum de maintenir une vie sociale de l'enfant et en particulier sa scolarité.

Références

1. Cancer de l'enfant C.Kalifa, O.Oberlin, F.Pein, O.Hartmann, J.Lemerle Flammarion Medecine-Science (2008)
2. Le cancer chez l'enfant, Aspects pratiques M.Harif (2012)
3. Les urgences en oncologie pédiatrique M.Harif, L.Hessissen (2019)
4. Manuel of pediatric hematology and oncology (6th edition)
P. Lansky Academic Press (2016)
5. Diagnostic précoce des cancers de l'enfant au Maroc: manuel de formation à l'usage des médecins de proximité F.Msefer-Alaoui Empreintes Edition (2008)
6. Principles and Practice of Pediatric Oncology PA.. Pizzo, DG. Poplack, Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition (2016)
7. Pediatric cancer in Africa A Case-Based Guide to Diagnosis and Management DC. Stefan M.Harif Springer (2017)
8. Pediatric Oncology Nursing PS. Hinds, L.Linder Springer (2020) Articles de revues générales
1. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence W.T. Johnston, F.Erdmann, R.Newton, E.Steliarova-Foucher, J.Schüz, E.Roman Cancer Epidemiology (2021), 71:1-12



2. Paediatric cancer predisposition syndromes in the genomic age L.Hanington, L.Walker, S.Wilson Paediatrics and Child Health.(2022), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2022.02.003>
3. Abdominal and pelvic tumours in children E.Sidebotham Surgery (2019) 37(4): 208-215.
4. Management of Germ Cell Tumors in Pediatric Patients BR. Weil, DF. Billmire Surg Oncol Clin N Am (2021), 30: 325-338
5. Paediatric extracranial germ-cell tumours F.Shaikh, MJ Murray, JF Amatruda et al Lancet Oncol (2016) 17: e149-62
6. Brain and Spinal Cord Tumors in Children J.Taylor, EM. Jackson Pediatr Clin N Am (2021), 68: 811-824
7. Pediatric Brain Tumors: An Update D.Segal, MA. Karajannis Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care (2016)46:242-250
8. Retinoblastoma C. Rodriguez-Galindo, DB. Orbach , D.VanderVeen Pediatr Clin N Am (2015) 62 : 201-223
9. Global Retinoblastoma Treatment Outcomes Association with National Income Level AS .Tomar, PT. Finger, B.Gallie et al Ophthalmology (2021) 128 (5) :740-753.
10. Outcome of SIOP patients with low- or intermediate-risk Wilms tumour relapsing after initial vincristine and actinomycin-D therapy only the SIOP 93e01 and 2001 protocols Al.Groenendijk, Hv.Tinteren , Y.Jiang et al European Journal of Cancer (2022), 163: 88-97
11. Wilms Tumor Challenges and Newcomers in Prognosis LN. Parsons Surgical Pathology 13 (2020) 683-693
12. Bilateral Wilms' tumour: An international comparison of treatments and outcomes H.Drysdalea , D. Fawcner-Corbett , Z.Solomon et al Journal of Pediatric Surgery (2021), 56:1487-1493
13. Neuroblastoma Paradigm for Precision Medicine MS. Irwin, JR. Park, Pediatr Clin N Am (2015) 62 : 225-256
14. Neonatal Neuroblastoma AM. Davidoff Clin Perinatol (2021) 48 : 101-115
15. Sarcomes osseux, J.L. Alberini a , P.Y. Salaun Médecine Nucléaire (2019) 43 (1): 138-149
16. Osteosarcoma Old and New Challenges A.Yoshida Surgical Pathology Clinics. (2021)14 (4) : 567-583.
17. Rhabdomyosarcoma A.Wasti .; H.Mandeville, S. Gatz Paediatrics and Child Health. (2018) 28, (4) 157-163.
18. Management of Rhabdomyosarcoma in Pediatric Patients TN. Rogers, R.Dasgupta Surg Oncol Clin N Am (2021) 30: 339-353
19. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial
- G. Bisogno, GL.De Salvo, C.Bergeron et al Lancet Oncol (2019) 20: 1566-7
20. A combined clinical and biological risk classification improves prediction of outcome in hepatoblastoma patients
- S. Cairo , C.Armengol, R.Maibach et al European Journal of Cancer (2020) 141 :30-39
21. Hepatoblastoma D.Sharma, G.Subbarao, R.Saxena Seminars in Diagnostic Pathology (2017) 34 :192-200