

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de la santé

**Guides Thérapeutiques en Oncologie Médicale**

**Année 2022**

# **Guides Thérapeutiques en Oncologie Médicale**

## ***Préface***



A l'ère de la multiplicité des options thérapeutiques des cancers et l'augmentation exponentielle des coûts des médicaments, en particulier ceux dits innovants, l'élaboration de guides thérapeutiques nationaux en oncologie médicale est plus qu'une nécessité. Ils permettent de cadrer les prescriptions et d'homogénéiser les pratiques oncologiques à l'échelle nationale.

Sur une initiative du ministère de la santé, ces guides ont été élaborés avec la contribution de l'ensemble des professeurs et experts en oncologie médicale à l'échelle nationale. Les premiers guides thérapeutiques en oncologie médicale ont concerné dans un premier temps les localisations prévalentes (Sein, Colo rectum, Poumon, Prostate, Estomac et Mélanome). Les autres localisations sont en cours d'élaboration et verront le jour d'ici peu.

Les guides thérapeutiques en oncologie médicale sont élaborés en conformité avec la réglementation algérienne et les recommandations de l'agence nationale du médicament notamment, en matière d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) local des médicaments.

Les guides seront mis à jour chaque année, en particulier après de nouvelles AMM ou extensions d'AMM.

Les guides thérapeutiques sont des outils entre les mains des oncologues médicaux qui leur permettront de mieux gérer leurs prescriptions notamment au sein des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ces guides en particulier tous les professeurs en oncologie médicale à l'échelle nationale.

**Pr. Abderrahmane BENBOUZID**  
Ministre de la Santé



Nous tenons à remercier tous les chefs de service d'oncologie médicale qui ont participé, ainsi que leur équipe, à l'élaboration de cette première édition des Guides thérapeutiques en oncologie médicale.

Un projet entamé en 2017, interrompu pour diverses raisons, avant d'être relancé avec succès, il y a une année.

Des experts ont minutieusement étudié et validé les contenus dégagés dans le but d'homogénéiser et d'améliorer les pratiques aux fins de rendre plus efficace et efficiente la prise en charge des patients atteints de cancer.

Ces guides qui s'adressent à tous les praticiens (oncologues médicaux et pharmaciens hospitaliers) impliqués dans la prise en charge des malades atteints de cancer en oncologie médicale, constituent un outil de travail pragmatique auquel les praticiens se référeront pour la prise en charge de la pathologie considérée.

Ces guides, une fois mis à disposition, feront l'objet de mise à jour régulière chaque fois que nécessaire selon les recommandations nationales et internationales.

Les guides thérapeutiques relatifs aux autres cancers, qui sont en cours de validation par les experts, seront prochainement publiés.

Nous exprimons, nos remerciements au Ministre de la Santé, Pr Abderrahmane BENBOUZID, et à l'équipe du DGSS pour son appui technique.

**Pr. Adda BOUNEDJAR**  
Chef service d'oncologie médicale  
EHLCC Blida.

## **Liste des contributeurs**

(Par ordre alphabétique)

### **Pr. Adda BOUNEDJAR : Coordinateur**

- Pr W. BENBRAHEM (EHLCC BATNA)
- Pr A. BENSALEM (EH DIDOUCHE MOURAD CONSTANTINE)
- Pr FZ. BEREKSI (EHU ORAN)
- Pr A. BOUSAHBA (CHU ORAN)
- Pr K. BOUZID (CPMC ALGER)
- Pr A.H. DIB (EHLCC SETIF)
- Pr H. DJEDI (CHU ANNABA)
- Pr T. FILALI (CHU CONSTANTINE)
- Pr S. GHOMARI (CHU TLEMCEN)
- Pr E. KARBOUA (CPMC ALGER)
- Pr B. LARBAOUI (EHLCC ORAN)
- Pr H. MAHFOUF (EPH ROUIBA ALGER)
- Pr M. OUKKAL (CHU BENI MESSOUS ALGER)
- Pr C. SEDKAOUI (EHLCC TIZI OUZOU)
- Pr F. SEGHIER (EPH SIDI GHILES TIPAZA)
- Pr S. SAKHRI (EPH LAGHOUAT)
- Pr D.YEKROU (EHLCC SIDI BELABES)

Secrétariat : Dr L. YACEF (DGSS : ministère de la santé)

Avec l'appui du Pr L. RAHAL (DGSS ministère de la santé)

# Sommaire

<b>Sommaire .....</b>	<b>5</b>
<b>Cancer Colorectal.....</b>	<b>6</b>
<b>Cancer de l'Estomac .....</b>	<b>21</b>
<b>Mélanome Cutané .....</b>	<b>38</b>
<b>Cancer du Poumon .....</b>	<b>49</b>
<b>Cancer de la Prostate .....</b>	<b>68</b>
<b>Cancer du Sein .....</b>	<b>78</b>

# **Cancer Colorectal**

## I. Préambule :

Le cancer colorectal pose un problème de santé publique en Algérie, c'est le premier cancer de l'homme. Son incidence est estimée à 19,8/100 000 habitants chez l'homme et 15,6/100 000 habitants chez la femme (RNRC 2017).

Le pronostic et le traitement sont basés sur la classification TNM et le regroupement par stades de l'AJCC (8<sup>ème</sup> édition 2017).

La prise en charge est multidisciplinaire est les décisions en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

## II. Traitement du cancer du colon :

### II.1. Traitement du cancer du colon localisé :

- L'objectif du traitement : est la guérison.
- La chirurgie carcinologique est le seul traitement curateur des formes localisées.
- Délai du traitement adjuvant : Le traitement adjuvant doit être débuté au maximum 6 semaines après l'acte chirurgical.
- Moyens : chambre implantable et diffuseurs de chimiothérapie
- Médicaments : 5fluorouracil – Acide folinique - Capécitabine – Oxaliplatine
- Protocoles de chimiothérapie : LV5FU2 – mFolfox6 - Capox – Capécitabine.
- o **LV5FU2 simplifié** : acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h, puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min, puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h toutes les 2 semaines.
- o **FOLFOX6 modifié** (Oxaliplatine + LV5FU2) = Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans du SGI 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines.
- o **CAPOX** = Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h dans du SGI, puis capécitabine (comprimés à 500mg) 2000 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises à 12h d'intervalle (J2 à J15), toutes les 3 semaines.
- o **Capécitabine** = 2500 mg/m<sup>2</sup>/j (1250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3.

#### II.1.1. Bilan pré thérapeutique :

- Bon état général (PS ≤ 2)
- Bilan biologique correct (NFS-Fonction rénale-bilan hépatique)
- ECG et Echocardiographie sans anomalies.
- La recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilemie) ou génotypage du gène DPYD est recommandée.
- Recherche du phénotype tumoral MSI ou dMMR dans le cadre de la prise en charge des cancers du côlon de stade II-III (valeur pronostique) et dans la recherche de syndrome de Lynch.
- Réalisation d'un questionnaire de dépistage G8 pour déterminer la nécessité du recours au gériatre (patients de plus de 70 ans).



## II.1.2. Indications du traitement adjuvant (basé sur la classification TNM de l'AJCC):

- a. Stades I (pT1-2 N0) :
  - Pas de traitement adjuvant/surveillance
- b. Stades II (pT3-4 N0) :

### Standards :

- Statut MSI +: Pas de traitement adjuvant sauf pT4
- Statut MSS :
  - Sans facteurs de risque : Pas de traitement adjuvant
  - Avec facteurs de risque\* : Pas de standard

\***Facteurs de risque:** Tumeur peu différencié, pT4, ganglions prélevés <12, chirurgie en urgence (perforation ou occlusion), embolies vasculaires et engainements péri nerveux

### Options :

- **Stade II avec risque « relatif » intermédiaire de récurrence** (tumeur MSS avec un facteur de mauvais pronostic à l'exclusion du caractère T4 et d'un nombre de nombre de ganglions examinés < 12, de perforation) : Capécitabine ou LV5FU2 simplifié pendant 6 mois.
  - **Stade II avec risque « relatif » élevé de récurrence** (tumeur MSS avec un des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, perforation tumorale, ou avec plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : présence d'embolies veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumor budding, tumeur peu différenciée, pour certains occlusion révélatrice et présence de cellules néoplasiques isolées dans un ganglion N0 (CTI) : Chimiothérapie adjuvante FOLFOX6 m pendant 6 mois ou CAPOX pendant 6 mois.
  - **Stade II MSI/ pT4b** : Chimiothérapie adjuvante FOLFOX6m pendant 6 mois.
- c. Stades III :
- Le **standard** thérapeutique : Folfox6m pendant 6 mois.
  - **Stade III à faible risque (pT1-3 N1 M0) :** Capox pendant 3 mois ou Folfox6m pendant 6 mois.
  - **Stade III à haut risque (pT4 N1-2 M0 et pT1-3 N2 M0) :** Folfox6m ou Capox pendant 6 mois.
  - Sujets > 70 ans : monothérapie (Capécitabine ou LV5FU2) pendant 6 mois.

## II.1.3. Surveillance après traitement curatif :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans à partir de la 5<sup>ème</sup> année.
- Echographie abdominale tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans à partir de la 5<sup>ème</sup> année.
- Les marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9) tous les 3 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans et une fois par an à partir de la 5<sup>ème</sup> année.
- Scanner TAP en alternance avec l'échographie ou en cas d'anomalies à l'échographie tous les 6 mois pendant 3 ans puis une fois par an.

- Coloscopie :
  - o Si incomplète ou non faite en préopératoire : coloscopie complète à 6 mois puis à 3 ans et 5 ans.
  - o Si complète en préopératoire : coloscopie à 3 ans puis à 5 ans si celle de 3 ans est normale.
  - o En cas de polypes, faire une résection endoscopique et refaire la coloscopie une année après.

## II.2. Traitement du cancer du colon métastatique :

- **La chirurgie carcinologique du primitif et des métastases est le seul traitement à visée curative des cancers du colon métastatiques.**
- **Médicaments** : 5Fluorouracil – Acide folinique - Capécitabine – Oxaliplatine – Irinotecan – Bevacizumab – Cetuximab – Panitumumab – Regorafenib – Aflibercept.
- **Protocoles** : mFolfox6 – Capox - Folfox + Bevacizumab – mFolfoxiri + Bevacizumab – Folfiri + Bevacizumab - Folfiri + anti EGFR (cetuximab ou panitumumab) – Folfox + anti EGFR (cetuximab ou panitumumab) – Folfiri + Aflibercept – Regorafenib - panitumumab – cetuximab + irinotecan.

### II.2.1. Bilan pré thérapeutique :

- Examen clinique complet (PS).
- Bilan biologique :
  - o Hémogramme complet, fonction rénale, bilan hépatique.
  - o Dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9)
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) ou génotypage.
- Consultation de cardiologie avec ECG et échocardiographie à la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires.
- Détermination du statut moléculaire du gène *RAS* tumoral (KRAS et NRAS) et BRAF sur tissu de tumeur primitive ou de métastases.

### II.2.2. Les indications :

- Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) +++

#### a. Métastases résécables :

- Le but du traitement est la guérison
- La chirurgie du primitif et des métastases est le seul moyen curateur.

#### ➤ **Métastases hépatiques résécables** :

Chimiothérapie péri-opératoire (mFolfox6) : 6 cures avant et 6 cures après chirurgie hépatique.

Chimiothérapie adjuvante (mFolfox6) : 12 cures après la chirurgie hépatique (en cas de lésion hépatique de petite taille < 2cm).

#### Option :

- radiofréquence si lésion  $\leq$  3cm.

➤ **Métastases extra hépatiques :**

- Métastases pulmonaires résécables : Idem que pour les métastases hépatiques.
- Carcinose péritonéale résécable : chirurgie carcinologique ± chimiothérapie péri opératoire. La CHIP n'est plus recommandée.

b. Métastases potentiellement résécables :

- Le but du traitement : Augmenter le taux de réponses objectives et le nombre de patients candidats à la chirurgie carcinologique des métastases.
- Indications (En fonction du statut moléculaire : Full RAS et BRAF établi sur la tumeur primitive ou les métastases).
  - **RAS sauvage** : Folfox ou Folfiri + anti EGFR (cetuximab ou panitumumab)
  - **RAS muté** : Folfox ou Folfiri + Bevacizumab – Capox ou Capiri + bevacizumab
  - **BRAF muté** : mFolfoxiri + Bevacizumab - Folfox ou Folfiri + Bevacizumab
- Stratégie : faire 4 cures puis évaluation et chirurgie en cas de réponse suffisante.

c. Métastases jamais résécables :

- Le but du traitement : augmenter la survie tout en préservant la qualité de vie.
- **Chirurgie de la tumeur primitive** : La chirurgie de la tumeur primitive n'est recommandée sauf en cas de tumeur symptomatique (occlusion, sub-occlusion, ou hémorragie).
- **La stratégie thérapeutique dépend de plusieurs facteurs** : Etat général du patient (PS), l'âge du patient, les comorbidités, la latéralité (colon gauche versus colon droit) et le statut moléculaire de la tumeur.

➤ **Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :**

- **RAS sauvage** :
  - colon gauche : doublet de chimiothérapie + anti EGFR
  - colon droit : doublet de chimiothérapie + thérapie ciblée
- **RAS Muté** : doublet de chimiothérapie + bevacizumab
- **BRAF muté** : triplet de chimiothérapie + bevacizumab sinon doublet + bevacizumab

➤ **Maintenance ou pause thérapeutique :**

- à discuter avec le patient en cas de réponse ou de stabilité après 6 mois de traitement et évaluation tous les 2 mois avec retour au protocole initial en cas de progression.
- Protocoles de maintenance : LV5FU2 + Bevacizumab, Capécitabine + Bevacizumab.

➤ **Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

- Doublet de chimiothérapie + bevacizumab (TML)
- Folfiri + aflibercept (Velour)

➤ **Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :**

- Irinotecan + cetuximab (RAS sauvage)
- Panitumumab monothérapie (RAS sauvage)

- Regorafenib (Correct)

➤ **Les soins de support:**

- Ce sont l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux patients, parallèlement aux traitements spécifiques lorsqu'il y en a, dont l'objectif est d'assurer la meilleure qualité de vie possible chez ces malades et leurs familles.
- Les soins de support comportent la prise en charge des symptômes liés au développement de la tumeur ou à son extension à distance, et le traitement des effets toxiques liés aux thérapeutiques (toxicité aiguë hématologique, rénale, digestive, psychologique) ou des effets à long cours : insertion sociale, apport psychologique, accompagnement du patient durant le traitement, à la fin du traitement et en fin de vie pour les stades terminaux.

### **III . Traitement du cancer du moyen et bas rectum :**

(Haut rectum : indications identiques au cancer du colon)

#### **III.1. Cancer du rectum localisé :**

##### **III.1.1. Moyens thérapeutiques :**

###### **a. La chirurgie :**

- Le Traitement chirurgical est la base du traitement du cancer du rectum, avec un apport certain des traitements néo adjuvants et adjuvants.
- La qualité de l'exérèse chirurgicale est le facteur essentiel du pronostic du cancer du rectum. Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur, de son extension éventuelle aux organes de voisinage, du terrain du patient, de son souhait de conservation et de l'état du sphincter anal.

###### **b. La radiothérapie (RT) et la radio chimiothérapie (RCC):**

- La RT ou RCC préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local.
- La radio chimiothérapie concomitante est supérieure à la radiothérapie seule et la radio chimiothérapie concomitante est recommandée.
- Une chimio radiothérapie préopératoire est recommandée pour les cancers T3-T4 et/ou N+ du moyen et 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.
- La chimiothérapie concomitante : La capécitabine donne des résultats équivalents à ceux du 5 FU.
- Le protocole de référence de la RCC est le protocole "CAP50" : 50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction) + Capécitabine (1 600 mg/m<sup>2</sup> réparties en 1 dose matin et soir de 800 mg/m<sup>2</sup> les jours de radiothérapie), après contrôle de l'absence de déficit en DPD. Le délai entre la RCC et la résection chirurgicale est de 8 à 11 semaines.

c. La chimiothérapie néo adjuvante (TNT): 2 protocoles

- Le TNT par chimiothérapie d'induction : Folfirinox pendant 3 mois, suivie de radio chimiothérapie "CAP50" est considéré comme le nouveau standard de traitement des cancers du bas et moyen rectum cT3/T4 (Essai Prodigé 23).
- Le TNT par chimiothérapie de consolidation : (radiothérapie courte 5x5 Gy suivi d'une chimiothérapie néo adjuvante par 6 cycles de Capox ou 9 cycles de mFolfox6 puis chirurgie 2 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie est considéré comme une option de traitement des cancers du moyen et bas rectum a haut risqué de récurrence (cT4, envahissement veineux extramural, cN2, CRM≤1mm, envahissement ganglionnaire pelvien) (Essai Rapido).

d. La chimiothérapie adjuvante :

- L'intérêt de la chimiothérapie post opératoire par 5FU ou capécitabine plus ou moins oxaliplatine n'est pas clairement démontré.

**III.1.2. Indications :**

- Elles doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

a. Tumeurs T1 sm1, N0 :

- Exérèse locale par chirurgie trans anale ou résection endoscopique.
- En cas d'exérèse incomplète (marge ≤ 1 mm) ou d'extension tumorale en profondeur (pT1sm2 à pT3) ou de facteur péjoratif, la résection du rectum est nécessaire.

b. Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm :

- La résection antérieure du rectum est le traitement standard pour les T2 du moyen/bas rectum.
- Traitement néo adjuvant total (TNT) d'induction est le standard pour les tumeurs T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans.

c. Tumeurs T3 ≥ 4cm ou mrT3 c-d ou N1 :

**Standard :**

- Traitement néo adjuvant total d'induction : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimio radiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans.

**Option :**

- Traitement néo adjuvant total de consolidation : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néo adjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM≤1mm, cN2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral).

- Traitement post opératoire :
  - **Patient ayant reçu une CRT ou RT préopératoire :**
    - Tumeur **y pT0-2 N0** : pas de traitement adjuvant
    - Tumeur **y pT3-4 ou ypN1-2** : Pas de consensus
    - **Patients ayant reçu un traitement néoadjuvant total de type PRODIGE 23** : chimiothérapie adjuvante systématique quel que soit le résultat anatomopathologique : 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine).
    - Tumeur **R1** : chimiothérapie adjuvante (mFolfox6 pendant 6 mois).
  - **Patient n'ayant pas reçu de CRT ou RT préopératoire :**
    - Tumeur **pT3-T4 N0 R0** : Pas de Traitement adjuvant
    - Tumeurs avec une résection **R1** ou **tumeur perforée** : radio chimiothérapie concomitante (CAP50).
    - Tumeur **pN1-2** : radio chimiothérapie concomitante ou chimiothérapie (mFofox6) adjuvante.
- d. Tumeur T4 ou T3N2:

#### Standard :

- Traitement néo adjuvant total d'induction

#### Options

- Traitement néo adjuvant de consolidation
- **Si l'exérèse s'avère impossible**, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques ou à une colostomie d'amont si nécessaire.
- **Traitement adjuvant en cas de resection R1, R2 ou pN1-2**
  - En l'absence de traitement préopératoire, une RCC est recommandée suivie d'une chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX pendant 6 mois).
  - Si un traitement néo adjuvant a été reçu, une CT par FOLFOX pendant 6 mois est recommandée.
  - L'amputation abdomino-périnéale (AAP) de sauvetage n'est pas recommandée en cas de marge distale R1.

#### III.1.3. Surveillance :

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- **Echographie abdomino-pelvienne** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- La surveillance de l'ACE, d'intérêt non démontré, n'est plus recommandée.
- **La coloscopie** : à faire dans les 6 mois post-opératoires si incomplète avant l'intervention (sténose infranchissable), puis à 1an, 3 ans et 5 ans si la coloscopie précédente est normale.
- **si syndrome de Lynch** : contrôle tous les 1 à 2 ans avec chromoscopie par indigo-carmin à partir de l'âge de 20 ans.
- **si PAF** contrôle endoscopique avec chromoscopie du réservoir après anastomose iléo-anale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale).

### III.2. Cancer du rectum métastatique :

#### a. Tumeurs avec métastase (s) synchrone (s) résécable (s) d'emblée

##### Standard :

- Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

##### Options :

- Traitement chirurgical en un temps après RCC néo adjuvante de la tumeur primitive.
- Traitement séquentiel après RCC, avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive
- Une chimiothérapie néo adjuvante 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 péri opératoire 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

##### Standard :

- Proposition de la RCP et priorité au traitement systémique.

##### Option :

- La résection du primitif en cas de métastases non résécables bien contrôlées sous chimiothérapie peut être une option discutée en RCP et avec le patient en prenant en compte les risques de complications chirurgicales et de séquelles postopératoires digestives et génito-urinaires

## Annexes

### Annexe I : classification TNM :

#### T : Tumeur

**Tis** : carcinome in situ, tumeur intra-muqueuse envahissant la lamina propria (chorion) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse

**T1** : tumeur envahissant la sous-muqueuse

**T2** : tumeur envahissant la musculature

**T3** : tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux non péritonéalisés

**T4** : tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral

**T4a** : tumeur perforant le péritoine viscéral

**T4b** : tumeur envahissant directement des autres organes ou structures de voisinage

#### N : Adénopathies

**Nx** : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

**N0** : pas de métastase ganglionnaire régionale

**N1** : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1a** : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

**N1b** : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1c** : nodule(s) (ou) dépôt(s) tumoral(aux) « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonéalisés, sans ganglion métastatique régional

**N2** : métastases ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

**N2a** : métastases dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

**N2b** : métastases dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

#### M : Métastases

**M0** : pas de métastase(s) à distance

**M1** : Métastase(s) à distance

**M1a** : métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux) sans métastase péritonéale

**M1b** : métastases atteignant plusieurs organes sans métastase péritonéale

**M1c** : métastase(s) péritonéale(s) avec ou sans métastases d'autres organes

### Annexe II : classification par stade :

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c



### Annexe III : protocoles thérapeutiques :

- **FOLFOX6 modifié** (Oxaliplatine + LV5FU2) : Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans du SGI en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines.
- **FOLFOX 7** : Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h dans du SGI 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h, puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h, toutes les 2 semaines.
- **CAPOX** = Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h dans du SGI et capécitabine orale 2000 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.
- **FOLFIRI** : irinotécan + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié, tous les 14 jours.
- **CAPIRI** : irinotécan 240 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 min et capécitabine 2000 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir) 2 semaines sur 3 (J2 à J15), toutes les 3 semaines.
- **FOLFOXIRI** : irinotécan 165 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn, puis oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h dans du SGI en Y de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis 5 FU 3200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h, toutes les 2 semaines.
- **FOLFIRINOX** : irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn, puis oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 h dans du SGI en Y de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans puis 5FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h, toutes les 2 semaines.
- **FOLFIRI fort** : irinotécan 240 mg/m<sup>2</sup> à J1 de LV 5FU2 simplifié tous les 14 jours.
- **FOLFIRI3** : irinotécan 100 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié tous les 14 jours.
- **Folfox + Bevacizumab** : mFolfox6 ou 7 + Bevacizumab 5mg/kg tous les 14 jours.
- **Capox + Bevacizumab** : Capox + Bevacizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.
- **Folfiri + Bevacizumab** : Folfiri + Bevacizumab 5 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Folfixiri + bevacizumab** : Folfoxiri + bevacizumab 5mg/kg toutes les 2 semaines.

- **Folfirinox + bevacizumab** : Folfirinox + bevacizumab 5mg/kg toutes les 2 semaines.
- **LV5FU2 + Bevacizumab** : LV5FU2 + Bevacizumab 5mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Capécitabine + bevacizumab** : Capécitabine 2000mg/m<sup>2</sup> en 2 prises + bevacizumab 7,5mg/kg toutes les 3 semaines.
- **Folfiri + cetuximab (RAS sauvage)** : Folfiri + cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion d'1 heure (dose de charge) puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire avec possibilité d'administrer une double dose de cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup>) toutes les deux semaines.
- **Folfox + cetuximab (RAS sauvage)** : Folfox + cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire avec possibilité d'administrer une double dose de cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup>) toutes les deux semaines.
- **Folfox + panitumumab (RAS sauvage)** : Folfox + panitumumab 6 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Folfiri + panitumumab (RAS sauvage)** : Folfiri + panitumumab 6 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Folfiri + Aflibercept (2<sup>ème</sup> ligne)** : Folfiri + Aflibercept 4mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Irinotecan + cetuximab (3<sup>ème</sup> ligne)** : Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90mn puis cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> perfusion d'1 heure puis 250mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire.
- **Panitumumab monothérapie (3<sup>ème</sup> ligne)** : panitumumab 6 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Regorafenib monothérapie (3<sup>ème</sup> ligne)** : regorafenib cp 40mg, 160 mg/jour en seule prise tous les jours 3/4semaines ou doses progressives : 2cp/j (semaine1) puis 3cp/j (semaine2) puis 4cp/j.
- L'association CAPOX - cétuximab est déconseillée car toxique et sans bénéfice [étude COIN].

## Référence

- 1 André T, Colin P, Louvet C, et al. For the GERCOR Group, Paris France. Bimonthly Regimen of 5-Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2) as Adjuvant Therapy in Stage II and III colon [cancer](#): 4-Year Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:2896-903.
- 2 André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon [cancer](#) in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-16.
- 3 Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon [Cancer](#): Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1478-85.
- 4 Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGx [Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPGx networks]. *Bull Cancer*. 2018;105:397-407.
- 5 Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon [Cancer](#) With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(7).
- 6 Axel Grothey, Alberto F. Sobrero, Anthony F. Shields et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1177-1188.
- 7 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal [cancer](#) (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007-16.
- 8 Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal [cancer](#). A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26, 4906-4911
- 9 Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(suppl2):B88-B104.
- 10 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal [cancer](#): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1041-7.
- 11 De Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal [cancer](#). *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
- 12 Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal [cancer](#): a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-37.
- 13 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bévacicumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal [cancer](#). *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.

- 14 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bévacicuzumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal [cancer](#): results from the ECOG Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44
- 15 Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. Biweekly cétuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal [cancer](#) after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008;19:1141-5
- 16 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cétuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal [cancer](#). *N Engl J Med* 2009;360:1408-17
- 17 Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal [cancer](#): the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.
- 18 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal [cancer](#). *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64
- 19 Taberero J, Pfeiffer P, Cervantes A. Administration of cétuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal [cancer](#): an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist* 2008;13:113-9
- 20 Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. MRC COIN Trial Investigators. Addition of cétuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal [cancer](#): results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14.
- 21 Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of Bévacicuzumab after first progression in metastatic colorectal [cancer](#) (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37
- 22 Van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal [cancer](#) previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506
- 23 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Régorafénib monotherapy for previously treated metastatic colorectal [cancer](#) (CORRECT): an international, multicentre randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12
- 24 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cétuximab versus FOLFIRI plus bévacicuzumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal [cancer](#): German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75.
- 25 Venook AP, Donna Niedzwiecki D, Heinz-Josef Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bévacicuzumab (BV) or cétuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
- 26 Holch, J.W., Ricard, I., Stintzing, S. et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal [cancer](#): a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87–98.

- 27 Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal [cancer](#) (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. J Clin Oncol 2020 ;38 suppl 15 : 4015
- 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 Conroy T, Lamfichekh 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
- 30 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.
- 31 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal [cancer](#): a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):200-7.

# **Cancer de l'Estomac**

## I. Préambule :

Le cancer de l'estomac est le 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le Monde dans les deux sexes avec 1 089 103 (5,6%) et la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer avec 768 793 (7,7 %) en 2020.

En Algérie, le cancer de l'estomac est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans les deux sexes avec 2396 soit 4,1% de l'ensemble des cancers et le 5<sup>ème</sup> chez l'homme avec 1440 (5,3 %), il est aussi la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer avec 1947 décès (5,9 %) en 2020.

Parmi les facteurs de risque du cancer gastrique : l'infection à *Helicobacter Pylori*, la maladie de Biermer (gastrite atrophique auto-immune), et à un moindre degré l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac, et l'infection à EBV, l'antécédent de gastrectomie représente aussi un risque potentiel de cancer sur moignon gastrique.

Certains syndromes de prédisposition héréditaire sont associés à un risque accru de cancer gastrique comme : le cancer gastrique diffus héréditaire, le syndrome de Lynch, le syndrome de polypose juvénile, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose adénomateuse familiale (PAF).

Le diagnostic repose sur l'endoscopie œsogastrique avec des biopsies multiples, il est recommandé de réaliser au moins huit biopsies atteignant la sous muqueuse.

L'étude histologique doit préciser le type histologique, la différenciation et la classification de Lauren (voir annexe 3). Plus de 95% des cancers gastriques sont des adénocarcinomes, ils sont classés selon la topographie en cancers de la jonction œsogastriques (ou cancers du cardia) et cancers distaux. Ces deux entités se distinguent par les facteurs de risque, les caractéristiques histopathologiques, les modalités thérapeutiques et le pronostic qui sont différents.

Le cancer gastrique est souvent diagnostiqué à un stade avancé ce qui lui confère un pronostic défavorable.

L'étendu de la maladie est déterminé par un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, une écho-endoscopie est nécessaire en situation non métastatique au scanner. L'échographie hépatique et l'IRM hépatique peuvent trouver leur indication dans la caractérisation des lésions hépatiques suspectes au scanner. La tomographie par émission de positons (TEP) n'a pas de place bien définie et son indication doit être discutée au cas par cas.

Les critères de non résécabilité sont :

**a. La maladie localement avancée :**

- L'infiltration de la racine du mésentère ou l'envahissement des ganglions para-aortiques fortement suspectés à l'imagerie.
- L'envahissement des gros axes vasculaires (hormis les vaisseaux spléniques)

**b. La présence de métastases à distance ou la carcinose péritonéale (y compris la cytologie péritonéale positive).**

Le traitement systémique : le choix du traitement doit prendre en considération les éléments suivants :

- L'état général du patient (évalué par les échelles de performance : OMS, Karnofsky)
- La présence ou non de comorbidités
- Le profil de tolérance de chaque schéma de traitement

## II. Bilan pré-thérapeutique :

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Onco-gériatrie (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, et préalbuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- Fonction rénale (clairance de la créatinine)
- Recherche d'une surexpression de **HER2** par IHC +/- hybridation in situ systématique en cas de situation métastatique.
- **Phénotype MMR** : MSI ou MSS détecté par IHC et/ou biologie moléculaire (maladie localisée et métastatique) en raison de l'impact possible sur le traitement péri opératoire (**option**).
- Recherche d'un **déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et Capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la Capécitabine en cas de déficit complet (**option** en fonction de la disponibilité).

## III. Traitement :

- Tout dossier médical doit être discuté en RCP avant le traitement
- Les cancers gastriques sont classés en trois groupes :
  - Formes localisées (stades cTis ou cT1a)
  - Formes localement avancées (stades cT1b-cT4a; cM0)
  - Formes métastatiques (stades cT4b, cM1)

### III.1. Formes localisées :

#### III.1.1. Stade 0 :

##### Standard :

- Résection endoscopique.

#### III.1.2. Stade IA :

##### a. T1a :

##### Standard :

- Résection endoscopique.

##### Option :

- Chirurgie complémentaire sera discutée en RCP en fonction des facteurs influençant le risque d'extension ganglionnaire (caractère bien ou peu différencié, extension en profondeur, et caractère ulcéré).

##### b. T1b :

##### Standard :

- Chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire.

##### Option :

- Chimiothérapie périopératoire : à discuter en RCP.



### III.2. Formes localement avancées :

#### III.2.1. Stade > IA : non métastatique, non linitique et patient opérable : à partir du stade cT2 M0 quelque soit N

##### Standards :

- Une chimiothérapie périopératoire :
  - Quelque soit le type histologique.
  - FLOT : 04 cycles en préopératoire et 04 cycles en postopératoire. (catégorie1)
- La résection chirurgicale (recommandation : grade A) et le curage ganglionnaire (recommandation : grade B).
  - Après 04 cures de chimiothérapie préopératoire : en fonction de la réponse thérapeutique (selon les critères RECIST).
  - Ou d'emblée : si tumeur symptomatique (sténose ou hémorragie).

##### Options :

- En cas de contre-indication au docétaxel en périopératoire :
  - ECF (3 cures pré et postopératoire) ou
  - 5FU- cisplatine (2 ou 3 cures préopératoires et 3 ou 4 post-opératoires) (recommandation, grade B).
  - Les protocoles ECX ou LV5FU2-cisplatine peuvent remplacer les schémas originaux (accord professionnel).
  - Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FUcisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cisplatine.
  - La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX). (accord d'experts).
- **Chimiothérapie périopératoire** des adénocarcinomes avec instabilité microsatellitaire (MSI+) doit être discutée.
- **Chimio-radiothérapie postopératoire** (recommandation : grade B) :
  - Si pas de chimiothérapie préopératoire et tumeur de résection R1 et l'état général et nutritionnel le permet.
  - La chimio-radiothérapie : pas de bénéfice aux femmes avec adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (accord d'experts).
  - La chimiothérapie par FUFOL du protocole MacDonald peut être remplacée par LV5FU2.
- **Chimiothérapie postopératoire** : chez les patients non traités en préopératoire :
  - à base 5FU :
    - LV5FU2 (capécitabine) (recommandation : grade B)
    - FOLFOX, XELOX (accord d'experts).
  - la durée proposée de 6 mois (accord d'experts).

### III.2.2. Cas particulier : La limite :

#### Standards :

- la chirurgie :
  - o La gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale (accord d'experts).
- La chimiothérapie périopératoire :
  - o Les indications sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

#### Options :

- La chirurgie d'emblée après discussion en RCP.
- La chimiothérapie adjuvante : selon les mêmes indications

### III.2.3. Formes localement avancées non résécables :

#### Options :

- Le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit :
  - o après une première laparotomie
  - o ou après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie.
- Chimiothérapie néo-adjuvante (accords d'expert).
- La chirurgie :
  - o Si envahissement des organes de voisinage : l'exérèse en monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
  - o Si tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez les malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois) : La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible.
- La chimiothérapie postopératoire : décidée en fonction de l'état général du patient et de sa tolérance au premier traitement.

### III.2.4. Formes localement avancées inopérables :

La prise en charge des formes localement avancées inopérables rejoint celle des formes métastatiques.

### III.3. Stade IV : Formes métastatiques : (tout T tout N M1)

#### III.3.1. En première ligne métastatique :

- a. Si la tumeur a une surexpression de HER 2 :

#### Standards :

- L'association 5Fu (ou capécitabine)-cisplatine-trastuzumab augmente la survie par rapport à la chimiothérapie seule (recommandation : grade B). L'étude de phase III ToGA a montré l'augmentation la survie par rapport à la chimiothérapie seule.
- Un monitoring cardiaque tous les 3 mois est recommandé (Accord d'experts)

### Option :

- Le cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine : FOLFOX (XELOX) – trastuzumab ; dans les associations avec le trastuzumab sans preuve formelle d'une efficacité identique (accord d'experts).

### b. Si la tumeur n'a pas de surexpression de HER 2 :

### Standards :

- DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison du risque d'hémo toxicité ; à réserver aux patients en bon état général (recommandation : grade B)
- 5FU-cisplatine ou le FOLFOX (recommandation : grade B)
- ECF associant épirubicine, cisplatine et 5Fu continu est un schéma de référence (recommandation: grade B).
- Les schémas ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF (recommandation: grade B).

### Options :

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indication aux autres schémas (accord experts).
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine sur 5 jours (accord experts).
- Le DCF modifié par fractionnement du docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (accord experts).
- Docetaxel-capécitabine (accord experts).
- Docétaxel-oxaliplatine-5FU (TFOX) (accord experts).
- Chimiothérapie associée à une **résection chirurgicale** : les meilleures indications seraient chez les patients en bon état général (classés ASA 1 ou 2), la résection :
  - incomplète de la tumeur gastrique en l'absence métastase,
  - de métastase(s) d'un organe plein sans carcinose péritonéale,
  - de carcinose localisée d'un adénocarcinome de type intestinal (non ADCI) (accord professionnel).
- En cas de **tumeur primitive symptomatique** :
  - Le traitement le plus efficace : la gastrectomie.
  - En cas de contre-indication opératoire :
    - la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies.
    - les prothèses pour les obstructions.

### **III.3.2. En deuxième ligne métastatique :**

- Le choix du traitement dépend du traitement antérieur et de l'état général du patient.

#### **Standards :**

- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- Docetaxel monothérapie.
- Ramucirumab-paclitaxel (recommandation : grade B).
- Pas de bénéfice à poursuivre le trastuzumab associée à une deuxième ligne de chimiothérapie.

#### **Options :**

- Paclitaxel monothérapie (recommandation : grade B).
- Irinotecan monothérapie (recommandation : grade B).
- Ramucirumab monothérapie.

## **IV. Surveillance :**

### **IV.1. Après un traitement curatif :**

- Surveillance par un examen clinique tous les 03 mois pendant 2ans puis chaque 06 mois jusqu'à 5 ans puis annuel avec la recherche des signes de récurrence et des signes de dénutrition.
- Surveillance radiologique par un scanner TAP sans précision du rythme pendant une durée de 5 ans.
- Surveillance biologique, la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la demande d'une numération formule 01 fois par an.
- Si gastrectomie totale : vit B12 1mg en IM tous les 03 à 12 mois +/- folates.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les deux ans avec des biopsies systématiques (accord d'experts)
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques par écho endoscopie chez les malades à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

### **IV.2. Après un traitement palliatif :**

- Pas de recommandation de surveillance, le suivi doit s'adapter aux signes cliniques.

## Annexes

### Annexe I : Classification UICC 2016 (8<sup>ème</sup> édition)

#### T : Tumeur

**Tis** : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade

**T1** : Tumeur limitée a la muqueuse ou a la sous-muqueuse (cancer superficiel)

**T1a** : Tumeur envahissant la *lamina propria* ou la musculaire muqueuse

**T1b** : Tumeur envahissant la sous muqueuse

**T2** : Tumeur étendue a la musculuse

**T3** : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)

**T4** : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents

**T4a** : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)

**T4b** : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, colon 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 : Adénopathies

**Nx** : ganglions non évaluables

**N0** : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)

**N1** : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

**N2** : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

**N3** : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

**N3a** : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

**N3b** : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

#### M : Métastases

**M0** : pas de métastase

**M1** : métastase a distance (dont ganglions retro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires).

### Annexe II : classification par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0

Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stade IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIIC	T3	N3b	M0
	T4a T4b	N3b N3a, N3b	M0 M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

## Annexe 3 : Classifications histologiques

### Classification de Lauren

- Intestinal
- Diffus (incluant les carcinomes à cellules isolées)
- Mixte (approximativement 50% de chaque type)

### Classification OMS 2010

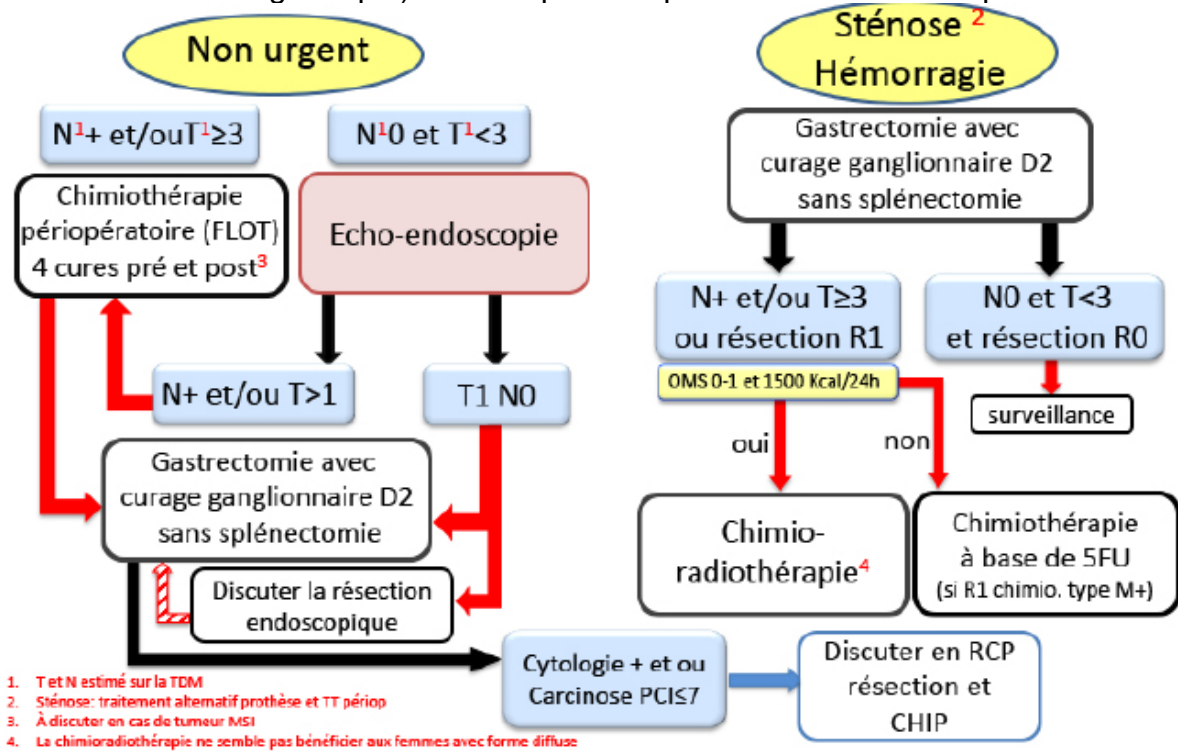
- Adénocarcinome
  1. Adénocarcinome tubuleux
  2. Adénocarcinome papillaire
  3. Adénocarcinome mucineux (>50% colloïde muqueux)
  4. Adénocarcinome à cellules indépendantes (> 50% de cellules en bague à chaton ou isolées)
- Carcinome adénosquameux
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome hépatoïde
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine

### Degré de différenciation

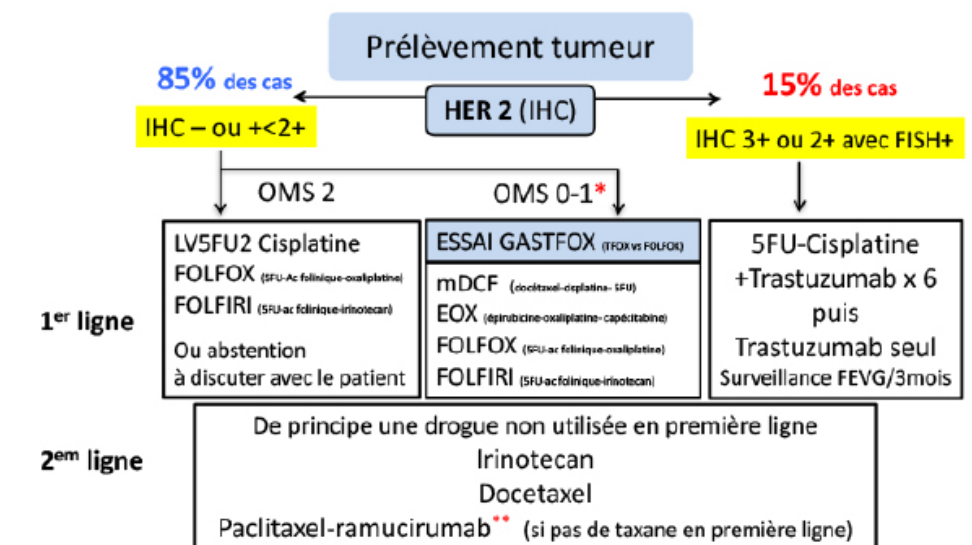
- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- Gx : pas évaluable
- Non applicable

## Annexe IV : Indications thérapeutiques

Algorithme : traitement des formes localisées de l'adénocarcinome gastrique (hormis linite gastrique) chez un patient opérable non métastatique



Algorithme : traitement des formes localement évoluées et métastatiques Adénocarcinome gastrique métastatique, patient OMS ≤ 2



## Annexe V : Protocoles thérapeutiques :

5FU-cisplatine-trastuzumab	Trastuzumab 8mg/kg puis 6 mg/kg 5FU 800 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable. Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> en 1h à J2 Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine pré-hydratation : 2 litres de glucose à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures post-hydratation : 2 litres de glucose à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre+ 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures Traitement reproduit tous les 21 jours.
Capécitabine-cisplatine-trastuzumab	Trastuzumab 8mg/kg puis 6 mg/kg Capecitabine : 1000 mg/m <sup>2</sup> per os 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15 Cisplatine : 80 mg/m <sup>2</sup> en 1h à J2 Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes. Traitement reproduit tous les 21 jours
mFOLFOX6-trastuzumab	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> a puis bolus 5FU 400mg/m <sup>2</sup> puis 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h Trastuzumab 6 mg/kg à la première cure puis 4 mg/kg) Traitement reproduit tous les 14 jours.
Capecitabine-oxaliplatine-trastuzumab	Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> per os 2 fois par jour pendant 14 jours puis 1 semaine de repos Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> IV à J1 Trastuzumab 8 mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg J1 Traitement reproduit tous les 21 jours.



EOX	<p>Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9%.</p> <p>Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucose à 5 %</p> <p>Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J21</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
ECF	<p>Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.</p> <p>5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
ECC (ou ECX)	<p>Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.</p> <p>Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J21</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
EOF	<p>Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucose à 5 %</p> <p>5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
DCF	<p>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %</p> <p>Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport</p>
	<p>ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.</p> <p>5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>

DCF modifié (J1-J1=21J)	Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 % Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes. 5FU 200 mg/m <sup>2</sup> /j en IV continu sur de J1 a J 21 Traitement reproduit tous les 21 jours.
Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 Traitement reproduit tous les 28 jours.
DCF modifié (J1-J1=14 jours)	A J1 : Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 % Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> en 2 heures dans 250 ml de G5 %. Rincer puis 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 %. 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue sur 21h. A J2 : 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h A J3 Cisplatine 40 mg/m <sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes. Traitement tous les 14 jours
DX	Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 % Capecitabine (Xeloda) 800 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour (soit 1600 mg/m <sup>2</sup> /24h) pendant 14 jours Traitement reproduit tous les 21 jours.
Docétaxel, Oxaliplatine, Capecitabine (TEX)	Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> à J1 Oxaliplatine 70 mg/m <sup>2</sup> à J1 Capecitabine 800 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J 14 Traitement reproduit tous les 21 jours
Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU	Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 5 Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h
	Ac Folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 J1-J1 14 jours
FLOT	Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 5 Fluorouracile 2600 mg/m <sup>2</sup> sur 24h Ac Folinique 200 mg/m <sup>2</sup> J1 J1-J1=14 jours
Docétaxel monothérapie	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> à J1 Traitement reproduit tous les 21 jours.

LV5FU2	<p>Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.</p> <p>Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.</p> <p>5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.</p> <p>A J2, clamber le diffuseur de H24 a H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme J1.</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
LV5FU2 simplifié	<p>Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %.</p> <p>Rincer puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %</p> <p>puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
LV5FU2-cisplatine	<p>Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.</p> <p>Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml de G 5 % à J1.</p> <p>Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G 5 % à J1.</p> <p>5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.</p> <p>A J2, clamber le diffuseur de H24 a H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
5FU-cisplatine	<p>5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.</p> <p>Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine</p> <p>-pré-hydratation : 2 litres de glucose à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures</p> <p>-post-hydratation : 2 litres de glucose a 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures</p> <p>Traitement reproduit tous les 28 jours.</p>
Ramucirumab-paclitaxel	<p>Ramucirumab 8mg/Kg/2sem-</p> <p>Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, et 15.</p>
Ramucirumab	<p>8mg/kg/2sem.</p>

FOLFOX 4	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique a J1 + LV5FU2 Traitement reproduit tous les 14 jours.
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique a J1 + LV5FU2 simplifie : acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m <sup>2</sup> ) en 2 h dans 250 ml G 5 %. Rincer puis 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5FU 2 400 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable. Traitement reproduit tous les 14 jours.
Radiochimiothérapie post-opératoire	FUFOL faible : 5FU 425 mg/m <sup>2</sup> + acide folinique 20 mg/m <sup>2</sup> /j de J1 à J5 Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associes a 2 cycles de FUFOL faible modifie (5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /j et acide folinique 20 mg/m <sup>2</sup> /j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie. Un mois après la fin de la radio chimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espaces d'un mois. Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.

## Référence

- 1 Globocan 2020
- 2 Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre 2 : Cancer de l'estomac-24/06/2019
- 3 Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 5.2021-october 06, 2021
- 4 D.Cunningham MD, S.Rao, N.Starling, T.Iveson, M.Nicolson, F.Coxon: randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesogastric (OG) cancer : The REAL 2 trial; 10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.lba4017 journal of clinical oncology 24, n° 18-suppl
- 5 Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser, Philippe Rougier : Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial J Clin Oncol, 2011 May 1;29(13):1715-21.doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28.
- 6 Yu Jo Chua MBBS & David Cunningham MD, FRCP: the UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications of clinical practice; annals of surgical oncology 14,2687-2690(2007) <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9423-7>
- 7 Salah-eddin Al Batran & al : perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docétaxel 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 2019 May 11;393(10184):1948-1957.doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.Epub2019Apr11.
- 8 L.Villanueva & al : total néoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in resectable adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or gastric adenocarcinoma: impact on pathological complete response and safety e cancer 2021.15:1168.www.ecancer.org: doi: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1168>.
- 9 S.R.Smalley & al : updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116 : a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection, J Clin Oncol 2012 jul 1;30(19): 2327-2333 doi:10.1200/JCO.2011. 36. 7136
- 10 Eric Van Cutsem, E, Bang, YJ., Feng-yi & al : Her2 screening data from ToGA: targeting Her2 in gastric and gastrooesophageal junction cancer gastric cancer 18, 476-484(2015)<https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>
- 11 Yung-Jue Bang, Eric Van Cutsem & al : 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, Lancet 2010 Aug 28;376(9742):687-97 doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.Epub2010Aug19.
- 12 J. Taberbero, P.M Hoff, L. Shen et al : pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomized, placebo-

- controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* .2018(published sept 11)  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9)
- 13 A.D. Roth & J. Ajani : docétaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer *annals of oncology* 14 (supplement 2):ii41-ii44, 2003 doi: 10.1093/annonc/mdg 728;
  - 14 Junichi Sakamoto, Takanori Matsui & Yasuhiro Kodaera : paclitaxel chemotherapy for the treatment of gastric cancer, *gastric cancer* 12, 69-78 (2009) <https://doi.org/10.1007/s10120-009-0505-z>
  - 15 Takashi Nishimura, & al : irinotecan monotherapy as third line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum and taxanes *gastric cancer* 20, 655-662(2017) <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0670-9>.
  - 16 J. Taberero, J. Tomasek, D. Filip & al : REGARG phase 3, randomized trial of ramucirumab in patients with metastatic gastric adenocarcinoma following progression on first line chemotherapy *annals of oncology* vol 24, suppl 4 IV14 june 01, 2013 doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt201.8>

# **Mélanome Cutané**

## **I. Préambule :**

Le mélanome cutané est le plus grave des cancers de la peau, il représente entre 2 à 3 % de l'ensemble des cancers. Il est observé de l'enfance à un âge avancé avec un pic d'incidence entre 50 et 64 ans chez l'homme et entre 15 et 64 ans chez la femme. Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle qui dépend principalement de l'exposition aux rayonnements UV et de facteurs individuels (origine ethnique, facteurs génétiques et pigmentation de la peau).

## **II. Bilan préthérapeutique :**

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Evaluation des comorbidités
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Onco-gériatrie (si score G8 < 14/17)
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, et préalbuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- FNS, bilan hépatique, bilan rénale (clairance de la créatinine)

### **Bilan avant immunothérapie :**

- Hémogramme
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine
- Ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie à jeun, bandelette urinaire
- TSH, T4
- Imagerie pulmonaire
- Sérologies virales VIH, VHB, VHC

## **III. Traitement du mélanome cutané :**

### **III.1. Mélanome Localisé :**

#### **III.1.1. Stade 0 = in situ ou IA = T1a (T < 0.8 mm sans ulcération) N0 / M0 :**

##### **Standards :**

- Chirurgie : exérèse large de la lésion primitive sans curage ganglionnaire avec marge d'exérèse de 0.5 – 1 cm.
- Pas de traitement adjuvant.
- Pas de radiothérapie.

#### **III.1.2. Stade IB = PT1b (T < 0.8 mm + ulcération ou 0.8 – 1 cm ± ulcération) :**

##### **Standard :**

- Chirurgie : exérèse large de la lésion primitive sans curage ganglionnaire avec marge d'exérèse de 1 cm.

##### **Options :**

- Chirurgie : Ganglion sentinelle
  - Si GS négatif : pas de curage ganglionnaire.
  - Si GS positif : rejoint le stade III.



- Traitement complémentaire :
  - Si GS négatif : pas de traitement adjuvant, ni de radiothérapie : (surveillance)
  - Si GS positif : rejoint le stade III (stade III avec GG sentinelle +)

**III.1.3. Stade IB = T2a = T 1 - 2 mm sans ulcération / N0 M0 : Ou  
Stade II = T2b / T3a / T3b / T4a / T4b :**

**Standards :**

- Chirurgie : exérèse large de la lésion primitive sans curage ganglionnaire avec marge d'exérèse pour le T2 de (1 – 2 cm), pour le T3 /T4 de (2 cm).
- Pas de traitement adjuvant.
- Pas de radiothérapie.

**Options :**

- Chirurgie : Ganglion sentinelle
  - Si GS **négatif** : pas de curage ganglionnaire.
  - Si GS **positif** : rejoint le stade III (stade III avec GG sentinelle +).
- Traitement complémentaire :
  - Si GS **négatif** : pas de traitement adjuvant, ni de radiothérapie : (surveillance)
  - Si GS **positif** : rejoint le stade III (stade III avec GG sentinelle +)

**III.1.4. Stade III : quel que soit T / N+ histologique = GG sentinelle + (pas de détection clinique de GG :**

**Standards :**

- Statut BRAF.
- Résection chirurgicale large de la tumeur primitive avec marge de résection selon la classification T.
- Et surveillance échographique des aires ganglionnaires ou curage ganglionnaire complet.

**Options :**

- Traitement systémique basé sur le risque de récurrence :
  - Anti PD1 : (nivolumab ou pembrolizumab), jusqu'à la récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an.
- Ou surveillance.

**III.1.5. Stade III : quel que soit T / N+ clinique :**

**Standards :**

- Statut BRAF.
- Si tumeur non résécable : rejoint le stade III non résécable.
- Si tumeur résécable :
  - Exérèse large de la tumeur primitive avec marge d'exérèse de 2 - 3 cm + curage ganglionnaire complet (inguinal 5gg / axillaire 10gg / cervical 15gg).

- Traitement systémique adjuvant :
  - Anti PD1 : (nivolumab ou pembrolizumab), jusqu'à la récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an.

#### Options :

- Radiothérapie exclusive ou associée au traitement systémique si haut risque de récurrence (> 3 gg / gg > 3 cm / effraction capsulaire).
- Ou surveillance.

### **III.1.6. Stade III : lésions satellites ou métastase en transit clinique ou histologique :**

Lésions satellites = se situent à moins de 2 cm de la tumeur primitive.

Métastase en transit = Métastase qui se situe au-delà de 2 cm entre la tumeur primitive et l'aire ganglionnaire

#### Standards :

- Statut BRAF.
- Si tumeur non résectable : biopsie, suivi de traitement systémique (rejoint le stade III non résectable).
- Si tumeur résectable : chirurgie sur la tumeur primitive et les métastases en transit avec limite de résection saine.

#### Options :

- Si chirurgie R0 :
  - Traitement systémique adjuvant :
    - Anti PD1 : (nivolumab ou pembrolizumab), jusqu'à la récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an.
  - Ou surveillance.
- Si chirurgie R1 :
  - Traitement systémique préféré.
  - Ou traitement local :
    - Radiothérapie.
    - Traitement symptomatique : exérèse limitée ou thérapie ablatrice.

### **III.2. Mélanome métastatique : stade IV :**

- Biopsie pour confirmation diagnostique.
- Dosage LDH.
- Statut BRAF.

#### **III.2.1. Mélanome oligométastatique = croissance tumorale lente et nombre limité de métastases :**

#### Standards :

- Traitement local :
  - Chirurgie des métastases.
  - Radiothérapie stéréotaxique ablatrice.

- Ou traitement systémique :
  - Immunothérapie : nivolumab ou pembrolizumab, le traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue de toxicité inacceptable.
  - Tout arrêt de l'immunothérapie doit être discuté en RCP pour réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'immunothérapie.
  - Arrêter le traitement si :
    - progression documentée par 2 imageries à intervalle de 2 à 3 mois
    - si réponse partielle suivie de stabilisation prolongée au delà de 6 mois
    - si repose complète clinique et radiologique prolongée au delà de 6 mois.
  - Anti BRAF : Vemurafenib si BRAF muté, et doit être poursuivi jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable.

#### Options :

- Si réponse complète :
  - Traitement adjuvant :
    - Immunothérapie : nivolumab ou pembrolizumab, jusqu'à la récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an.
    - Ou surveillance.
- Si maladie résiduelle :
  - Traitement comme une maladie multi-métastatique.

### III.2.2. Mélanome multi métastatique (hors métastase cérébrale) ou stade III non résecable :

- Envisager une résection chirurgicale et/ou RT pour une maladie extra-crânienne symptomatique.
- Meilleurs soins de support.
- Traitement systémique dépendant du statut BRAF :

#### a. 1<sup>ère</sup> ligne :

#### Standards :

- Immunothérapie :
  - Monothérapie anti PD1: nivolumab ou pembrolizumab.
- Inhibiteur de BRAF si mutation activatrice du BRAF :
  - Vemurafenib.

#### Options :

- Chimiothérapie :
  - Paclitaxel-carboplatine.
  - Dacarbazine.
  - Témzolomide.
  - PVD.
  - Soins de support.

#### b. Lignes ultérieures :

#### Standards :

- Progression après immunothérapie :

- Traitement par inhibiteur de BRAF : Vemurafenib (si BRAF muté).
- Progression après un inhibiteur de BRAF :
- Anti-PD-1 en monothérapie.

#### Options :

- Certains patients qui ont précédemment démontré un bénéfice clinique pour l'inhibiteur de BRAF :
- Rechallenge avec anti BRAF après d'autres thérapies intermédiaires.
  
- Chimiothérapie :
  - Paclitaxel-carboplatine.
  - Dacarbazine.
  - Témzolomide.
  - PVD.
  
- Soins de support.

### III.2.3. Mélanome avec métastases cérébrales :

#### Standards :

- Pas de standards.
- Discuter le dossier en RCP.

#### Options :

- Traitement des métastases cérébrales :
  - Chirurgie si tumeur opérable ± radiothérapie.
  - Ou radiothérapie du SNC avec ou sans stéréotaxie.
  
- Traitement complémentaire :
  - Traitement systémique :
    - Nivolumab ou pembrolizumab.
    - Vemurafenib si BRAF muté.
  - Résection chirurgicale ou radiothérapie pour la maladie symptomatique extra-crânienne.
  - Soins de support

### III.2.4. Apparition de métastases cérébrales au cours du traitement général :

#### Options :

- Chirurgie si tumeur opérable ± radiothérapie.
- Ou radiothérapie :
  - Si patient sous thérapie ciblée arrêt 3 jours avant la radiothérapie et reprise 3 jours après (1 jour si radiothérapie stéréotaxique).
  - Si patient sous immunothérapie poursuivre le traitement pendant la radiothérapie.

- Traitement systémique complémentaire :
  - Poursuivre le même traitement.
  - Ou traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

## Annexes

### Annexe I : Classification TNM (2017)

T	Epaisseur de la tumeur	N	Nombre de ganglions locorégionaux envahis
pTX	Pas de tumeur mise en évidence	NX	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux
pT0	Pas de preuve de tumeur primitive	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
pTis	Mélanome in situ (Clarck niveau I) (hyperlasie mélanocytaire atypique, sévère dysplasie mélanocytaire, pas de lésion invasive maligne)	N1	<b>Métastase dans un ganglion ou emboles lymphatiques sans métastase ganglionnaire</b>
pT1	<b>Tumeur &lt;1 mm d'épaisseur</b>	N1a	Atteinte microscopique (pas de détection clinique)
pT1a	tumeur <0,8 mm d'épaisseur sans ulcération	N1b	Métastase macroscopique (cliniquement perceptible)
pT1b	tumeur <0,8 mm d'épaisseur avec ulcération ou tumeur de 0,8 mm à 1 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération	N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
pT2	<b>Tumeur de 1 à 2 mm d'épaisseur</b>	N2	<b>Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou emboles lymphatiques avec métastases ganglionnaires</b>
pT2a	sans ulcération	N2a	Atteinte uniquement microscopique
pT2b	avec ulcération	N2b	Atteinte macroscopique
pT3	<b>Tumeur de 2 à 4 mm d'épaisseur</b>	N2c	Nodule(s) satellite(s) ou métastase(s) en transit avec seulement 1 ganglion atteint
T3a	sans ulcération	N3	<b>4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus</b>
T3b	avec ulcération	N3a	Atteinte uniquement microscopique
pT4	<b>Tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur</b>	N3b	Atteinte macroscopique
T4a	sans ulcération	N3c	Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
T4b	avec ulcération		

M	Site
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases cutanées, du tissu sous-cutané ou ganglionnaires au-delà de l'aire de drainage
M1b	Métastases pulmonaires
M1c	Toute autre atteinte viscérale autre que le système nerveux central
M1d	Métastases au niveau du système nerveux central

#### Remarque:

- Les nodules satellites situés dans les 2 cm de la T primitive.
- Les métastases en transit situées au delà de 2 cm de la tumeur primitive et entre la T primitive et l'aire ganglionnaire
- Si M1: LDH normal (0) / LDH élevé (1)

## Annexe II : Classification histo-pathologique de l'AJCC (2017)

Stades	pT	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1	N0	M0
Stade IA	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
Stade IB	pT2a	N0	M0
Stade IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stade IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stade IIC	pT4b	N0	M0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3	M0
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	pT4b	N1, N2	
Stade IIID	pT4b	N3	M0
Stade IV	Tout pT	Tout N	M1

## Annexe III : Protocoles thérapeutiques :

### Immunothérapie :

- Pembrolizumab :
  - en adjuvant : 200 mg/ 3 semaines perfusion de 30 minutes ou 400 mg/6 semaines
  - en métastatique : 2 mg/kg cycle de 3 semaines
- Nivolumab :
  - 3 mg/kg cycle de 15 jours.
  - Ou 240 mg chaque 2 semaines.

#### **Nb :**

Adaptation de dose non recommandée.

Aucune adaptation de posologie chez les patients plus de 65 ans.

### Thérapie ciblée :

- Vemurafenib :
  - Cp 240mg, 960mg 2 fois par jour en continu soit 1920 mg par jour.

#### **Nb :**

Adaptation de dose recommandée (réduction des doses par palier ou interruption temporaire.

### Chimiothérapie :

#### **Paclitaxel hebdomadaire :**

Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> en iv, J1-j8-j15 cycle de 4 semaines

#### **Paclitaxel/carboplatine :**

Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> et carboplatine AUC2 J1-j8-j15 (cycle de 4 semaine)

Ou

Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> J1 et carboplatine AUC6 J1 (cycle de 3 semaines).

#### **Temozolomide :**

150-200 mg/m<sup>2</sup> par voie orale 1 fois par jour de j1 à j5 (cycle de 4 semaines).

#### **Dacarbazine :**

200 mg/m<sup>2</sup> IV 4 ou 5 jours (cycle de 3 à 4 semaines).

Ou

800 -1000 mg/m<sup>2</sup> IV J1 toutes les 3 à 4 semaines.

#### **CVD :**

Cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/J de J2 à J5

Vinblastine 1.6 mg/m<sup>2</sup>/J de J1 à J5

Dacarbazine 800 mg/m<sup>2</sup>/J J1

Cycles de 3 semaines.



## Référence

- 1 Guillot B, Dalac S, Denis MG et al. Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. [Ann Dermatol Venereol. 2016 ;143 : 629-652.](#)
- 2 Institut National du Cancer Les traitements du mélanome de la peau. [Guides patients/les cancers, septembre 2016.](#)
- 3 Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM *et al.* Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. [Eur J Cancer. 2017 ;82:171-183.](#)
- 4 Long GV, Hauschild A, Santinami M *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. [N Engl J Med. 2017 ;377:1813-1823.](#)
- 5 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 ;377:1824-1835.](#)
- 6 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- 7 Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller Jr. WH, Masucci GV, Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 86, 2017:115–24.
- 8 Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.
- 9 [Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. Ann Oncol 2016; 27:1940.](#)

# **Cancer du Poumon**

## **Cancer Bronchique non à Petites Cellules**

### **I. Préambule :**

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer avec environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès par an. Il occupe la 1<sup>ère</sup> place pour l'incidence et pour la mortalité chez l'homme, tandis que chez la femme, il occupe la troisième place pour l'incidence, après le cancer du sein et le cancer colorectal, et la 2<sup>ème</sup> pour la mortalité, après le cancer du sein (Globocan 2020).

Les taux d'incidence restent généralement faibles en Afrique, bien qu'ils varient de moyen à élevé dans les régions du sud et du nord. En Algérie, il occupe la 3<sup>ème</sup> place pour l'incidence avec 4774 nouveaux cas en 2020 et la 1<sup>ère</sup> pour la mortalité avec 4333 décès (Globocan 2020).

La variation internationale des taux et des tendances du cancer du poumon est liée en grande partie à l'épidémie de tabagisme, avec des schémas de mortalité parallèles à ceux de l'incidence en raison du taux de mortalité élevé. Étant donné qu'environ les 2/3 des décès par cancer du poumon dans le monde sont attribuables au tabagisme, la maladie peut être largement évitée grâce à des politiques et des réglementations efficaces de lutte anti-tabac.

La survie des patients atteints d'un cancer du poumon à 5 ans après le diagnostic n'est que de 10 à 20 %.

Le dépistage par tomodensitométrie (TDM) à faible dose pour les personnes à haut risque (anciens gros fumeurs) peut aider à diagnostiquer le cancer à un stade précoce. L'efficacité du dépistage annuel par tomodensitométrie à faible dose dans la réduction de la mortalité par cancer du poumon a été confirmée dans plusieurs essais cliniques indépendants, internationaux et contrôlés randomisés.

### **II. Bilan préthérapeutique :**

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Evaluation des comorbidités
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Onco-gériatrie (si score G8 < 14/17)
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, et préalbuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- Evaluation de la fonction respiratoire avant chirurgie et radiothérapie
- FNS, bilan hépatique, bilan rénale (clairance de la créatinine)
- Bilan phosphocalcique

### **Bilan avant immunothérapie :**

- Hémogramme
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine
- Ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie à jeun, bandelette urinaire
- TSH, T4
- Imagerie pulmonaire
- Sérologies virales VIH, VHB, VHC

### III. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules :

#### III.1. Stades cliniques I et II, opérable :

##### Standards :

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, avec curage ganglionnaire complet.
- Le traitement adjuvant dépend des résultats anatomopathologiques (Analyse de la pièce opératoire) :

##### III.1.1. Résection complète :

- a. pT1a-c, pT2a N0 (stade IA, IB) :

##### Standard :

- Surveillance.
- b. pT2b N0, PT1-3 N1, pT3 N0, pN2 (IIA, IIB, III) :

##### Standards :

- Chimiothérapie adjuvante : dans les stades pII – pIII, chez tous les patients en état physique de la recevoir.
- Protocole contenant du cisplatine-vinorelbine suivant un schéma 21 jours, 4 cycles.
- La chimiothérapie est débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical.
- L'immunothérapie adjuvante n'est pas indiquée.
- Pas d'indication de radiothérapie médiastinale post-opératoire pour les pN0-1 et les pN2 réséqués en totalité.

##### Options :

- Cisplatine-pemetrexed dans les CBNPC non-épidermoïde.
- Carboplatine-paclitaxel en cas de contre-indication au cisplatine.

##### III.1.2. Résection incomplète :

- Résidu *in situ* aux (*R<sub>un</sub>*) alentours de la tranche de section ou les limites < 1 cm de la tumeur :
  - Surveillance.
- Résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive) :
  - reprise chirurgicale si elle est possible,
  - ou radiothérapie.
- Résidu macroscopique (R2) :
  - Association chimio-radiothérapie.
- En cas de pT3 par atteinte pariétale, et doute sur le caractère complet de l'exérèse :
  - une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

**III.2. Stades cliniques I et II, inopérable :** (exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables)

**Standards :**

- Radiothérapie stéréotaxique si l'état général du patient le permet à visée curative pour les tumeurs N0.

**Options :**

- Ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm.
- Radiothérapie conventionnelle.
- Chimio-radiothérapie à discuter en RCP Pour les stades IIB.

**III.3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC) :**

- L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

**III.3.1. Stades IIIA :**

a. Patient opérable/ tumeur résécable :

**Standards :**

- Deux attitudes peuvent être proposées :
  - Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de chimiothérapie :
    - 2 à 4 cycles à base de cisplatine et molécule de 3ème génération,
    - si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.
    - Un doublet contenant du carboplatine est recommandé en cas de contre-indication au cisplatine.
  - Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire.
- Si R0 :
  - pas de radiothérapie médiastinale post opératoire en cas de pN2.

**Options :**

- Si R1, R2 :
  - une radiothérapie post-opératoire doit être discutée en RCP.
- Si stade IIIA N2 marginalement résécables :
  - l'indication opératoire devra être évaluée en RCP.

b. Patient opérable/résécabilité limite :

**Standard :**

- Chimiothérapie d'induction à base de sels de platine suivie de la chirurgie si la tumeur devient résécable.

### III.3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables :

#### Standards :

- Association de chimiothérapie et de radiothérapie :
  - 2 à 4 cures à base de sels de platine mais sans gemcitabine,
  - Associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. la technique de radiothérapie conformationnelle est indispensable.
- Chimio-radiothérapie concomitante : chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée),
- Chimiothérapie-radiothérapie séquentielle : chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles.
  
- Protocoles de chimiothérapie en association avec la radiothérapie :
  - Cisplatine-vinorelbine.
  - Carboplatine-paclitaxel.

#### Options :

- Protocoles chimiothérapie en association avec la radiothérapie :
  - Cisplatine (ou carboplatine en cas de contre-indication)-pemetrexed uniquement pour les cancers non-épidermoïdes.
  - Cisplatine-étoposide.
  
- Soins de support exclusifs si PS > 2.

### III.3.3. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS) :

#### Standards :

- Chimio-radiothérapie concomitante jusqu'à 46 Gy, avec :
  - une réévaluation en vue d'une chirurgie (hors N2)
  - et/ ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à 66 Gy.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), pas de bénéfice d'un acte chirurgical.
- Les protocoles de chimiothérapie à utiliser sont ceux des stades IIIB/C.

#### Options :

- Chez les patients fragiles, non opérables :
  - Association radio-chimiothérapie.
  - Radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général
  
- Association radiothérapie préopératoire, chirurgie puis chimiothérapie post-opératoire.

### III.4. Formes métastatiques (stade IV) :

#### Standards :

- La recherche en Immunohistochimie et des altérations moléculaires (EGFR, KRAS, les fusions ALK, ROS 1) et le statut d'expression PDL1 doit être effectuée dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs de stades avancés.
- Ce testing moléculaire est à faire en premier.
  - Si on retrouve une mutation : thérapies ciblées adaptées.
  - Si testing sauvage : tester le PDL1.
- En cas de positivité d'un biomarqueur au cours d'une 1ère ligne de chimiothérapie et/ou immunothérapie :
  - poursuivre la ligne débutée selon les standards.
  - La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2ème ligne après progression.

#### III.4.1. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1 :

##### a. Patients avec PS 0-1 :

##### **a.1. CBNPC non épidermoïdes :**

##### Si PDL1 ≥ 50% :

#### Standard :

- Pembrolizumab.

#### Options :

- Platine (cisplatine ou carboplatine)-pemetrexed-pembrolizumab pour 4 cycles ; suivi d'une maintenance par pemetrexed-pembrolizumab jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

##### Si PDL1 < 50% :

#### Standards :

- Chimiothérapie :
  - Cisplatine-pemetrexed.
  - Cisplatine-vinorelbine.
  - Cisplatine-gemcitabine.
  - Cisplatine-docetaxel.
  - Carboplatine-paclitaxel.

##### **a.2. CBNPC épidermoïde :**

##### Si PDL1 ≥ 50% :

#### Standard :

- Pembrolizumab.

### Options :

- Carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab pour 4 cycles ; suivi d'une poursuite du pembrolizumab pour un total de 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

Si PDL1 < 50% :

### Standards :

- Chimiothérapie :
  - Cisplatine-vinorelbine
  - Cisplatine-gemcitabine
  - Cisplatine-docetaxel
  - Carboplatine-paclitaxel
- b. Patients avec PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) :

### Standards :

- **Toutes histologies :**
  - Carboplatine-paclitaxel (j1-j21 ou hebdomadaire).
  - Carboplatine-gemcitabine.
- **Carcinomes non-épidermoïdes :**
  - Carboplatine-pemetrexed.

### Options :

- Si PDL1 ≥ 50% : pembrolizumab en monothérapie doit être discutée en RCP.
- Monothérapie :
  - Gemcitabine
  - vinorelbine hebdomadaire.

c. Patients de plus de 70 ans :

### Standards :

- Si PDL1 ≥ 50% et PS0-1: pembrolizumab en monothérapie jusqu'à toxicité ou progression.
- Quel que soit le PDL1 et l'histologie, PS0-2 :
  - Carboplatine-paclitaxel hebdomadaire.
- Pas de maintenance.

### Options :

- Monothérapie :
  - Gemcitabine
  - vinorelbine.
- Autres doublets à base de platine :
  - Carboplatine-pemetrexed pour les non-épidermoïdes,
  - Carboplatine-gemcitabine.



d. PS > 2 :

**Standard :**

- Soins de support.

**III.4.2. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV :**

- Pour la chimiothérapie (hors association avec l'immunothérapie) : 4 à 6 cycles
  - moins de 4 cycles en cas de progression ou d'intolérance.
  - arrêt à 4 cycles en cas de stabilité,
  - ne pas dépasser 6 cycles en cas de réponse.

**II.4.3. Traitement de maintenance :**

- La décision d'un traitement de maintenance dépend de :
  - l'évolution tumorale sous traitement ;
  - l'état général du patient ;
  - toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie ;
  - la stratégie thérapeutique ultérieure.
- Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité.
- Pas d'information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie.

**Standards :**

- Carcinomes non-épidermoïdes :
  - Pemetrexed en maintenance de continuation ou en switch-maintenance
  - Pemetrexed-pembrolizumab, (si association pemetrexed-sels de platine-pembrolizumab en induction), jusque 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.
- Carcinomes épidermoïdes :
  - Quel que soit le PDL1 : Pembrolizumab si association paclitaxel-carboplatine-pembrolizumab en induction, jusqu'à 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.
- Après 70 ans : pas de switch maintenance après carboplatine-paclitaxel afin de ne pas compromettre l'accès à une seconde ligne.

**Options :**

- Gemcitabine en maintenance de continuation : chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine-gemcitabine.

**III.4.4. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1 :**

- Le traitement de seconde ligne dépend de :
  - traitement reçu en première ligne ;
  - en fonction du PS ;
  - et l'histologie.

- Si immunothérapie en 1ère ligne en monothérapie :
  - Chimiothérapie à base de sels de platine sans immunothérapie.
  
- Si immunothérapie associé à une chimiothérapie en 1ère ligne :
  - Toutes histologies :
    - Docetaxel
    - Autre molécule : gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os),
  - Carcinomes non épidermoïdes :
    - Pemetrexed.
  
- Si chimiothérapie sans association à une immunothérapie en 1ère ligne :
  - Toutes histologies :
    - Docetaxel.
    - Autre molécule : gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os),
  - Carcinomes épidermoïdes :
    - Nivolumab.

#### **III.4.5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR :**

##### a. Première ligne :

##### Standards :

- Gefitinib
- Erlotinib

##### b. Deuxième ligne :

##### Standards :

- Chimiothérapie :
  - à base de sels de platine et molécule de 3ème génération
  - sans immunothérapie
  - en l'absence de contre-indication,
  - quel que soit le statut PDL1
  - et selon les mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

##### Options :

- Si progression sur un seul site accessible à un traitement local : poursuite de l'ITK et traitement local.
- Si progression lente et peu symptomatique : poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

### **III.4.6. Tumeur avec réarrangement d'ALK :**

#### a. Première ligne :

##### Standard :

- Crizotinib.

#### b. Deuxième ligne :

##### Standards :

- Chimiothérapie à base de sels de platine-pemetrexed.
- L'association à l'immunothérapie n'est pas indiquée.

##### Option :

- Si oligo-progression : continuer l'ITK avec un traitement local.

### **III.4.7. Réarrangements de ROS1 :**

##### Standard :

- Le traitement de 1ère ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib.

##### Options :

- Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de pemetrexed et un sel de platine.

### **IV. Surveillance :**

Quel que soit le stade, le type histologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie, la surveillance doit être organisée pour permettre la prise en charge sans délai de tout nouveau symptôme, qu'il soit évocateur d'une évolution tumorale ou d'un effet secondaire des traitements instaurés.

Le TEP-Scan n'a pas d'indication dans la surveillance des patients.

## Annexes

### Annexe I : Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition :

#### T : Tumeur

**Tx** : Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.

**T0** : Absence de tumeur identifiable.

**Tis** : Carcinome in situ.

**T1** : Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).

**T1a (mi)** : Adénocarcinome minimalement-invasif

**T1a** :  $\leq 1$  cm

**T1b** :  $> 1$  cm et  $\leq 2$  cm

**T1c** :  $> 2$  cm et  $\leq 3$  cm

**T2** : Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm

OU avec un quelconque des éléments suivants

-envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,

-envahissement de la plèvre viscérale,

-existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive

**T2a** :  $> 3$  cm mais  $\leq 4$  cm

**T2b** :  $> 4$  cm mais  $\leq 5$  cm

**T3** : Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm,

OU associée à un (des) nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans le même lobe,

OU envahissant directement :

-la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),

-le nerf phrénique,

-la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.

**T4** : Tumeur de plus de 7 cm

OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement :

-le médiastin,

-le cœur ou les gros vaisseaux,

-la trachée, ou la carène

-le diaphragme,

-le nerf récurrent,

-l'œsophage,

-un (des) corps vertébral (ux).

#### N : Adénopathies :

**Nx** : Envahissement locorégional inconnu.

**N0** : Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.

**N1** : Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.

**N2** : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires

**N3** : Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, susclaviculaires homo- ou controlatérales.

## **M : Métastases :**

**M0** : Pas de métastase à distance.

**M1** : Existence de métastases :

**M1a** : Nodule(s) tumoral (ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne

**M1b** : Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe

**M1c** : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

## **Annexe II : Classification par stade :**

**Carcinome occulte** : Tx N0 M0

**Stade 0** : Tis N0 M0

**Stade IA-1** : T1a (mi) N0 M0  
T1a N0 M0

**Stade IA-2** : T1b N0 M0

**Stade IA-3** : T1c N0 M0

**Stade IB** : T2a N0 M0

**Stade IIA** : T2b N0 M0

**Stade IIB** : T1, 2 N1 M0  
T3 N0 M0

**Stade IIIA** : T1, 2 N2, M0  
T3 N1 M0  
T4 N0, 1 M0

**Stade IIIB** : T1, 2 N3 M0  
T3, 4 N2 M0

**Stade IIIC** : T3, 4 N 3 M0

**Stade IV-A** : Tout M1a Tout M1b

**Stade IV-B** : Tout M1c

## **Annexe III : Protocoles de traitements :**

### **Cisplatine-vinorelbine :**

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> (ou vinorelbine orale 60 mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité) J1 et 8 tous les 21 jours.

### **Cisplatine-pemetrexed :**

Cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> J1, pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours.

### **Cisplatine-gemcitabine :**

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22

### **Carboplatine-paclitaxel :**

Carboplatine AUC 6 J1-22- paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22

### **Cisplatine-docetaxel :**

Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22 - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22

### **Carboplatine – paclitaxel hebdomadaire :**

Carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15, 29 en 1 heure

**Carboplatine – gemcitabine :**

Carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22

**Carboplatine – pemetrexed :**

Carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours

**Gemcitabine :**

Gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22 ;

**Vinorelbine hebdomadaire :**

Vinorelbine (30mg/m<sup>2</sup> IV ou per os 60mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité).

**Docetaxel :**

Docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> J1-J22

**Paclitaxel hebdomadaire :**

Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15, 29 en 1 heure

**Pembrolizumab :**

Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem)

**Platine-pemetrexed-pembrolizumab :**

Platine (cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 pour 4 cycles ;  
Suivi d'une maintenance par pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) et pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) jusque 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

**Carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab :**

Carboplatine (AUC 6), paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>), et pembrolizumab 200mg IV J1/J22 pour 4 cycles  
Suivi d'une poursuite du pembrolizumab 200mg/3 semaines ou 400mg/6semaines pour un total de 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

**Nivolumab :**

Nivolumab : 240 mg J1-J15.

**Gefetinib :**

Gefetinib 250 mg/j.

**Erlotinib :**

Erlotinib 150mg/j.

**Crizotinib :**

Crizotinib 250 mg x2/j

**Les schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie :****Cisplatine-vinorelbine :**

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1 et vinorelbine 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 8 avec une intercure de 21j

**Carboplatine-paclitaxel :**

Carboplatine AUC 2, J1,8,15 et paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15 avec une intercure de 21j.

**Cisplatine-pemetrexed :**

Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> et pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1-J22 uniquement si cancers non-épidermoïdes (carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine).

# Cancer Bronchique à Petites Cellules

## I. Stades localisés : T1-T2 N0 M0

### Standard :

- Si patient opéré : traitement adjuvant
- pN0 : chimiothérapie adjuvante type cisplatine-étoposide pour 4cures.
- pN1 : radio-chimiothérapie.

## II. Stades localement avancés : T3-T4 N0 M0 et T1-T4 N1 M0 (stade IIIA IIIB et IIIC)

### II.1. Traitement initial :

#### a. PS 0-2 :

### Standard :

- Chimio-radiothérapie concomitante :
  - Chimiothérapie :
    - Association de cisplatine-étoposide.
    - Durée : 4 cures (jusqu'à 6 cures).
  - Radiothérapie :
    - Radiothérapie thoracique conformationnelle délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent en bifractionné).
    - Débutant avant la 6<sup>ème</sup> semaine.

### Options :

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie séquentielle.
- Réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie : si concomitante à la radiothérapie.

#### b. PS 3-4 : symptômes dues à la maladie ou patients âgés et/ou avec PS > 2 :

### Standard :

- Chimiothérapie (carboplatine-étoposide 4 cycles) associée à la radiothérapie séquentielle.

### Option :

- Carboplatine en cas de contre indication au cisplatine.

#### c. PS 3-4 : sans rapports avec les symptômes de la maladie elle-même :

### Standard :

- Soins de support

### II.2. Evaluation de la réponse :

### Standard :

- Irradiation Cérébrale Prophylactique (ICP) :



- dose de 25 Gy en 10 fractions,
- sans chimiothérapie concomitante,
- chez les patients de moins de 70 ans, PS 0 à 2,
- et si réponse complète.

**Option :**

- Irradiation cérébrale prophylactique si réponse partielle.

**III. Maladie généralisée : (stade IV)**

**III.1. 1ère ligne :**

a. PS 0-1 :

**Standard :**

- Cisplatine-Etoposide : 4 à 6 cycles.

**Option :**

- Carboplatine-Etoposide (en cas de contre indication au cisplatine).
- Irradiation thoracique complémentaire :
  - si PS 0-1,
  - en réponse significative
  - et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée.

b. PS 2-3 : symptômes en rapport avec la maladie

**Standard :**

- Discussion en RCP d'un traitement identique au PS 0-1.

c. PS 2-3 : sans rapports avec les symptômes de la maladie elle-même :

**Standard :**

- Soins de support.

**III.2. 2ème ligne :**

a. Rechute > 3 mois :

**Standard :**

- Réintroduire sels de platine : (cisplatine ou carboplatine)-étoposide.

b. Rechute < 3 mois :

**Standard :**

- protocoles CAV (vincristine, cyclophosphamide, adriamycine).

**Options :**

- Carboplatine-paclitaxel.
- Irinotecan.

### **III.3. 3ème ligne :**

Selon état général et traitement antérieur :

a. PS 1-2 :

**Standard :**

- mono chimiothérapie, selon traitement antérieur.

b. PS 3-4 :

**Standard :**

- Soins de support.

## Annexes

### **Annexe I : Protocoles de traitements :**

#### **Cisplatine-etoposide :**

Cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1, et etoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.

#### **Cisplatine-étoposide**

Cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 et etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.

#### **Carboplatine-etoposide :**

Carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) J1 et etoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.

#### **CAV :**

Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> (ou 45mg/m<sup>2</sup>) J1, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2 mg J1 toutes les 3 semaines.

#### **Carboplatine-paclitaxel :**

Carboplatine AUC 6 J1-22- paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22

#### **Irinotecan :**

Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> J1, J15.

### **Le schéma de chimiothérapie utilisé en concomitant de la radiothérapie :**

#### **Sels de platine-etoposide :**

Cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 et étoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup>, IV, J1 à 3 tous les 21 jours (carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au cisplatine)

## Référence

- 1 Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juill 2020; 38(19):2187-96.
- 2 Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90
- 3 Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, 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*. 10 août 2013;31(23):2895-902.
- 4 Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11.
- 5 Zhao N, Zhang X-C, Yan H-H, Yang J-J, Wu Y-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*. juill 2014;85(1):66-73.
- 6 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
- 7 Reck et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*. 2016;375:1823. Reck. *J Clin Oncol*. 2019;37:537.
- 8 Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 04 2019;393(10183):1819-30.
- 9 RS. Herbst et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021 Oct;16(10):1718-1732
- 10 Mok et al. gefitinib versus chemotherapy in advanced NSCLC (IPASS study). *N Engl J Med* 2009.
- 11 Rosell R et al. Erlotinib versus chemotherapy in advanced NSCLC (EURTAC Study) *Lancet* 2012.
- 12 Solomon BG et al. Crisotinib in advanced NSCLC with ALK translocation (Profile Study). *N Engl J Med* 2014.
- 13 Farago AF, Keane FK. Current Standards for Clinical Management of Small Cell Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res* (2018) 7:69–79.

# **Cancer de la Prostate**

## I. Préambule :

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, il se situe en Algérie au 4<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme. Son incidence est en augmentation constante 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. Avec une survie relative à 5 ans estimée à près de 80 %, il reste un cancer de très bon pronostic.

Ce guide a été élaboré à partir des recommandations 2020-2022 Onco-Urologique de l'AFU, EAU, et NCCN.

Tout dossier doit être présenté en RCP avant toute prise en charge thérapeutique.

Les critères décisionnels sont :

Classification pronostique de d'AMICO (TNM, score de Gleason (ISUP), PSA initial)

Longueur et nombre de biopsies positives

Performance status (OMS)

Espérance de vie / Comorbidités / score G8

Statut fonctionnel

Choix du patient et préférences

Si plusieurs options thérapeutiques sont possibles, elles seront toujours expliquées et partagées avec le patient.

## II. Bilan préthérapeutique :

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Evaluation des comorbidités
- Evaluation de l'espérance de vie
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, et préalbuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- FNS, bilan hépatique, bilan rénale (clairance de la créatinine), ionogramme sanguin
- Bilan phosphocalcique
- Evaluation du statut fonctionnel génito-urinaire et du volume de la prostate
- 

## III. Traitement du cancer de la prostate :

### III.1. Cancer de la prostate localisé :

#### Classification de d'AMICO :

Risque Faible	PSA ≤ à 10 ng/mL, et score de Gleason ≤ à 6 (ISUP 1), et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7 (ISUP 2 ou 3), ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > à 20 ng/mL, ou score de Gleason > à 7 (ISUP > à 3), ou stade clinique T2c

### III.1.1. Cancer de la prostate localisé à faible risque :

#### a. Espérance de vie $\geq$ 10 ans :

#### Standards :

- Prostatectomie totale (sans curage ganglionnaire).
- Radiothérapie externe prostatique.
- Curiethérapie interstitielle exclusive.

#### Option :

- Surveillance active si très faible risque (PSA  $<$  à 10 ng/mL, score de Gleason à 6 (ISUP 1), 1 à 2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes), ou dans certains cas si faible risque.

#### b. Espérance de vie $<$ 10 ans : en présence de poly pathologies sévères ou d'un âge $>$ 75 ans :

#### Standard :

- Abstention-surveillance avec traitement différé à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux.

### III.1.2. Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire :

#### a. Espérance de vie $>$ 10 ans :

#### Standards :

- Prostatectomie totale +/- curage ganglionnaire étendu (si risque estimé d'envahissement ganglionnaire  $>$  5%).
- Radiothérapie externe prostatique
- Seule si groupe intermédiaire favorable (un seul facteur de risque intermédiaire, score de Gleason à 7 (3+4) (ISUP 2) et moins de 50 % de biopsies positives).
- Associé à une hormonothérapie courte (6 mois) par analogue LH-RH, si groupe intermédiaire défavorable.

#### Options :

- Surveillance active pour des patients très sélectionnés et informés des risques : faible pourcentage de grade 4 ( $<$  10%), nombre de biopsies positives limitées, et PSA  $<$  à 10 ng/mL.
- Curiethérapie
- exclusive si groupe intermédiaire favorable avec un seul facteur de mauvais pronostic : PSA  $\leq$  à 15 ng/mL, ou score de Gleason  $<$  à 7 (4+3) (ISUP  $<$  à 3).
- Associé à la radiothérapie externe (en boost) si groupe intermédiaire défavorable.

#### b. Espérance de vie 5 à 10 ans :

#### Standards :

- Abstention-surveillance avec traitement palliatif en cas d'évolution.
- Radiothérapie externe prostatique +/- hormonothérapie (6 mois).

**Option :**

- Hormonothérapie seule.

**III.1.3. Cancer de la prostate localisé à haut risque :**

a. Espérance de vie > 5 ans ou symptomatique :

**Standard :**

- Radiothérapie externe prostatique et pelvienne avec une hormonothérapie longue (2 à 3 ans).

**Options :**

- Radiothérapie externe prostatique et pelvienne avec une hormonothérapie d'une durée de 18 mois, si un seul facteur de haut risque ou poly pathologies associées.
- Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire étendu, proposée chez des patients sélectionnés. En cas de facteurs pathologiques défavorables, elle sera envisagée dans le cadre d'une approche multimodale.

b. Espérance de vie ≤ 5 ans et asymptomatique :

**Options :**

- Abstention-surveillance.
- Radiothérapie externe seule.
- Hormonothérapie seule.

**III.1.4. Cancer de la prostate cN1M0 :**

**Standards :**

- Traitement local (prostatectomie ou radiothérapie) associé à une hormonothérapie.
- Pas d'indication à un renforcement du traitement systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie de nouvelle génération.

**III.1.5. Traitements adjuvants et de rattrapage après prostatectomie :**

a. pT3 ou R1 :

**Standards :**

- Surveillance biologique rapprochée.
- Radiothérapie différée précoce en cas de rechute biologique (PSA ≥ 0.1ng/mL).
- Pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante.

b. pN1 :

**Standard :**

- Hormonothérapie adjuvante.

**Options :**

- Radiothérapie pelvienne associée à l'hormonothérapie si :



- 1 ou 2 ganglions positifs, un score de Gleason  $\geq$  à 7 (3+4) (ISUP  $\geq$  2) et pT3 ou R1.
- 3 à 4 ganglions positifs.
- Simple surveillance si : faible envahissement ganglionnaire et PSA postopératoire indétectable.

### **III.2. Cancer de la prostate en récidive ou métastatique :**

#### **III.2.1. Récidive biologique (RB) après prostatectomie :**

Traitement	Définition de l'échappement hormonal
Prostatectomie radicale	PSA > 0.2 ng/ml et en hausse confirmé par 2 tests successifs à 15 jours d'intervalle.
Radiothérapie $\pm$ hormonothérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA Nadir + 1.2 ng/ml

#### **Standards :**

- Radiothérapie de rattrapage précoce (PSA < 0,2 ng/mL).
- Hormonothérapie associé (6 mois) à la radiothérapie, si RB de haut risque (PSADT court, score de Gleason élevé, PSA  $\geq$  0,7 ng/mL).

#### **Option :**

- Surveillance si facteur pronostique favorable : temps de récidive > 3ans, PSADT > 12 mois, score de Gleason  $\leq$  7 (3+4) (ISUP  $\leq$  2).

#### **III.2.2. Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique :**

- a. PSADT > 10 mois :

#### **Standard :**

- Surveillance.

- b. PSADT  $\leq$  10 mois :

#### **Standard :**

- Suppression androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération (enzalutamide).

#### **III.2.3. Cancer de la prostate métastatique hormono-naïf :**

- a. Métastases synchrones :

	Statut	Définition
CHAARTED	Volume tumorale élevé	Métastases viscérales et/ou $\geq$ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis).
LATITUDE	Risque élevé	$\geq$ 2 facteurs de risque parmi les suivants : Au moins 3 lésions osseuses. Métastases viscérales. Score de Gleason $\geq$ 8 (ISUP $\geq$ 4).

- Haut volume/ Haut risque :

#### Standards :

- Suppression androgénique immédiate et continue associé à l'acétate d'abiratérone ou enzalutamide.
- Suppression androgénique immédiate et continue associé au docétaxel.
- Traitement local non recommandé.
- Médicament ciblant l'os non recommandé.

#### Options :

- Antiandrogène de première génération lors de la première injection d'agoniste LHRH pour prévention du flare up si forte masse tumorale.
- Blocage androgénique complet par un analogue LH-RH associé à un antiandrogène de première génération.

- Bas volume/ Bas risque :

#### Standards :

- Suppression androgénique immédiate et continue associé à l'acétate d'abiratérone ou enzalutamide.
- Radiothérapie prostatique.
- Médicament ciblant l'os non recommandé.

#### Option :

- Traitement local des métastases si maladie oligométastatique.

#### b. Métastases métachrones :

#### Standards :

- Hormonothérapie immédiate et continue associé à l'enzalutamide.
- Médicament ciblant l'os non recommandé.

#### Options :

- Hormonothérapie immédiate et continue associé à l'acétate d'abiratérone.
- Hormonothérapie intermittente si pauci-symptomatique, asymptomatique, informé, PSA < 4 ng/mL après 6-9 mois de l'hormonothérapie.
- Traitement local des métastases en cas de maladie oligométastatique.

### III.2.4. Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) :

#### Définition du CPRC :

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1.7 nmol/L.
Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du nadir avec un PSA > 2ng/mL.
Ou
Progression radiologique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurables selon les critères RECIST.

#### a. CPRCm 1<sup>ère</sup> ligne :

- SAd seule à la phase d'hormonosensibilité :

#### Standards :

- Poursuite de la SAd.
- Pas de manipulation hormonale avec un anti androgène de 1<sup>ère</sup> génération.
- Pas de facteur prédictif pour choisir entre HTNG (par acétate d'abiratérone ou enzalutamide) et une chimiothérapie par docétaxel. Le choix sera en fonction du :
  - PS,
  - l'âge,
  - la présence de métastases viscérales,
  - le caractère symptomatique ou pas des métastases,
  - le caractère très indifférencié ou neuroendocrine de la tumeur,
  - la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale.
- Dénosumab pour 24 mois si métastases osseuses.

#### Options :

- Chimiothérapie par docétaxel si tumeur peu différenciée ou échappement rapide après SAd initiale.
- Chimiothérapie par étoposide-sels de platine si différenciation neuroendocrine.
- SAd associée à un HTNG à la phase d'hormonosensibilité :

#### Option :

- Docétaxel conseillé.

- SAd associée au docétaxel à la phase d'hormonosensibilité :

#### Option :

- HTNG (acétate d'abiratérone ou enzalutamide) conseillée.

#### b. CPRCm 2<sup>ème</sup> ligne :

#### Standards :

- Poursuite de la SAd en association à une chimiothérapie ou HTNG.
- Chimiothérapie par docétaxel après 1<sup>ère</sup> ligne d'HTNG.
- HTNG (acétate d'abiratérone ou enzalutamide) après docétaxel.
- Chimiothérapie par cabazitaxel après échec du docétaxel.
- Chimiothérapie par cabazitaxel si progression rapide (< 12 mois) sous HTNG avant ou après docétaxel.

#### Options :

- Rechallenge avec docétaxel si bonne réponse initiale supérieure à 6 mois.
- Rechallenge avec cabazitaxel si bonne réponse initiale.

## Annexes

### Abréviations :

**CaP** : cancer de la prostate

**SAd** : suppression androgénique

**HTNG** : hormonothérapie de nouvelle génération

### Annexe I : Classification TNM 2016 (8<sup>ème</sup> édition)

#### T : Tumeur primitive :

**T0** : tumeur primitive non retrouvée

**T1** : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie

**T1a** : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5.

**T1b** : tumeur occupant plus de 5 % tissu réséqué ou un score ISUP  $\geq 2$  ou présence de grade 4 ou 5

**T1c** : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA. T

**T2** : tumeur limitée à la prostate

**T2a** : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins

**T2b** : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes

**T2c** : tumeur atteignant les deux lobes

**T3** : extension au-delà de la prostate

**T3a** : extension extraprostatique uni ou bilatérale

**T3b** : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

**T4** : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)

#### N : ganglion régionaux :

**Nx** : ganglions régionaux non évalués

**N0** : absence de métastase ganglionnaire régionale

**N1** : atteinte ganglionnaire régionale

**N1mic** : métastase ganglionnaire  $\leq 0,2$  cm

#### M : métastases à distance:

**Mx** : métastases à distance non évaluées

**M0** : absence de métastase à distance

**M1** : métastases à distance

**M1a** : atteinte des ganglions non régionaux

**M1b** : atteinte osseuse

**M1c** : autres sites avec ou sans atteinte osseuse<sup>75</sup>

### Annexe II : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016

**Groupe 1** : Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)

**Groupe 2** : Score de Gleason 7 (3 majoritaires)

**Groupe 3** : Score de Gleason 7 (4 majoritaires)

**Groupe 4** : Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)

**Groupe 5** : Score de Gleason 9 ou 10<sup>75</sup>

### **Annexe III : Protocoles de traitement :**

#### **Hormonothérapie :**

– **Analogue LH RH :**

- Triptoréline (Decapeptyl) : voie intramusculaire (CI patient sous AVK) ou voie sous cutanée. Forme 3 mois (11,25 mg) ;
- Goséréline (Zoladex) : voie sous-cutanée (implant). Forme 3 mois (10,6 mg) ;
- Leuproréline (Enantone) : voie sous-cutanée (pas de CI si AVK) ou voie intramusculaire. Forme 3 mois (11,25 mg).

– **Anti androgène :**

- Bicalutamide (Casodex) : cp 50mg, 01 cp/j.

#### **Hormonothérapie de nouvelle génération :**

- **Acétate d'abiratérone** : cp 250 mg, 04 cp/jour en continue associé à la prednisone ou prédnisolone (5 mg si CaP hormonosensible à 10 mg si CaP hormonorésistant) administrée par voie orale.
- **Enzalutamide** : cp 40 mg, 04 cp /jour en continue.

#### **Chimiothérapie :**

○ **Docetaxel :**

- 75 mg/m<sup>2</sup> en IV J1 = J21, associé à 10 mg/jour de prednisone ou de prédnisolone, 6 à 8 cycles maximum.
- 50 mg/m<sup>2</sup> en IV toutes les 2 semaines (réduction de l'hématotoxicité).

- **Cabazitaxel** : 20 ou 25 mg/m<sup>2</sup> en IV J1 = J21, associé à 10 mg/jour de prednisone ou de prédnisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

- **Cisplatine** : 70 mg/m<sup>2</sup> en IV J1 = J21.

- **Carboplatine** : AUC 5 en IV J1 = J21.

#### **Traitement des métastases osseuses :**

- **Denosumab** : 120 mg en sous cutanée cycle de 28 j.
- **Acide zolédonique** : 4 mg en IV lente toutes les 4 semaines.

## Référence

- 1 F. Rozet et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022.
- 2 NCCN guidelines : Prostate Cancer version 4.2022.
- 3 A. Horwich et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012.
- 4 Messing EM et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1781-8.
- 5 Messing et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
- 6 Scher HI, Mazundar M, Kelly W,K: Clinical trials in relapsed prostate prostate cancer; defining the target , *J, Natl, cancer Inst*, 1996; 88; 1623- 1634.
- 7 Denham JW, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
- 8 Crook J et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.
- 9 D’Amico AV et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:821-7.
- 10 Sandler HM et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA5002).
- 11 Tannock et al; docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, *N. Engl. J. Med*; 2004; 351;1502-1512.
- 12 Aweeny C et al. Landmark study (CHARTEED). *N Engl J Med* 2015
- 13 K. Fizazi et al. Abiraterone plus prednisone in castration sensitive prostate cancer (LATTITUDE). *N Engl J Med* 2017.
- 14 M. Hussain et al. Phase III prosper trial. ASCO GU 2021.
- 15 JS. de Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer (COU-AA-301). *N Engl J Med* 2011.
- 16 AJ Armstrong et al. Phase III of Enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer (PREVAIL Study). ASCO 2014.
- 17 De Bono JS et al. Cabazitaxel in second line CRPC (Tropic study). *Lancet* 2010.
- 18 Rayan CJ et al. Abiraterone in chemo-naive mCRPC (COU-AA-302). ASCO 2012.
- 19 Scher H et al. MDV 3100 in docetaxel pretreated mCRPC (AFFIRM trial). ASCO GU 2012.

# **Cancer du Sein**

## I. Préambule :

Le cancer du sein est une pathologie fréquente, c'est le premier cancer de la femme, son incidence en Algérie est de 9862 nouveaux cas en 2017 (49,3 pour 10<sup>5</sup> habitants/an).

Le traitement curateur reste la chirurgie carcinologique en association en fonction des indications avec un traitement systémique et/ou une radiothérapie.

Les indications thérapeutiques ont été établies selon les recommandations internationales et sur la base des traitements enregistrés en Algérie.

La prise en charge thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les produits ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en ALGERIE figurent au tableau 1, cette liste est appelée à être mise à jour en fonction des enregistrements et les indications qui peuvent changer en fonction des connaissances.

Cytotoxiques	Hormonothérapies	Thérapies ciblées
Epirubicine	Tamoxifène	Trastuzumab
Doxorubicine	Fulvestrant	Lapatinib
Cyclophosphamide	Anastrozole	Everolimus
5FU et prodrogues	Letrozole	Trastuzumab-Emtansine (T-DM1)
Carboplatine	Exemestane	Pertuzumab
Docetaxel	Triptoréline	Palbociclib
Paclitaxel	Goséréline	bévacizumab
Vinorelbine	Leuproréline	
Gemcitabine		
Eribuline		

Tableau 1 : AMM ALGERIE 2021.

- La prise en charge médicale fait appel à plusieurs modalités :
  1. Les modalités médicales spécifiques :
    - La chimiothérapie,
    - Les thérapies ciblées,
    - L'hormonothérapie.
  2. Les modalités médicales non spécifiques :
    - Les biphosphonates et anti RANK-ligand : Acide Zolédronique, Dénosumab.
- Le traitement médical adjuvant est prescrit en tenant compte des paramètres suivant :
  - Taille de la tumeur,
  - Le statut ganglionnaire,
  - Grade d'Elston-Ellis
  - Emboles vasculaires,
  - Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP),
  - Statut HER2
  - Indice de prolifération (Ki67),
  - Signature génomique si indiquée et disponible.
- La mise en route d'un traitement médical adjuvant doit se faire avant 4 semaines.
- Trois catégories peuvent être individualisées :
  - Tumeurs surexprimants Her2,



- Tumeurs triples négatives,
- Tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs ne surexprimants pas le Her2.

	Récepteurs hormonaux	Surexpression Her 2	Prolifération tumorale Ki 67
Luminal A	Fortement Positif	Négatif	Faible ≤ 20%
Luminal B	Positif	Négatif	> 20%
Luminal/Her	Positif	Positif	> 20%
Her2 positif	Négatif	Positif	> 20%
Triple négatif	Négatif	Négatif	> 20%

Tableau 2 : Classification moléculaire du cancer du sein.

## II. Bilan préthérapeutique :

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Evaluation des comorbidités
- Evaluation de l'espérance de vie
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, et préalbuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- FNS, bilan hépatique, bilan rénale (clairance de la créatinine), ionogramme sanguin
- Bilan phosphocalcique
- Avant hormonothérapie : ostéodensitométrie et bilan métabolique.
- Statut des récepteurs hormonaux, HER2, et KI67
- Consultation oncogénétique : si suspicion de syndrome de prédisposition génétique.

## III. Traitement du cancer du sein :

### III.1. Le carcinome in situ :

Attitudes	Recommandations
Standards	Chirurgie conservatrice carcinologique avec limite d'exérèse ≥ 2 mm suivie de radiothérapie Ou chirurgie radicale
	Hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans à base de tamoxifène pour les femmes non ménopausées et tamoxifène ou anti-aromatases pour les patientes ménopausées, en cas de positivité des récepteurs aux œstrogènes (RE).

Tableau 3 : Prise en charge des carcinomes in situ.

### III.2. Stade I :

#### III.2.1. Tumeurs triple négatives :

Attitudes	Recommandations
Standard	Chimiothérapie adjuvante si taille > 5 mm (> pT1a)
Option	Pour les tumeurs T1a (< 5 mm), la chimiothérapie adjuvante si facteurs de mauvais pronostic (SBR III, sujets jeunes)

Tableau 4 : Prise en charge des tumeurs triple négatives au stade I.

### III.2.2. Tumeurs HER2 + (RH +/-) :

Attitudes	Recommandations
Standard	Chimiothérapie adjuvante et trastuzumab adjuvant si taille > 5 mm (> pT1a).
Option	Pour les tumeurs T1a (< 5 mm), la chimiothérapie adjuvante + trastuzumab si facteurs péjoratifs (RH -, SBRIII, emboles, Ki 67 élevé)

Tableau 5 : Prise en charge des tumeurs Her2 + RH +/- au stade I.

### III.2.3. Tumeurs RH positifs et HER2 négatif (Luminal A/ Luminal B) :

Attitudes	Recommandations
Standards	Grade SBR I ou Grade SBR II et tumeurs < pT1a) : Hormonothérapie adjuvante
	Grade SBR II Tumeur > 5 mm (> pT1a) et grade SBR III <b>Signature génomique (si disponible)</b> Risque faible : Hormonothérapie seule Risque élevé = chimiothérapie puis hormonothérapie
Options	Grade SBR II > 5 mm (> pT1a) : discuter la chimiothérapie adjuvante en fonction du Ki 67
	Grade SBR III : Chimiothérapie pour les tumeurs > 5 mm (> pT1a) puis hormonothérapie.

Tableau 6 : Prise en charge des tumeurs RH+ et Her 2 négatif (Luminal A/ Luminal B au stade I.

#### ➤ Protocoles thérapeutiques :

Tumeurs	Standard	Options
Triple négatives	3-4 cycles d'AC60 + 3- 4 docetaxel EC90 +12 paclitaxel 80 hebdomadaire	6 FAC 6 FEC 6 TC 6 CMF
HER2 + (RH +/-)	12 Paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause + trastuzumab 8 mg/kg puis 6 mg/kg pendant 12 mois	3-4 EC100/AC60 puis 3-4 cycles de taxanes + trastuzumab, poursuite trastuzumab pour 12 mois au total.  6 docetaxel 75 carboplatine AUC 5 + trastuzumab puis trastuzumab pour 12 mois au total
RH + HER2-	3-4 EC 100 ou 3-4 AC puis 3-4 cycles de docetaxel ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause	4-6 TC si contre - indications aux anthracyclines

Tableau 7 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein au stade I.

### III.3 Stade II :

#### III.3.1. Tumeurs triple négatives (TN)

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néo -adjuvante si Tumeur ≥ 2 cm ou N+. Si pCR (RCB I II III) : pas de traitement adjuvant
	Si maladie résiduelle : 8 cycles de capecitabine en adjuvant (2000 à 2500 mg/m <sup>2</sup> ). peut être associée a la radiothérapie a la dose de 825mg/m <sup>2</sup> 2 fois /j 5j/7

Tableau 8 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade II. *pCR= réponse complète pathologique.*

#### III.3.2. Tumeurs HER2 positif (RH +/-)

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néoadjuvante + trastuzumab si Tumeur ≥ 2 cm ou N+.
	Après chirurgie poursuivre le trastuzumab pour une durée 12 mois +/- Hormonothérapie
Option	Chirurgie première puis chimiothérapie adjuvante pour les T2N0 lorsque le traitement néoadjuvant n'est pas possible.

Tableau 9 : Prise en charge des tumeurs HER2 + RH +/- au stade II

#### III.3.3. Tumeurs RH + et HER2 - :

L'indication de la chimiothérapie adjuvante, en l'absence de test génomique doit tenir compte de :

Attitudes	Recommandations
Standards	Luminal A : RE +++ et RP +++, grade I ou II SBR et Ki67 ≤ 20%
	- pN2 ou + (≥ 4 N+) - pN1 (1 à 3 N+) et pT2-3 (> 2 cm) - pN0 et pT ≥ 3cm S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature génomique ou un âge jeune (≤ 35 ans). Pour les cas rares : grade I SBR avec Ki67 élevé ou grade 3 avec Ki67 bas : Discussion au cas par cas en RCP
	Luminal B : RE+, RP+/-, grade II ou III SBR et Ki67 > 20%
	- pN1-2-3 -Grade II SBR et pT ≥ 2 cm -Grade III SBR et pT ≥ 1 cm

Tableau 10 : Prise en charge des tumeurs RH + HER2 - au stade II

➤ **Protocoles thérapeutiques :**

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	Dose-dense 4 cycles de AC60/EC90 q 14 jours + facteurs de croissance (GCSF) 3-4 cycles de docetaxel 75- 100. Ajouter carboplatine AUC 5 (q21j) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes). Associer facteurs de croissance (GCSF) ou 6CMF ou 6FAC ou 4-6 TC	EC100 / AC60 q21j 4 cures puis paclitaxel 12 semaines 3-4 cycles de docetaxel 75- 100. Ajouter carboplatine AUC 5 (q21j) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes). Associer facteurs de croissance (GCSF) ou 6CMF ou 6FAC ou 4-6 TC
Tumeurs HER2 positif (RH +/-)	3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab 8 mg/kg puis 6mg/kg poursuite Trastuzumab adjuvant pour 12mois au total	6 (docetaxel 75 + carboplatine AUC 5/6) + Trastuzumab puis poursuite trastuzumab pour un total de 12 mois.  4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab poursuite trastuzumab pour un total de 12 mois
RH + et HER2 -	3-4 EC 100 ou 4 AC puis 3-4 cycles de docetaxel ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause	4-6 docetaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indications aux anthracyclines  Schéma dose dense EC100 x 6 (CI aux taxanes)

Tableau 11 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein stade II.

**III.4. Stade III : (Stade IIIA : T0N2 T1N2 T3N2 T3N1 -Stade IIIB : T4N0 T4N1T4N2-  
stade IIIC : tous T N3) :**

- Chimiothérapie néoadjuvante +/- trastuzumab (néo)adjuvant + chirurgie + radiothérapie adjuvante +/- hormonothérapie adjuvante.
- Indiqué lorsque la tumeur est inopérable d'emblée, ou lorsqu'il y a indication d'un
- traitement conservateur. Cette attitude est adaptée après une consultation en chirurgie, et discussion en RCP. Elle prend en compte les facteurs pronostiques cités auparavant.
- L'évaluation tumorale est clinique après chaque cycle et avant la chirurgie.
- La réponse histologique est un facteur pronostique utile pour la mise en route d'un protocole thérapeutique adjuvant après un traitement néo -adjuvant suivi d'un traitement chirurgical carcinologique.

**III.4.1. Tumeurs triple négatives (TN) :**

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néoadjuvante
	Si pCR (RCB 0) : pas de traitement adjuvant
	Si maladie résiduelle : 8 cycles de capecitabine en adjuvant (2000 à 2500 mg/m <sup>2</sup> ) peut être associée à la radiothérapie à la dose de 825mg/m <sup>2</sup> 2 fois /j 5jours /7

Tableau 12 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein triple négatif au stade III.

**III.4.2. Tumeurs HER2 positif (RH +/-) :**

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néo adjuvante + trastuzumab
	Poursuivre après chirurgie trastuzumab pendant 12 mois +/- hormonothérapie

Tableau 13 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein Her 2 positif (RH+/-).

**III.4.3. Tumeurs RH positifs et HER2 négatif :**

Attitudes	Recommandations
Standard	Chimiothérapie néo adjuvante + Hormonothérapie adjuvante

Tableau 14 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein RH+ Her 2 négatif

➤ **Protocoles thérapeutiques :**

Tumeurs	Standard	Options
Triple négative	Dose-dense 4 cycles de AC60/EC90 q14 jours + facteurs de croissance (GCSF) suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause ou 3-4 cycles de docetaxel 75-100	EC100 / AC60 q21j x 4 suivi de paclitaxel 12 semaines ou 3-4 cycles de docetaxel 75- 100.  carboplatine AUC 5 (q21j) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes) +/- facteurs de croissance (GCSF). 6CMF, 6FAC, 4-6 TC.
HER2+ (RH +/-)	3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg, poursuite Trastuzumab adjuvant pour 12 mois au total	4-6 docetaxel 75 + carboplatine AUC 5/6 + Trastuzumab puis poursuite trastuzumab pour 12 mois au total + facteurs de croissance (GCSF)  4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab puis poursuite trastuzumab pour 12 mois au total.
RH + et HER -	3-4 EC 100 ou 3-4 AC suivis de 3-4 cycles de docetaxel 75-100 ou 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	4-6 docetaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indications aux anthracyclines schémas dose dense EC100 x 6 (CI aux taxanes)

Tableau 15 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein de stade III.

➤ **Stade I- II-III : Hormonothérapie (HT) :**

- La ménopause est définie par un ou plusieurs des critères suivants :
  - Ovariectomie bilatérale.
  - Age de plus de 60 ans.
  - Age entre 45 et 59 ans : aménorrhée d'au moins 12 mois avant toute chimiothérapie.
- En cas de chimiothérapie, Il est recommandé d'attendre une période minimale d'aménorrhée de 2 ans après la fin de la chimiothérapie pour conclure à une ménopause chimio-induite.
- Il est possible de s'aider d'un dosage de l'œstradiol (effondré < 20) et de la FSH (> 30), néanmoins ces dosages peuvent être pris en défaut

**a. HT des patientes ménopausées :**

Attitudes	Recommandations
<b>Standard</b>	Si faible risque : inhibiteurs de l'aromatase pendant 5 ans ou séquentiel tamoxifène 2 à 3 ans puis inhibiteurs de l'aromatase 2 ans.
<b>Options</b>	Si haut risque (T3, N+, Grade SBR III ou haut risque génomique) : inhibiteurs de l'aromatase pendant 5 ans. Tamoxifène si contre-indication ou intolérance aux anti aromatases

Tableau 16 : Hormonothérapie des patientes ménopausées.

- Après 5 ans d'anti-aromatase et si N+ ou N- à haut risque (T2/T3 et haut grade ou haut risque génomique) proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans : poursuite des anti aromatases pendant 10 ans au total, ou au moins 7-8 ans, selon le contexte et la tolérance.

**b. Patientes non ménopausées :**

Attitudes	Recommandations
<b>Standards</b>	Si faible risque : tamoxifène seul 5 ans.  Si haut risque (T3, N+, grade SBR II avec ki67 >20%, grade SBR III) : tamoxifène + agoniste LH-RH pendant 5 ans ou exemestane + agoniste LH-RH pendant 5 ans.
<b>Option</b>	exemestane + agoniste LH-RH pendant 5 ans si contre-indication autamoxifène

Tableau 17 : Hormonothérapie des patientes non ménopausées.

- Pas de bénéfice démontré à poursuivre au-delà de 5 ans l'association agoniste de LH- RH et tamoxifène ou anti-aromatase.
- En cas de N+ ou N- et haut risque (T2/T3, et haut grade) proposer après 5 ans de Tamoxifène + agoniste LH-RH la prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans :
    - Si ménopausée : proposer anti-aromatase pour 5 ans.
    - Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène seul jusqu'à 10 ans maximum.

### III .5. Stade IV :

- Le traitement systémique vise à contrôler la maladie et à maintenir une bonne qualité de vie en améliorant les symptômes et en limitant la toxicité. Le traitement local peut être envisagé en cas de maladie oligo métastatique contrôlée par le traitement systémique.

#### III.5.1. Tumeurs triple négatives :

Attitudes	Recommandations
Standard	Chimiothérapie

Tableau 18 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade IV.

#### III.5.2. Tumeurs HER2 positif (RH +/-) :

Attitudes	Recommandations
Standard	Thérapie ciblée (anti Her 2) + chimiothérapie. Les anti Her2 sont poursuivis jusqu'à progression ou toxicité. Hormonothérapie d'entretien si RH+.
Option	Thérapie ciblée (anti Her 2) + Hormonothérapie si RH+ dans des cas particuliers : personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et/ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie.

Tableau 19 : Prise en charge des cancers du sein HER2 + RH +/-

#### III.5.3. Tumeurs RH positifs et HER négatif

**Standard** : Si femmes non ménopausées, proposer une castration chirurgicale, si refus de la patiente, proposer une castration chimique.

Attitudes	Recommandations
1 <sup>ère</sup> ligne	Hormonothérapie (anti aromatase ou fulvestrant) +/- anti CDK 4/6 Chimiothérapie en cas de crise viscérale ; fonction (Des traitements reçus, délais de récurrence, comorbidités, profil de toxicités, du choix de la patiente)
2 <sup>ème</sup> ligne & 3 <sup>ème</sup> ligne	Hormonothérapie, sauf résistance primaire

Tableau 20 : Prise en charge des cancers métastatiques RH + Her 2 -.



➤ **Protocoles thérapeutiques :**

Tumeurs	Standard	Options
Triple négatif	1 <sup>ère</sup> ligne : Monothérapie Carboplatine si BRCA muté, Taxanes, Capecitabine, Vinorelbine. Poly chimiothérapie Taxane+ carboplatine - Carboplatine + Gemcitabine	1 <sup>ère</sup> ligne : Paclitaxel + bevacizumab  Anthracyclines-taxanes si anthracyclines non reçues antérieurement
	Au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne : Chimiothérapies non reçues ou Eribuline ou cyclophosphamide métronomique	
Tumeurs HER2 positif (RH +/-)	1 <sup>ère</sup> ligne : 6 cures Trastuzumab + Pertuzumab + Taxanes, puis Trastuzumab + Pertuzumab +/- HT jusqu'à progression ou toxicité. 2 <sup>ème</sup> ligne : TDM1 jusqu'à progression ou toxicité. 3 <sup>ème</sup> ligne : Lapatinib + capecitabine  CT + trastuzumab (Eribuline, vinorelbine, gemcitabine, ou capecitabine, CMF.)	1 <sup>ère</sup> ligne  6 cures Trastuzumab + Taxanes puis Trastuzumab +/- HT jusqu'à progression ou toxicité (si pertuzumab non disponible).  Si rechute < 12 mois du Trastuzumab antérieur : TDM1  Si rechute RH+, personnes âgées, rechutes tardives/ indolentes et/ou avec

	Lapatinib + trastuzumab Anti HER2 (Trastuzumab ou Lapatinib) + HT	contre-indications majeures de la chimiothérapie : Trastuzumab +/- pertuzumab+ hormonothérapie.  Au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne : Lapatinib + capecitabine  CT + trastuzumab (Eribuline, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine, CMF)  Lapatinib + trastuzumab
Tumeurs RH positifs et HER2 négatif	Crise viscérale : Chimiothérapie :  Taxanes, anthracyclines, carboplatine, capécitabine, vinorelbine, Eribuline, Gemcitabine, Cyclophosphamide  Puis maintenance par hormonothérapie.  +/- Anti CDK 4/6  Pas de crise viscérale : Hormonothérapie +/- Anti CDK 4/6	

Tableau 21 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein au stade IV.

➤ **Patientes naïves d'hormonothérapie:**

Attitudes	Recommandations
Standard	Anti-aromatase +/- palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées.
Options	Tamoxifene +/- palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées. Fulvestrant (+/- castration) en monothérapie.

Tableau 22 : Prise en charge des patientes naïves d'hormonothérapie

- **Patientes rechutant dans les deux premières années d'hormonothérapie adjuvante ou progression dans les 6 mois d'hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (résistance primaire) :**

Attitudes	Recommandations
<b>Standard</b>	fulvestrant ou IA (selon l'hormonothérapie adjuvante) +/- palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées.
<b>Option</b>	Chimiothérapie en l'absence d'inhibiteur de CDK4/6. le choix dépendra des traitements précédemment reçus et des comorbidités, discuter en RCP.

Tableau 23 : Prise en charge des patientes rechutant dans les deux premières années d'hormonothérapie adjuvante ou progression dans les 6 mois d'hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (résistance primaire)

- **Patientes en résistance secondaire : toute autre situation clinique**

Attitudes	Recommandations
<b>Standards</b>	Si tamoxifène adjuvant : antiaromatase ou fulvestrant +/- palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées
	Si anti-aromatase adjuvant : fulvestrant +/- palbociclib, ou exemestane + Everolimus (si letrozole ou anastrozole en adjuvant).

Tableau 24 : Prise en charge des patientes en résistance secondaire : toute autre situation clinique

### III.6. Cas particuliers :

#### III.6.1. Cancers du sein triple négatif de bon pronostic :

Attitudes	Recommandations
Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant Carcinome adénosquameux de bas grade	pas d'intérêt d'hormonothérapie, et pas d'indication de chimiothérapie

Tableau 25 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif de bon pronostic.

#### III.6.2. Cancers du sein RH+ de bon pronostic :

Attitudes	Recommandations
Carcinome mucineux pur Carcinome tubuleux pur Carcinome cribriforme pur Carcinome papillaire encapsulé Carcinome papillaire infiltrant	Hormonothérapie adjuvante

Tableau 26 : Prise en charge des cancers du sein RH + de bon pronostic.

### III.6.3. Cancer du sein en cours de grossesse :

Attitudes	Recommandations
Chirurgie locorégionale	Possible quel que soit l'âge de la grossesse
Chimiothérapie	Peut être administrée dès la 13 <sup>ème</sup> semaine de la grossesse (Anthracyclines, taxanes, cyclophosphamide). Doit être arrêtée 3 à 4 semaines avant l'accouchement
Accouchement	35 <sup>ème</sup> semaine
Hormonothérapie	Après l'accouchement. Pas d'Allaitement
Thérapies ciblées	Après l'accouchement
Radiothérapie	Après l'accouchement

Tableau 27 : Prise en charge du cancer du sein en cours de grossesse.

### III.6.4. Cancer du sein chez l'homme :

Attitudes	Recommandations
Chirurgie locorégionale	Mastectomie + curage ganglionnaire.
Chimiothérapie	Identiques que pour les cancers féminins
Thérapies ciblées	
Hormonothérapie	Tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase + analogues LHRH
Consultation oncogénétique	

Tableau 28 : Prise en charge des cancers du sein chez l'homme

### III.6.5. Cancers du sein de la femme âgée > 70 ans :

Tumeurs	Recommandations
RE +	Hormonothérapie adjuvante ou néo adjuvante
	Tumorectomie en cas de formes précoces (petites tumeurs)
	Chimiothérapie (Discussion RCP) si Facteurs pronostiques Défavorables
RE-	Chimiothérapie Protocoles au choix selon (comorbidités, toxicités) 4AC ou 4TC 12 paclitaxel hebdomadaire + /- GCSF6 CMF
HER2 positif	Chimiothérapie + trastuzumab en l'absence de contre-indication ou de toxicité.

Tableau 29 : Prise en charge des cancers du sein de la femme âgée > 70 ans.

### III.6.6. Cancers du sein de la femme jeune :

Attitudes	Recommandations
	Consultation d'oncofertilité si désire de conservation d'ovocytes
	Analogue LH-RH à débiter 15 jours avant la chimiothérapie, pendant la chimiothérapie (néo)adjuvante et à maintenir 15 jours après l'arrêt de la chimiothérapie, quel que soit le statut des RH (triple négatif, luminal pour les patientes qui désirent une grossesse ultérieure
	Consultation d'oncogénétique doit être proposée systématiquement (risque de mutation BRCA)

Tableau 30 : Prise en charge des cancers du sein de la femme jeune.

### III.6.7. Indication des biphosphonates et inhibiteurs du RANK ligand :

Attitudes	Recommandations
En absence de métastases osseuses	Biphosphonates chez les Patientes ménopausées traitées par inhibiteurs de l'aromatase à titre adjuvant, une ostéodensitométrie est à réaliser avant le début du traitement, ainsi qu'un bilan odontologique
En présence de métastases osseuses	Indiqués sauf contre indications avec adaptation de doses si nécessaires

Tableau 31 : Indications des biphosphonates et des inhibiteurs du RANK ligan

## Annexes

### Annexe I : Classification TNM :

#### Tumeur Primaire (T)

**Tx** : La tumeur primaire ne peut être évaluée

**T0** : Pas de tumeur primaire

**Tis** : (DCIS) 1 Carcinome canalaire in situ

**Tis** : (Paget) Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)

**T1** : Tumeur ≤ 20 mm Tumeur

**T1mi** : Tumeur ≤ 1 mm

**T1a** : Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)

**T1b** : Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm

**T1c** : Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm

**T2** : Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm

**T3** : Tumeur > 50 mm

**T4** : Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille

**T4a** : Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)

**T4b** : Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire

**T4c** : T4a + T4b

**T4d** : Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

1 Le carcinome lobulaire in situ exclusif n'apparaît plus dans la classification TNM. Le préfixe (c) correspond au stade clinique et le préfixe (p) au stade pathologique. En cas de traitement néo-adjuvant, utiliser le préfixe (y) avant le pT. Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité.

#### Ganglions Régionaux (N)

**cNx** : Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)

**cN0** : Absence de métastase ganglionnaire

**cN1** : Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II

**cN1mi** : Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]

**cN2** :

**cN2a** : Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II

**cN2** : Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire

**cN3** :

**cN3a** : Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux

**cN3b** : Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire

**cN3c** : Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Utiliser le suffixe (sn) en cas de confirmation de la métastase par technique du ganglion sentinelle, et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire.

**Metastases (M)**

**Mx** : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

**M0** : Absence de métastase à distance

**M1** : Présence de métastase(s) à distance

**Annexe II : Classification par stades :AJCC 2017 :**

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1 T2	N1 N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

## Référence :

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; 36: 2105–22.
2. Biomarqueurs et tests génomiques Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 717–29.
3. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) Presented at SABCS 2020. Abstract GS3-00.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2005–14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111–21.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level metaanalysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; 393: 1440– 52.
6. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; 29: 2341–7.
7. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–59.
8. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88238.
9. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 258–65.
10. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; 37: 423–38.
11. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 122–37.
12. Gnant M, Steger G, Greil R, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res* 2018; 78: GS3-GS3-01
13. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381–7.



14. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 6th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 6). *Annals of Oncology* 2021; 31: 1623–49.
15. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, et al. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27: vi554.
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1925–36.
17. Kornblum N, Zhao F, Manola J, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1556–63.
18. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24: 628–37.
19. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 906–12. 1
20. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405–17.
21. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1960–4.
22. Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 2011; 66: 1079–85.
23. Eggemann H, Altmann U, Costa S-D, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 337–41.