



République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de la santé



LES GUIDES THÉRAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Préface

Listes Des Contributeurs

Les Guides Thérapeutiques

Avril 2026

Coordinateur: Pr. Adda BOUNEDJAR



LES GUIDES THÉRAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Sommaire

Cancer du Sein

Cancer Colorectal

Cancer de l'Estomac

Carcinome Hépatocellulaires (CHC)

Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST)

Cancer de L'Œsophage

Cancer des voies biliaires

Cancer du pancréas exocrine

Néoplasies Neuroendocrines

Cancer du poumon non à petites Cellules

Cancer Bronchique à Petite Cellules

Mésothéliome Malin

Cancer de la Prostate

Cancer de la Vessie

Cancer du Rein

Tumeurs Germinales Testiculaires

Cancer du Col Utérin

Cancer Épithélial de l'Ovaire

Cancer Non Épithélial de l'Ovaire

Cancer de l'Endomètre

Cancer de la Tête et le Cou _

Cancer du Cavum

Cancer du Larynx

Mélanome Cutané

Cancer de la Peau Hors Mélanomes et Lymphomes

Sarcomes des Tissus Mous

Sarcomes d'Ewing

Ostéosarcomes

Tumeurs Gliales

Cancer TVE

Cancer de la Thyroïde

Cancer Thymome et Carcinome Thymique



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de la Santé

Le Ministre

وزارة الصحة
الوزير

Préface

La lutte contre le cancer constitue, pour l'Algérie, une priorité majeure de santé publique, au regard de l'évolution de son incidence, de son impact sur la morbidité et la mortalité, ainsi que des défis organisationnels et thérapeutiques qu'elle pose à notre système national de santé. Elle s'inscrit pleinement dans les orientations de Monsieur le Président de la République qui attache un intérêt particulier au renforcement de la prévention, du dépistage et de la prise en charge des pathologies lourdes, notamment le cancer, ainsi qu'à toute initiative contribuant à l'amélioration de la santé des patients.

Dans ce contexte, les initiatives visant à structurer les pratiques et à proposer des outils d'aide à la décision clinique revêtent un intérêt particulier.

À ce titre, je tiens à saluer le travail collectif engagé par le coordinateur, les professeurs, les chefs de service d'oncologie médicale ainsi que l'ensemble des équipes ayant contribué à ce travail, consacré à la révision des guides existants et à l'élaboration de nouveaux référentiels, un travail qui s'inscrit dans une dynamique professionnelle visant à accompagner les praticiens dans la prise en charge des patients atteints de cancer et à favoriser une meilleure lisibilité des pratiques.

Les documents ainsi élaborés constituent des supports destinés à orienter la pratique médicale. Leur utilisation s'inscrit dans une démarche évolutive qui devra tenir compte, en permanence, de l'actualisation des connaissances scientifiques, des évaluations qui en seront faites, ainsi que des réalités organisationnelles et des moyens disponibles. Ils ont vocation à être enrichis et adaptés de manière continue dans un cadre concerté associant les différents acteurs concernés.

Cette initiative visant à renforcer l'organisation de la prise en charge en cancérologie, à améliorer la coordination entre les différents intervenants et à favoriser l'évolution progressive des pratiques, dans le respect des responsabilités des professionnels de santé



et du cadre réglementaire en vigueur, s'inscrit dans les orientations arrêtées par les hautes autorités du pays.

Dans cette perspective, le ministère de la Santé encourage la poursuite de cette dynamique collaborative, appuyée sur l'expertise des équipes concernées et sur une démarche d'évaluation régulière, afin de contribuer aux efforts engagés par l'État pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer et répondre aux attentes légitimes des citoyens.

La mobilisation de l'ensemble des intervenants demeure essentielle pour relever les défis actuels et futurs de la cancérologie et poursuivre les efforts visant à améliorer l'offre de soins au bénéfice des patients sur l'ensemble du territoire national.

Le Ministre de la Santé.



Liste des contributeurs

(Par ordre alphabétique)

Coordinateur: Pr. Adda BOUNEDJAR

- Pr BENBRAHEM .W (EHLCC BATNA)
- Pr BENLARCHE .Z (EHLCC LAGHOUAT)
- Pr BENSALEM .A (EH DIDOUCHE MOURAD CONSTANTINE)
- Pr BEREKSI .FZ (EHU ORAN)
- Pr BOUSAHBA .A (CHU ORAN)
- Pr DIB A.H (EHLCC SETIF)
- Pr DJEDI .H (CHU ANNABA)
- Pr FILALI .T (CHU CONSTANTINE)
- Pr KERBOUA .E (CPMC ALGER)
- Pr LAHFA M.I (EHLCC TLEMEN)
- Pr LARBAOUI .B (EHLCC ORAN)
- Pr MAHFOUF .H (EPH ROUIBA ALGER)
- Pr MAZOUZI .C (CHU BEJAIA)
- Pr OUKKAL .M (CHU BENI MESSOUS ALGER)
- Pr RABAH .A (CHU ORAN)
- Pr SEDKAOUI .C (EHLCC TIZI OUZOU)
- Pr SEGHIER .F (EPH SIDI GHILES TIPAZA)
- Pr YEKROU .D (EHLCC SIDI BELABES)
- Pr ZERROUK .D (CHU CONSTANTINE)
- Pr ZIDANE. H (CHU MOSTAGANEM)

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

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

Support techniques : Pr BOUDJELLA A.H & CHEKROUNI. A

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Sein

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le cancer du sein est une pathologie fréquente, c'est le premier cancer de la femme, son incidence en Algérie est de 14601 nouveaux cas en 2022.
- 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 Algérie figurent à l'annexe III, cette liste est appelée à être mise à jour en fonction des enregistrements et les indications qui peuvent changer en fonction des connaissances.
- La prise en charge médicale fait appel à plusieurs modalités :
 - Les modalités médicales spécifiques :
 - La chimiothérapie,
 - Les thérapies ciblées,
 - L'hormonothérapie.
 - L'immunothérapie.
 - 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 Her 2
 - Indice de prolifération (Ki 67),
 - Signature génomique si indiquée et disponible.
 - Activité génitale

- La mise en route d'un traitement médical adjuvant doit se faire avant 4 semaines.
- Quatre catégories peuvent être individualisées :
 - Tumeurs surexprimant Her 2.
 - Tumeurs triples négatives.
 - Tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs ne surexprimant pas le Her2 dit luminal.
 - Tumeurs Her2 Low (score +1 et +2 après une Fish) avec récepteurs hormonaux positifs ou négatifs.

Tableau 1 : Classification moléculaire du cancer du sein.			
	Récepteurs Hormonaux	Surexpression de Her2	Prolifération tumorale Ki 67
Luminal A	Positif	Négative	≤ 20%
Luminal B	Positif	Négative	> 20%
Luminal/Her 2+	Positif	Positive	> 20%
Her 2 + enrichie	Négatif	Positive	> 20%
Triple négatif	Négatif	Négative	> 20%

II. Bilan pré thérapeutique

Détermination du risque clinique en pratique			
	Haut risque (1 critère suffit)	Risque intermédiaire	Bas risque (Tous critères nécessaires)
Clinique	pT3 pN1pré-ménopausée pN2 post-ménopausée Grade III	Autres situations	pT1 pN0/pN0i+/pN1mi Grade I RE+ et RP+ (≥ Allred 4) Her 2 négatif Ki67<15-20% Pas d'embolies

- Etat général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Score G8 si âge du patient > 70 ans
- Evaluation des comorbidités
- Bilan Nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie, et pré albuminémie)
- ECG, échocardiographie si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- FNS, bilan hépatique, bilan rénale (clairance de la créatinine), ionogramme sanguin, glycémie.

- Si Immunothérapie : Troponine, cortisol, TSH, T3, T4, EFR (patients avec pathologie pulmonaire sous-jacente) BNP (si antécédent cardiaque) (insuffisance cardiaque)
- Bilan phosphocalcique
- Avant hormonothérapie : ostéodensitométrie et bilan métabolique avec définition du statut ménopausé ou non.
- Statut des récepteurs hormonaux, Her2, et Ki 67
- **Recherche de la mutation BRCA 1/2**
- Consultation oncogénétique : si suspicion de syndrome de prédisposition génétique.

III. Traitement du cancer du sein

III.1 Le carcinome in situ

Tableau 2 : Prise en charge des carcinomes in situ.	
Attitudes	Recommandations
Standards	Chirurgie conservatrice carcinologique avec limite d'exérèse ≥ 2 mm suivie de radiothérapie ou chirurgie radicale sans radiothérapie
	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) pour le haut grade.

III.2 Stade I

III.2.A Tumeurs triple négatives

Tableau 3 : Prise en charge des tumeurs triple négatives au stade I.	
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)

III.2.B Tumeurs Her2 + (RH +/-)

Tableau 4 : Prise en charge des tumeurs Her2 + RH +/- au stade I.	
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)
--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.2.C Tumeurs RH positifs et Her2 négatif (Luminal A/ Luminal B)

Tableau 5: Prise en charge des tumeurs RH+ et Her 2 négatif (Luminal A/ Luminal B au stade I.

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

Protocoles thérapeutiques

Tableau 6 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein au stade I.

Tumeurs	Standard	Options
Triple négatives	- 4 cycles d'AC60 + 4 Paclitaxel 175 mg/ m ² (chaque 21 jours) ou 12 Paclitaxel 80mg ² hebdomadaire - AC dose-dense (Doxorubicine / Cyclophosphamide) suivi ou précédé de Paclitaxel toutes les 2 semaines – Doxorubicine : 60 mg/m ² IV le jour 1 – Cyclophosphamide : 600 mg/m ²	3 cycles d'AC60 + 3 Docetaxel 75 à 100 mg ² (chaque 21 jours) 6 FAC 6 FEC 4 TC 6 CMF

	<p>IV le jour 1</p> <p>→ Cycle répété tous les 14 jours pendant 4 cycles</p> <p>→ Suivi par :</p> <p>– Paclitaxel : 175 mg/m² en perfusion IV de 3 heures le jour 1</p> <p>→ Cycle répété tous les 14 jours pendant 4 cycles</p> <p>- AC dose-dense (Doxorubicine / Cyclophosphamide) suivi ou précédé de Paclitaxel</p> <p>– Doxorubicine : 60 mg/m² IV le jour 1</p> <p>– Cyclophosphamide : 600 mg/m² IV le jour 1</p> <p>→ Cycle répété tous les 14 jours pendant 4 cycles</p> <p>→ Suivi par : – Paclitaxel : 80 mg/m² en perfusion IV d'une heure, une fois par semaine pendant 12 semaines</p>	
Her2 + (RH +/-)	<p>12 Paclitaxel 80mg/m² hebdomadaire sans pause + trastuzumab 8 mg/kg (dose de charge) puis 6 mg/kg (dose d'entretien) chaque 21 jours pendant 12 mois</p>	<p>- 3 EC100 ou AC60 puis 3 cycles de Docetaxel 75 à 100 mg/m² + Trastuzumab (chaque 21 jours), poursuite Trastuzumab pour 12 mois au total.</p> <p>- 6 Docetaxel 75 mg/m² + Carboplatine AUC 5 + Trastuzumab pour 12 mois au total</p>

RH + Her2 -	- 4 EC 100 ou 4 AC 100 ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause (Risque intermédiaire) - 3 AC 60 puis 3 cycles de Docetaxel 75 à 100 mg/m ² (haut risque)	4 (TC) Docetaxel 75 mg/m ² + Cyclophosphamid 600 mg/m ² (chaque 21 jours) si contre-indications aux anthracyclines
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.3 Stade II

III.3.A. Tumeurs triple négatives (TN)

Tableau 7 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade II.	
Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néo -adjuvante plus Pembrolizumab si Tumeur \geq 2 cm ou N+. Si pCR ou RCB 0: pas de traitement adjuvant Si maladie résiduelle : 8 cycles de Capécitabine en adjuvant (2000 à 2500 mg/m ²). Peut être associée à la radiothérapie a la dose de 825mg/m ² 2 fois /j - 5j/7 En cas de mutation BRCA 1/2 : Olaparib pendant 1 an avec une dose quotidienne de 600 mg (300 mg 2 fois par jour)

III.3.B. Tumeurs Her2 positif (RH +/-)

Tableau 8 : Prise en charge des tumeurs Her2 + RH +/- au stade II	
Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néoadjuvante + Trastuzumab + Pertuzumab Si Tumeur \geq 2 cm ou N+ Protocoles : - TCHP Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab - THP : Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab - AC \rightarrow THP : Doxorubicine/Cyclophosphamide suivis de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée)

	<p>Après chirurgie</p> <p>Si pCR et N0 initialement poursuivre le Trastuzumab pour une durée 12 mois +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -)</p> <p>Si pCR et N1 initialement poursuivre le Trastuzumab + Pertuzumab pour une durée 12 mois (option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -)</p> <p>Si pas de pCR traitement adjuvant avec TDM1 à raison de 14 cycles +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -)</p>
Option	<p>- Si pas de pCR (RH+) traitement adjuvant par Nératinib pendant 12 mois après la fin du traitement adjuvant</p> <p>- Chirurgie première puis chimiothérapie adjuvante avec Trastuzumab pour les T2N0 lorsque le traitement néoadjuvant n'est pas possible</p> <p>+/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -) après la fin de la chimiothérapie.</p>

III.3.C. Tumeurs RH + et Her2 négatif

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

Tableau 9 : Prise en charge des tumeurs RH+ Her2 négatif au stade II	
Attitudes	Recommandations
Standards	Luminal A : RE +++ et RP +++, grade I ou II SBR et Ki67 ≤ 20%
	<ul style="list-style-type: none"> - pN2 ou + (≥ 4 N+) ménopausée - pN1 (1 à 3 N+) et pT2-3 (> 2 cm) non ménopausée - pN0 et pT ≥ 3cm - Présence d'embolies vasculaires <p>S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature génomique ou un âge jeune (≤ 35 ans).</p> <p>Pour les cas rares: grade I SBR avec Ki67 élevé ou grade 3 avec Ki67 bas: Discussion au cas par cas en RCP</p>
	Luminal B: RE+, RP+/-, grade II ou III SBR et Ki67 > 20%
	<ul style="list-style-type: none"> - pN1-2-3 -Grade II SBR et pT ≥ 2 cm -Grade III SBR et pT ≥ 1 cm

Protocoles thérapeutiques

Tableau 10 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein stade II.

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	<p>- 4 cycles de Paclitaxel 175 mg/m² (chaque 21 jours) ou 80 mg/m² (hebdomadaire) plus Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) puis 4 cycles d'Adriamycine 60 mg/m² ou Epirubicine 90 mg/m² plus Cyclophosphamide 600 mg/m² (chaque 21 jours) associer au Pembrolizumab 2 mg/Kg à raison de 08 cycles (chaque 21 jours)</p> <p>En cas de mutation BRCA 1/2 : Olaparib pendant 1 an avec une dose quotidienne de 600 mg (300 mg 2 fois par jour)</p>	<p>- Chimiothérapie (protocole 04 Paclitaxel avec Carboplatine + 04 AC 60 ou 04 EC 90 associer au Pembrolizumab 4 mg/Kg chaque 6 semaine (04 cycles)</p> <p>- EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) 4 cures puis 4 cures Paclitaxel 175 mg/m² (chaque 21 jours)</p> <p>Ajouter Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes).</p> <p>- EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) 3 cures puis 3 cures Docetaxel 75 à 100 mg/m² (chaque 21 jours)</p> <p>- 6 FAC ou 4 TC ou 6 CMF</p>

Tumeur Her 2 positive (RH +/-)	3 EC100 ou AC60 suivis de 3 cycles de Docetaxel 75 mg/m ² + Trastuzumab 8 mg/kg puis 6mg/kg Pertuzumab 840 mg en IV puis 420 mg en IV Poursuite Trastuzumab + Pertuzumab adjuvant pour 12 mois au total (Option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) TDM1 : 3,6 mg/ kg si pas de Pcr après traitement neoadjuvant Nélatinib : 06 comprimés de 40 mg soit 240 mg par jour.	- 6 (Docetaxel 75 mg/m ² + Carboplatine AUC 5/6) + Trastuzumab puis poursuite trastuzumab pour un total de 12 mois. - 4-6 Docetaxel 75 mg/m ² + Cyclophosphamide 600 mg/m ² + Trastuzumab poursuite Trastuzumab pour un total de 12 mois
RH + et Her 2 négatif	3 EC 100 ou 3 AC 60 puis 3 cycles de Docetaxel 75 ou 100 mg/m ² ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause	4 Docetaxel 75 mg/m ² plus Cyclophosphamide 600 mg/m ² si contre-indications aux anthracyclines 6 CMF pour patiente âgée

III.4. Stade III

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

- Chimiothérapie néoadjuvante +/- Trastuzumab et Pertuzumab ou Pembrolizumab (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 néoadjuvant suivi d'un traitement chirurgical carcinologique.

III.4.A. Tumeurs triple négatives (TN)

Tableau 11 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein triple négatif au stade III.

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néo -adjuvante plus Pembrolizumab
	Si pCR (RCB 0) : pas de traitement adjuvant
	Si maladie résiduelle : 8 cycles de Capecitabine en adjuvant (2000 à 2500 mg/m ²) peut être associée à la radiothérapie à la dose de 825 mg/m ² 2 fois /j - 5jours /7 En cas de mutation BRCA 1/2 : Olaparib pendant 1 an avec une dose quotidienne de 600 mg (300 mg 2 fois par jour)

III.4.B. Tumeurs Her 2 positif (RH +/-)

Tableau 12 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein Her2 positif (RH+/-)

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néoadjuvante + trastuzumab + pertuzumab Protocoles : - TCHP Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab - THP : Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab - AC → THP : Doxorubicine/Cyclophosphamide suivis de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (Option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée)
	<u>Contexte postopératoire (adjuvant)</u> a) Si réponse complète (pCR) après traitement néoadjuvant → Compléter jusqu'à 1 an de traitement anti-HER2 : • Trastuzumab ± Pertuzumab Le Pertuzumab est recommandé si atteinte ganglionnaire initiale. b) Si maladie résiduelle après traitement néoadjuvant → T-DM1 pendant 14 cycles • En cas d'arrêt du T-DM1 pour toxicité → poursuivre avec Trastuzumab ± Pertuzumab pour compléter un an de traitement.
Options	

- Si pas de pCR (RH+) traitement adjuvant par Nératinib pendant 12 mois après la fin du traitement adjuvant

III.4.C. Tumeurs RH positif et Her2 négatif

Tableau 13 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein RH+ Her2 négatif

Attitudes	Recommandations
Standards	Chimiothérapie néo adjuvante + Hormonothérapie adjuvante

Protocoles thérapeutiques

Tableau 14 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein de stade III.

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	<p>- 4 cycles de Paclitaxel 175 mg/m² (chaque 21 jours) ou 80 mg/m² (hebdomadaire) plus Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) puis 4 cycles d'Adriamycine 60 mg/m² ou Epirubicine 90 mg/m² plus Cyclophosphamide 600 mg/m² (chaque 21 jours) associer au Pembrolizumab 2 mg/Kg à raison de 08 cycles (chaque 21 jours)</p> <p>En cas de mutation BRCA 1/2 : Olaparib pendant 1 an avec une dose quotidienne de 600 mg (300 mg 2 fois par jour)</p>	<p>- Chimiothérapie (protocole 04 Paclitaxel avec Carboplatine + 04 AC 60 ou 04 EC 90 associer au Pembrolizumab 4 mg/Kg chaque 6 semaine (04 cycles)</p> <p>- 04 EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) puis 4 cures Paclitaxel 175 mg/m² (chaque 21 jours) Ajouter Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes).</p> <p>- 03 EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) puis 3 cures Docetaxel 75 à 100 mg/m² (chaque 21 jours)</p> <p>- 6 FAC ou 4 TC ou 6 CMF</p>

Tumeurs Her 2 positives (RH +/-)	- 3 EC100 ou AC60 suivis de 3 cycles de taxanes + Trastuzumab 8 mg/kg puis 6mg/kg Pertuzumab 840 mg en IV puis 420 mg en IV Poursuite Trastuzumab + Pertuzumab adjuvant pour 12 mois au total (Option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) TDM1 : 3,6 mg/ kg si pas de pCR après traitement neoadjuvant	- 6 (Docetaxel 75 mg/m ² + Carboplatine AUC 5/6) + Trastuzumab puis poursuite Trastuzumab pour un total de 12 mois. - 4 à 6 Docetaxel 75 mg/m ² + Cyclophosphamide 600 mg/m ² + Trastuzumab poursuite Trastuzumab pour un total de 12 mois
RH + et Her 2 négatif	- 3 EC 100 ou 3 AC 60 puis 3 cycles de Docetaxel 75 ou 100 mg/m ² ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause	- 4 Docetaxel 75 mg/m ² plus Cyclophosphamide 600 mg/m ² si contre-indications aux anthracyclines 6 CMF pour patiente âgée

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

Hormonothérapie des patientes ménopausées

Tableau 15 : Hormonothérapie des patientes ménopausées	
Attitudes	Recommandations
Standard	Si faible risque : inhibiteurs de l’aromatase pendant 5 ans ou séquentiel tamoxifène 2 à 3 ans puis inhibiteurs de l’aromatase 2 à 3 ans.
Options	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 aromatasés
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- 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 aromatasés pendant 10 ans au total, ou au moins 7-8 ans, selon le contexte et la tolérance.

Hormonothérapie des patientes non ménopausées

Tableau 16 : Hormonothérapie des patientes non ménopausées.	
Attitudes	Recommandations
Standard	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.

- 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 avec surveillance rigoureuse de l'endomètre.

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.A Tumeurs triple négatives

Tableau 17 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif au stade IV.	
Attitudes	Recommandation
Standard	Chimiothérapie +/- Bevacizumab

III.5.B Tumeurs Her2 positif (RH +/-)

Tableau 18 : Prise en charge des cancers du sein Her 2 + RH +/-	
Attitudes	Recommandation

Standard	<p>Docétaxel – Pertuzumab – Trastuzumab (TPH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le docétaxel doit être administré pendant au moins six cycles, si bien toléré, puis relayé par un traitement d’entretien associant pertuzumab et trastuzumab, poursuivi jusqu’à progression • Le docétaxel peut être remplacé par un autre taxane paclitaxel en cas d’intolérance ou de contre-indication. • Chez les patientes atteintes d’un cancer du sein HER2-positif et RH-positif, une hormonothérapie peut être ajoutée au traitement d’entretien par trastuzumab–pertuzumab après la fin de la chimiothérapie. • Une suppression de la fonction ovarienne doit également être ajoutée chez les femmes non ménopausées. <p>- Les patientes présentant une récurrence métastatique pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d’un traitement adjuvant par trastuzumab–pertuzumab doivent être prises en charge selon les recommandations de traitement de deuxième ligne.</p> <p>-TDM1</p> <p>Lignes ultérieures de traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le lapatinib en association, notamment avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastuzumab, ○ Capécitabine, ○ Ou une hormonothérapie si la tumeur est RH-positive. • La poursuite d’un traitement ciblant HER2 reste le standard chez les patientes présentant une tumeur HER2-positive. <p>o Si toutes les autres thérapies anti-HER2 ont été épuisées, la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression doit être envisagée, en association avec un agent de chimiothérapie non encore utilisé</p>
Option	<p>Cas particuliers : personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et/ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie.</p> <p>(Trastuzumab ou Trastuzumab+Pertuzumab,) + Hormonothérapie si RH+</p> <p>→ Une hormonothérapie seule, sans traitement ciblant HER2, n’est pas recommandée en routine, sauf en cas de comorbidités majeures</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein métastatique HER2-positif et RH-négatif : Un traitement ciblant HER2 sans chimiothérapie peut être utilisé : <ul style="list-style-type: none"> o Trastuzumab–Pertuzumab, o ou Trastuzumab en monothérapie. → Si la chimiothérapie à base de taxane est contre-indiquée, une chimiothérapie moins toxique (capécitabine, vinorelbine ou autres) peut être envisagée. Pause thérapeutique en cas de contrôle de la maladie au-delà de 3 Ans
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.5.C Tumeurs RH positifs et Her 2 négatif

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

Tableau 19 : Prise en charge des cancers métastatiques RH + Her2 –	
Attitudes	Recommandations
1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Un inhibiteur de l’aromatase (IA) associé à anti CDK 4/6 constitue le traitement standard de première ligne pour les patientes, de novo ou récidivant plus de 12 mois après la fin de l’hormonothérapie en adjuvant, (sensible ou naïf). • Létrozole – Palbociclib • Le fulvestrant combiné à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandé pour les patientes récidivant pendant l’hormonothérapie en adjuvant ou dans les 12 mois suivant sa fin (résistance primaire ou secondaire) • l’hormonothérapie seul en première ligne doit être réservé à un petit groupe de patiente présentant des comorbidités importantes ou un état général altéré ne permettant pas l’utilisation d’une combinaison avec un inhibiteur de CDK4/6 . Les femmes pré- et péri-ménopausées doivent recevoir une suppression de la fonction ovarienne (SFO) en cas d’hormonothérapie. - Chez les patientes présentant une défaillance viscérale imminente au moment du diagnostic de cancer du sein il est préféré de : <ul style="list-style-type: none"> • une chimiothérapie séquentielle en monothérapie est préférée aux schémas combinés. • Chez les patientes nécessitant une réponse rapide (en raison d’un risque

	<p>imminent de défaillance viscérale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. <p>L'association d'un taxane ou de capécitabine avec bévacizumab constitue une option de première intention pour maladie agressive.</p>
<p>2^{ème} ligne & 3^{ème} ligne</p>	<p><u>Traitement de deuxième ligne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La sélection du traitement de deuxième ligne (à base d'hormonothérapie ou non) dépend de : <ul style="list-style-type: none"> ○ L'agressivité de la maladie, ○ L'étendue et la localisation des atteintes viscérales, ○ La survie sans progression (SSP) sous le traitement hormonal précédent, ○ Le profil de toxicité des options thérapeutiques disponibles. • Les options de traitement de deuxième ligne chez les patientes éligibles à une hormonothérapie avec ou sans thérapie ciblée <ul style="list-style-type: none"> - Palbociclib + Fulvestrant si pas utilisé en 1^{ère} ligne. - Fulvestrant en monothérapie. - Exémestane–Everolimus. - Fulvestrant ou Tamoxifène peuvent également être associés à l'everolimus. - Au moins deux lignes d'hormonothérapies sont préférables avant de passer à un traitement par chimiothérapie. - Une réintroduction (rechallenge) des anthracyclines ou taxanes est possible.

Protocoles thérapeutiques

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	<p>1^{ère} ligne :</p> <p>Si maladie symptomatique et agressive : Poly chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) - Gemcitabine 1000 à 1250 mg/m² + Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) <p>Si maladie non agressive : Monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel 175 mg/m² (chaque 21 jours) <p>Au-delà de la 1^{ère} ligne :</p> <p>Chimiothérapies non reçues, Vinorelbine, Capecitabine, Eribuline</p>	<p>1^{ère} ligne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel 175 mg/m² + Bevacizumab 10 mg/kg (chaque 21 jours) pour sujet jeune avec maladie agressive - Anthracyclines-taxanes <p>Si anthracyclines non reçues Antérieurement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabine, Vinorelbine.
Tumeur Her 2 positif (RH +/-)	<p>1^{ère} ligne</p> <p>6 Docetaxel 75 à 100 mg/m² plus Trastuzumab et Pertuzumab + (chaque 21 jours), puis Trastuzumab + Pertuzumab +/-</p>	<p>1^{ère} ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 Docetaxel 75 à 100 mg/m² plus Trastuzumab, puis Trastuzumab +/- (Option :

	<p>HT jusqu'à progression où toxicité. (Option: association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée)</p> <p>2^{ème} ligne : TDM1 3,6 mg/kg jusqu'à progression ou toxicité.</p> <p>3^{ème} ligne : Lapatinib + Capecitabine CT + Trastuzumab (Eribuline, Vinorelbine, Gemcitabine, ou Capecitabine) Lapatinib + Trastuzumab Anti HER2 (Trastuzumab ou Lapatinib) + HT</p>	<p>Association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) HT jusqu'à progression où toxicité. (si Pertuzumab non disponible) - Si rechute < 12 mois du Trastuzumab antérieur : TDM1 3,6 mg/m² - Si rechute RH+, personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie : Trastuzumab +/- Pertuzumab (option: association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) + hormonothérapie. - Au-delà de la 1^{ère} ligne : Lapatinib + Capecitabine CT + Trastuzumab (Eribuline, Vinorelbine, Gemcitabine, ou Capecitabine) Lapatinib + Trastuzumab</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tumeur RH + et Her2 négatif	<p>Crise viscérale : Chimiothérapie : Taxanes, anthracyclines, Carboplatine, Capécitabine, Vinorelbine, Eribuline, Gemcitabine, Cyclophosphamide</p> <p>Puis maintenance par hormonothérapie +/- Palbociclib</p> <p>Pas de crise viscérale :</p> <p>1^{ère} ligne : AI ou Fulvestrant +/- Palbociclib</p> <p>2^{ème} ligne : Exemestane+ Everolimus</p> <p>3^{ème} ligne : Chimiothérapie</p>	Palbociclib plus fulvestrant en 2^{ème} ligne si non utilisé en 1^{er} ligne (Version 2026)
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Patientes naïves d'hormonothérapie

Tableau 21 : Prise en charge des patientes naïves d'hormonothérapie	
Attitudes	Recommandations
Standard	Anti-aromatase +/- Palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées.
Option	Fulvestrant (+/- castration) en monothérapie.

Patientes rechutant dans les deux premières années d'hormonothérapie adjuvante ou progression dans les 6 mois d'hormonothérapie de 1^{ère} ligne (résistance primaire)

Tableau 22 : Prise en charge des patientes rechutant dans les deux premières années d'hormonothérapie adjuvante ou progression dans les 6 mois d'hormonothérapie de 1 ^{ère} ligne (résistance primaire)	
Attitudes	Recommandations
Standard	Fulvestrant ou IA (selon l'hormonothérapie adjuvante) +/- Palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées.
Option	Chimiothérapie en l'absence d'inhibiteur de CDK4/6. Le choix dépendra des traitements précédemment reçus et des comorbidités, discuter en RCP

Patientes en résistance secondaire : toute autre situation clinique

Tableau 23 : Prise en charge des patientes en résistance secondaire : toute autre situation clinique	
Attitudes	Recommandations
Standard	Si Tamoxifene adjuvant : Antiaromatase ou Fulvestrant+/- Palbociclib + suppression ovarienne pour les patientes non ménopausées
Option	Si anti-aromatase adjuvant: Fulvestrant +/- Palbociclib, ou Exemestane + Everolimus (si Letrozole ou Anastrozole en adjuvant).

III.6. Cas particuliers

III.6.A. Cancers du sein triple négatif de bon pronostic

Tableau 24 : Prise en charge des cancers du sein triple négatif de bon pronostic	
Types histologiques	Recommandations
Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant Carcinome adénosquameux de bas grade	Pas d'intérêt d'hormonothérapie ,et pas d'indication de chimiothérapie

III.6.B. Cancers du sein RH+ de bon pronostic

Tableau 25 : Prise en charge des cancers du sein RH + de bon pronostic	
Types histologiques	Recommandations
Carcinome mucineux pur Carcinome tubuleux pur Carcinome cribriforme pur Carcinome papillaire encapsulé Carcinome papillaire infiltrant	Hormonothérapie adjuvante

III.6.C. Cancer du sein en cours de grossesse

Tableau 26 : Prise en charge du cancer du sein en cours de grossesse.	
Armes thérapeutiques	Recommandations
Chirurgie locorégionale	Possible quel que soit l'âge de la grossesse
Chimiothérapie	Peut être administrée dès la 13 ^{ème} semaine de la grossesse (Anthracyclines, taxanes, cyclophosphamide). Doit être

	arrêtée 3 à 4 semaines avant l'accouchement
Accouchement	35 ^{ème} semaine
Hormonothérapie	Après l'accouchement. Pas d'Allaitement
Thérapies ciblées	Après l'accouchement. Pas d'Allaitement
Radiothérapie	Après l'accouchement. Pas d'Allaitement

III.6.D. Cancer du sein chez l'homme

Tableau 27 : Prise en charge des cancers du sein chez l'homme	
Armes thérapeutiques	Recommandations
Chirurgie locorégionale	Mastectomie plus curage ganglionnaire.
Chimiothérapie	Identiques que pour les cancers féminins
Thérapies ciblées	
Hormonothérapie	Tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase et/ou Fulvestrant+ analogues LHRH
Conseil	Consultation oncogénétique

III.6.E. Cancers du sein de la femme âgée > 70 ans

Tableau 28 : Prise en charge des cancers du sein de la femme âgée > 70 ans.	
Tumeurs	Recommandations
RH+	Hormonothérapie adjuvante ou néo adjuvante
	Tumorectomie en cas de formes précoces (petites tumeurs)
	Chimiothérapie (Discussion RCP) si Facteurs pronostiques Défavorables
Her 2 négatif	Chimiothérapie Protocoles au choix selon (comorbidités, toxicités) 4AC ou 4TC 12 paclitaxel hebdomadaire +/- GCSF ou 6 CMF
Her 2 positif	Chimiothérapie + trastuzumab en l'absence de contre-indication ou de toxicité.

III.6.F. Cancers du sein de la femme jeune : Âge ≤ 40 ans

Tableau 29 : Prise en charge des cancers du sein de la femme jeune.	
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 pour les patientes qui désirent une grossesse ultérieure

Consultation d'oncogénétique doit être proposée systématiquement (risque de mutation BRCA)

III.6.G. Indication des biphosphonates et inhibiteurs du RANK ligand

Tableau 30 : Indications des biphosphonates et des inhibiteurs du RANK ligand

Situations	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	Biphosphonates ou inhibiteurs du RANK ligand Indiqués sauf contre-indications avec adaptation de doses si nécessaires

IV. Annexes

Annexe 1 :

1- Classification cTNM (8^{ème} édition) :

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 \leq 20 mm Tumeur

T1mi : Tumeur \leq 1 mm

T1a : Tumeur $>$ 1 mm et \leq 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)

T1b : Tumeur $>$ 5 mm et \leq 10 mm

T1c : Tumeur $>$ 10 mm et \leq 20 mm

T2 : Tumeur $>$ 20 mm et \leq 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 \geq 1/3 du sein)

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. (1)

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 \leq 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

cN2b : 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.⁹⁴

Métastases (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

2- La classification pTNM (Pathologique) du cancer du sein (8^{ème} édition).

Le T (Tumeur primitive)

Le score "T" est déterminé par la taille maximale de la plus grande masse tumorale invasive.

Catégorie	Description
pT1	Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension.
<i>pT1mic</i>	Micro-invasion ≤1 mm.
<i>pT1a</i>	> 1 mm mais ≤ 5 mm.
<i>pT1b</i>	> 5 mm mais ≤10 mm.
<i>pT1c</i>	> 10 mm mais ≤20 mm.
pT2	Tumeur > 20 mm mais ≤ 50 mm.
pT3	Tumeur > 50 mm.
pT4	Extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b : œdème/ulcération, c : les deux, d : carcinome inflammatoire).

Le N (Ganglions lymphatiques régionaux)

Le score "N" pathologique dépend du nombre de ganglions envahis et de la taille des métastases.

Catégorie	Description
pN0	Pas de métastase ganglionnaire.
pN0 (i+)	Cellules tumorales isolées (amas < 0,2 mm ou < 200 cellules).
pN1	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires.
pN1mi	Micrométastases (> 0,2 mm et/ou > 200 cellules, mais aucune > 2 mm).
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires.
pN3	Métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou ganglions sous-claviculaires/mammaires internes.

Le M (Métastases à distance)

- pM1 : Métastases à distance confirmées par examen microscopique (biopsie d'un autre organe).
- *Note* : Si l'examen est clinique ou radiologique uniquement, on utilise le terme cM1.

Précision importante : Si une patiente a reçu une chimiothérapie avant la chirurgie (néoadjuvante), on utilise le préfixe "y" (ypTNM). Cela indique que la taille de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire ont pu être modifiées par le traitement initial.

3- La classification de Sataloff

Évaluation de la Tumeur (Score T)

Ce score évalue la viabilité des cellules cancéreuses au niveau du site tumoral initial.

Score	Description de la réponse thérapeutique
T-A	Réponse complète : Aucune cellule tumorale invasive viable n'est retrouvée (seul un carcinome canalaire in situ peut persister).
T-B	Réponse thérapeutique forte : Présence de moins de 5 % de cellules tumorales invasives viables éparses.
T-C	Réponse thérapeutique modérée : Présence de plus de 5 % de cellules tumorales invasives viables avec des signes d'effet thérapeutique (ex: fibrose, remaniements).
T-D	Absence de réponse : La tumeur est intacte, sans modification notable liée au traitement.

Évaluation des Ganglions (Score N)

Ce score examine l'effet de la chimiothérapie sur les métastases ganglionnaires axillaires.

Score	Description de la réponse ganglionnaire
N-A	Ganglions indemnes : Aucun signe de métastase et aucun signe d'effet thérapeutique préalable.

Score	Description de la réponse ganglionnaire
N-B	Réponse complète : Présence de signes d'effet thérapeutique (fibrose, nodules lymphoïdes) mais absence de cellules tumorales viables.
N-C	Réponse partielle : Présence de métastases viables montrant des signes d'effet thérapeutique (ex: diminution de la taille du foyer).
N-D	Absence de réponse : Métastases ganglionnaires présentes sans aucun signe d'effet thérapeutique.

- Les catégories T-A et T-B (réponses complètes ou quasi complètes) sont associées à un meilleur pronostic à long terme.

4- RCB (Residual Cancer Burden)

Classe	Score RCB	Interprétation
RCB-0	0	Réponse Pathologique Complète (pCR). Aucune cellule invasive résiduelle (sein + ganglions).
RCB-I	0,01 à 1,36	Réponse minimale (Charge tumorale résiduelle faible).
RCB-II	1,37 à 3,28	Réponse modérée.
RCB-III	> 3,28	Réponse faible ou absente (Charge tumorale résiduelle importante).

Annexe 2 : Classification par stades : AJCC 2017 :

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

Annexe 3 : AMM Algérie 2026.

Cytotoxiques	Hormonothérapies	Thérapies ciblées	Immunothérapie
Epirubicine	Tamoxifène	Trastuzumab	Pembrolizumab
Doxorubicine	Fulvestrant	Lapatinib	
Cyclophosphamide	Anastrozole	Everolimus	
5fu et Capecitabine	Letrozole	TDM1	
Carboplatine	Exemestane	Pertuzumab	
Docetaxel	Triptoréline	Palbociclib	
Paclitaxel	Goséréline	Bévacizumab	
Vinorelbine	Leuproréline	Nératinib	
Gemcitabine		Olaparib	
Eribuline			
Méthotrexate			

V. Références

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. 96
 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 500mg vs. anastrozole for hormone receptorpositive 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.
24. Globocan 2022 (version1.1) -08.02.2024

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer Colorectal

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer colorectal pose un problème de santé publique en Algérie.

Son incidence est estimée à 14,51/100 000 habitants chez l'homme et 13,6/100 000 habitants chez la femme (RNRC 2023).

Le pronostic et le traitement sont basés sur la classification TNM et le groupement par stades de l'AJCC (8^{ème} Édition 2017).

La prise en charge est multidisciplinaire et les décisions sont prises en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)

II. Explorations pré thérapeutique

- Examen clinique complet et évaluation de l'état général (PS)
- Bilan biologique (NFS-Fonction rénale-bilan hépatique)
- Dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9)
- Consultation de cardiologie avec ECG et Échocardiographie.
- La recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) ou génotypage du gène DPYD.
- Recherche du phénotype tumoral MSI ou dMMR dans les stades II-III (valeur pronostique), dans les stades IV (valeur prédictive de la réponse à l'immunothérapie) 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).
- Détermination du statut moléculaire du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS) et BRAF sur tissu de tumeur primitive ou de métastases pour les formes métastatiques.

III. Traitement du cancer du côlon

III.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 : 5 fluorouracil–Acide folinique–Capécitabine–Oxaliplatine
- Protocoles de chimiothérapie :

- LV5FU2–mFolfox6 -Capox–Capécitabine.
- LV5FU2 simplifié :acide folinique 400 mg/m²perfusion de 2 h, puis 5- FU 400 mg/m² en 10 min, puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h toutes les 2 semaines.
- FOLFOX6 modifié (Oxaliplatine + LV5FU2) = Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans du SGI 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines.
- CAPOX = Oxaliplatine 130 mg/m² perfusion de 2 h dans du SGI, puis capécitabine(comprimés à 500 mg)2000 mg/m²/j en 2 prises 12 hd intervalle (J2 à J15), toutes les 3 semaines.
- Capécitabine=2500mg/m²/j (1250mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3.

III.1.A. Indications du traitement adjuvant (basé sur la classification TNM de l'AJCC)

Stades I (pT1-2N0)

- Pas de traitement adjuvant / surveillance

Stades II (pT3-4N0)

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), emboles 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 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'emboles 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.

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.

III.1.B. 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 5ème année.
- Échographie 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 5ème 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 5ème 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 :
 - Si incomplète ou non faite en préopératoire : coloscopie complète à 6 mois puis à 3 ans et 5 ans.
 - Si complète en préopératoire : coloscopie à 3 ans puis à 5 ans si celle de 3 ans est normale.
 - En cas de polypes, faire une résection endoscopique et refaire la coloscopie une année après.

III.2. Traitement du cancer du côlon 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 – Ramucirumab - Pembrolizumab.
- Protocoles: mFolfox6 – Capox - Folfox + Bevacizumab – mFolfoxiri + Bevacizumab – Folfiri + Bevacizumab - Folfiri + anti EGFR (cetuximab ou panitumumab) – Folfox + anti EGFR (cetuximab ou panitumumab) – Folfiri + Aflibercept – Folfiri + Ramucirumab - Regorafenib - panitumumab – cetuximab + irinotecan – Pembrolizumab monothérapie.

Les Indications dépendent étroitement du siège et du nombre des métastases. La décision doit être prise après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

III.2.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 ≤ 3 cm.

Métastases extra hépatiques

- **Métastases pulmonaires résécables** : Idem que pour les métastases hépatiques.
- **Carcinose péritonéale résécable** : chirurgie carcinologique \pm chimiothérapie péri opératoire. La CHIP n'est plus recommandée.
- **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 et MSI-H/dMMR 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
 - MSI-H/dMMR : Pembrolizumab monothérapie 2 mg/ Kg en IV toutes les 3 semaines (Keynote 177).
- Stratégie : faire 4 cures puis évaluation et chirurgie en cas de réponse suffisante.

III.2.B. 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 pas recommandée sauf en cas de tumeur symptomatique (occlusion, sub- occlusion, ou hémorragie).
- La stratégie thérapeutique dépend de plusieurs facteurs: état général du patient (PS), l'âge du patient, les comorbidités, la latéralité (côlon gauche versus côlon droit) et le statut moléculaire de la tumeur.

Traitement de 1ère ligne

- **RAS sauvage** :
 - Colonne gauche : doublet de chimiothérapie + anti EGFR
 - Colonne droite : doublet de chimiothérapie + thérapie ciblée
- **RAS muté** : doublet de chimiothérapie + bevacizumab

- **BRAF muté** : triplet de chimiothérapie + bevacizumab sinon doublet + bevacizumab
- **MSI High et BRAF V 600 E** : Pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines, ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines perfusion IV de 30 mn dans 250 ml de sérum salé.

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^{ème} ligne

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

Traitement de 3^{ème} ligne

- Irinotecan + cetuximab (RAS sauvage)
- Panitumumab monothérapie (RAS sauvage)
- Cetuximab monothérapie (RAS sauvage)
- Regorafenib (Correct)
- Trifluridine/Tipiracil 35 mg/m² J1 à J5, puis J8 à J12 (J1 = J28).
- Trastuzumab + Lapatinib (Her 2 + RAS et BRAF WT)

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 au 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.3 . Traitement du cancer du moyen et bas rectum

(Haut rectum : indications identiques au cancer du côlon)

III.3.A. Cancer du rectum non métastatique

Moyens thérapeutiques

- 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.
- 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/m² réparties en 1 dose matin et soir de 800 mg/m² 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.
- 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 à haut risque de récurrence (cT4, envahissement veineux extramural, cN2, CRM ≤1 mm, envahissement ganglionnaire pelvien) (Essai Rapido).
- La chimiothérapie adjuvante :
 - L'intérêt de la chimiothérapie post opératoire par 5FU ou Capécitabine plus ou moins oxaliplatine n'est pas clairement démontré.

Indications

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

- Tumeurs T1 sm1-2-3, N0 :
 - Exérèse locale par chirurgie transanale 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.
- T2 N0 ou mrT3a-b N0 < 4cm :
 - La résection antérieure pour les tumeurs du moyen et bas rectum sans atteinte de l'appareil sphinctérien 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.
- Tumeurs T3 ≥ 4 cm ou mrT3c-d ou N1 :
 - Standard : Traitement néo adjuvant total d'induction (TNT) : 6 cycles de FOLFIRINOX ou mFolFox6 puis chimio radiothérapie CAP50.
 - Option: Radiothérapie courte (5x5Gy), puis chimiothérapie néo adjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 8 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM ≤ 1 mm, cN2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral).
- Traitement postopératoire :
 - Patient ayant reçu une CRT ou RT préopératoire :
 - Tumeur ypT0-2N0 : pas de traitement adjuvant
 - Tumeur ypT3-4 ou ypN1-2: Pas de consensus
 - Tumeur R1: chimiothérapie adjuvante (mFolfox6 pendant 6mois).
 - Patient n'ayant pas reçu de CRT ou RT préopératoire :
 - Tumeur pT3-T4N0R0: 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.
- Tumeur T4 ou T3 N2 :
 - **STANDARD** : Traitement néo adjuvant total d'induction
 - **OPTIONS** : Traitement néoadjuvant 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 résection R1 ou R2
- En l'absence de traitement préopératoire, une RCC est recommandée suivie d'une chimiothérapie (FOLFOX ouXELOX pendant 6 mois).
- L'amputation abdomino-périnéale(AAP) de sauvetage n'est pas recommandée en cas de marge distale R1.

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.3.B. Cancer du rectum métastatique :

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

Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résecable(s) d'emblée

STANDARD

- Proposition de la RCP et priorité au traitement systémique.

OPTION

- La résection du primitif en cas de métastases non résecables 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

IV. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM (8ème édition, 2017)

T : Tumeur Primitive	
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 péritonisés
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 : Ganglions régionaux	
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 péritonisés, sans ganglion métastatique régional ****
N2	Métastases \geq 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastases dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastases dans \geq 7 ganglions lymphatiques régionaux
M : Métastases à distance	
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 2 : 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, pT3-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 3 : Protocoles thérapeutiques

- **FOLFOX6 modifié (Oxaliplatine + LV5FU2):** Oxaliplatine 85 mg/m² 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/m² perfusion de 2 h dans du SGI 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² en 2 h, puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h, toutes les 2 semaines.
- **CAPOX :** Oxaliplatine 130 mg/m² perfusion de 2 h dans du SGI et capécitabine orale 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.
- **FOLFIRI:** irinotécan + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m² perfusion de 90 mn en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié, tous les 14 jours.
- **CAPIRI:** irinotécan 240 mg/m² perfusion de 90 min et capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir) 2 semaines sur 3 (J2 à J15), toutes les 3 semaines.
- **FOLFOXIRI:** irinotécan 165 mg/m² perfusion de 90 mn, puis oxaliplatine 85 mg/m² perfusion de 2 h dans du SGI en Y de l'acide folinique 400 mg/m² en 2h puis 5FU 3200 mg/m² perfusion continue 46h, toutes les 2 semaines.
- **FOLFIRINOX:** irinotécan 180 mg/m² perfusion de 90 mn, puis oxaliplatine 85 mg/m² perfusion de 2 h dans du SGI en Y de l'acide folinique 400 mg/m² en 2 h dans puis 5FU bolus 400 mg/m² puis 5 FU 2400 mg/m² perfusion continue de 46 h, toutes les 2 semaines.
- **FOLFIRI fort:** irinotécan 240 mg/m² à J1 de LV 5FU2 simplifié tous les 14 jours.
- **FOLFIRI:** irinotécan 100 mg/m² à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié tous les 14 jours.
- **Folfox + Bevacizumab:** mFolfox6 ou 7 + Bevacizumab 5 mg/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 2000 mg/m² en 2 prises + bevacizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.
- **Folfiri + cetuximab (RAS sauvage) :** Folfiri + cetuximab 400 mg/m² perfusion d'1 heure (dose de charge) puis 250 mg/m² hebdomadaire avec possibilité d'administrer une double dose de cetuximab (500 mg/m²) toutes les deux semaines.
- **Folfox + cetuximab (RAS sauvage) :** Folfox + cetuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire avec possibilité d'administrer une double dose de cetuximab (500 mg/m²) 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(2ème ligne) :** Folfiri + Aflibercept 4 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Folfiri + Ramucirumab (2ème ligne) :** Folfiri + Ramucirumab 8mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Irinotecan + cetuximab (3eme ligne):** Irinotécan 180 mg/m² perfusion de 90 mn puis cetuximab 400 mg/m² perfusion d'1 heure puis 250 mg/m² hebdomadaire.
- **Panitumumab monothérapie (3ème ligne):** panitumumab 6 mg/kg toutes les 2 semaines.
- **Regorafenib monothérapie (3ème ligne):** regorafenib cp 40 mg, 160 mg/jour en seule prise tous les jours 3/4 semaines ou doses progressives : 2cp/j (semaine 1) puis 3cp/j (semaine 2) puis 4cp/j.
- L'association CAPOX - cétuximab est déconseillée car toxique et sans bénéfice [étude COIN].
- Pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines, ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines perfusion IV de 30 mn dans 250 ml de sérum salé.

V. Références

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 déshydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapy: 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 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. Bévacizumab 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. Bévacizumab 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. Biweeklycétuximab 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. Tabernero 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 Bévacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer(ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:29-37
22. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase II randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499-506

23. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 499-508.
24. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Régorafénibmonotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer(CORRECT): an international, multicentre randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12
25. Heinemann V, vonWeikersthal LF, Decker T et al. Randomized Comparison of FOLFIRI plus cétuximab versus FOLFIRI plus bévacicumab as first-line treatment of KRAS- wild type metastatic colorectal cancer:German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75.
26. 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 bévacicumab (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; abstrLBA3)
27. 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.
28. 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
29. 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).
30. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy FOLFIRINOX 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
31. 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.

32. BreugomAJ, Swets M, BossetJFetal. 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.
33. T André et al.Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218.
34. *Front Immunol.* 2022; 13: 795972. Published online 2022 Mar 17. doi: 10.3389/fimmu.2022.795972 PMID: 35371084
35. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de l'Estomac

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer de l'estomac est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le Monde dans les deux sexes avec 1089103 (5,6%) et la 3^{ème} cause de mortalité par cancer avec 768 793 (7,7 %) en 2022.

En Algérie, le cancer de l'estomac est le 7^{ème} cancer le plus fréquent dans les deux sexes avec 2 396 soit 4,1% de l'ensemble des cancers et le 5^{ème} chez l'homme avec 1440 (5,3%), il est aussi la 4^{ème} cause de décès par cancer avec 1947 décès (5,9%) en 2022.

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 03). Plus de 95% des cancers gastriques sont des adénocarcinomes, ils sont classés selon la topographie en cancers de la jonction œsogastrique (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'étendue 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 :

- 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)

- 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,c M1)

III.1 Formes localisées

III.1.A Stade 0

STANDARD

- Résection endoscopique.

III.1.B Stade IA

- Tumeur 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).
- Tumeur T1b :
 - Standard : Chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire.
 - Option : Chimiothérapie périopératoire : à discuter en RCP.

III.2 Formes localement avancées

III.2.A Stade \geq T3 ou N+: non métastatique, non limitique et patient opérable

STANDARDS

- Une chimiothérapie périopératoire:
- Quel que soit le type histologique.
- FLOT: 04 cycles en préopératoire et 04 cycles en postopératoire. (catégorie 1)
- 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 postopératoires) 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
- Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FU cisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cisplatine.
- La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX).
(accord d'experts).
- Chimiothérapie péri opératoire des adénocarcinomes avec instabilité microsatellitaire (MSI+) doit

être discutée.

- Chimio-radiothérapie postopératoire (recommandation grade B)
- Si pas de chimiothérapie préopératoire et type de résection R1 et l'état général et nutritionnel le permettent.
- La chimio-radiothérapie : pas de bénéfice pour les femmes avec un adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes
- La chimiothérapie par FUFOL du protocole « Mac Donald » peut être remplacée par LV5FU2.
- Chimiothérapie postopératoire : chez les patients non traités en préopératoire :
 - A base de 5FU:
 - LV5FU2 (Capécitabine) (recommandation :grade B)
 - FOLFOX, XELOX .
 - La durée proposée est de 6 mois

III.2.B Cas particulier : La linite gastrique

STANDARDS

- La chirurgie :
- La gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des Tranches de section œsophagienne et duodénale.
- La chimiothérapie périopératoire :
- 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.C Formes localement avancées non résécables

OPTIONS

- Le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit :
 - Après une première laparotomie
 - Ou après bilan préthérapeutique complet ou laparoscopie.
- Chimiothérapie néo-adjuvante
- La chirurgie :
 - Si envahissement des organes de voisinage : l'exérèse en monobloc Sans dissection ni rupture de la pièce.
 - Si tumeur symptomatique (dysphagie, saignement, perforation) 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.D Formes localement avancées inopérables

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

IV. Stade IV: Formes métastatiques : (tout T, tout N, M1)

IV.1. En première ligne métastatique

Si la tumeur à une surexpression de HER2

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

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).

Si la tumeur à une surexpression de HER2 +, CPS >01

- FOLFOX + Trastuzumab + Pembrolizumab

MSI high : - FOLFOX + Pembrolizumab

- Pembrolizumab

Si la tumeur n'a pas de surexpression de HER2

STANDARDS

- DCF: la prescription de G-CSF est recommandée en raison du risque d'hématotoxicité; à réserver aux patients en bon état général
- 5FU-cisplatine ou FOLFOX
- ECF associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu est un schéma de référence
- Les schémas ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF
- MSI high ou TPS >5% : Nivolumab plus chimiothérapie (Folfox ou Capox) ou Pembrolizumab plus chimiothérapie

OPTIONS

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indication aux autres schémas
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine sur 5 jours
- Le DCF modifié par fractionnement du docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique
- Docetaxel-Capécitabine
- Docétaxel-Oxaliplatine-5FU (TFOX)
- 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 de métastase(s) d'un organe plein sans carcinose péritonéale, de carcinose localisée d'un adénocarcinome de type intestinal (non ADCl)

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.

IV.2 En deuxième ligne métastatique

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

STANDARDS

- FOLFIRI
- FOLFOX
- Docetaxel en monothérapie.
- Ramucirumab-paclitaxel
- Pas de bénéfice à poursuivre le trastuzumab associé à une deuxième ligne de chimiothérapie.

OPTIONS

- Paclitaxel en monothérapie
- Irinotecan en monothérapie
- Ramucirumab en monothérapie.

V. Surveillance

V.1. Après un traitement curatif

- Surveillance par un examen clinique tous les 03 mois pendant 2 ans 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 sanguine une (01) fois par an.
- Si gastrectomie totale : vit B12 1mg en IM tous les mois +/-folates.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique 10 ans après la chirurgie et comporte une endoscopie digestive haute tous les deux ans avec des biopsies systématiques
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques par écho endoscopie chez les malades à haut risque de récurrence anastomotique (ex: marge envahie et traitée par radiothérapie).

V.2 Après un traitement palliatif

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

VI. Annexes

Annexe 1 : Classification UICC 2016 (8^{ème} édition)

T: Tumeur

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

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

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

T1b: Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2: Tumeur étendue à la musculuse

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

T4: Tumeur 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, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine) L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

N: 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 à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires).

Annexe 2 : classification par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1T2	N1N0	M0M0
Stade IIA	T1T2 T3	N2N1N0	M0M0M0
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	M0M0
	T4a T4b	N3b N3a N3b	
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

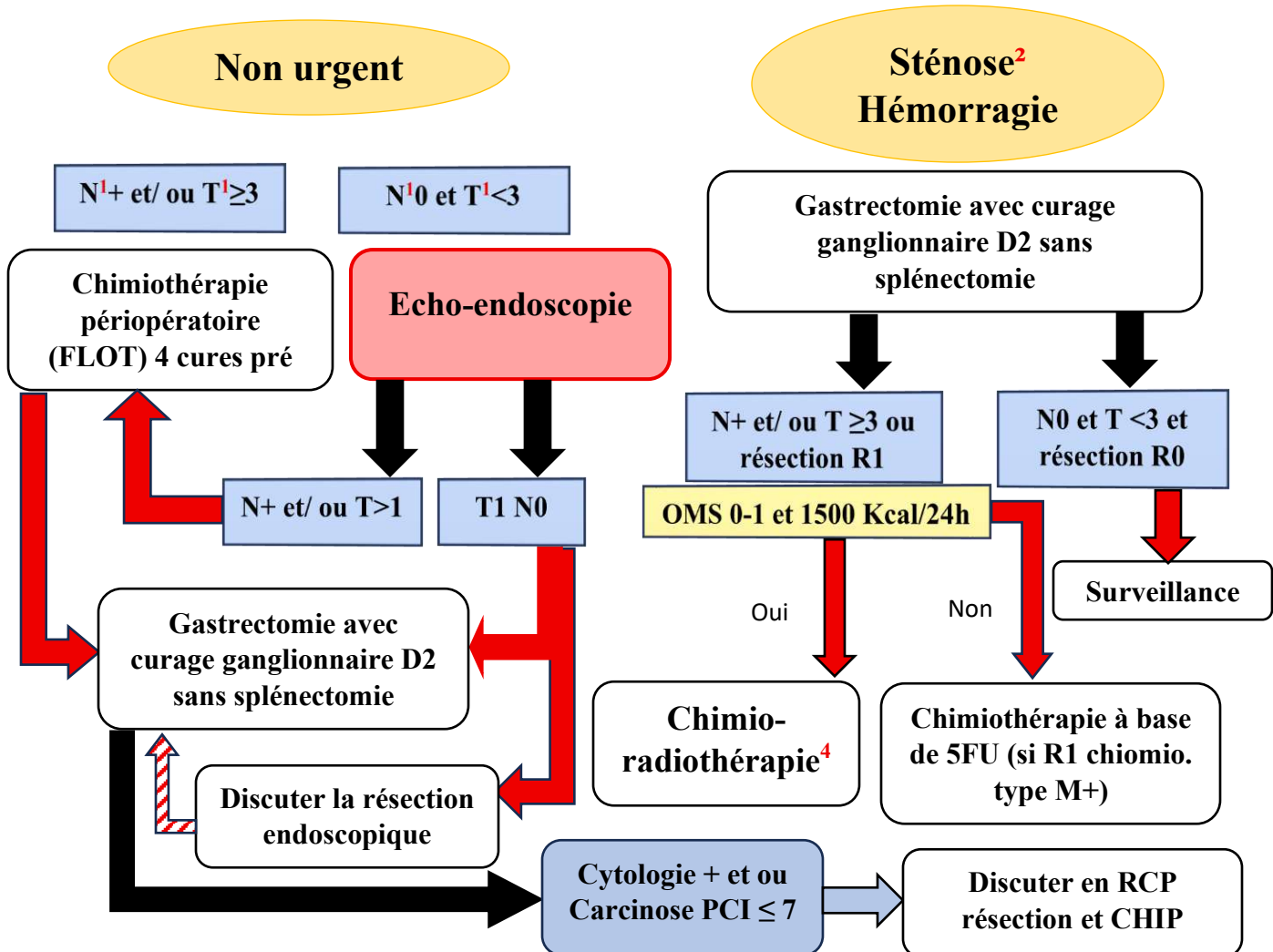
- Adénocarcinome
- Adénocarcinome tubuleux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux)
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (> 50 % de cellules en bague à chaton ou isolées)
- Carcinome adénosquameux
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome hépatoïde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

Degré de différenciation

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

Annexe 4 : Indications thérapeutiques

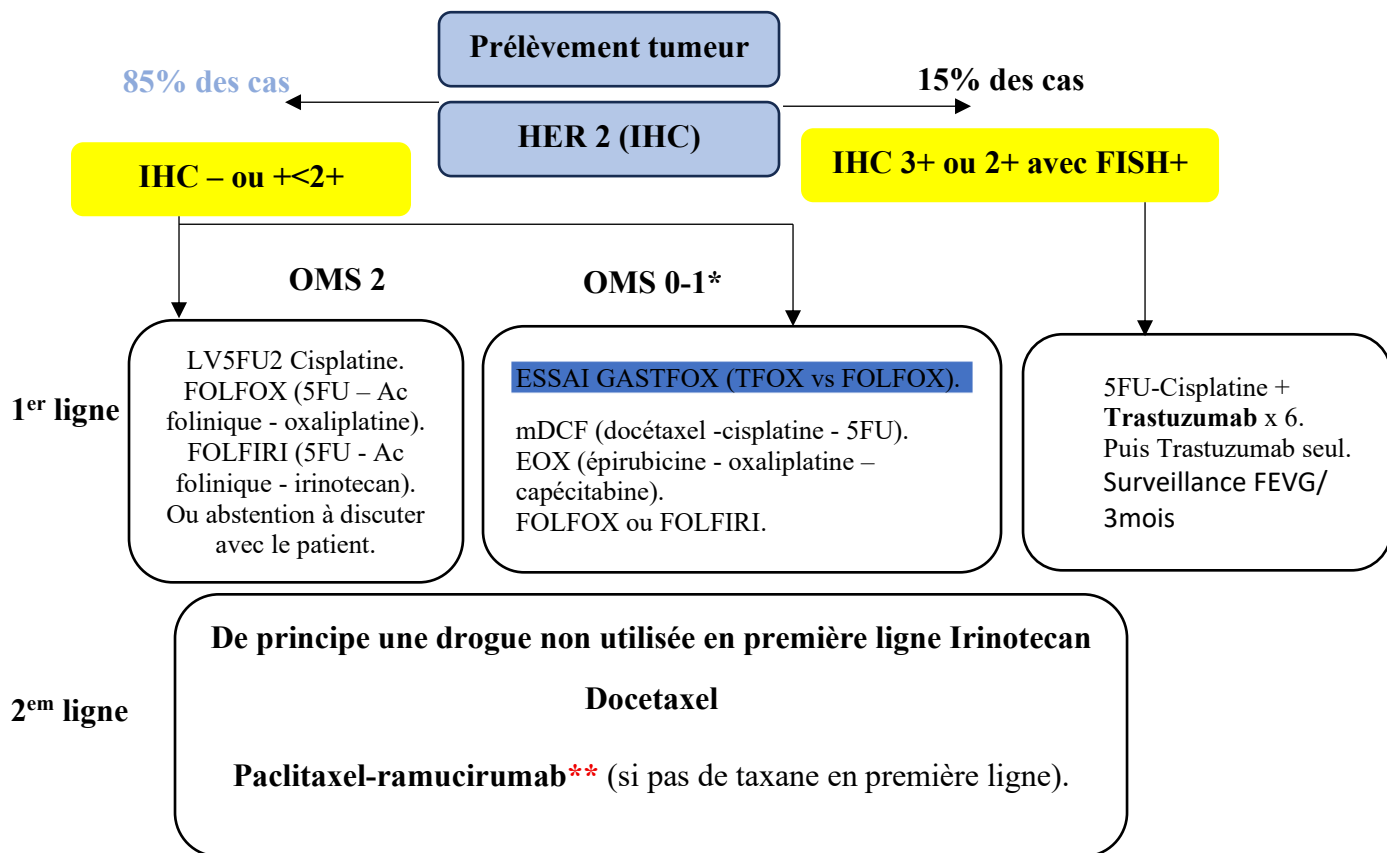
Algorithme : Traitement des formes localisées de l'adénocarcinome gastrique (hormis limite gastrique) chez un patient opérable non métastatique



1. T et N estimé sur la TDM
2. Sténose : traitement alternatif prothèse et TT périop
3. A discuter en cas de tumeur MSI
4. La chimiothérapie ne semble pas bénéficier aux femmes avec forme diffuse

Algorithme : Traitement des formes localement évoluées et métastatiques

Adénocarcinome gastrique métastatique, patient OMS ≤ 2



Annexe 5 : Protocoles thérapeutiques

5FU- cisplatine- trastuzumab	<p>Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg</p> <p>5FU : 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 Sur diffuseur portable.</p> <p>Cisplatine 80 mg/m² en 1h à J2</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine</p> <p>Pré-hydratation : 2 litres de sérum glucosé à 5% + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre + 1g Sulfate de magnésium/litre à passer en 4heures</p> <p>Post-hydratation : 2 litres de sérum glucosé à 5% + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre + 1Amp gluconate de calcium/ litre à passer en 4 heures</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
Capécitabine-cisplatine- trastuzumab	<p>Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg</p> <p>Capécitabine : 1000mg/m² Peros 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15</p> <p>Cisplatine : 80mg/m² en 1h à J2</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>Traitement reproduit tous les 21 jours</p>
mFOLFOX6- trastuzumab	<p>Oxaliplatine 85mg/m² en 2h dans 250 ml de SG 5% en Y avec l'acide folinique 400 mg/m² puis bolus de 5FU 400mg/m² puis 5FU 2400 mg/m² sur 46h</p> <p>Trastuzumab 6mg/kg à la première cure puis 4mg/kg</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
Xelox+ trastuzumab	<p>Capecitabine 1000mg/m² per os 2 fois par jour</p>

	pendant 14 jours puis 1 semaine de repos Oxaliplatine 130mg/m ² IV à J1 Trastuzumab 8mg/kg à la première cure puis 6mg/kg J1 Traitement reproduit tous les 21jours.
EOX	Epirubicine 50mg/m ² J1 en 15 minutes dans 45ml de chlorure de sodium à 0,9%. Oxaliplatine 130mg/m ² J1 en 2 heures dans 500 ml de sérum glucosé à 5 % Capécitabine 625mg/m ² x 2 par jour per os de J2 à J21 Traitement reproduit tous les 21jours.
ECF	Epirubicine 50mg/m ² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Cisplatine 60mg/m ² 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 200mg/m ² /j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours Traitement reproduit tous les 21jours
ECC (ou ECX)	Epirubicine 50mg/m ² J1 en 15 minutes dans 45ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Cisplatine 60mg/m ² J1 en 30 minutes dans 250ml 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. Capécitabine 625 mg/m ² x 2 par jour per os de J2 à J21 Traitement reproduit tous les 21jours.
EOF	Epirubicine 50mg/m ² J1 en 15 minutes dans 45 ml de

	<p>chlorure de sodium à 0,9 %.</p> <p>Oxaliplatine 130mg/m² J1 en 2 heures dans 500ml de sérum glucosé à 5 %</p> <p>5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
DCF	<p>Docetaxel 75mg/m² à J1 en 1 heure dans 20ml de chlorure de sodium 0,9 %</p> <p>Cisplatine 75 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250ml 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 750mg/m²/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)	<p>Docétaxel 30mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20ml de chlorure de sodium 0,9 %</p> <p>Cisplatine 60mg/m² 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>5FU 200mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J21 Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
Paclitaxel	<p>Paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8, J15 Traitement reproduit tous les 28 jours.</p>
DCF modifié (J1-J1=14 jours à J1:	<p>Docétaxel 40mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %</p>

	<p>Acide folinique 400mg/m² en 2 heures dans 250 ml de SG 5%.</p> <p>Rincer puis 5FU 400mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de SG 5 %.</p> <p>5FU 1000 mg/m² en perfusion continue sur 21h.</p> <p>à J2 : 5FU 1000mg/m² en perfusion continue sur 24h</p> <p>à J3 Cisplatine 40mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250ml 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>Traitement tous les 14 jours.</p>
DX	<p>Docétaxel 30 mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %</p> <p>Capécitabine (Xeloda) 800mg/m², 2 fois par jour (soit 1600 mg/m²/24h) pendant 14 jours</p> <p>Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>
Docétaxel, Oxaliplatine Capécitabine (TEX)	<p>Docétaxel 35 mg/m² à J1 Oxaliplatine 70 mg/m² à J1</p> <p>Capécitabine 800 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14</p> <p>Traitement</p> <p>Reproduit tous les 21 jours.</p>
Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU	<p>Docétaxel 50mg/m² J1</p> <p>Oxaliplatine 85mg/m² J1</p> <p>5 Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46 h</p> <p>AcFolinique 400mg/m² J1- J1=14jours</p>
FLOT	<p>Docetaxel 50mg/m² J1 Oxaliplatine 85mg/m² J15</p> <p>Fluorouracile 2600 mg/m² sur 24h</p> <p>AcFolinique 200mg/m² J1-J1=14jours</p>
Docétaxel monothérapie LV5FU2	<p>Docétaxel 75mg/m² à J1 Traitement reproduit tous les 21 jours.</p>

	<p>Acide folinique 200mg/m²(ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml De SG 5% à J1. Rincer puis 5FU 400mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de SG 5 % à J1. 5FU 1200mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable. AJ2, clamber le diffuseur de H24 a H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme J1. Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
LV5FU2simplifié	<p>Acide folinique 400mg/m² (ou l-folinique 200mg/m²) en 2h dans 250 ml SG 5%. Rincer puis 5FU 400mg/m² en 10 min dans 100 ml de SG 5% Puis 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46h dans SG 5 % sur diffuseur portable. Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
LV5FU2-cisplatine	<p>Cisplatine 50mg/m² 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. Acide folinique 200mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2h dans 250 ml de SG 5% à J1. Rincer puis 5FU 400mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de SG 5 % à J1. 5FU 1200mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable. à J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1. Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
5FU-cisplatine	<p>5FU 800mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.</p>

	<p>Cisplatine 100mg/m² en 1h à J2</p> <p>Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine</p> <p>Pré hydratation : 2 litres de sérum glucosé à 5%+4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4heures</p> <p>post hydratation : 2 litres de sérum glucosé à 5% + 4g NaCl/L + 2g KCl/L+1amp Gluconate de calcium/litre à passer en 4heures</p> <p>Traitement reproduit tous les 28 jours.</p>
<p>Ramucirumab-paclitaxel</p> <p>Ramucirumab</p>	<p>Ramucirumab 8mg /kg /2 sem. Paclitaxel 80 mg/m²J1,8, Et 15. 8 mg/Kg / 2 sem.</p>
<p>FOLFOX4</p>	<p>Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h dans 250ml de SG 5% en Y avec l'acide folinique a J1 +LV5FU2</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
<p>FOLFIRI</p>	<p>Irinotecan 180mg/m² en perfusion de 90 min dans 250ml de SG 5 % en Y avec l'acide folinique à J1 +LV5FU2 simplifié:</p> <p>Acide folinique 400 mg/m²(ou l-folinique 200mg/m²) en 2 h dans 250 ml SG 5 %.</p> <p>Rincer puis 5FU 400mg/m² en 10 min dans 100 ml de SG 5% puis 5FU 2400 mg /m² en perfusion continue de 46h dans G 5 % sur diffuseur portable.</p> <p>Traitement reproduit tous les 14 jours.</p>
<p>Radio-chimiothérapie post opératoire</p>	<p>FUFOL faible: 5FU 425 mg/m²+ acide folinique 20 mg/m²/j de J1 à J5</p> <p>Puis 45 Gy (1,8Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m²/j)</p> <p>Et acide folinique 20mg/m²/j pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.</p> <p>Un mois après la fin de la radio-chimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.</p> <p>Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9</p>

	cures de LV5FU2.
Nivolumab plus capox	Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines perfusion IV de 30mn dans 250 ml de sérum salé + Capox.
Nivolumab plus folfox	Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines perfusion IV de 30mn dans 250 ml de sérum salé + folfox.

VII. Références

1. Globocan 2022
2. Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre2 : Cancer de l'estomac- 12/05/2025
3. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version5.2021- october06,2021
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 oesophageal (OG) cancer: The REAL 2 trial; 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4017journalofclinicaloncology24, 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
:anFNCLCCandFFCDmulticenterphaseIIItrialJ 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 docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro- oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial, Lancet 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 1.
8. L.Villanueva & al: total neoadjuvant 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/e_cancer_2021.1168.
9. S.R. Smalley & al: updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiotherapy versus observation after curative gastric cancer resection, J Clin Oncol 2012 Jul 1; 30(19):2327-2333 doi:10.1200/JCO2011.36.7136
10. Eric Van Cutsem, E, Bang, YJ., Feng-yi & al: Her2 screening data from ToGA: targeting Her2 in gastric and gastro-oesophageal 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, randomized controlled trial, *Lancet* 2010 Aug 28;376(9742):687-97 doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.Epub 2010Aug19.
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/mdg728;
14. Junichi Sakamoto, Takanori Matsui & Yasuhiro Koda: 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 mono therapy 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. Taberbero, 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>
17. D.Yuchiro et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-462.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Carcinome Hépatocellulaire
(CHC)

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le CHC est une maladie de mauvais pronostic.
- Dans le monde :
 - Incidence : 5^{ème} rang des cancers plus de 600 000 nouveaux cas par an)¹.
 - Mortalité : 3^{ème} cause de décès par cancer (de 500 000 décès par an)¹.
- Facteurs de risque : hépatites virales B et C ; alcoolisme et stéato-hépatite (NASH).⁴
- Le diagnostic de CHC repose sur des critères non invasifs (d'imagerie) en cas de nodule >1cm sur cirrhose, sinon une biopsie est nécessaire (Annexe 1)².
- Le traitement est basé sur la classification de Barcelone qui distingue 5 stades (0, A, B, C et D) (Annexe 2), le statut de performance et le score de Child-Pugh
- La prise en charge du CHC est multidisciplinaire et tous les dossiers doivent être discutés en RCP.²

II. Bilan pré thérapeutique CHC

- Évaluation de l'état général (OMS, statut ECOG...) et nutritionnel.
- Évaluation gériatrique si l'âge > 70 ans.
- Bilan biologique complet avec bilan d'hémostase et protéinurie des 24h.
- Sérologie virale complète.
- Évaluation cardiaque : échographie cardiaque avec ECG.
- Évaluation de la fonction pulmonaire : gazométrie, EFR.
- Bilan spécifique pré anesthésique.
- Marqueurs tumoraux : AFP, ACE.
- Endoscopie œsogastroduodénale afin d'éliminer une contre-indication au Bévacicumab (varices œsophagiennes...).
- Évaluation de l'atteinte hépatique comprend le bilan étiologique, l'appréciation de l'insuffisance hépatocellulaire (score de Child-Pugh) et l'évaluation de l'hypertension portale par l'endoscopie œsogastroduodénale.
- Discuter le cas en RCP.

III. Traitement du CHC

III.1. CHC sur cirrhose

III.1.A. Traitement du CHC accessible à un traitement curateur (Stade 0 et A de Barcelone)

STANDARD

- Transplantation hépatique (TH) en absence de contre-indications (âge >70 ans, métastases extra hépatiques ou maladie extra hépatique sévère).
- Traitement local à visée curative : destruction percutanée (RF) ou résection chirurgicale, le choix dépend de la taille, du nombre et de la localisation des nodules tumoraux (Annexe 4).
- Pas de traitement adjuvant après résection ou radiofréquence.

III.1.B. Traitement du CHC de stade B de Barcelone (BCLC)

STANDARD

- Chimio embolisation artérielle en absence de contre-indications (obstruction portale ou métastase extra hépatique).

OPTIONS

- Traitement systémique en présence de certains critères tumoraux (grande taille >7cm, nombre >7 nodules, infiltration vasculaire) (voir chapitre stade C de Barcelone BCLC).

III.1.C. Traitement du CHC stade C de Barcelone (BCLC)

III.1.C.1. Traitement de 1^{ère} ligne

STANDARD

- Atezolizumab 1200mg + Bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
- Sorafenib 800 mg par jour en deux prises en continu en 2 prises en continu en cas de contre-indication à l'association Atezolizumab + Bevacizumab.

III.1.C.2. Traitement de 2^{ème} ligne

STANDARD

- Après Sorafenib : Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4.
- Cabozantinib 60 mg/j en continu.
- Ramucirumab 8 mg/kg cycle de 2 semaines (Alpha fœto-protein >400).
- Après Atezolizumab + Bevacizumab : Sorafenib, Regorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib, Ramucirumab (Alpha fœto-protein >400).

III.1.D. Traitement du CHC stade D de Barcelone (BCLCC)

STANDARD

- Soins de support.

III.2. Traitement du CHC sur foie non cirrhotique

STANDARD : Résection chirurgicale.

OPTIONS : Les autres traitements selon les mêmes critères que sur foie de cirrhose.

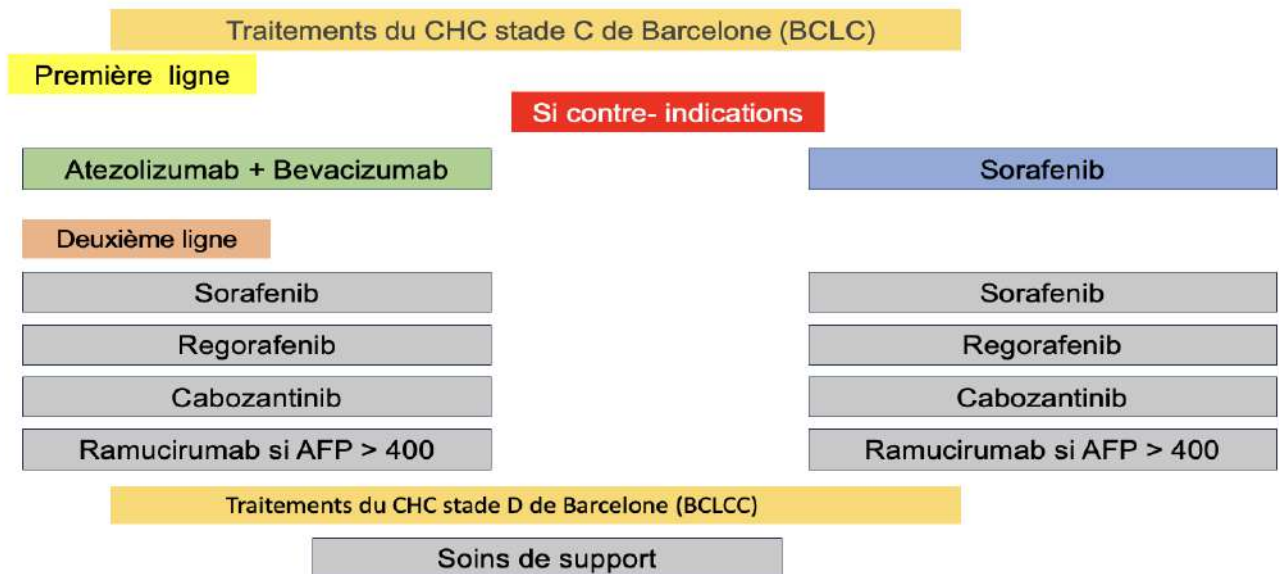


Schéma 1 : algorithme du traitement médicamenteux

IV. Surveillance

STANDARD

- Pas de standard
- Après transplantation : surveillance étroite les 2 premières années.
- Après résection ou radiofréquence : Examen clinique + AFP tous les 3 mois la 1^{ère} année puis tous les 6 mois – IRM/Échographie hépatique en alternance tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans – scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Après chimio embolisation : Examen clinique + AFP tous les mois – Imagerie (IRM ou TDM hépatique) tous les 2 à 3 mois.

OPTIONS

- IRM hépatique (examen de choix pour la surveillance post thérapeutique). Si non scanner abdominal injecté.
- Dosage de l'AFP pour détecter les récidives.

V. Annexes :

Annexe 1 : Diagnostic du CHC

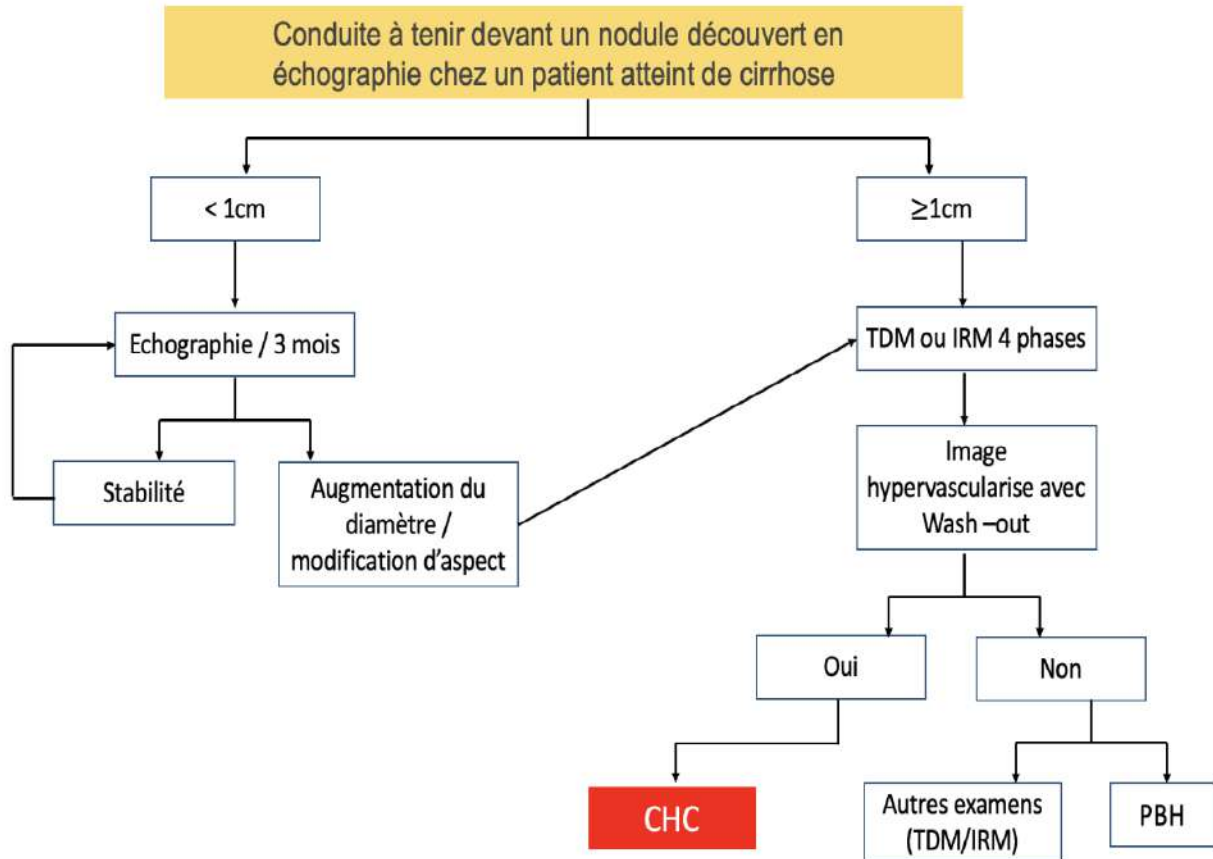


Schéma 2 : conduite à tenir devant un nodule hépatique découvert en échographie chez un patient atteint de cirrhose :

Annexe 2 : Score de Child-Pugh

Score de Child – Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 – 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 – 35	< 28
TP %	> 50	40 – 45	< 40

Score	Classe
Entre 5 et 6	A
Entre 7 et 9	B
Entre 10 et 15	C

Tableau 1 : score de Child – Pugh

Annexe 3 : Classification de Barcelone

Stade		OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stade très précoce	0	0	Unique < 2cm	Pas d'HTP, Bilirubine N
Stade précoce	A1	0	Unique < 5 cm	Pas d'HTP, Bilirubine N
	A2	0	Unique < 5 cm	HTP, Bilirubine N
	A3	0	Unique < 5 cm	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions < 3 cm	Child – Pugh A – B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaires	Child – Pugh A – B
Stade évolué	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child – Pugh A – B
Stade terminal	D	3-4	Indifférente	Child – Pugh C

Tableau 2 : classification de Barcelone

VI. Références

1. Globocan 2022
2. TNCD chapitre 7 Juin 2021
3. ESMO guidelines 2021
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol.2018 ; 69(1) : 182-236
5. TNCD chapitre 28 Septembre 2023
6. ESMO guidelines 2022

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Tumeurs Stromales
Gastro-Intestinales (GIST)

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) sont des tumeurs rares du tissu conjonctif (environ 1% des sarcomes). Leur incidence est de 0.4 à 2 cas / 100000 habitants.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) peuvent se développer dans tout le tractus gastro-intestinal, mais elles sont principalement localisées dans l'estomac (56%), l'intestin grêle (32%), le côlon et le rectum (6%), l'œsophage (0,7%) et dans d'autres localisations (mésentériques, rétropéritonéales, etc.) (5,5 %).

Les mutations génétiques de KIT (CD117) (81 %) ou de PDGFRA (7 %) sont caractéristiques des tumeurs stromales gastro-intestinales. Les GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA sont appelées de type sauvage ou Wild type (GISTwt) et constituent un groupe hétérogène de tumeurs. Certaines GIST wt présentent des mutations au niveau de BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, NF-1, SDHA, SDHB, SDHC ou SDHD. Quelques GISTs wt peuvent présenter une fusion du gène NTRK3.

Le pronostic dépend du stade de la maladie, du siège de la tumeur, sa taille, l'index mitotique et le génotype, ces éléments sont également déterminants dans le choix thérapeutique.

La prise en charge des GISTs est multidisciplinaire et tous les dossiers doivent être discutés en RCP.

II. Traitement selon les stades

II. Stade localisé

STANDARD

- Chirurgie : résection complète R0 sans rupture capsulaire
- Traitement adjuvant : dépend de la classification de Miettinen-Joensuu (Tableau en annexe) :
 - Tumeurs à très faible ou faible risque : Surveillance
 - **Tumeurs de risque élevé : traitement par Imatinib 400 mg/ j en continu pendant 6 ans.**

OPTIONS

- Traitement adjuvant par Imatinib 400mg/j pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire.
- GIST perforée : Traitement adjuvant pendant 3 ans ou plus prolongé (durée non encore précisée)
- GISTs gastriques < 2 cm : une surveillance peut être envisagée.
- Si mutation de l'exon 18 du PDGFRA de type D842V (Mutation de résistance à l'IMATINIB) : pas de traitement adjuvant.
- Le traitement adjuvant n'est pas recommandé en cas de GIST « SDH déficiente » ou de mutation NF1 dans le cadre d'une neurofibromatose.

II.2. Stade localement évolué

STANDARD

Traitement néoadjuvant par IMATINIB 400 mg/j pour une durée de 6-12 mois (Maximum de la réponse), suivi d'une chirurgie complète avec traitement adjuvant en fonction de l'estimation du risque de récurrence.

OPTION

Si mutation de l'exon 9 de KIT connue : traitement néoadjuvant par IMATINIB 800 mg/j d'emblée.

II.3. Stade métastatique

II.3.A. Traitement de 1^{ère} ligne

STANDARD

- Traitement par Imatinib 400mg/j
- Chirurgie du primitif à discuter si risque important de complications (rupture d'une volumineuse tumeur liquéfiée).
- Traitement par Imatinib 800mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT.

OPTIONS

- Si génotype non connu : commencer par 400mg/j puis augmenter à 800mg/j si progression

II.3.B. Traitement de 2^{ème} ligne

STANDARD

- Si progression sous Imatinib 400mg/j : augmenter la dose à 800mg/j.
- Si progression sous Imatinib 800mg/j : passer au Sunitinib 50mg/j 4 semaines ON 2 semaines OFF.

OPTIONS

- Si progression focale : Traitement local (résection chirurgicale et/ou radiofréquence) des lésions progressives.
- Si mauvaise tolérance au Sunitinib >50 mg/j 2 semaine ON 1 semaine OFF, ou SUNITINIB 37.5 mg en continu.

II.3.C. Traitement de 3^{ème} ligne

STANDARD

- Régorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4.

II.3.D. Traitement de 4^{ème} ligne

STANDARD

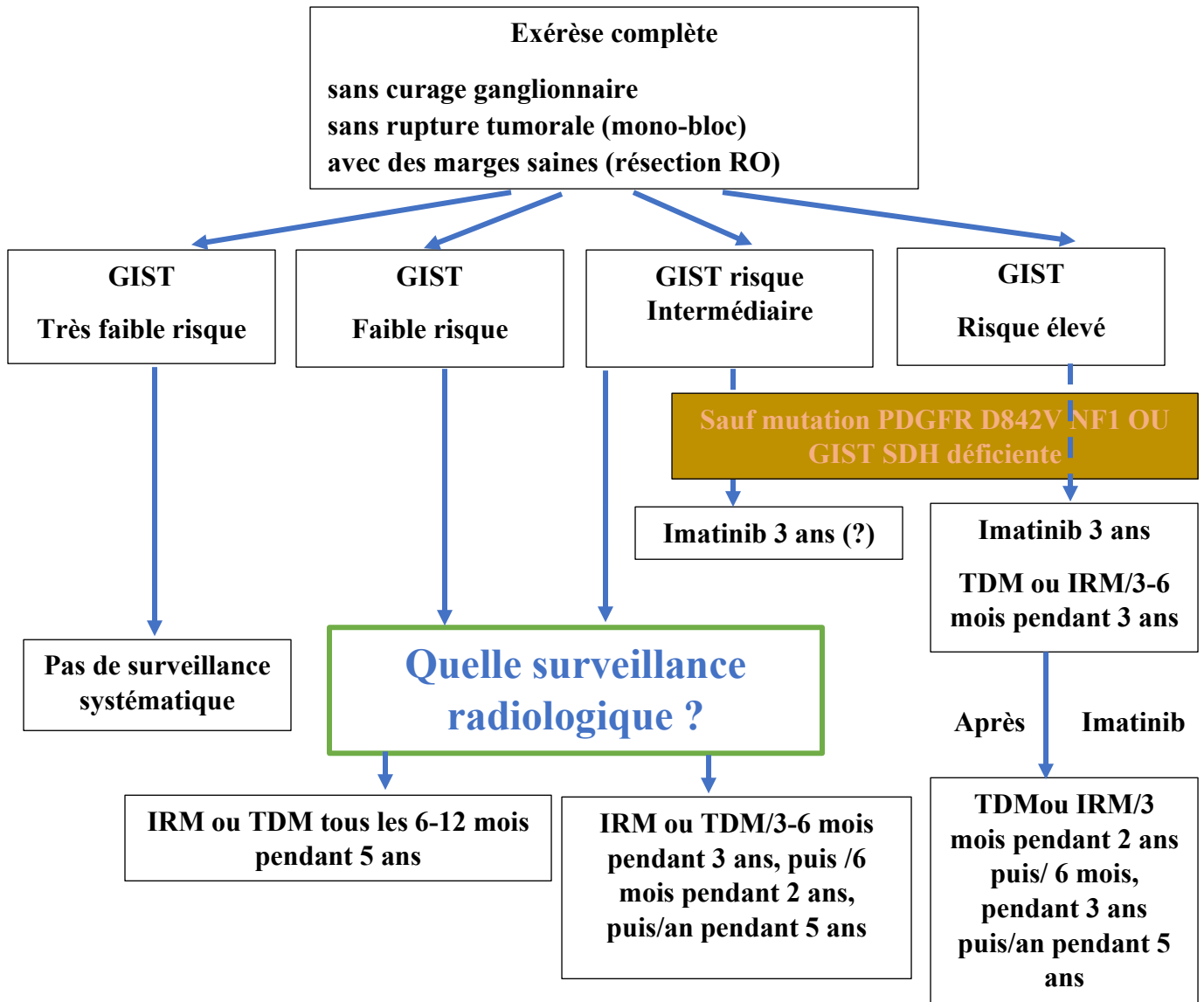
- Pas de standard.

OPTION

- Rechallenge avec la TKI ayant donné le maximum de réponse.

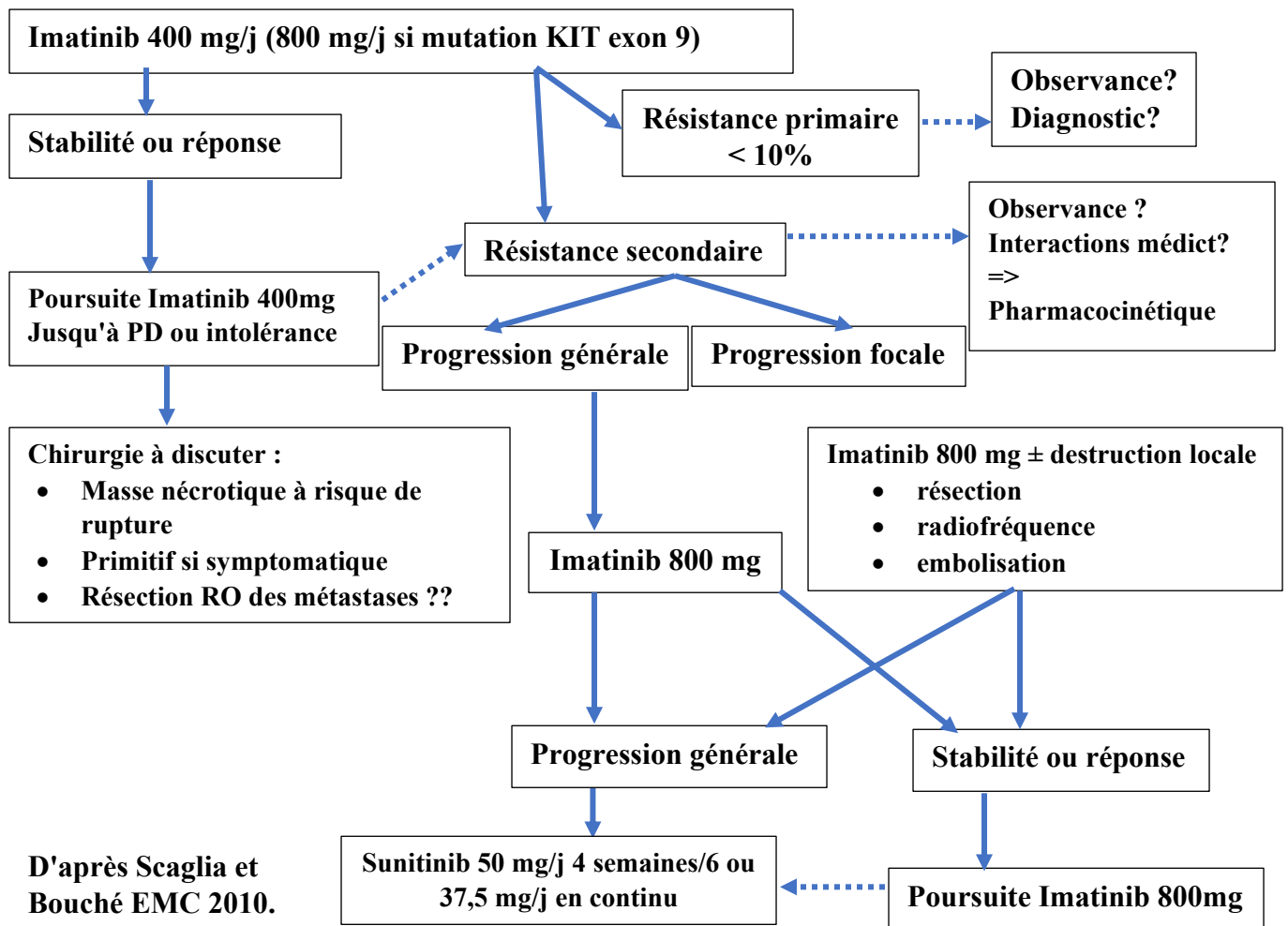
III. Algorithme de prise en charge

III.1. Algorithme du traitement adjuvant et surveillance



TDM ou IRM : abdomino-pelvienne, GIST à haut risque ou du rectum : TDM thorax en plus 1 fois/an

III.2. Algorithme de prise en charge des GISTs localement évolués et métastatiques



D'après Scaglia et Bouché EMC 2010.

TNCD www.tncd.org

IV. Surveillance

IV.1.Surveillance encours de traitement

IV.1.A. Traitement adjuvant

STANDARD

- Examen clinique + Bilan biologique (FNS, bilan hépatique, bilan rénal...) tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3mois.
- Imagerie: Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale ou échographie abdomino-pelvienne (Rythme de l'imagerie : Pas de standard).

OPTIONS

- Rythme de l'imagerie:Tous les 3-6 mois pendant 3 ans.
- Scanner thoracique1fois/an pour les GISTs à haut risque.

IV.1.B. Traitement néoadjuvant

STANDARD

- Examenclinique+Bilan biologique (FNS, bilan hépatique, bilan rénal...) tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois.
- Imagerie (Scanner abdomino-pelvien ou IRM abdominale) avec mesure de la densité des lésions (critères de CHOI). (Rythme de l'imagerie : Pas de standard)

OPTIONS

- Rythme de l'imagerie : tous les 3 mois.
- Le TEP-FDG (sensibilité élevée pour la détection de la réponse tumorale précoce) peut être proposé pour l'évaluation du traitement néoadjuvant, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois.

IV.1.C. Traitement des formes métastatiques

STANDARD

- Examen clinique+ Bilan biologique (FNS, bilan hépatique, bilan rénal...) tous les mois.
- Bilan thyroïdien tous les 3 mois ou en fonction de la clinique pour les patients sous Sunitinib et Régorafenib.

Imagerie (Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale) avec mesure de la densité des lésions (critères de CHOI). (Rythme de l'imagerie : Pas de standard)

OPTIONS

- Rythme de l'imagerie : tous les 3 mois.

- Le rythme de surveillance radiologique peut être prolongé si réponse objective persistante.

IV.2. Surveillance après la fin du traitement

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 5 premières années suivant la chirurgie, et la majorité après fin du traitement adjuvant.

STANDARD : Examen clinique + Imagerie (Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale ou échographie abdomino-pelvienne). (Rythme : Pas de standard).

OPTIONS

- Scanner thoracique 1 fois / an pour les GISTs à haut risque.
- GIST à très faible risque = pas de surveillance.
- GIST à faible risque = tous les 6-12 mois pendant 5 ans.
- GIST à risque intermédiaire = tous les 3-6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuel jusqu'à 10 ans.
- GIST à haut risque = tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle pendant 5 ans.
- GIST gastrique < 2 cm non réséquée : une surveillance par échoendoscopie à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans.

REMARQUE

Au cours du traitement par Imatinib, la taille de la tumeur diminue généralement ; cependant, les changements de taille de la tumeur ne reflètent pas nécessairement la réponse tumorale. Dans certains cas, la taille de la tumeur peut augmenter en raison d'une hémorragie interne, d'une nécrose ou d'une dégénérescence myxoïde. Par conséquent, les critères classiques (RECIST) peuvent conduire à une évaluation erronée de la réponse au traitement. Pour ces raisons, les critères de CHOI ont été développés en 2007. Il a également été démontré que les critères de CHOI permettent de mieux prédire le pronostic à long terme des GIST que RECIST.

V. Annexes

Annexe 1 : Classification de Joensuu

Risque de Rechute	Taille	Index Mitotique (nombre de mitoses par 50 Champs à Port Grossissement/CFG)	Localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤ 5 CFG	Indifférent
Faible	2,1 - 5 cm	≤ 5 CFG	Indifférent
Intermédiaire	≤ 5 cm	6-10/50 CFG	Estomac
	5,1 - 10 cm	≤ 5/50 CFG	Estomac
Élevé	Indifférent	Indifférent	Rupture tumorale
	> 10 cm	Indifférent	Indifférent
	Indifférent	> 10/50 CFG	Indifférent
	> 5 cm	> 5/50 CFG	Indifférent
	≤ 5 cm	> 5/50 CFG	Non gastrique
	5,1 - 10 cm	≤ 5/50 CFG	Non gastrique

Annexe 2 : Classification de Miettinen (AFIP)

Index mitotique	Taille (cm)	Estomac	Duodénum	Jéjunum, iléon	Rectum
≤ 5 par 50 GC	≤ 2	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	> 2 ≤ 5	Très faible	Faible	Faible	Faible
	> 5 ≤ 10	Faible	Modéré	ND	ND
	> 10	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
> 5 par 50 GC	≤ 2	Aucun	Elevé	ND	Elevé
	> 2 ≤ 5	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	> 5 ≤ 10	Elevé	Elevé	ND	ND
	> 10	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

Annexe 3 : Critères de CHOI

CHOI	Pas de nouvelle lésion	Pas de nouvelle lésion	Ni réponse complète, ni réponse partielle, ni progression	Apparition d'une nouvelle lésion
	Disparition de toutes les lésions	Diminution de taille des lésions cibles $\geq 10\%$		Augmentation de taille des lésions cibles $\geq 10\%$, et pas de réponse partielle en critère de densité
		Ou Diminution de la densité des lésions cibles $\geq 15\%$		

VI. Références

1. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era: a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-829.
2. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40: 39-46.
3. VanderGraaf WTA, Tielen R, Bonenkamp JJ, et al. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the Imatinib era. *Br J Surg*. 2018; 105(8) :1020-1027.
4. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO EUROCAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33:20-33.
5. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, et al. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant Imatinib after surgery. *Eur J Cancer*. 2015 ; 51(12) :1611-1617. - - D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P, et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. 2017;78:122-132.
6. TNCD. www.tncd.org

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de l'Œsophage

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le cancer de l'œsophage est au 7^e rang des cancers dans le monde avec plus de 600 000 nouveaux /an et au dixième rang des décès par cancer avec 500 000 décès/an.
- En Algérie, il occupe la 25^e place en termes d'incidence avec 250 nouveaux cas /an et la 21^e en termes de décès avec 236 décès/an.
- Le diagnostic repose sur l'endoscopie qui permet de voir les lésions et de faire des biopsies.
- On distingue 2 types histologiques, le carcinome épidermoïde qui touche le moyen et haut œsophage souvent lié à la consommation d'alcool et de tabac ou de boissons chaudes. L'adénocarcinome qui touche la bas œsophage et développé sur une muqueuse métaplasique.
- Recherche de la surexpression d'HER 2 et du statut MMR tumoral pour les adénocarcinomes œso-gastriques.
- Expression de PD-L1 (score CPS et TPS)
- Le bilan d'extension comporte un scanner TAP, une écho-endoscopie œsophagienne, une fibroscopie bronchique pour tous les carcinomes épidermoïdes.
- Le carcinome épidermoïde est lié à l'alcool et au tabac ou à la consommation régulière de boissons ou d'aliments chauds.
- Le pronostic de ce cancer est sombre du fait d'un diagnostic tardif et du Terrain souvent défavorable, avec dans 12 à 17% des cas, un cancer ORL associé.

II. Bilan pré-thérapeutique

- Endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies :
 - Afin de préciser la localisation tumorale : mesure de la distance (en cm) du pôle inférieur et supérieur de la tumeur par rapport aux arcades dentaires et, par rapport à la bouche de Killian (important pour les tumeurs du tiers supérieur afin de pouvoir discuter des possibilités de chirurgie).
 - Afin de décrire précisément l'extension circonférentielle (en pourcentage), la position et la morphologie de la lésion.
- En cas d'adénocarcinome œsophagien ou de la jonction œsogastrique, une rétrovision est nécessaire afin d'évaluer le débord gastrique de la lésion et de préciser la position de la tumeur par rapport à la jonction œsogastrique en vision directe et à l'angle de His en rétrovision (Classification de Siewert en annexe)
- L'évaluation du débord œsophagien et gastrique en centimètres est importante afin de pouvoir guider le geste chirurgical dans les tumeurs classées Siewert II.

- Recherche de la surexpression de l'HER 2 et du statut MMR tumoral pour les adénocarcinomes œso-gastriques :
 - Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral
 - pour tous les adénocarcinomes œso-gastriques, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient.
 - La détermination du statut HER2 chez les patients dont le cancer de l'œsophage ou de la JOG est résécable chirurgicalement n'est pas recommandée.
- Expression de PD-L1 (score CPS et TPS)
 - Compte-tenu de son impact thérapeutique et de la possibilité d'utiliser une immunothérapie, la détermination du score CPS (combined positive score) doit être effectuée pour toutes les tumeurs œso-gastriques non résécables.
 - Le CPS est l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et des cellules immunitaires intra-tumorales (nombre de cellules tumorales PD-L1+ et des cellules immunes PD-L1+ divisé par le nombre total de cellules tumorales viables).

III. Traitement

III.1 Cancers invasifs opérables

- **Cancer de l'œsophage précoce (cT1 N0 M0)**
 - Pour les lésions avec dysplasie intraépithéliale de haut grade et la majorité des tumeurs T1, une résection endoscopique en bloc est privilégiée :
 - Mucosectomie endoscopique.
 - Ou dissection sous-muqueuse endoscopique.
 - Dans les carcinomes épidermoïdes comme dans les adénocarcinomes une chirurgie complémentaire avec curage ganglionnaire approprié doit être proposée en cas :
 - de marges profondes envahies après résection endoscopique,
 - ou de facteurs de risque significatifs de métastases ganglionnaires.
 - Une chimio radiothérapie peut être envisagée pour les carcinomes épidermoïdes de stade IA, dans une stratégie de préservation d'organe.
- **Stades précoces (cT2 cN0 M0)**

STANDARDS

Chirurgie seule (œsophagectomie) (grade A)

OPTIONS

- CRT exclusive : RT sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) avec

chimiothérapie par 6 cures de FOLFOX ou 4 cures de 5FU- cisplatine (grade B) (contre-indication ou refus de la chirurgie) ou carboplatine paclitaxel (avis d'experts)

- Chimiothérapie adjuvante post-opératoire, si N+ ou si résection R1 (grade C)
- Traitement préopératoire en cas de lésion volumineuse CT2 ou peu différenciée ou avec LVI (même indication qu'en cas de stade localement avancé).

■ Stades localement avancés (cT3-T4a ou cN1-3 M0)

Cancers épidermoïdes

STANDARDS

- Soit chimio-radiothérapie néoadjuvante (schéma CROSS 41 Gy + Carboplatine paclitaxel hebdomadaire ou 45 Gy + 2 cures de 5FU-cisplatine) suivie d'une chirurgie dans un centre expert
- Soit chimio-radiothérapie exclusive : RT sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) avec chimiothérapie par 6 cures de FOLFOX
- Ou 4 cures de 5FU-cisplatine
- Si persistance tumorale prouvée après la fin de la chimio-radiothérapie ou récurrence locorégionale après une réponse clinique complète : chirurgie de rattrapage dans un centre expert

OPTIONS

- Chimio-radiothérapie néoadjuvante : RT 45 Gy+ 4 cures de FOLFOX (avis d'experts)
- Chimio-radiothérapie exclusive : RT sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) avec chimiothérapie carboplatine + paclitaxel hebdomadaire (avis d'experts)

Adénocarcinomes

STANDARDS

- Soit chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire de type FLOT.
- Soit chimio-radiothérapie néoadjuvante (schéma CROSS 41 Gy + Carbo- paclitaxel ou 45 Gy+ 2 cures de 5FU-cisplatine) suivie d'une chirurgie

OPTIONS

- Chimio-radiothérapie néoadjuvante : RT 45 Gy + 4 cures de FOLFOX
- Chimio-radiothérapie exclusive : RT sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) + FOLFOX ou 5FU-cisplatine (contre- indication ou refus de la chirurgie) ou + carboplatine paclitaxel.

III.2 Cancers inopérables non métastatiques cT4b

En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux :

STANDARDS

Chimio-radiothérapie exclusive : RT 50,4 Gy en 5 semaines (1,8 à 2 Gy/fra, en 25 à 30 fractions) avec

chimiothérapie FOLFOX ou 5FU-cisplatine (grade A).

Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux sans fistule

OPTIONS

- Chimiothérapie première, suivie de chimio-radiothérapie exclusive en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (accord d'experts) avec fractionnement normal (1,8 à 2 Gy/fraction)
- Traitement endoscopique exclusif (de l'obstruction œsophagienne et/ou trachéo-bronchique) si le patient n'est pas apte à recevoir une chimiothérapie (accord d'experts).

En cas de fistule

STANDARDS

- Prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif puis chimiothérapie première, suivie de chimio-radiothérapie exclusive en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (avis d'experts).

OPTIONS

- Jéjunostomie, préférable à la gastrostomie (du fait du risque de reflux gastro-œsophagien), alimentation parentérale (comme solution d'attente) et soins de support exclusif si une prothèse est impossible à poser ou inefficace (accord d'experts).

Adénocarcinome œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne (Voir cancer de l'estomac)

III.3 Cancers métastatiques

■ État général conservé (OMS 0, 1 ou 2)

Traitement de 1^{ère} ligne

STANDARDS

- Dysphagie importante :
- Traitement endoscopique de la dysphagie ou chimiothérapie première avec nutrition entérale (SNG ou GPE/GPR) et traitement endoscopique de la dysphagie en l'absence d'amélioration puis chimiothérapie
- Carcinome épidermoïde ou ADK Her2 négatif avec CPS PD-L1 ≥ 10 : pembrolizumab + Chimiothérapie (FP) (grade B).
- Adénocarcinome HER-2 négatif avec CPS PD-L1 ≥ 5 : nivolumab + chimiothérapie (FP) (grade B).
- ADK Her2 positif : Chimiothérapie (CF) + Trastuzumab.
- Carcinome épidermoïde avec une expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (TPS) $\geq 1\%$:

chimiothérapie (FP)+ nivolumab.

- Carcinome épidermoïde avec un TPS <1% ou d'ADK HER-2 négatif avec un CPS < 5 : chimiothérapie (FP).
- ADK dMMR/MSI ou POLE muté : Pembrolizumab.
- Dysphagie absente ou peu importante :
- Chimiothérapie
- et si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique

Traitement de 2^{ème} ligne

STANDARDS

Pas de traitement de référence

OPTION

- En cas de carcinome épidermoïde : chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou irinotécan (FOLFIRI)
 - En cas d'adénocarcinome HER-2 négatif : chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou paclitaxel plus ramucirumab ou irinotécan (irinotécan seul ou FOLFIRI)
 - En cas d'adénocarcinome HER-2 positif : chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou paclitaxel plus ramucirumab ou irinotécan (irinotécan seul ou FOLFIRI) ou trastuzumab
 - En cas d'adénocarcinome dMMR/MSI : immunothérapie (pembrolizumab)
- **État général altéré (OMS 3 ou 4)**
- Si nécessaire traitement endoscopique de la dysphagie et soins de support exclusifs.

III.4 Surveillance

a) Surveillance après résection chirurgicale curative

- Lésion p T1a : en cas de résection incomplète de la muqueuse de Barrett, réaliser une technique d'ablation de l'EBO résiduel (radiofréquence) puis surveillance endoscopique comme indiqué en section 6.1. La surveillance par imagerie n'est pas recommandée en dehors de signes cliniques.
- Lésion pT1b (tout N) :
 - Examen clinique et scanner TAP /6-12 mois pendant au moins 3 ans (et 5 ans maximum) et/ou en cas de signes cliniques puis en cas de symptomatologie clinique si le patient est susceptible de tolérer un traitement complémentaire à visée curative/palliative en cas de récurrence.
 - Endoscopie œsogastrique tous les 2-3 ans ou en cas de signes cliniques (dysphagie, blocage alimentaire) ou anomalie à l'imagerie.
- Lésion pT2-T4, N0-N+, T4b : La littérature suggère que 90% des récurrences surviennent dans les 36

mois après la chirurgie.

- Examen clinique et scanner TAP tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6-12 mois pendant 2 ans et/ou en cas de signes cliniques si le patient est susceptible de tolérer un traitement complémentaire à visée curative en cas de récurrence.
- endoscopie œsogastrique tous les 2-3 ans ou en cas de signes cliniques (dysphagie, blocage alimentaire) ou anomalie à l'imagerie.

b) Surveillance après CRT exclusive en réponse complète

- La majorité des récurrences surviennent dans les 24 premiers mois (95%). Il est donc recommandé une surveillance tous les 3 mois pendant 2 ans puis une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans
- Chez les patients opérables pour lesquels une chirurgie de rattrapage peut être proposée (si non, en fonction des symptômes).
- Examen clinique avec endoscopie œsogastrique (+ biopsies) et scanner TAP.

IV. Protocoles thérapeutiques

5FU-Cisplatine

- 5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable
- Cisplatine 100 mg/m² en 1h à J2
- Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine :
 - Pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / L + 2g KCl/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures
 - post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / litre + 2g KCl/litre + 1 ampoule de gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures
- Traitement reproduit tous les 28 jours

LV5FU2-cisplatine

- Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9%.
- Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine :
 - pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures
 - post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCl + 1 ampoule de gluconate de calcium à passer en 3 heures
- Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5% à J1.
- Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5% à J1.

- 5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.
- A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.
- Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU simplifié-cisplatine

- Même schéma mais utilisant le schéma LV5FU simplifié.

FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX 6 modifié)

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique à J1 +LV5FU2 simplifié
- Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFIRI

- Irinotécan :180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié
- Traitement reproduit tous les 14 jours

Carboplatine-paclitaxel + radiothérapie :

- 41,4Gy en 23 fractions (5j/semaine)
- Carboplatine : AUC 2mg/ml
- Paclitaxel : 50mg/m²
- Traitement reproduit tous les semaines (5 cycles à J1 J8 J15 J22 J29)

FOLFOX +Nivolumab

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique à J1
- LV5FU2 toutes les 2 semaines
- Nivolumab 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines
- Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.

5FU cisplatine + nivolumab

- Nivolumab 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines
- 5-fluorouracil 800 mg/m² du J1 au J5 plus cisplatine 80 mg/m² au J1 toutes les 4 semaines
- Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

FOLFOX + pembrolizumab

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique à J1
- LV5FU2 toutes les 2 semaines
- Pembrolizumab 2 mg/Kg sur 30 minutes toutes les 3 semaines (ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines)

- Le pembrolizumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 35 cycles chez les patients sans progression de la maladie.

V. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM 8^{ème} édition de la classification AJCC (2017)

T- Tumeur primitif

Tx Tumeur non évaluable

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ

T1 Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse

T1a tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse

T1b tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature

T3 Tumeur envahissant l'adventice

T4 Tumeur envahissant les structures adjacentes

T4a Tumeur résecable envahissant la plèvre, le péricarde, la veine azygos, le diaphragme ou le péritoine

T4b Tumeur non résecable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée

N - Adénopathies régionales

Nx: ganglions non évalués

N0: pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1: 1 ou 2 adénopathies envahies

N2: 3 à 6 adénopathies envahies

N3: 7 adénopathies ou plus envahies.

Les adénopathies cervicales parœsophagiennes, thoraciques et abdominales supérieures y compris coeliaques ne sont plus considérées comme métastatique depuis 2009 et sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

M - Métastases à distance

M0 Pas de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 : Stadification TNM 8ème édition AJCC (2017)

- Adénocarcinome

	N0 (M0)	N1 (M0)	N2 (M0)	N3 (M0)	M1 (tout N)
Tis	0				
T1	I	IIA	IVA	IVA	IVB
T2	IIB	III	IVA	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVA	IVB
T4a	III	III	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

- Carcinome épidermoïde

	N0 (M0)	N1 (M0)	N2 (M0)	N3 (M0)	M1 (tout N)
Tis	0				
T1	I	I	III	IVA	IVB
T2	II	II	III	IVA	IVB
T3	II	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

Stades pTNM

- Adénocarcinome

	pT	pN	pM	pG
0	Tis	N0	M0	NA
IA	T1a	N0	M0	G1, X
IB	T1a	N0	M0	G2, X
	T1b	N0	M0	G1-2, X
IC	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
IIA	T2	N0	M0	G3, X
IIB	T1	N1	M0	Tout
	T3	N0	M0	Tout
IIIA	T1	N2	M0	Tout
	T2	N1	M0	Tout

IIIB	T4a	N0-1	M0	Tout
	T3	N1	M0	Tout
	T2-3	N2	M0	Tout
IVA	T4a	N2	M0	Tout
	T4b	N0-2	M0	Tout
	T1-T4	N3	M0	Tout
IVB	T1-4	N0-3	M1	Tout

• Carcinome épidermoïde

	pT	pN	pM	pG	pL
0	Tis	N0	M0	NA	Tout
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Tout
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Tout
	T1	N0	M0	G2, 3	Tout
	T2	N0	M0	G1	Tout
IIA	T2	N0	M0	G2-3	Tout
	T3	N0	M0	X	Inférieur
	T3	N0	M0	Tout G1	Sup./ moyen
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Sup./ moyen
	T3	N0	M0	X	Tout
	T3	N0	M0	Tout	X
	T1	N1	M0	Tout	Tout
IIIA	T1	N2	M0	Tout	Tout
	T2	N1	M0	Tout	Tout
IIIB	T4a	N0-1	M0	Tout	Tout
	T3	N1	M0	Tout	Tout
	T2-3	N2	M0	Tout	Tout
IVA	T4a	N2	M0	Tout	Tout
	T4b	N0-2	M0	Tout	Tout
	T1-T4	N3	M0	Tout	Tout
IVB	T1-4	N0-3	M1	Tout	Tout

Stade ypTNM (adénocarcinome et carcinome épidermoïde)

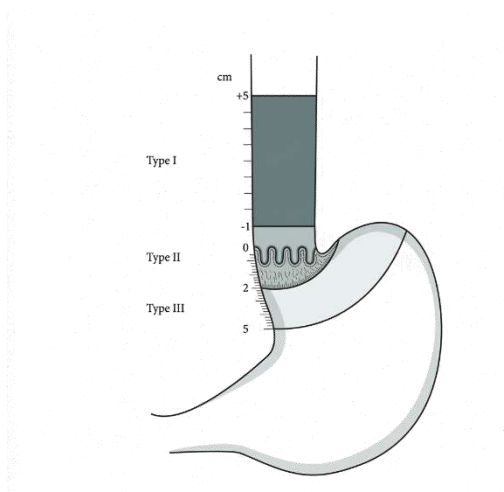
	N0 (M0)	N1 (M0)	N2 (M0)	N3 (M0)	M1 (Tout N)
T0	I	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T1	I	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T2	I	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T3	II	IIIB	IIIB	IVA	IVB
T4a	IIIB	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

Annexe 3 : classification de Siewert

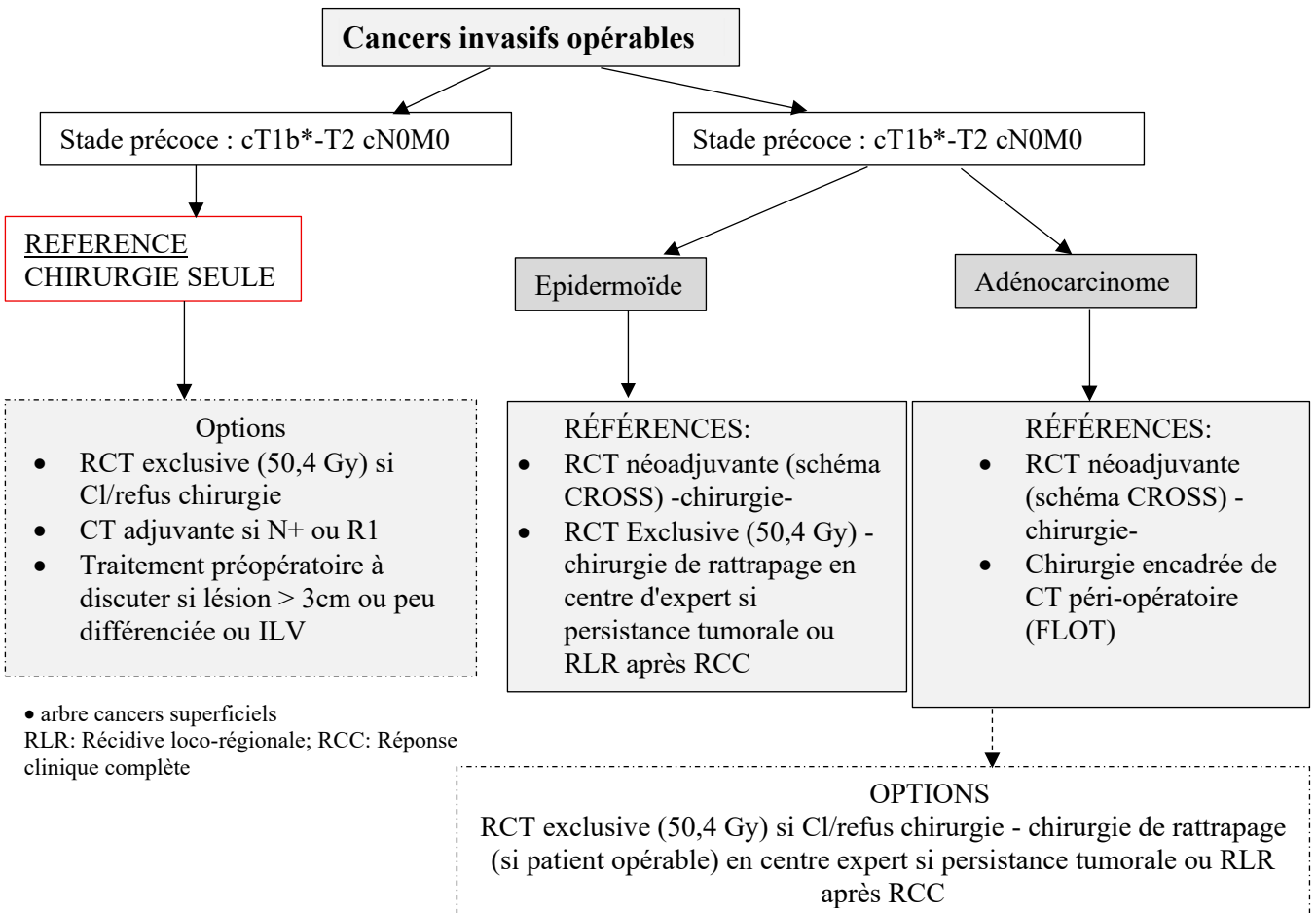
Jonction œsogastrique (JOG) :

La classification de Siewert divise les tumeurs de la JOG en trois types en fonction de la localisation de l'épicentre de la tumeur par rapport à la jonction œsogastrique anatomique

- Type I: Le centre de la tumeur se situe entre 1 et 5 cm au-dessus de la jonction œsogastrique. Cette entité correspond aux adénocarcinomes du bas œsophage, habituellement développée sur un œsophage de Barrett.
- Type II: Le centre de la tumeur est situé entre 1 cm au-dessus et 2 cm au-dessous de la jonction œsogastrique.
- Type III: Le centre de la tumeur se situe entre 2 cm et 5 cm au-dessous de la jonction œsogastrique. Cette entité correspond au cancer sous-cardial de l'estomac et est abordée spécifiquement dans le chapitre 2 Cancer de l'Estomac du TNCD.



VI. Arbres décisionnels :



VII. Références

1. Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, novembre 2021.
2. Abdelsattar ZM, Habermann E, Borah BJ, Moriarty JP, Rojas RL, Blackmon SH (2020) Understanding Failure to Rescue After Esophagectomy in the United States. *Ann Thorac Surg* 109: 865–871, doi:10.1016/j.athoracsur.2019.09.044.
3. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q (2018) Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 154: 360–373, doi:10.1053/j.gastro.2017.08.023.
4. Adamson D, Byrne A, Porter C, Blazeby J, Griffiths G, Nelson A, Sewell B, Jones M, Svobodova M, Fitzsimmons D, Nixon L, Fitzgibbon J, Thomas S, Millin A, Crosby T, Staffurth J, Hurt C (2021) Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6: 292–303, doi:10.1016/S2468-1253(21)00004-2.
5. Adenis A, Bennouna J, Etienne PL, Bogart E, Francois E, Galais MP, Ben Abdelghani M, Michel P, Metges JP, Dahan L, Conroy T, Ghiringhelli F, Drouillard A, El Hajbi F, Samalin E, Hiret S, Delaine-Clisant S, Mariette C, Penel N, Piessen G, Le Deley MC (2019) Continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell oesophageal cancer: A randomised phase II trial (E-DIS). *Eur J Cancer* 111: 12–20, doi:10.1016/j.ejca.2019.01.016.
6. Adenis A, Le Sourd S, Mirabel X, Paumier A, Bogart E, Vendrely V, Glehen O, Dahan L, Simmet V, Bergeat D, Samalin E, Chauvenet M, d'Journo XB, Hiret S, Gronnier C, Gnep K, Vanseymortier M, El Hajbi F, Le Deley M-C, Piessen G (2022) Preoperative chemoradiation (CRT) with carboplatin (CBP)/paclitaxel (PCL) (CP) or with 5-fluorouracil (FU)/oxaliplatin (OX) (Fx) for esophageal or junctional cancer: A randomized phase 2 trial. *JCO* 40: 4015–4015, doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4015.
7. van Adrichem EJ, Meulenbroek RL, Plukker JTM, Groen H, van Weert E (2014) Comparison of two preoperative inspiratory muscle training programs to prevent pulmonary complications in patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 21: 2353–2360, doi:10.1245/s10434-014-3612-y.
8. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, Kono T, Hoshino I, Horibe D, Sazuka T, Takeshita N, Maruyama T, Isozaki Y, Akanuma N, Matsubara H (2013) The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg* 257: 1032–1038, doi:10.1097/SLA.0b013e31827017fc.

9. Al-Batran S-E, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretzschmar A, Teschendorf C, Siegler GM, Ebert M, Goekkurt E, Welslau MK, Mahlberg RJC, Homann N, Pink D, Bechstein WO, Reichardt P, Gaiser T, Sookthai D, Pauligk C, Goetze TO, Hofheinz RD (2020) 1421MO Final results and subgroup analysis of the
10. Guides Esmo 2025
11. NCCN 2026

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer des Voies Biliaires

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les cancers biliaires c'est l'ensemble des carcinomes qui prennent naissance depuis la vésicule biliaire, le canal cystique ou les voies biliaires.

Dans le monde, ils représentent 1% de tous les cancers, en Algérie, les cancers de la vésicule biliaires représentent environ 1,8% de tous les cancers.

Les cancers biliaires continuent d'avoir un pronostic sombre, sans grande amélioration sur les 30 dernières années en termes de résecabilité ou de diagnostic précoce.

Les cancers biliaires sont classés en carcinomes de la vésicule biliaire et les cholangiocarcinomes eux même divisés en 3 groupes :

- Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (ou périphérique) développés aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques à petits et grands canaux,
- Les cholangiocarcinomes péri-hilaires (ou tumeurs de klatskin) développés aux dépens des voies biliaires communs,
- Les cholangiocarcinomes distaux développés en aval de l'insertion du canal cystique.

II. Explorations pré-thérapeutiques

II.1. Imagerie

- Il est recommandé de faire les explorations par imagerie avant tout geste endo biliaire, ou mise en place de prothèse.
- TDM thoraco – abdomino – pelvien : examen de 1^{ère} intention, bilan d'extension locorégionale et à distance.
- IRM hépatique +/- cholangio-IRM : si bilan d'extension négatif et chirurgie envisageable, permet de préciser l'extension loco-régionale, et vasculaire.
- CPRE : si indication de drainage biliaire, associée à un cyto-brossage/ biopsie endo – biliaire :
- PBH : cholangiocarcinomes intra-hépatiques : biopsie de la tumeur et du foie non tumoral. Autres carcinomes biliaires : en cas de tumeur non résecable ou métastatique uniquement,
- PET scanner si doute diagnostique après PBH avec des métastases d'adénocarcinomes.

II.2. Bilan pré-thérapeutique

- État général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Score G8 si âge du patient >70 ans
- État nutritionnel.

- Bilan hépatique complet : si syndrome de cholestase : drainage biliaire endoscopique ou percutané avant tout traitement.
- ECG, Échocardiographie.
- Fonction rénale (clearance de la créatinine)
- Recherche d'un déficit DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie)
- Recherche d'une surexpression de HER2 si maladie métastatique.

III. Traitement

III.1. Formes résécables

III.1.A. La chirurgie

STANDARD

- Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques :
 - Résection des segments hépatiques envahis avec marge de résection de 1cm.
 - Curage ganglionnaire : au moins 6 ganglions.
- Les cholangiocarcinomes péri-hilaires :
 - Résection de la voie biliaire principale (bismuth I)
 - Hépatectomie majeure associée (droite ou gauche) voire élargie (bismuth II, III, IV)
 - Curage ganglionnaire régional : au moins 5 ganglions.
- Les cholangiocarcinomes distaux :
 - Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) avec curage ganglionnaire pédiculaire
- Les carcinomes de la vésicule biliaire :
 - Tis - T1a : cholécystectomie.
 - T1b - T2 : cholécystectomie + bi -ségmentectomie hépatique (IVb-V) + curage ganglionnaire pédiculaire.
 - >T2, N+ : cholécystectomie + résection de la VBP + résection des segments hépatiques envahis + curage ganglionnaire pédiculaire.

OPTION

- Si la résection chirurgicale n'est pas possible :
 - Ablation percutanée : pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques <3cm
 - Radiothérapie stéréotaxique : pour les cholangiocarcinomes intra- hépatiques <5cm

III.1.B. Chimiothérapie adjuvante

STANDARD

Une chimiothérapie adjuvante systématique après chirurgie à base de capécitabine pendant 8 cycles.

OPTION

- Si résection R1 (pour les cholangiocarcinomes peri-hilaires et distaux) : une radio-chimiothérapie adjuvante avec capécitabine peut être discutée.
- La chimiothérapie néoadjuvante n'est pas indiquée

III.2. Formes non résécables et métastatiques

III.2.A. Première ligne

STANDARD

- Si ictère : drainage biliaire endoscopique ou percutanée.
- État général :
 - PS 0 - 1 : gemcitabine + cisplatine + Pembrolizumab,
 - PS 2 : gemcitabine en monothérapie,
 - PS 3-4 (ou insuffisance hépatique) : soins palliatifs.

OPTION

- Autres protocoles :
 - Gemcitabine- oxalipatine (GEMOX) : en cas de contre-indication au cisplatine,
 - Capecitabine-oxaliplatine (CAPEOX) : en cas de contre-indication au gemcitabine,
- En cas de maladie non métastatique : discuter une résection chirurgicale en cas de réponse tumorale.

III.2.B. Deuxième ligne et au-delà :

STANDARD

- FOLFOX : en cas de 1^{ère} ligne à base de cisplatine-gemcitabine.

OPTION

- FOLFOX + TRASTUZUMAB : si HER2 positif
- FOLFIRI
- Fluopyrimidine seule

IV. Surveillance

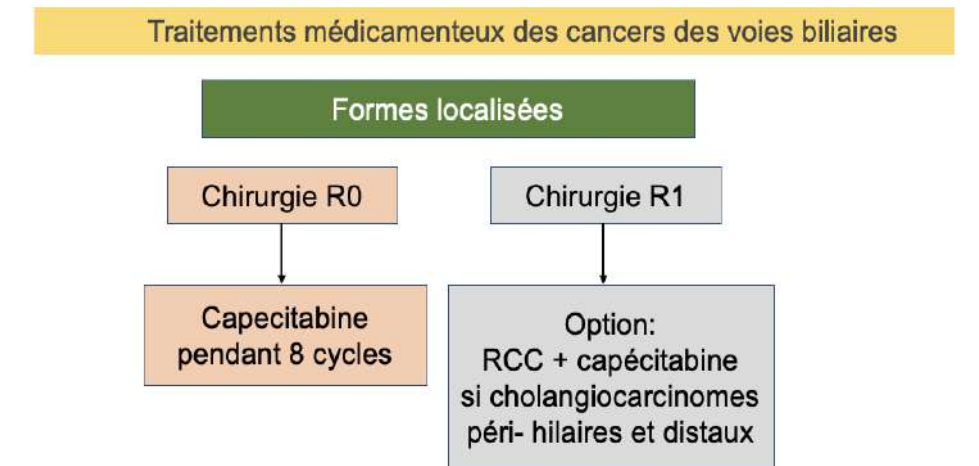
IV.1. Après résection à visée curative

- Surveillance clinique et radiologique thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans,
- Autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale...) : si signes d'appel.

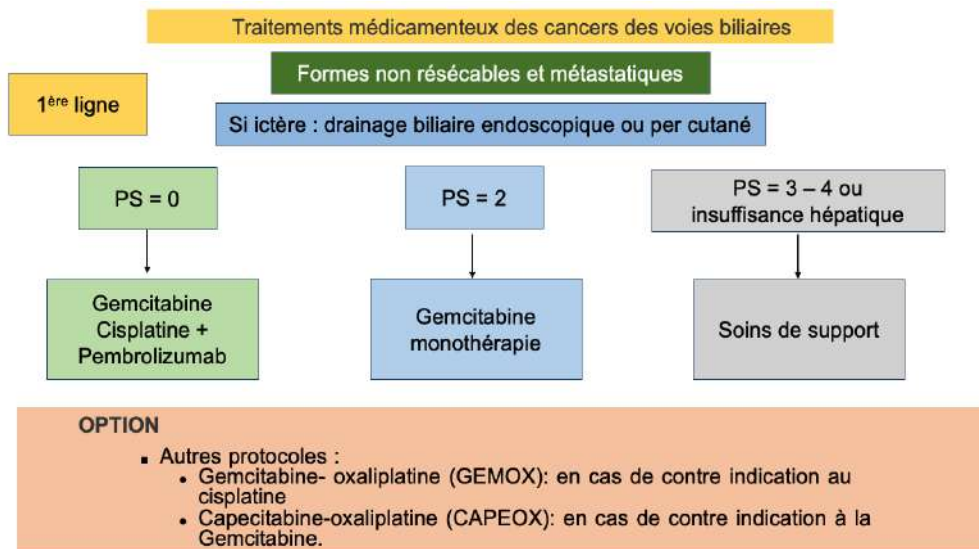
IV.2. Après drainage par prothèse biliaire

- Surveillance clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis toutes les 6-8 semaines
- Échographie et tests hépatiques si récurrence ictérique et/ou signes infectieux.

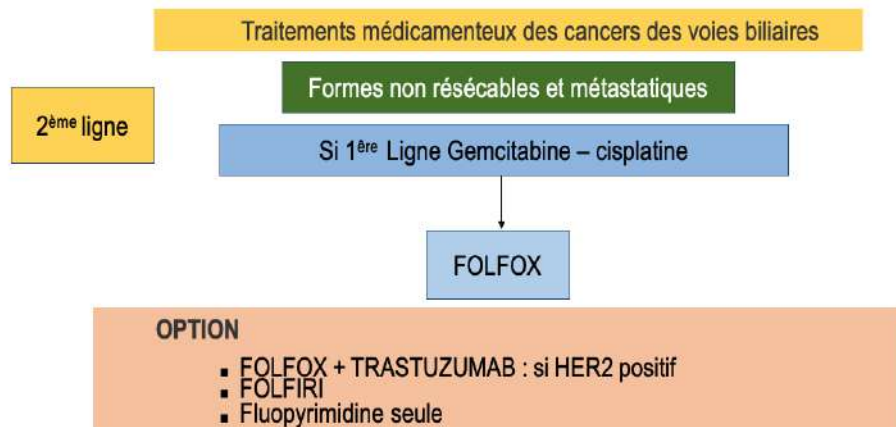
V. Annexes :



Algorithme 1: traitements adjuvants



Algorithme 2 : traitements médicamenteux des formes non résécables et métastatiques



Algorithme 3 : traitements médicamenteux de deuxième ligne

VI. Références

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4.
2. Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2007;121:832-8.
3. Koshiol J, Wozniak A, Cook P, et al. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and metaanalysis. *Cancer Med* 2016;5:3310-35.
4. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and metaanalysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103.
5. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duengai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:301-8.
6. Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Septembre 2023.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9.
8. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4020-8.
9. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFCIHCC- 2009 study group. *Ann Surg* 2011;254:824-9; discussion 830.
10. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:694-704.
11. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105:192-202.
12. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-43.
13. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2617-22.
14. Brieu B, Dahan L, De Rycke Y, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer

- after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015;121:3290-7.
15. Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally
 16. Advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2021;154:288-95.
 17. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12- ACCORD 18-UNICANCER GI): A randomized Phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37:658-67.
 18. Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:156.
 19. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2- positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021a ;22:1290-300.
 20. Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *Br J Cancer* 2017;116:561-7.
 21. Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2019;30:788-95.
 22. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014;25:2328-38.
 23. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-73.
 24. Vogel A et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;v34.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Pancréas Exocrine

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer du pancréas occupe le 12ème rang en termes d'incidence avec 510 992 nouveaux cas dans le monde pour l'année 2022 et le 6ème rang en termes de mortalité avec 467 409 décès (Globocan 2022).

L'adénocarcinome du pancréas représente 90 % des tumeurs du pancréas et devrait être la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe et aux Etats Unis en 2030.

Il reste le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, de 11 % (INCa, 2023).

Les dossiers de patients atteints de tumeur exocrine du pancréas doivent être discutés en RCP.

II. Recommandations d'explorations pré-thérapeutiques

- L'évaluation de l'état général (PS ECOG), des symptômes et de l'état nutritionnel ainsi que des comorbidités est indispensable.
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et de capecitabine en cas de déficit partiel, et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet.
- Le bilan diagnostique, d'extension et de résécabilité repose sur :
 - La TDM TAP doit être datée de moins de 3 semaines avant la chirurgie lorsque le patient est opérable et la tumeur résécable.
 - l'IRM :
 - Avec séquences de diffusion en complément de la TDM-TAP pour toute tumeur potentiellement opérable (résécable d'emblée ou après traitement d'induction), pour éliminer des métastases hépatiques de petite taille, à condition que cela ne retarde pas le geste chirurgical.
 - Elle est indiquée pour le diagnostic positif si le scanner n'est pas contributif (lésion <2 cm, isodense) ou en cas de contre-indication au scanner injecté pour le diagnostic différentiel de lésions pancréatiques auto-immunes.
 - Le Morpho-TEP est très discuté :
 - Il ne différencie pas pancréatite chronique et cancer.
 - Il a un intérêt pour éliminer une carcinose péritonéale si tumeur résécable sur la tomomodensitométrie (mais sera moins fiable qu'une coelioscopie).
 - Il a un intérêt si doute sur une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale.
 - Il peut être utile dans les cas de doute diagnostique mais doit être réservé aux patients sans

hyperglycémie (<2 g/L).

Le CA 19-9 : n'a pas d'utilité diagnostique mais un intérêt pronostique avant laparotomie (le seuil de 200 U/ml est proposé pour la résecabilité) et pour le suivi sous traitement ainsi que pour la surveillance après traitement à visée curative.

Indications de la biopsie :

- Sous EE pour tumeur potentiellement opérable/résécable d'emblée seulement si doute diagnostique ou si un traitement néoadjuvant est envisagé.
- Avant décision thérapeutique pour tumeur non opérable ou non résécable d'emblée, biopsie du site le plus facilement accessible, préférentiellement sous contrôle EE s'il s'agit du pancréas, ou par voie transpariétale (contrôle échographique ou TDM) en cas de métastase hépatique ou extra-hépatique accessible.

OPTIONS :

- EE : son principal intérêt est de permettre la réalisation de biopsies guidées du pancréas pour obtenir une histologie si nécessaire (maladie inopérable ou traitement néoadjuvant proposé en RCP). Autres indications : forte suspicion d'AP non visible avec les autres examens d'imagerie ou masse pancréatique de nature incertaine.
- IRM avec séquences de cholangio pancréatographie en alternative à la TDM abdomino-pelvienne ou en cas de tumeur pancréatique iso dense ou de lésion hépatique indéterminée en TDM. Elle doit dans ce cas être complétée par une TDM thoracique pour le bilan d'extension.
- Brossage biliaire per-CPRE si indication à un geste de drainage biliaire endoscopique.
- Laparoscopie avant tentative de résection ou traitement néo adjuvant ou d'induction si volumineuse tumeur du corps ou de la queue et/ou CA 19-9 sérique > 200 U/mL.
- Génotypage du gène DPYD si phénotype DPD (uracilémie) anormal.

III. Traitement

En pratique, la stratification des tumeurs en fonction de leur caractère résécable, borderline, localement avancé ou métastatique (Tableau en annexe) est plus utile que la classification TNM.

III.1. Tumeurs résécables d'emblée

Arbres décisionnels 1

REFERENCES

- Chirurgie à visée curative (R0) :
 - AP de la tête du pancréas :
 - DPC par laparotomie avec un curage emportant au moins 15 ganglions.

- AP du corps ou de la queue du pancréas :
 - SPG par laparotomie ou laparoscopie avec un curage ganglionnaire.
- Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (à débiter dans les 3 mois postopératoires si possible) chez tous les patients après résection d'un AP, quels que soient les statuts T, N et R ; par FOLFIRINOX modifié avec irinotécan 150 mg/m², et si patient non éligible par gemcitabine, 5-FU ou gemcitabine plus capécitabine, à discuter au cas par cas.

OPTIONS

- Drainage biliaire (CPRE avec prothèse métallique courte avec alternative de Drainage sous écho endoscopie en cas d'échec) avant chirurgie
 - Si angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L;
 - Si traitement néoadjuvant envisagé, ou chirurgie retardée.
- Si tumeur résécable mais malade non opérable : prise en charge comme une tumeur localement avancée (chimiothérapie si l'état général le permet +/- chimio radiothérapie).
- Si tumeur résécable anatomiquement mais critères biologiques (taux de CA19-9, seuil > 500 UI/ml) et/ou cliniques (état général fragile, dénutrition) (critères ABC) péjoratifs, chimiothérapie néoadjuvante à discuter.

III.2. Tumeur borderline

Arbres décisionnels 2

STANDARS

- Traitement d'induction avant éventuelle chirurgie.
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - Si angiocholite, taux de bilirubine > 250 umol/L.

OPTIONS

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX modifié (sans bolus de 5FU, irinotécan 180 mg/m²).
- Chimioradiothérapie (avec capecitabine) pré-opératoire après chimiothérapie d'induction.
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable.
- Chimiothérapie adjuvante pour totaliser 6 mois de traitement péri-opératoire
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - Si traitement d'induction, ou chirurgie retardée.
- Drainage biliaire sous échoendoscopie par prothèse LAMS à discuter en cas d'échec de drainage par CPRE après discussion en RCP.

III.3. Tumeur localement avancée

Arbres décisionnels 3

STANDARDS

- Soins de support dès le diagnostic : pour drainage biliaire en cas d'ictère par CPRE et prothèse métallique ou si échec sous échoendoscopique avec prothèse de type LAMS
 - Endoprothèse duodénale en cas de sténose symptomatique,
 - Traitement de la douleur,
 - Prise en charge nutritionnelle.
- PS 0-1 : Chimiothérapie (induction) par FOLFIRINOX modifié sans bolus de 5FU et avec irinotécan 180 mg/m² (PS 0-1).
- PS 2 : chimiothérapie par gemcitabine.
- PS 3-4 : soins de supports exclusifs.
- Re-évaluation à chaque contrôle de l'opérabilité potentielle en cas de bonne réponse tumorale.

OPTIONS

- Chimiothérapie (induction) par mFOLFRINOX (PS 0-1).
- Chimioradiothérapie avec capécitabine après au moins 4 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique.
- Chirurgie secondaire si très bonne réponse (clinique, imagerie, CA19-9), absence d'apparition de métastases et patient opérable.
- Anastomose gastro-entérale sous échoendoscopie à discuter, en alternative à endoprothèse duodénale ou dérivation chirurgicale.

III.4. Tumeur métastatique

Arbres décisionnels 4

III.4.A. Première ligne

STANDARDS

- Soins de support dès le diagnostic : pour drainage biliaire en cas d'ictère par CPRE et prothèse métallique ou si échec sous échoendoscopique avec prothèse de type LAMS
 - Endoprothèse duodénale en cas de sténose symptomatique,
 - Traitement de la douleur,
 - Prise en charge nutritionnelle.
- PS 3-4 : soins de supports exclusifs.
- Age < 75 ans, PS 0-1 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par FOLFIRINOX (standard) ou

modifié sans bolus de 5FU et avec irinotécan 180 mg/m² ou 150 mg/m² ou gemcitabine plus nimotuzumab chez les patients avec un statut Kras Wild type.

- PS 2 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par gemcitabine ou gemcitabine plus nimotuzumab chez les patients avec un statut Kras Wild type.
- PS 0-2 et bilirubine ≥ 1,5 LSN ou comorbidités : chimiothérapie par gemcitabine.

OPTIONS

- Anastomose gastro-entérale sous échocendoscopie à discuter avec un opérateur expérimenté en alternative à endoprothèse duodénale ou dérivation chirurgicale.
- LV5FU2 en traitement de maintenance jusqu'à progression après 8 cycles de FOLFIRINOX.
- PS 0-1, en cas de contre-indication au mFOLFIRINOX : gemcitabine plus platine ou gemcitabine plus 5-FU ou capécitabine.
- PS 2 et/ou bilirubine ≥ 1,5 LSN : chimiothérapie par FOLFOX.

III.4.B. Deuxième ligne

STANDARDS

- Chimiothérapie si PS 0-1.
- Chimiothérapie par 5-FU plus oxaliplatine après 1ère ligne à base de gemcitabine ou gemcitabine plus nimotuzumab.
- Chimiothérapie par gemcitabine après 1ère ligne par FOLFIRINOX.
- Chimiothérapie par gemcitabine plus paclitaxel après progression sous FOLFIRINOX si besoin de réponse tumorale / patient symptomatique.

OPTIONS

- Chimiothérapie par FOLFIRI après 1ère ligne à base de gemcitabine.
- Monothérapie par gemcitabine ou 5-FU si PS 2.

III.4.C. Troisième ligne

- Chimiothérapie par taxane seul en 3^{ème} ligne si non reçu en ligne antérieure).

III.5. Proposition d'adaptation de doses

III.5.A. Folfirinox

A.1. Critères de sélection des patients

Les indications sont restreintes aux situations où tous les cas ci-dessous sont réunis :

- Maladie métastatique
- Age <75 ans
- OMS 0-1

- Fonction hépatique satisfaisante (bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale ; voir plus loin si maladie de Gilbert)
- Absence d'insuffisance cardiaque ou d'angine de poitrine non médicalement contrôlée ou d'infarctus dans les 12 mois précédents
- Pas de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d'occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique.

L'équipe doit être expérimentée dans la gestion des neutropénies fébriles et des diarrhées après irinotécan.

A.2. Propositions d'adaptation de doses

En cas de nécessité de réduction de doses, les posologies réduites seront maintenues ultérieurement.

A.2.1 Toxicité hématologique

A.2.1.1 Selon le bilan biologique à J15

NFS à J15	RETARD DE CYCLE	REDUCTION DE DOSE		
		Irinotécan	Oxaliplatine	LV5FU
PNN 1.5x10/L Et Plaq 75x10/L	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose		
PNN < 1.5x10/L	Retarder le traitement jusqu'à PNN ≥ 1500 (jusqu'à J22 ou J29 si nécessaire). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	1^{er} épisode : Réduction de dose à 150 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : Pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : Réduire la dose à 60 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : supprimer le bolus de J1
Plaques < 75x10/L	Retarder le traitement jusqu'à récupération	1^{er} épisode :	1^{er} épisode :	1^{er} épisode :

	(plaq $\geq 75 \times 10^9/L$). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	Pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : diminuer la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	Diminuer la dose à 60 mg/m ² 2^{ème} épisode : Maintien de la dose réduite 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %
--	----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------

A.2.1.2 Selon la toxicité hématologique pendant l'intercure (nadir)

Événements	Réduction de dose au cycle suivant
<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie fébrile isolée - Neutropénie G4 de plus de 7 jours - Infection avec neutropénie de grade 3-4 concomitante 	<p>1^{er} épisode : Réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1</p> <p>2^{ème} épisode : Malgré la réduction de dose d'irinotécan et la suppression du bolus de 5-Fluorouracile, réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m²</p> <p>3^{ème} épisode : arrêt du traitement</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie grade 3-4 	<p>1^{er} épisode : Réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 %</p> <p>2^{ème} épisode : Malgré la réduction de dose à 60 mg/m², réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % supplémentaires</p> <p>3^{ème} épisode : arrêt du traitement</p>

A.2.2 Toxicités digestives

Événements	Réduction de dose au cycle suivant
- Diarrhée grade 3-4 isolée Où - Diarrhée + fièvre et/ou neutropénie de grade 3-4	1^{er} épisode : Réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : Malgré la diminution de dose d'irinotécan à 150 mg/m ² , réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² et réduire la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 3^{ème} épisode : arrêt du traitement
Diarrhée résistante (>48h) en dépit des hautes doses de loperamide	Pas de réduction de dose d'irinotécan ni d'oxaliplatine ni de 5-Fluorouracile après récupération sauf si diarrhée grade 3-4, ou diarrhée + fièvre et/ou neutropénie grade 3-4

A.2.3 Mucites ou syndrome « main-pied »

En cas de toxicité grade 3-4, une réduction de posologie de 25 % à la fois du 5- Fluorouracile bolus et du 5-Fluorouracile continu sera réalisée pour les cures suivantes.

A.2.4 Toxicité cardiaque

En cas d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, le traitement par 5- Fluorouracile sera arrêté.

A.2.5 Neuropathie périphérique

La dose d'oxaliplatine peut être adaptée selon le tableau ci-dessous :

Durée de la toxicité			
Toxicité	≤7 jours	>7 jours et <14 jours	Persistant entre les cycles
Paresthésies / dysesthésies sans altération fonctionnelle (grade 1 NCI)	Aucune modification	Aucune modification	Aucune modification
Paresthésies / dysesthésies avec altération fonctionnelle mais ne gênant pas les activités de	Aucune modification	Aucune modification	65 mg/m²

la vie quotidienne (grade 2 NCI)			
Paresthésies / dysesthésies avec douleurs ou altération fonctionnelle gênant les activités de la vie quotidienne (grade 3 NCI)	65 mg/m ²	65 mg/m ²	Arrêt
Paresthésies / dysesthésies persistantes, invalidantes	/	/	Arrêt
AIGUE : dysesthésies laryngopharyngées	Allonger la durée de la perfusion suivante à 6 heures. Ajouter éventuellement 1 g de gluconate de calcium et 1 g de sulfate de magnésium 15 min avant la perfusion d'oxaliplatine et à la fin de la perfusion d'oxaliplatine.		

Si l'oxaliplatine est arrêté pour neurotoxicité, l'irinotécan et le 5-Fluorouracile seront poursuivis.

A.2.6 Elévation de la bilirubine

Au diagnostic, une élévation de la bilirubine incite à une extrême prudence sur les doses d'irinotécan. La présence d'une maladie de Gilbert (génotype UGT1A1 28/28) doit faire réduire les doses d'irinotécan (au plus 150 mg/m²).

En cours de traitement, une élévation de la bilirubine doit faire rechercher une progression tumorale et/ou une obstruction de prothèse biliaire. Il est prudent de surseoir à la chimiothérapie et en particulier ne pas administrer d'irinotécan, éliminé par voie biliaire.

A.2.7 Autres toxicités

Toute autre toxicité ≥ grade 2, exceptées l'anémie et l'alopécie, pourra justifier une réduction de dose si indiquée médicalement, par exemple réduction d'irinotécan à 150 mg/m² et/ou oxaliplatine à 60 mg/m² et/ou le 5-Fluorouracile de 25 % en fonction du type de toxicité.

III.5.B. Gemcitabine

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1, J8, J15, J22, J29, J36, J43 Reprise à J57

Evaluation des résultats par clinique et imagerie à l'issue des deux premiers mois

Si résultats satisfaisants (stabilité ou réponse), poursuivre le traitement trois semaines sur 4 (J1, J8, J15 ; reprise à J29).

III.5.B.1. Proposition d'adaptation de doses

Toxicités hématologiques	
100 % de dose si PNN > 1 000 et plaquettes ≥ 100 000/mm ³	
50 % de dose si 750 < PNN < 1 000/mm ³ ou 75 000 ≤ plaquettes < 100 000/mm ³	
0 % (chimiothérapie reportée) si ≤ 750 PNN ou < 75 000 plaquettes/mm ³	
Toxicités non hématologiques	
Grade CTC	Dose
0-2	100 %
3	75 %
4	Arrêt

III.6. Soins de support

Les soins de support occupent une place centrale dans la prise en charge. Ils ont pour but d'améliorer la qualité de vie et la tolérance, et l'adhérence aux traitements anti-tumoraux. Ils comprennent le traitement:

- Des obstructions biliaire et/ou digestive,
- De la douleur,
- Des troubles anxieux et dépressifs,
- De la dénutrition et de la sarcopénie,
- Des complications thromboemboliques (prévention primaire par HBPM est une option chez les patients ayant un AP métastatique ou localement avancé traité par chimiothérapie).

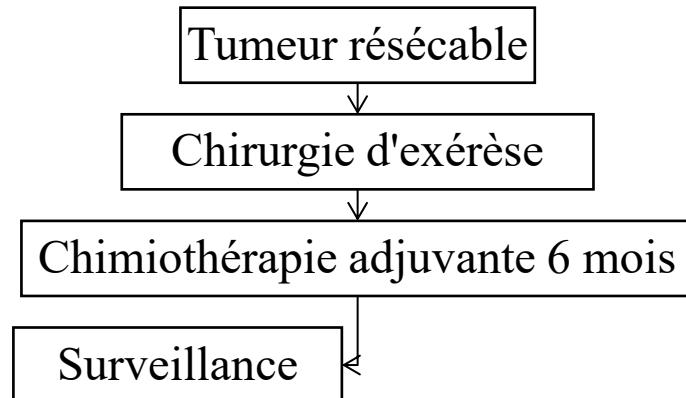
III.7. Surveillance

Aucune modalité particulière de surveillance n'est recommandée.

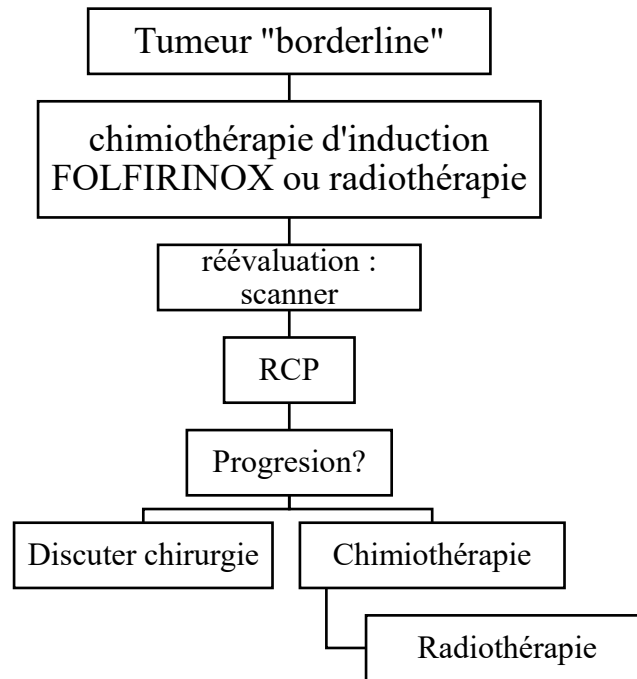
La surveillance clinique peut être confiée au médecin traitant et d'éventuels examens complémentaires seront réalisés en fonction des symptômes présentés, en particulier perte de poids ou apparition de douleurs.

III.8. Arbres décisionnels

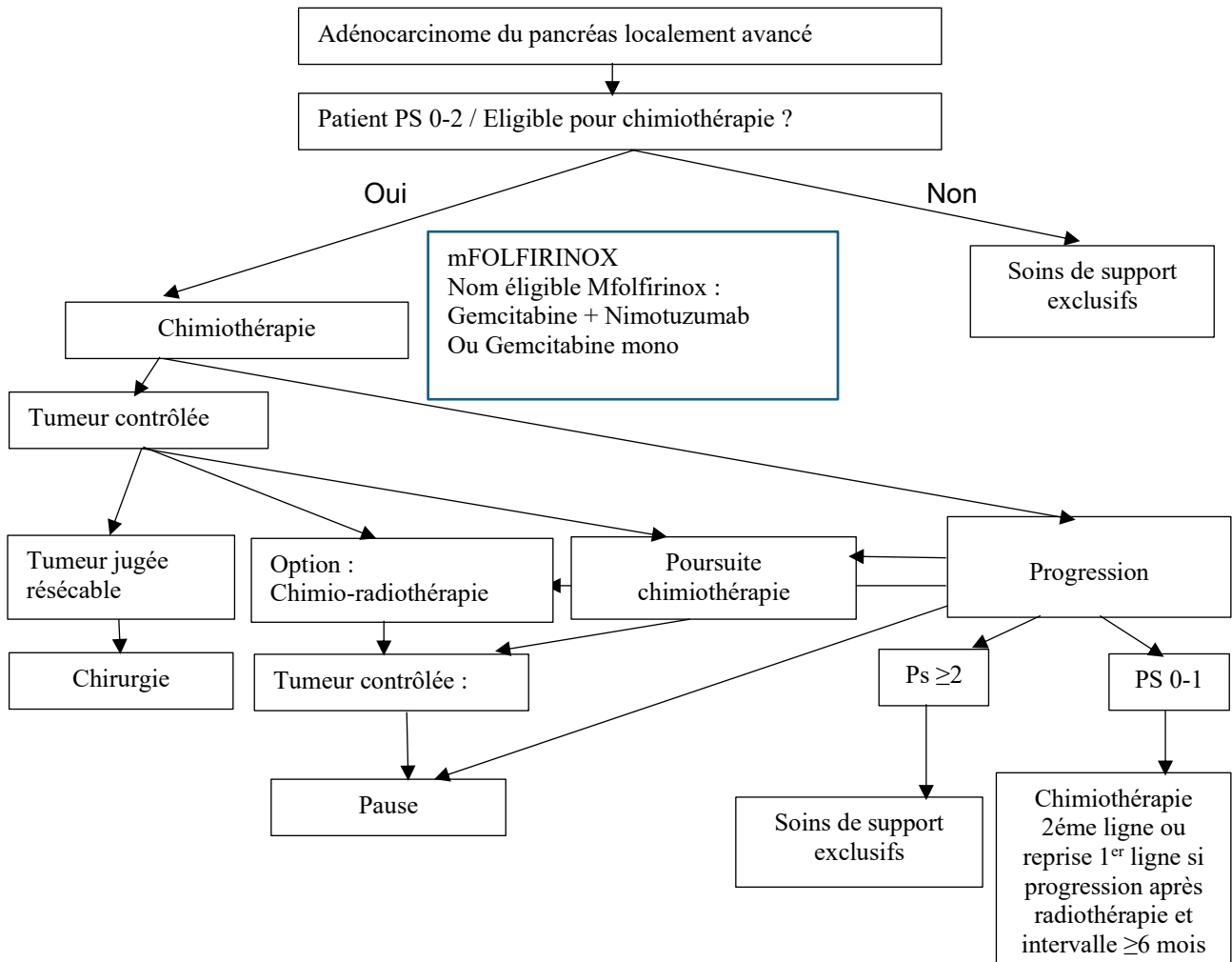
III.8.A. Prise en charge d'une tumeur opérable à visée curative



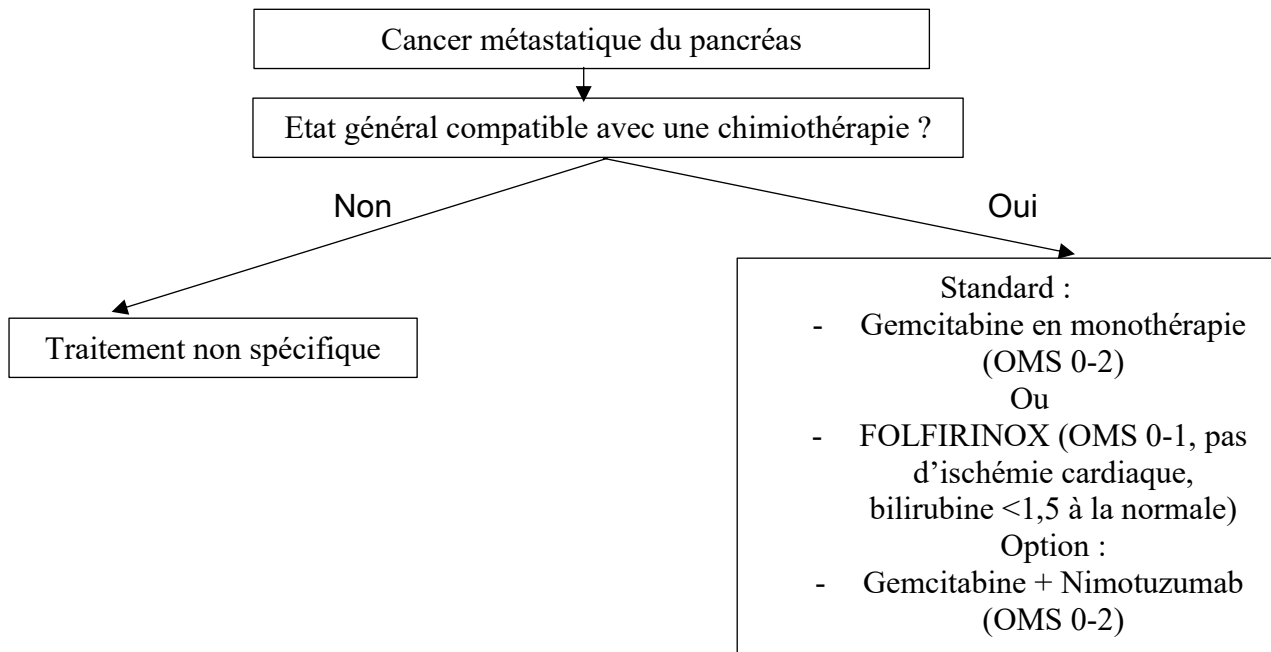
III.8.B. Prise en charge d'une tumeur "borderline"



III.8.C. Prise en charge d'une tumeur localement avancée



III.8.D. Prise en charge d'une tumeur métastatique



III.9. Traitement des récurrences

III.9.A. Récurrence métastatique

- En cas de récurrence métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie dont le choix dépend :
 - de l'état général (PS, état nutritionnel, comorbidités) du patient,
 - de l'extension de la maladie et de son caractère symptomatique ou non,
 - d'une éventuelle toxicité résiduelle des traitements antérieurs (ex. neuropathie),
 - de leur efficacité initiale,
 - et du délai de la récurrence.
- Chez des patients très sélectionnés (intervalle long entre l'exérèse de la lésion primitive et celle de la métastase ; réponse prolongée à une chimiothérapie ; en particulier s'il s'agit d'une atteinte pulmonaire isolée et oligométastatique, celle-ci étant de meilleur pronostic) et avec une possibilité de traitement R0, une chirurgie ou un traitement de destruction locale (ex. radiofréquence ou radiothérapie stéréotaxique) peut être discutée. En cas d'antécédent de DPC, la chirurgie hépatique est préconisée plutôt que la destruction locale en raison du risque de complication infectieuse (abcès sur cholangite ischémique secondaire à la réduction de la vascularisation artérielle biliaire) en présence d'une anastomose bilio-digestive.

III.9.B. Récurrence loco-régionale

En cas de récurrence loco-régionale, le patient doit être traité comme les formes non résecables.

De façon exceptionnelle, en cas de stabilité ou de réponse prolongée à une chimiothérapie +/- chimio-

radiothérapie, et de possibilité technique de résection R0, une chirurgie peut être discutée.

Cette situation doit être distinguée de la survenue d'un second cancer sur pancréas restant dans le cadre d'une affection prédisposant (ex. mutation germinale prédisposante ou TIPMP diffuse) qui doit être pris en charge comme un premier cancer s'il est résécable (chirurgie et traitement péri-opératoire), sous réserve de l'état général / comorbidités du patient et de son acceptation des contraintes liées à la réalisation d'une pancréatectomie totale.

III.10. Protocoles thérapeutiques

Gemcitabine (adjuvant)

1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1. Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4. **LV5-FU2**

simplifié (adjuvant)

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G5 %, puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine - Capecitabine (adjuvant)

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1, plus capecitabine 1660 mg/m²/j par voie orale en deux prises J1-J21. Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4.

FOLFIRINOX

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%, puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%, puis après 30 min démarrer en Y irinotecan 180 mg/m² en 90 minutes, puis 5-FU bolus 400 mg/m², puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX) (sans 5FU bolus)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%, puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%, puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 180 (métastatique ou localement avancé ou borderline) ou 150 mg/m² (adjuvant) en 90 minutes, puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Nimotuzumab- gemcitabine (formes avancées)

Nimotuzumab 400 mg dose totale IVP 30 min J1, J8, J15 / Q28 + gemcitabine 1000 mg/ m² IV perf 30 min J1, J8, J15 /Q28

Gemcitabine (formes avancées)

1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines (7 semaines/8 pour le premier cycle puis 3 semaines/4).

Gemcitabine FDR (formes avancées)

1500 mg/m² en perfusion de 150 min à J1. Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine plus paclitaxel

Paclitaxel 80 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines).

LV5-FU2 simplifié (formes avancées)

Identique à l'adjuvant.

FOLFOX 4 simplifié (USA=FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine + LV5-FU2 simplifié =

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan + LV5-FU2 simplifié =

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

Chimio radiothérapie néoadjuvante

- Dose totale recommandée est de 45 à 50,4 Gy
- à raison de 5 fractions de 1,8 Gy par semaine,
- délivrée par radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.
- Le pancréas ne doit pas être inclus en totalité dans la zone irradiée.
- Pas d'indication d'irradiation prophylactique systématique des aires ganglionnaires non suspectes.
- Si possible, les mouvements de la tumeur liés à la respiration doivent être pris en compte.

Chimiothérapie concomitante par capécitabine

- Administrée pendant toute la durée de la radiothérapie,
- À une dose de 1650 mg/m² par jour, divisée en 2 prises espacées de 12h.

Chimio-radiothérapie pour les tumeurs localement avancées

- Dose totale recommandée est de 50,4 à 54 Gy

- À raison de 5 fractions de 1,8 Gy par semaine,
- Délivrée par radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions ou radiothérapie
- Conformationnelle avec modulation d'intensité.
- Les modalités sont les mêmes qu'en cas de traitement néoadjuvant.

IV. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM (8^{-ème} édition 2017)

La classification s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie.

La présence d'une carcinose péritonéale classe la maladie en M1, de même que la présence de cellules tumorales dans l'ascite. En l'absence d'ascite, un lavage péritonéal positif est également considéré comme M1 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).

Une adénopathie inter-aortico-cave histologiquement prouvée pour une tumeur de la tête du pancréas est une métastase, et non une adénopathie régionale.

T- Tumeur primitive

Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1a	Tumeur ≤ 0,5 cm
T1b	Tumeur >0,5 cm et <1 cm
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm
T3	Tumeur >4 cm
T4T4	Tumeur étendue à l'axe cœliaque, à l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère

N- Adénopathies régionales

N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

M- Métastases

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Groupement par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0

Stade IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade III	T4	Tous N	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Classification histo-pathologique pTNM

Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.

pN0 : l'examen histologique de la pièce de lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 12 ganglions n'est pas atteint.

Annexe 2 : Stratification

Définition d'une tumeur résécable
Pas de contact artériel avec la tumeur (axe cœliaque, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune).
Et pas de contact de la tumeur avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte, ou contact de moins de moitié de la circonférence $\leq 180^\circ$ sans irrégularité du contour de la veine.
Définition d'une tumeur à la limite de la résécabilité (Borderline)
Pour toutes les localisations (tête, uncus, corps, queue), contacts veineux :
Tumeur solide en contact avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte de $>180^\circ$, ou contact de $\leq 180^\circ$ avec une irrégularité du contour de la veine ou une thrombose de la veine mais avec présence de vaisseaux appropriés proximal et distal par rapport au site impliqué compatible avec une résection et une reconstruction veineuse sûres et complètes.
Tumeur solide en contact avec la veine cave inférieure.
Tête pancréatique/processus unciné, contacts artériels :
Tumeur solide en contact avec l'artère hépatique commune sans extension au tronc cœliaque ou à la bifurcation de l'artère hépatique permettant une résection et une reconstruction sûres et complètes.
Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure de $\leq 180^\circ$.
Tumeur solide en contact avec une variante anatomique artérielle (par exemple : artère hépatique droite accessoire, artère hépatique droite ou remplaçante (artère hépatique droite foie total) ou accessoire, artère hépatique commune remplaçante et origine de l'artère remplaçante ou accessoire) et la présence et le degré de contact avec la tumeur doivent être notés en cas de présence, car cela peut avoir un impact sur l'indication chirurgicale.
Corps et queue du pancréas, contacts artériels :
Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de moins de moitié de la circonférence $\leq 180^\circ$.
Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de plus de moitié de la circonférence $>180^\circ$ sans atteinte de l'aorte et avec artère gastroduodénale intacte et non envahie permettant ainsi une procédure de Appleby modifiée (avec ces critères, certains membres du panel NCCN préfèrent un classement dans la catégorie localement avancée).
Définition d'une tumeur localement avancée
Pour toutes les localisations (tête, uncus, corps, queue), contacts veineux :
Veine mésentérique supérieure ou veine porte non accessible à une reconstruction en raison soit

d'une atteinte tumorale, soit d'une occlusion (due à la tumeur ou à un thrombus non tumoral).
Tête/processus unciné, contacts artériels :
Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure de plus de moitié de la circonférence >180°.
Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de plus de la moitié de la circonférence >180°.

V. Références

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200- 10
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer*. 2009 ; 100:246-50
3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. ESPAC-4 : A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Five year followup. *J Clin Oncol* 2020 38:15_suppl, 4516-4516
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 8; 304:1073-81
5. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001 : Final results of randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008 : 26 : (18S, Part II) ; abstract LBA4504
6. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:267-77
7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2395-406
8. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:267-77
9. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001 : Final results of randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008 : 26 : (18S, Part II) ; abstract LBA4504
10. Regine WF, Winter KA, Abrams R et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1319-26

11. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with Ann Surg Oncol. 2012; 19:2045-53
12. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer : Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol 2020, 38, 1763–73
13. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham, M, et al. International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2014; 155:977-988
14. Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2019; 21:219-225
15. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2020 38:15_suppl, 4505-4505
16. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab- paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013; 369:1691-703
17. Tumeurs exocrines du pancréas Référentiel Oncologik, mise à jour 19 janvier 2022.
18. Pancreatic Adenocarcinoma NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2024, April 30, 2024
19. Cancer du pancréas, Thésaurus National de Cancérologie Digestive : mise à jour le 17/05/2024 ; www.tnkd.org ou www.snfge.org

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Néoplasies Neuroendocrines

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Les néoplasies neuroendocrines (NENs) sont des tumeurs rares (environ 1% des tumeurs malignes). Elles sont développées aux dépens de cellules du système endocrinien diffus, le plus souvent (70%) au dépend de l'appareil digestif.
- Les NENs sont souvent sporadiques (95% des cas) et parfois intégrées dans le cadre de syndromes héréditaires.
- Le diagnostic repose sur l'étude anatomopathologique qui permet la confirmation du diagnostic et la classification en fonction du grade, de l'index mitotique et du Ki67 (OMS 2019).
- La prise en charge est multidisciplinaire et doit se faire dans le cadre d'une RCP.

II. Traitement des Néoplasies Neuroendocrines

Le traitement des NENs comprend deux volets : Traitement anti-sécrétoire (Tumeur avec syndrome fonctionnel) et traitement anti-tumoral.

II.1. Traitement anti-sécrétoire

Le traitement anti-sécrétoire est prioritaire dont le choix dépend du syndrome fonctionnel.

II.1.A. Syndrome carcinoïde

STANDARD

Analogue de la somatostatine : Lanreotide 120 mg injection sous cutanée (J1=J28).

OPTIONS

En cas de syndrome carcinoïde réfractive : chirurgie de réduction tumorale ou radiofréquence.

II.1.B. Syndrome de Zollinger Ellison

STANDARD

Inhibiteur de la pompe à proton 40-60 mg deux fois par jour.

II.1.C. Insulinome

STANDARD

Diazoxide 5-10mg/kg par jour.

Mesures diététiques (fractionnement de l'alimentation et collations systématiques dans la journée)

II.1.D. Glucagonome

STANDARD

Analogue de la somatostatine : Lanreotide 120mg injection s/cutanée (J1=J28).

II.1.E. VIPome

STANDARD

Analogue de la somatostatine : Lanreotide 120mg injection s/cutanée (J1=J28).

II.2. Traitement anti-tumoral

Le traitement anti tumoral doit être décidé en RCP, il dépend de l'extension de la maladie, de son évolutivité, des données anatomopathologiques (La différenciation, l'index mitotique et le Ki67), la présence ou non de symptômes et le terrain.

On distingue les tumeurs bien différenciées (TNE) souvent de bon pronostic et les carcinomes neuroendocrines peu ou pas différenciés plus agressifs et de mauvais pronostic.

II.2.A. Tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées

Stades localisés

STANDARD

- La chirurgie est le traitement de choix pour les TNE bien différenciées localisées.
- Pas de traitement adjuvant quel que soit le grade ou le stade pathologique.

PARTICULARITÉS PAR LOCALISATION

- **TNE gastrique** : Le type de résection dépend de la classification des TNE gastriques en 3 types (Annexe 2)
 - **Type I et II** : Résection endoscopique pour les tumeurs de petites tailles (< 2cm). Pour les tumeurs supérieures à 2 cm, une résection chirurgicale + curage ganglionnaire si suspicion radiologique ou peropératoire d'infiltration ganglionnaire.
 - **Type III** : Chirurgie carcinologique + curage ganglionnaire systématique.
- **TNE Duodénale et ampullaire** : Résection chirurgicale +/- curage ganglionnaire et résection endoscopique possible pour les tumeurs < à 2 cm.
- **TNE pancréatique** : Résection chirurgicale + curage ganglionnaire systématique.
Une surveillance peut être envisagée pour les tumeurs ≤ 2cm asymptomatique de bas grade.
- Pour les Insulinomes ≤ 2 cm une énucléation peut être proposée.
- **TNE du grêle** : Résection chirurgicale + curage ganglionnaire mésentérique systématique.
- **TNE de l'appendice** : Appendicectomie +/- complétée par une colectomie + curage ganglionnaire (si tumeur > 2 cm, grade II, résection R1 et pT3).
- **TNE du colon** : Résection chirurgicale + curage ganglionnaire
- **TNE Rectum** : Résection chirurgicale + curage ganglionnaire, résection endoscopique pour les tumeurs < 1 cm, grade I, sans signe d'extension ganglionnaire.

Stades évolués

STANDARD

- La chirurgie carcinologique garde sa place même dans les formes localement évoluées ou métastatiques, à chaque fois qu'une résection carcinologique R0 est possible.

- La chirurgie de la tumeur primitive est recommandée si cette dernière est symptomatique.
- Le choix du traitement pour les tumeurs bien différenciées dépend essentiellement du grade, du volume tumoral, du degré d'envahissement hépatique et de la localisation de la tumeur. Il peut aller de la simple surveillance à la radiothérapie interne vectorisée en passant par la chimiothérapie et la thérapie ciblée.

- Les TNE pancréatiques sont plus sensibles à la chimiothérapie que les tumeurs du tube digestif.

TNEs bien différenciées, Ki 67 < 10%, asymptomatique, envahissement hépatique < 50% :

STANDARD

- Analogue de la somatostatine : Lanreotide 120mg injection s/cutanée (J1=J28).
- Si maladie minime, asymptomatique et peu évolutive : surveillance.
- Remarque : Si progression après surveillance : Analogue de la somatostatine.

TNEs bien différenciées, Ki 67 ≥ 10%, symptomatique, envahissement hépatique >50%, ou progression sous analogue de la somatostatine :

■ TNE DUODENO-PANCREATIQUES :

- Traitement de 1^{ère} ligne : Annexe 3 :

— **STANDARD** : Chimiothérapie : Dacarbazine + LV5FU2 ou Capecitabine + Temozolomide.

— **OPTIONS** : Chimiothérapie : Folfox / Folfiri.

- Traitement de 2^{ème} ligne et plus : Annexe 3

— **STANDARD** :

- Chimiothérapie : Dacarbazine + LV5FU2 ou Capecitabine + Temozolomide.
- Thérapie ciblée : Sunitinib 37.5 mg/j en continu ou Everolimus 10mg/j.
- Cabozantinib 60 mg/j en continu

— **OPTIONS** :

- Chimiothérapie : Folfox / Folfiri.
- Chimio-embolisation : en 2-3 séances, cycle de 8-12 semaines

Si contrôle de la maladie, une surveillance attentive seule peut être envisagée (pause thérapeutique). Un traitement de maintenance par analogue de la SST peut être proposé après un traitement d'induction par chimiothérapie ou thérapie ciblée

■ TNE NON DUODENO-PANCREATIQUES :

- Traitement de 1^{ère} ligne : Annexe 3

— **STANDARD :**

- Si envahissement hépatique <50%, Ki67<10% et progression lente : analogue de la somatostatine : Lanreotide 120mg injection s/cutanée (J1=J28).
- Si maladie hépatique prédominante : Chimio- embolisation : en 2-3 séances, cycle de 8-12 semaines.
- Chez les patients avec une forte expression des récepteurs à la somatostatine : radiothérapie interne vectorisée (RIV).
- Traitement de 2^{ème} ligne et plus : Annexe 3

— **STANDARD :**

- Radiothérapie interne vectorisée (RIV).
- Thérapie ciblée : Everolimus 10mg/j.
- Thérapie ciblée : Cabozantinib 60 mg/j
- Chimio-embolisation : en 2-3 séances, cycle de 8-12 semaines.

— **OPTIONS :**

- Si mauvaise tolérance à l'Everolimus 10 mg : réduire la dose à 5 mg/j.
- Si contre-indication ou échec des autres modalités : chimiothérapie : Capecitabine + Temozolomide.

Particularités : TNE bien différenciées Grade III

- Elles sont définies par une bonne différenciation avec un Ki67 >20%.
- Elles sont le plus souvent de siège pancréatique, mais peuvent être retrouvées dans le tube digestif.
- Chimiothérapie : traitement de référence.

Traitement de 1^{ère} ligne : Annexe 3

STANDARD

- Chimiothérapie : Dacarbazine + LV5FU2.
- Capecitabine + Temozolomide.

Traitement de 2^{ème} ligne : Annexe 3

- Pas de standard.

OPTIONS

- Chimiothérapie : Folfox / Folfiri / Etoposide + Sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine).
- TNE duodéno-pancréatiques : thérapie ciblée : Sunitinib 37.5 mg/j en continu.
- Everolimus 10 mg/j.

II.2.B. Carcinomes neuroendocrines peu différenciés

Stades localisés

STANDARD

- Chirurgie carcinologique + curage ganglionnaire.
- Chimiothérapie adjuvante : 3 à 4 cures Etoposide + Sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine).

OPTIONS

- Carcinomes neuroendocrines de siège pancréatique avec une taille tumorale importante et un Ki67 très élevé : traitement médicamenteux d'emblée

Stades évolués

- Traitement de 1^{ère} ligne : Annexe 3

STANDARD

- Chimiothérapie : Etoposide + Sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine) pour un maximum de 6 cures.
- Si progression après une pause ≥ 3 mois : le même protocole peut être réintroduit, en vérifiant la dose toxique de Cisplatine.
- Si la progression survient dans les 3 mois : traitement de 2^{ème} ligne.

Traitement de 2^{ème} ligne : Annexe 3

- Pas de standard

OPTIONS :

- Chimiothérapie : Folfiri / Folfox / Capecitabine + Temozolomide / Dacarbazine.

III. Surveillance

III.1. Surveillance au cours de traitement

III.1.A. Traitement adjuvant

STANDARD

- Examen clinique + Bilan biologique (FNS, bilan hépatique, bilan rénal...) avant chaque cure pour les CNE digestifs localisés
- Imagerie : Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale ou échographie abdomino-pelvienne +/- imagerie fonctionnelle (Rythme : Pas de standard).

III.1.B. Traitement des formes métastatiques

STANDARD

- Examen clinique + Bilan biologique (FNS, bilan hépatique, bilan rénal...) avant chaque cure.
- Bilan thyroïdien tous les 3 mois ou en fonction de la clinique pour les patients sous Sunitinib.

- Imagerie conventionnelle (Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale) +/- Imagerie fonctionnelle. (Rythme de l'imagerie : Pas de standard – option : Tous les 3 mois).

III.2. Après fin de traitement

STANDARD

- Examen clinique + Imagerie conventionnelle (Scanner abdomino-pelvien, IRM abdominale ou échographie abdomino-pelvienne) +/- Imagerie fonctionnelle + Bilan biologique avec dosage hormonal en fonction de l'hormone responsable du syndrome fonctionnel (Rythme : Pas de standard).

OPTIONS

- Carcinome neuroendocrine et TNE grade III = 2-3 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an.
- TNE bien différenciées grade I et II = 3-6mois, puis 6-12 mois pendant 5 ans, puis annuelle pendant 10 ans.

IV. Protocoles de chimiothérapie

Dacarbazine + LV5FU2 : Cycle 21 jours :

- Dacarbazine 400mg/m² à J1 et J2 + l'acide folinique 400mg/m² à J1 et J2 puis rinçage puis 5-Fluoro-uracile 400mg/m² à J1 et J2 puis 5-Fluoro- uracile 1200mg/m² sur 22h en continu sur 22h dans un diffuseur portable.

Capecitabine + Temozolomide : Cycle de 28 jours :

- Capecitabine 750mg/m² per os, deux fois par jour du J1 à J14.
 - C1 : Temozolomide 150 mg/m² per os du J10à J14 à l'heure du coucher.
 - C_{≥2} : idem, augmenter la dose de Temozolomide à 200 mg/m² si bonne tolérance.

FOLFOX : Cycle de 14 jours :

- Oxaliplatine 85mg/m² J1 + l'acide folinique : 400mg/m² J1 puis rinçage puis 5-Fluoro-uracile 400mg/m² J1 + 5-Fluoro-uracile 2400mg/m² sur46h en continu dans un diffuseur portable J1. Cycle 21jrs.

FOLFIRI : Cycle de 14 jours :

- Irinotecan 180mg/m² J1 + l'acide folinique : 400mg/m² J1 puis rinçage puis 5-Fluoro-uracile 400mg/m² J1 + 5-Fluoro-uracile 2400mg/m² sur46h en continu dans un diffuseur portable J1.

Etoposide + Sels de platine : Cycle 21 jours :

- Etoposide : 100mg/m² à J1, J2 et J3 + Cisplatine 100mg/m² J1 (ou Carboplatine en cas de contre-indication au Cisplatine).

Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique :

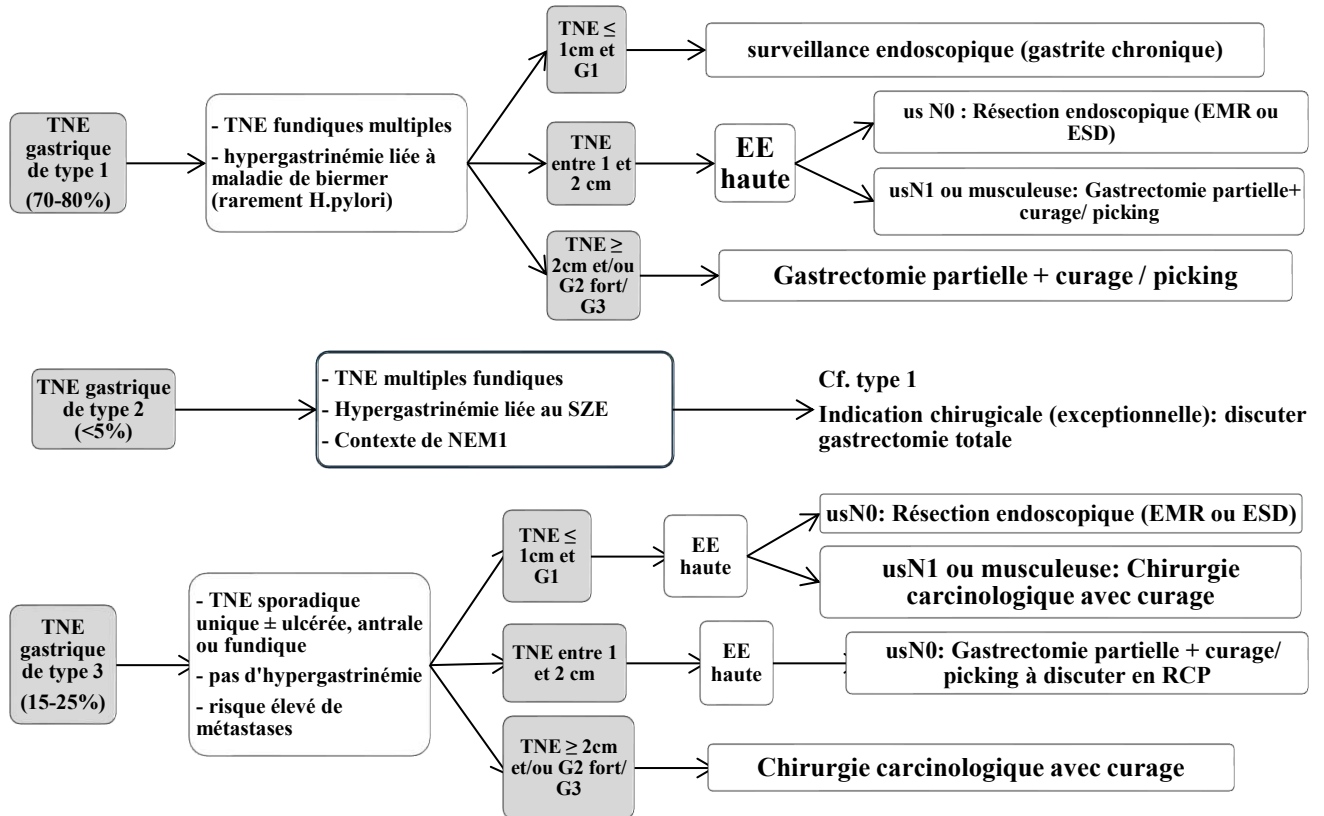
- Doxorubicine (50 mg/m²)

Ou

- Streptozotocine (1500 mg/m²), sous anesthésie générale.

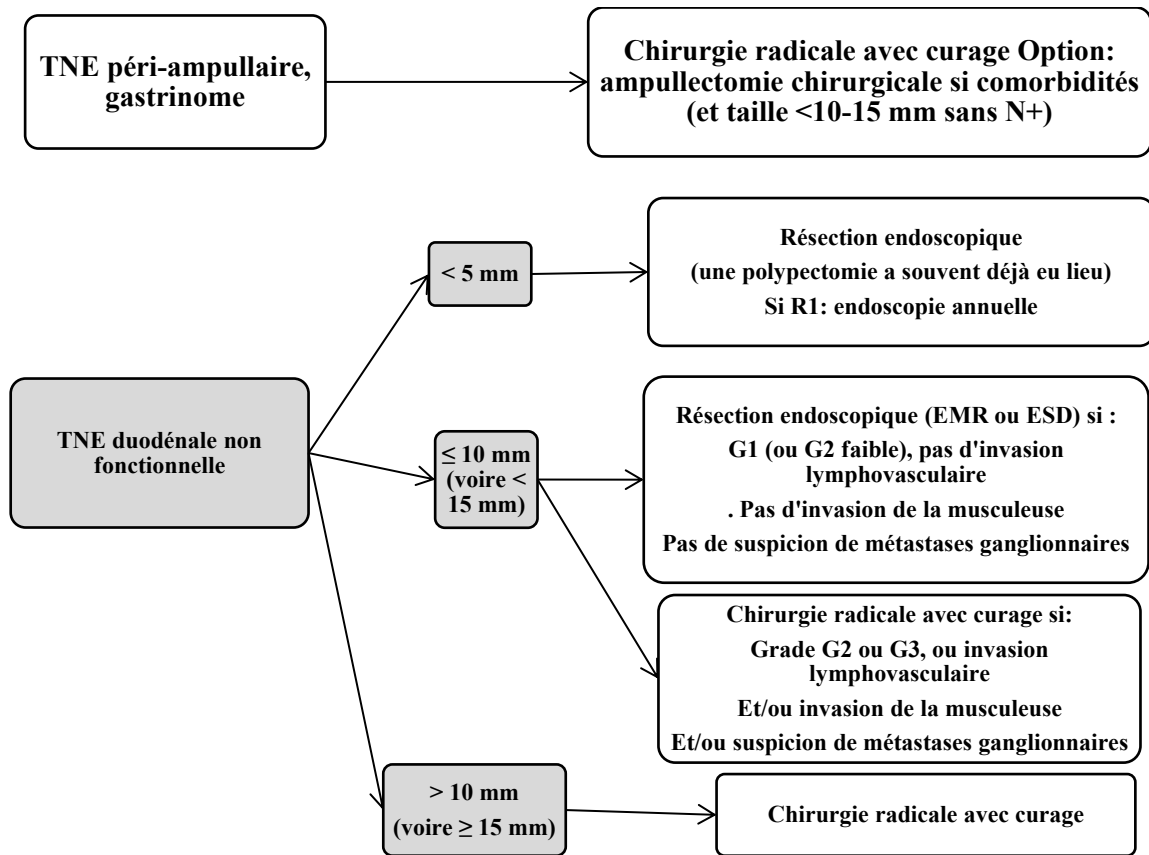
V. Algorithme

V.1. TNE GASTRIQUES NON MÉTASTATIQUES



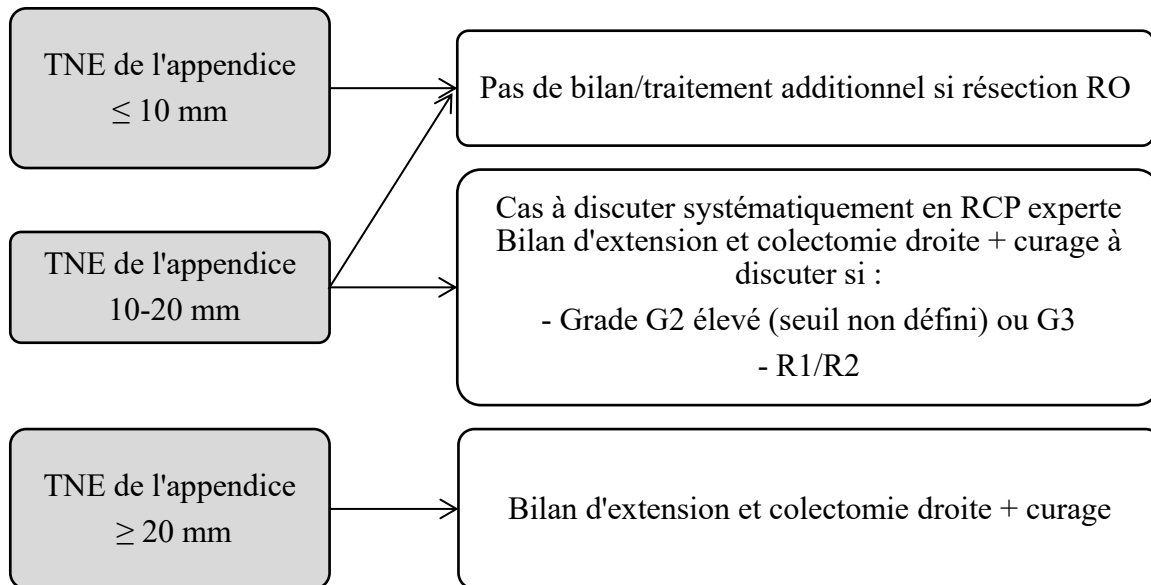
EMR, mucosectomie endoscopique : ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique

V.2. TNE duodénales ou ampullaires non métastatiques

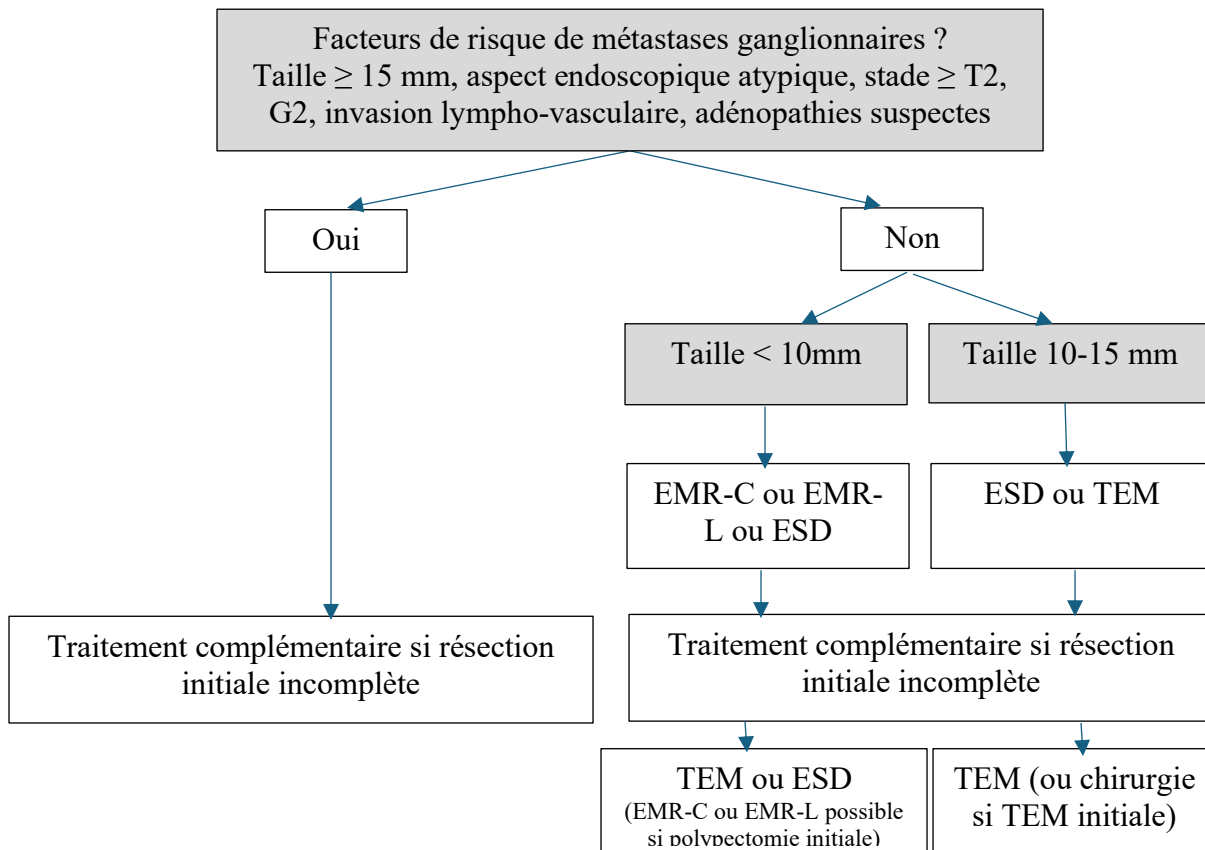


EMR, mucosectomie endoscopique ; ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique

V.3. TNE de l'appendice non métastatiques

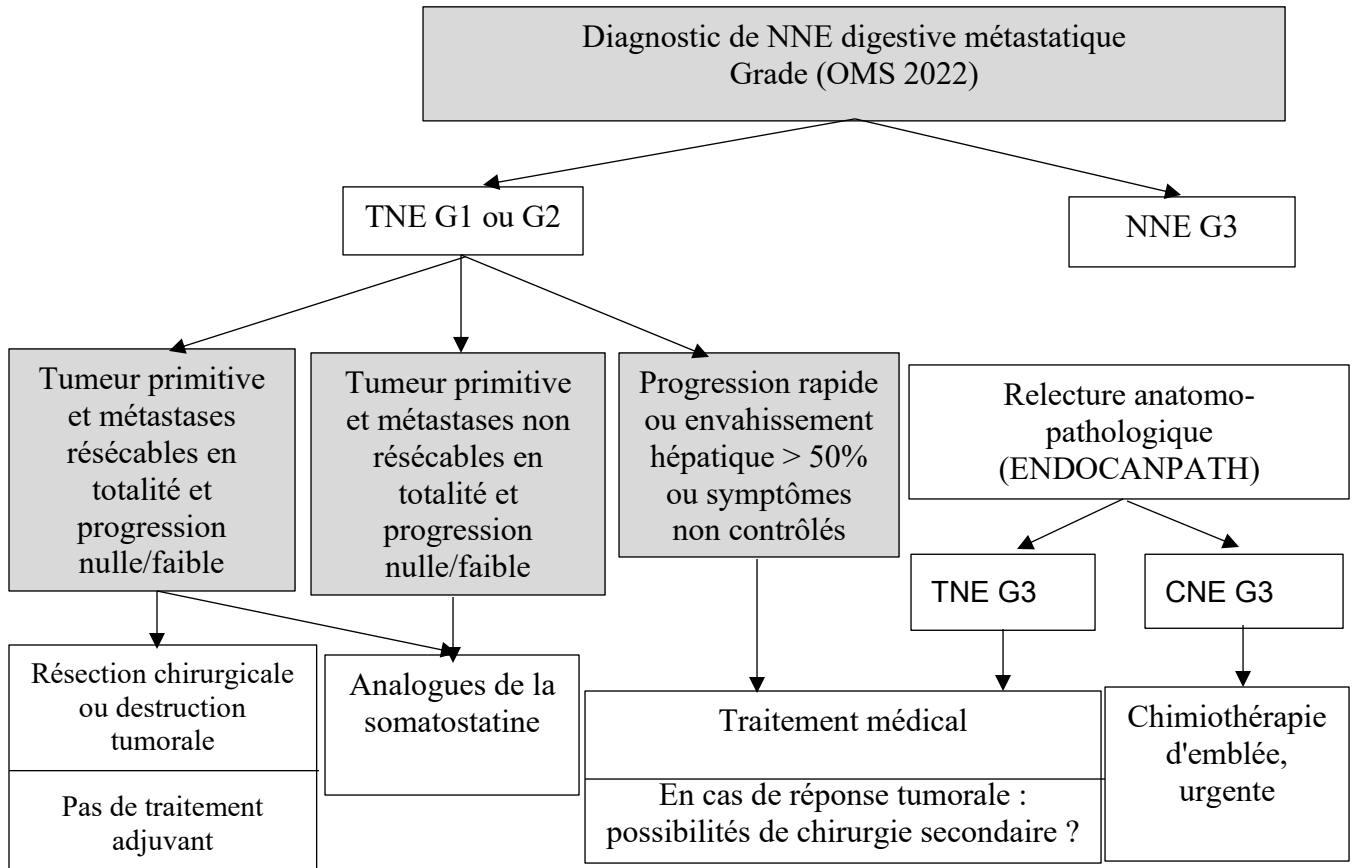


V.4. TNE RECTALES NON MÉTASTATIQUES



EMR-C, mucosectomie avec aspiration par capuchon ; **ESD**, dissection sous-muqueuse endoscopique ; **EMR-L**, mucosectomie avec ligature ; **TEM**, microchirurgie endoscopique transanale

V.5. TNE DIGESTIVES MÉTASTATIQUES



CNE, carcinome neuroendocrine (peu différencié) : NNE, néoplasies neuroendocrines ; TNE, tumeur neuroendocrine (bien différenciée)

V.6. TNE digestives métastatiques non résécables

TNE duodéno-pancréatique (section 11.4.3.3.1.2)

TNE non duodéno-pancréatique (section 11.4.3.3.2.2)

Le diagnostic et le traitement d'un syndrome fonctionnel est toujours une priorité

Non progressive, et Ki67 <10%, et symptômes contrôlés, et envahissement hépatique < 50%	Progressive, ou Ki67 > 10%, ou symptômes non contrôlés, ou envahissement hépatique > 50% (± métastases osseuses, TEP au FDG positive)	Non progressive, et Ki67 <10%, et symptômes contrôlés, et envahissement hépatique < 50%	Progressive, ou Ki67 > 10%, ou symptômes non contrôlés, ou envahissement hépatique > 50% (± métastases osseuses, TEP au FDG positive)
-----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Traitement de première ligne		Traitement de première ligne	
Analogues de la SST (Surveillance*)	Chimiothérapie (Analogues de la SST)	Analogues de la SST (Surveillance*)	- Analogues de la SST - Traitements locorégionaux - RIV au ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE**

Traitement de seconde ligne		Traitement de seconde ligne	
Analogues de la SST (si surveillance initiale)	- Évérolimus, sunitinib - Traitements locorégionaux	Analogues de la SST (si surveillance initiale)	- Évérolimus - Traitements locorégionaux
Chimiothérapie	- RIV au ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	RIV au ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	

Option		Option	
Essai clinique dès que possible	- Traitements locorégionaux	Essai clinique dès que possible	- Chimiothérapie + bévacizumab
Décision selon statut MGMT	- Analogues SST (double dose)	Analogues SST (double dose)	- Décision selon statut MGMT
Chimiothérapie + bévacizumab	- Analogues SST (maintenance)	Interféron alpha 2b	- Transplantation hépatique
Évérolimus/sunitinib (1ère ligne)	- Transplantation hépatique		

* en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible

**en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en

association avec les analogues de la SST

FDG, ¹⁸ fluorodéoxyglucose; MGMT, O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase;

RIV, radiothérapie interne vectorisée; SST, somatostatine; TEP, tomographie par émission de positons

VI. Annexes

Annexe 1. Classification anatomopathologique OMS 2019

	Ki67*	Indication mitotique**
Grade 1 (G1)	<3%	<2
Grade 2 (G2)	3%- 20%	2-20
Grade 3 (G3)	>20%	>20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à neuroendocrine- non neuroendocrine

Annexe 2. Classification TNEs gastrique

	Type1	Type2	Type3
Proportion among g- NENs,%	70-80	5-6	14-25
Tumor characteristics	Often small (<1-2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	Often small (<1-2 cm) and multiple, polypoid	Unique, often large (>2 cm) polypoid and ulcerated
Associated conditions	Atrophic body gastritis	Gastrinoma/MEN-1	None
Pathology	G1-G2 NET	G1-G2 NET	G3 NEC
Serum gastrin levels	↑	↑	Normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	Normal
Metastases, %	2-5	10-30	50-100
Tumor-related deaths, %	0	<10	25-30

VII. Références

1. Yao JC et al, JCO 2008
2. Moertel et al. – ECOG 1978. NEJM 1992
3. M Pavel et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO 2020.
4. TNCD des néoplasies neuroendocrines digestive (chapitre 11) 2020.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Poumon Non à Petites Cellules

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde, et la principale cause de décès par cancer avec près de 2,5 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès par an. Il occupe la 1ère place pour l'incidence et pour la mortalité chez l'homme, tandis que chez la femme, il occupe la deuxième place pour l'incidence, après le cancer du sein, et la 2ème pour la mortalité, après le cancer du sein (Globocan 2022).

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 3ème place pour l'incidence avec 5 040 nouveaux cas en 2022 après le cancer du sein et le cancer colorectal et la 2ème pour la mortalité avec 4 599 décès après le cancer du sein (Globocan 2022).

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.

- **Il est à noter que la dose de pembrolizumab doit être calculée à raison de 2 mg/kg**
- **Chez les patients âgés ≤ 75 ans, l'immunothérapie peut être utilisée si :**
 - **PDL1 est positif et PS 0-1, évaluation gériatrique G8 \geq 14 et pas de comorbidités majeures**
- **La 8ème classification TNM est utilisée dans les indications thérapeutiques**

II. Bilan pré thérapeutique

Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, du type histologique et des caractéristiques moléculaires.

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment de l'accessibilité aux examens et de l'état physiologique du patient.

- **Fibroscopie bronchique : examen diagnostique et d'évaluation de l'opérabilité.**
- **En cas de lésion distale ou non accessible, une ponction transthoracique peut être réalisée soit :**

- sous échographie en cas de contact pleural
- sous contrôle scanographique (lésion sans contact pleural).
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien et une IRM cérébrale (à défaut un scanner cérébral) doivent être réalisés, quel que soit le stade, y compris en l'absence de signe neurologique.
- TEP-TDM si traitement locorégional à visée curative.
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner (≥ 10 mm petit axe en TDM) si TEP-TDM au 18F-FDG négative sur les N médiastinaux et présence d'au moins 1 des 3 facteurs suivants : 1) cN1, 2) T >3 cm, 3) tumeur centrale, une confirmation histocytologique est recommandée si cela doit changer la prise en charge.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant à la TEP-TDM au 18F-FDG et en l'absence de diffusion métastatique :
 - Les ponctions transbronchiques et/ou transœsophagiennes sous échoendoscopie
 - les biopsies transthoraciques sous TDM
 - la médiastinoscopie ou autre exploration chirurgicale du médiastin
 - la thoracoscopie gauche
 - Si elle est disponible, la première méthode à appliquer est l'EBUS mais doit être confirmée par un staging invasif chirurgical dont la médiastinoscopie reste la référence.
- IRM ou angio-TDM : évaluation de l'atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale (IRM en cas de tumeur de l'apex).
- Preuve histo cytologique si un site suspect de métastase est facilement accessible, en cas de suspicion de maladie oligométastatique,
- Ponction pleurale voire biopsies sous vidéo-thoracoscopie : en cas d'épanchement pleural, si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique.
- Scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de points d'appels osseux et quand la TEP-TDM au 18F-FDG n'est pas indiquée ou accessible rapidement (car la maladie n'est pas accessible à un traitement locorégional). La scintigraphie osseuse peut être couplée à un scanner ("SPECT-CT"). Sinon, elle peut être complétée par une IRM ou un scanner des zones suspectes (pour une prise en charge locale).
- Marqueurs tumoraux sanguins : aucune utilité pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des CBNPC.
- Recherche d'altérations moléculaires :
 - Systématique pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional (gènes EGF, ALK, ROS1),

- en cas de cancer non épidermoïde (adénocarcinome et NOS)
- en cas de cancer épidermoïde chez des personnes qui ont fumé <100 cigarettes au total, ou petits fumeurs, <15 PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 10 ans.
- Ce testing moléculaire est à faire en premier.
 - Si on retrouve une mutation : thérapies ciblées adaptées.
 - Si testing sauvage : La recherche de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules à partir du stade II, dès le diagnostic initial
- Pour les patients présentant un CBNPC de stade pIB à pIIIA réséqué, une recherche de mutation de l'EGFR (notamment del 19 et L858R): recommandée pour tous les carcinomes non épidermoïdes.
- Évaluation des fragilités gériatriques est souhaitable pour les patients de plus de 70 ans, via le questionnaire G8. Une évaluation oncogériatrique dédiée et approfondie est indiquée en cas de G8 inférieur ou égal à 14.

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.A. Résection complète

pT1a-c, pT2a N0 (stade IA, IB)

- **STANDARD** : Surveillance.

pT2b N0, PT1-3 N1, pT3 N0, pN2 (IIA, IIB, IIIA) 8ème classification

STANDARDS

- La chimiothérapie :
 - 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.
- Pas d'indication de radiothérapie médiastinale post-opératoire pour les pN0- 1 et les pN2 réséqués en totalité.

- En cas d'âge > 75 ans, PS>1, comorbidités, l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas été démontrée.

OPTIONS

- Cisplatine-pemetrexed dans les CBNPC non-épidermoïdes.
- Carboplatine-paclitaxel en cas de contre-indication au cisplatine (âge, PS, comorbidités...).

En cas de mutation activatrice d'EGFR

- En cas de mutation EGFR (L858R ou Del19), l'osimertinib est indiqué pour les patients de stades pIB, pII et pIIIA réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant PS 0-1, pour une durée de 3 ans.
- Si la chimiothérapie n'est pas réalisable, l'osimertinib est prescrit d'emblée

III.1.B. Résection incomplète

- Résidu in situ (R0) aux 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

- 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.A. Stades IIIA-IIIB (N2)

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 à base de 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 : o une radiothérapie post-opératoire doit être discutée en RCP.
- Si stade IIIA N2 marginalement résécables : l'indication opératoire devra être évaluée en RCP.

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.B. 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 et sans bévacicumab,
 - 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.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie de consolidation, après chimio-radiothérapie.
- Soins de support exclusifs si PS > 2.

III.3.C. 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

- 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.A. Traitement de 1ère ligne en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1

- Critères de sélection des patients pour l'immunothérapie : Une sélection des patients pour l'immunothérapie est recommandée selon les critères suivants :
 - Age < 75 ans et
 - PS 0-1 et
 - Sans comorbidité majeure.

Patients avec PS 0 ou 1

- Quelle que soit l'histologie, en cas de PDL1 ≥ 50 % :
 - L'utilisation du pembrolizumab en monothérapie est recommandée.
- En cas de PDL1 entre 1-49% et selon l'histologie:
 - pour les CBNPC non épidermoïdes : Le pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine est indiqué en 1ère ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'EGFR ou ALK. Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant

2 ans.

- pour les CBNPC épidermoïdes : Le pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel (schéma /3 sem ou hebdomadaire), est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC épidermoïde. Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.
- En cas de contre-indication à l'immunothérapie :
 - Une chimiothérapie est indiquée.
 - L'adjonction de bevacizumab est possible en prenant les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats selon les recommandations de l'AMM. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bévacizumab.

Patients avec PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités)

STANDARDS

- Toutes histologies :
 - carboplatine – paclitaxel
 - carboplatine - gemcitabine
- Carcinomes non-épidermoïdes
 - carboplatine - pemetrexed

OPTIONS

- Monothérapie :
 - Gemcitabine
 - vinorelbine hebdomadaire
 - Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

Patients de plus de 70 ans

STANDARDS

PS 0-1 et age ≤ 75 ans et évaluation gériatrique $G8 \geq 14$ et sans comorbidités majeures

- Si PD-L1 $\geq 50\%$:
 - Pembrolizumab en monothérapie 2mg/kg IV J1-22, en cas de bonne tolérance et maladie tumorale stable ou en réponse il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 4mg toutes les 6 semaines jusqu'à 2 ans
- Si PDL1 entre 1-49% et selon l'histologie :
 - Chez des patients sélectionnés (PS 0-1 et âge ≤ 75 ans et évaluation gériatrique $G8 \geq 14$ et pas de comorbidités majeures), l'association d'une chimiothérapie à base de carboplatine et une immunothérapie

par pembrolizumab est **une option** chez cette population (traitement idem aux patients <70 ans)

■ **Dans les autres situations :**

- Quel que soit le PDL1 et l'histologie, PS0-2 :
- Carboplatine-paclitaxel hebdomadaire
- Pas de switch maintenance.

OPTIONS

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

Patients avec un PS > 2

STANDARDS

- Soins de support exclusifs.

III.4.B. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV

- Pour la chimiothérapie (hors association avec l'immunothérapie), il est recommandé de réaliser 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cycles en cas de stabilité, sans dépasser 6 cycles en cas de réponse.
- Le bevacizumab, s'il est utilisé, peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.
- La décision d'un traitement de maintenance après 4 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et de la stratégie thérapeutique ultérieure. Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité.

III.4.C. Traitement de maintenance

- Le pembrolizumab est administré pour une durée maximale de 2 ans associé au pemetrexed (arrêt si intolérance) en cas d'association chimio- immunothérapie d'emblée. Il est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. L'arrêt du pembrolizumab peut être proposé au-delà de 2 ans selon l'évaluation à 2 ans, la tolérance et l'avis du patient.
- Pour les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublet de chimiothérapie à base de sels de platine :
 - poursuite du bevacizumab si cette molécule a été administrée au départ
 - poursuite du pemetrexed en traitement d'entretien toutes les 3 semaines (à l'exception des sujets âgés)

- OPTION : poursuite du bevacizumab associé au pemetrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.
- Le traitement de maintenance n'est pas indiqué au-delà de 70 ans.

STANDARDS

- Carcinomes non-épidermoïdes :
 - bevacizumab (7,5 ou 15 mg/kg) J1-J22 en maintenance de continuation uniquement.
 - Pemetrexed en maintenance de continuation ou en switch-maintenance
 - Pemetrexed-pembrolizumab, (si association pemetrexed-sels de platine- pembrolizumab en induction), jusqu'à 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.
- Carcinomes épidermoïdes :
 - Pembrolizumab si association paclitaxel-carboplatine-pembrolizumab en induction, jusqu'à 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.

OPTIONS

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

III.4.D. Traitement de 2ème 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 ± Bevacizumab.

Si immunothérapie associée à une chimiothérapie en 1ère ligne

- Toutes histologies :
 - Docetaxel
 - Docetaxel+ Ramucirumab
 - 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 :

- Carcinomes non épidermoïdes :

- Pembrolizumab (si PDL1 $\geq 1\%$)
- Ramucirumab plus Docetaxel
- Chimiothérapie seule
- Carcinomes épidermoïdes :
 - Nivolumab (quel que soit le statut PD-L1)
 - Ramucirumab plus Docetaxel
- La durée du traitement dépend de la tolérance et de l'efficacité du traitement ainsi que de l'état général du patient.

III.4.E. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

Première ligne

Délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21 :

STANDARD :

— Osimertinib

OPTION :

— Afatinib (patient jeune, PS 0-1)

— Gefitinib

— Erlotinib

Mutations rares du REGF (G719X, L861Q, S768I) :

- Afatinib, Osimertinib

Deuxième ligne :

Progression sous un ITK de première ou deuxième génération :

- En cas de détection d'une mutation T790M : osimertinib 80mg/j
- Sans mutation T790M : chimiothérapie à base de sels de platine, obéissant aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés

Progression sous osimertinib :

- En cas de progression oligométastatique sous osimertinib, poursuite de l'ITK associée à un traitement local (radiothérapie, chirurgie) peut être discutée.
- Chimiothérapie à base de sels de platine \pm Bevacizumab, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PD-L1.

Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à

7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie.

III.4.F. Tumeur avec réarrangement d'ALK

Première ligne

STANDARD

- Crizotinib.

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.G. Réarrangements de ROS1

STANDARD

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

OPTIONS

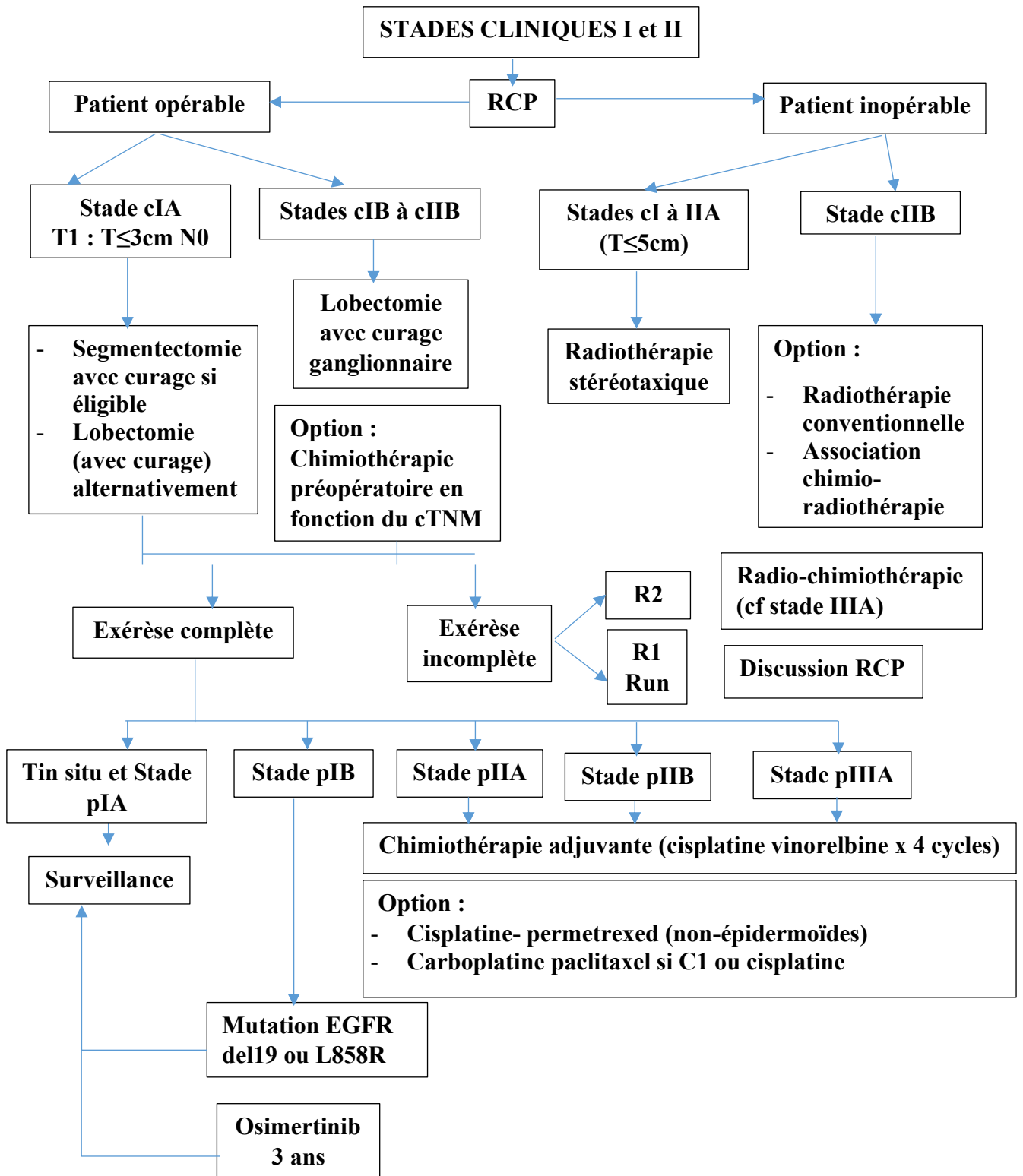
- Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de pemetrexed et un sel de platine.

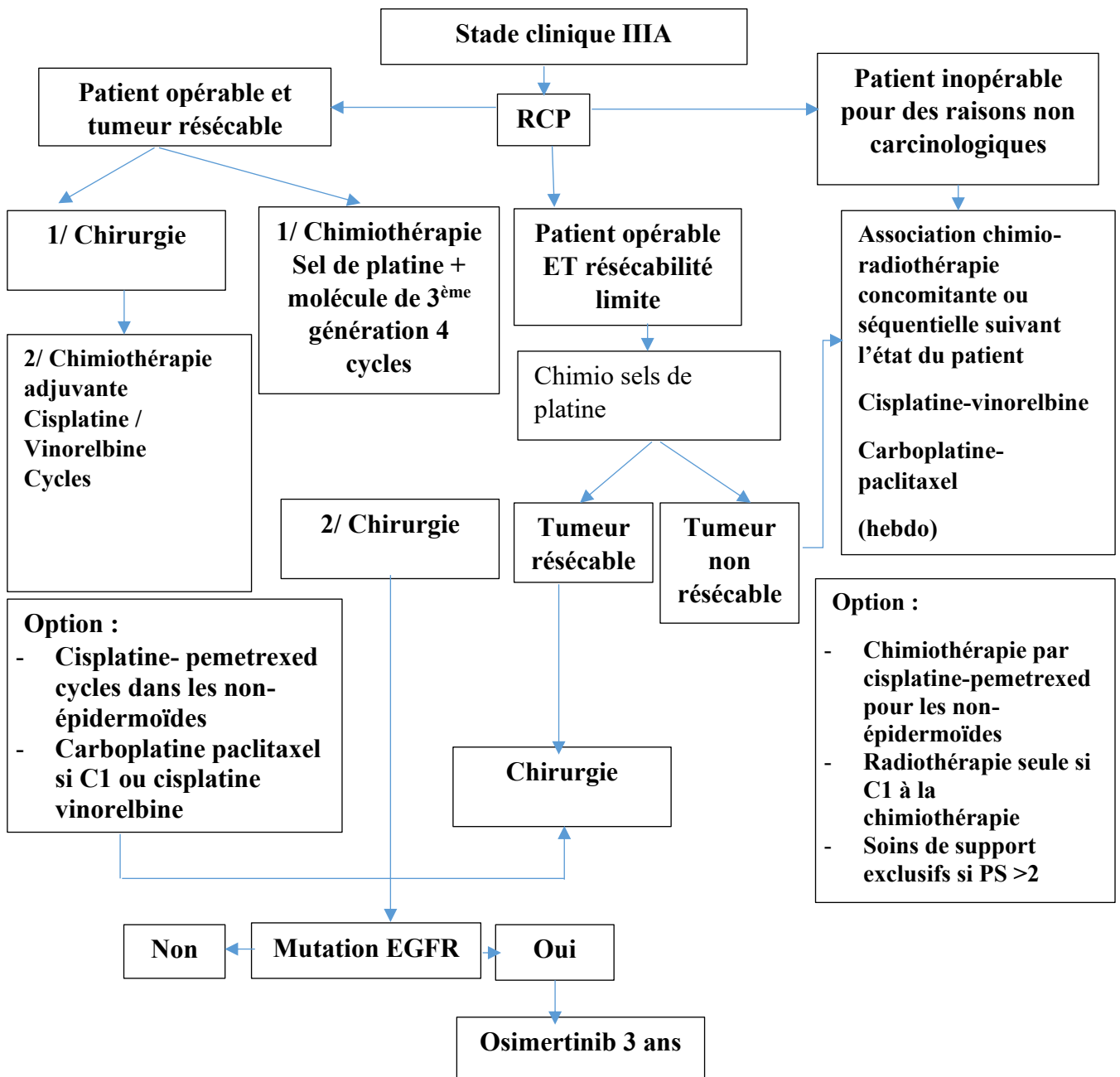
IV. Surveillance

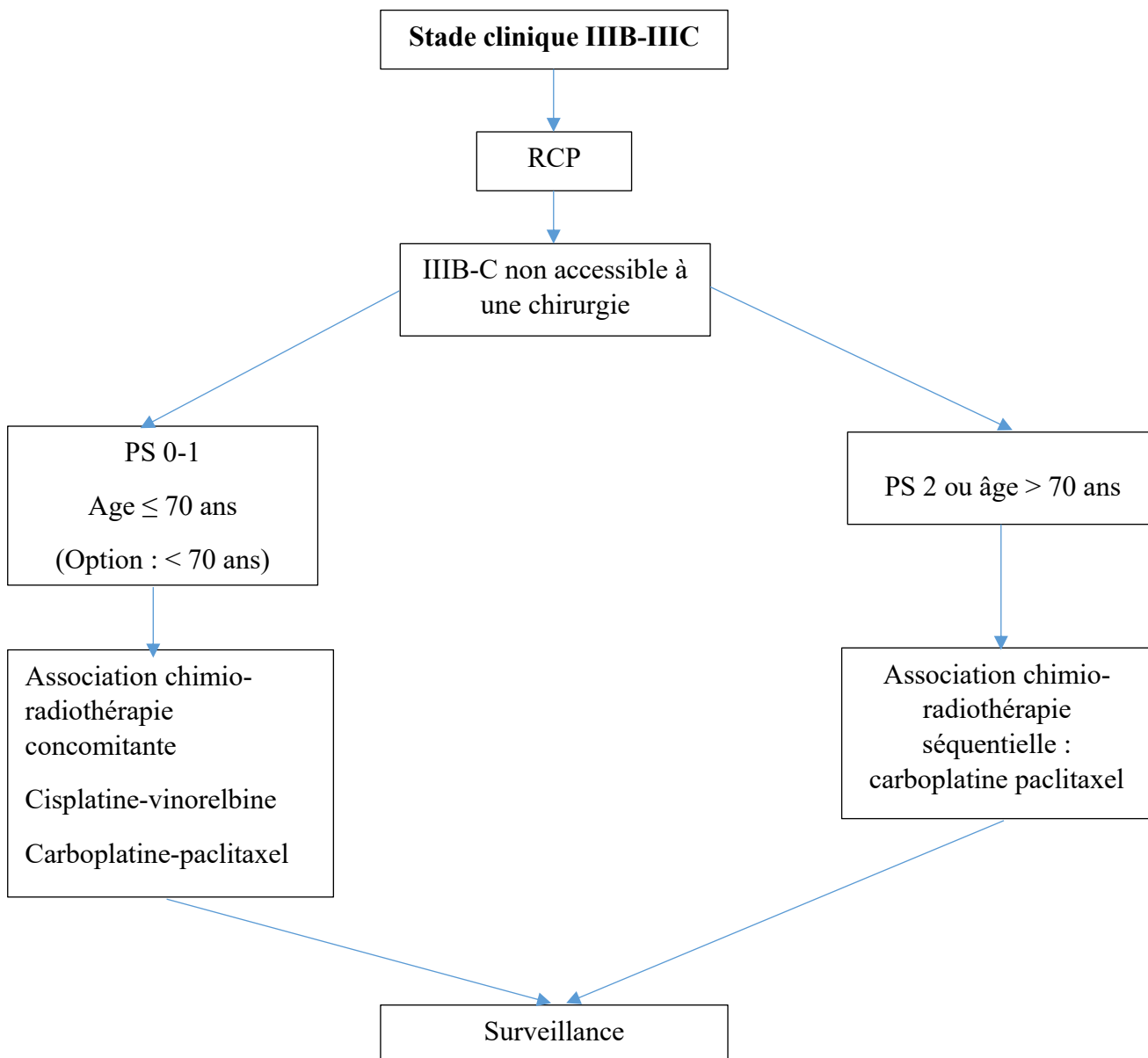
Quel que soit le stade, le type histologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie, la surveillance doit être organisée pour permettre la prise en charge sans délai de tout nouveau symptôme, qu'il soit évocateur d'une évolution tumorale ou d'un effet secondaire des traitements instaurés.

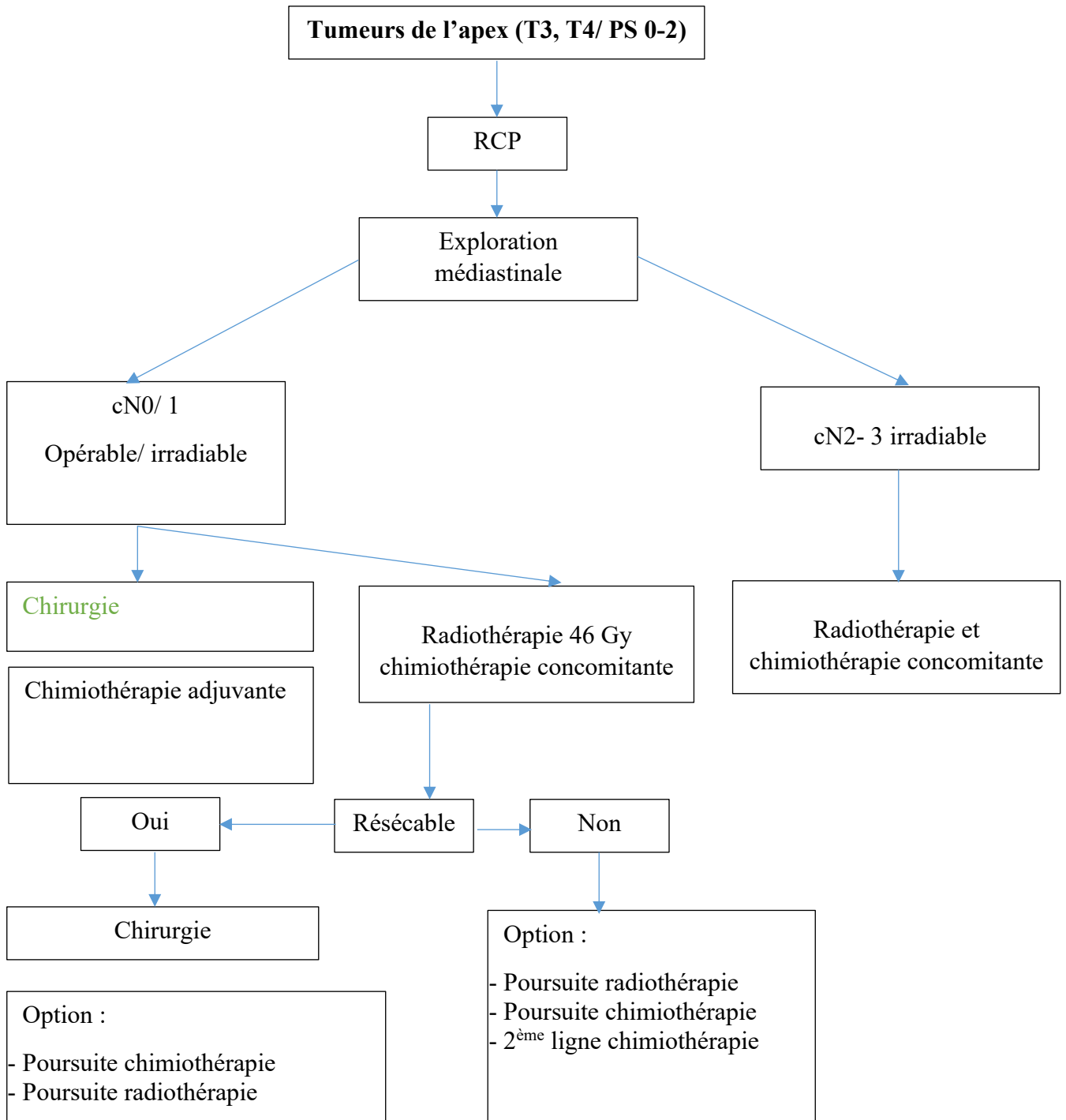
Le TEP-Scan n'a pas d'indication dans la surveillance des patients.

V. Arbres décisionnels

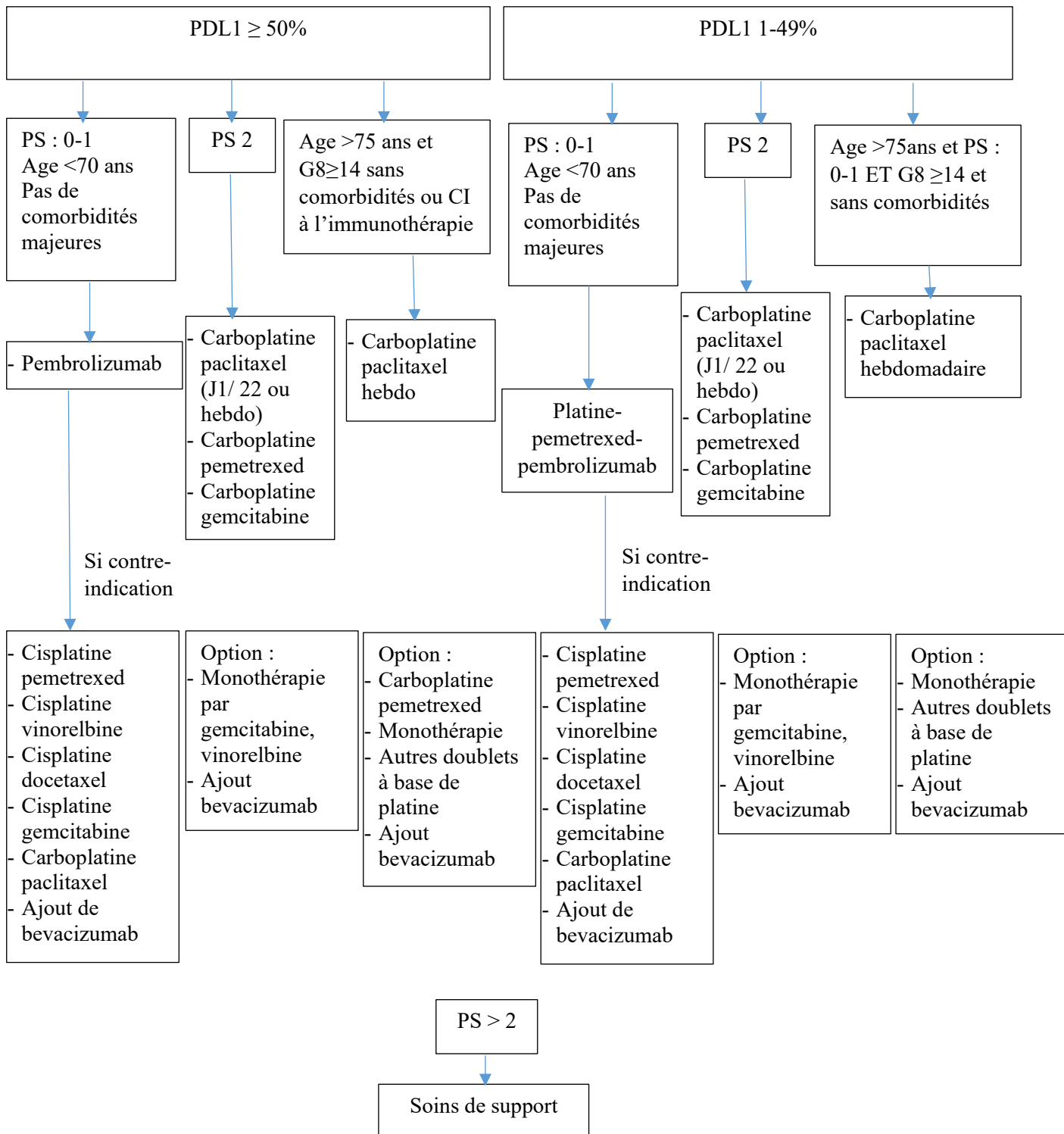




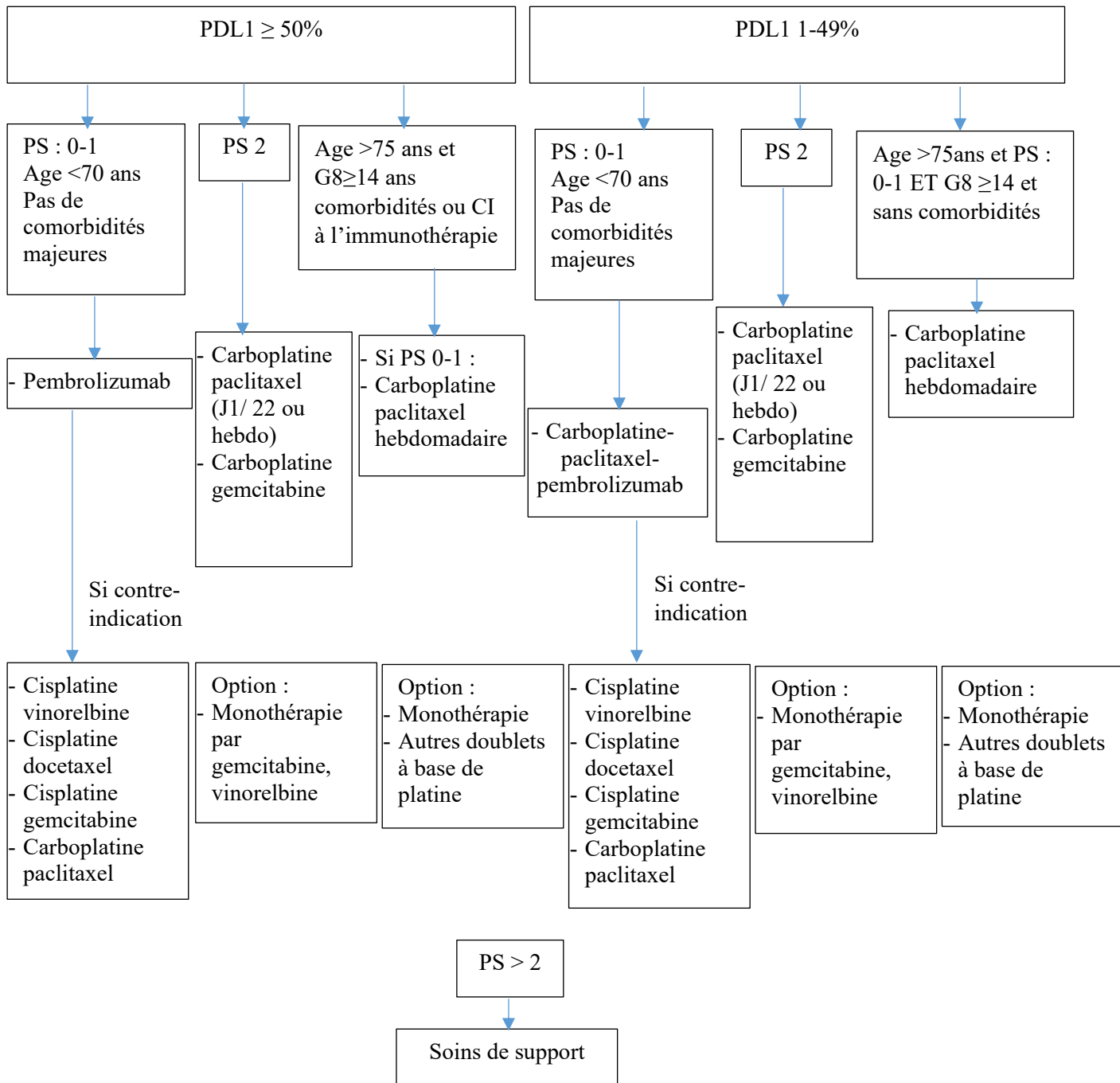


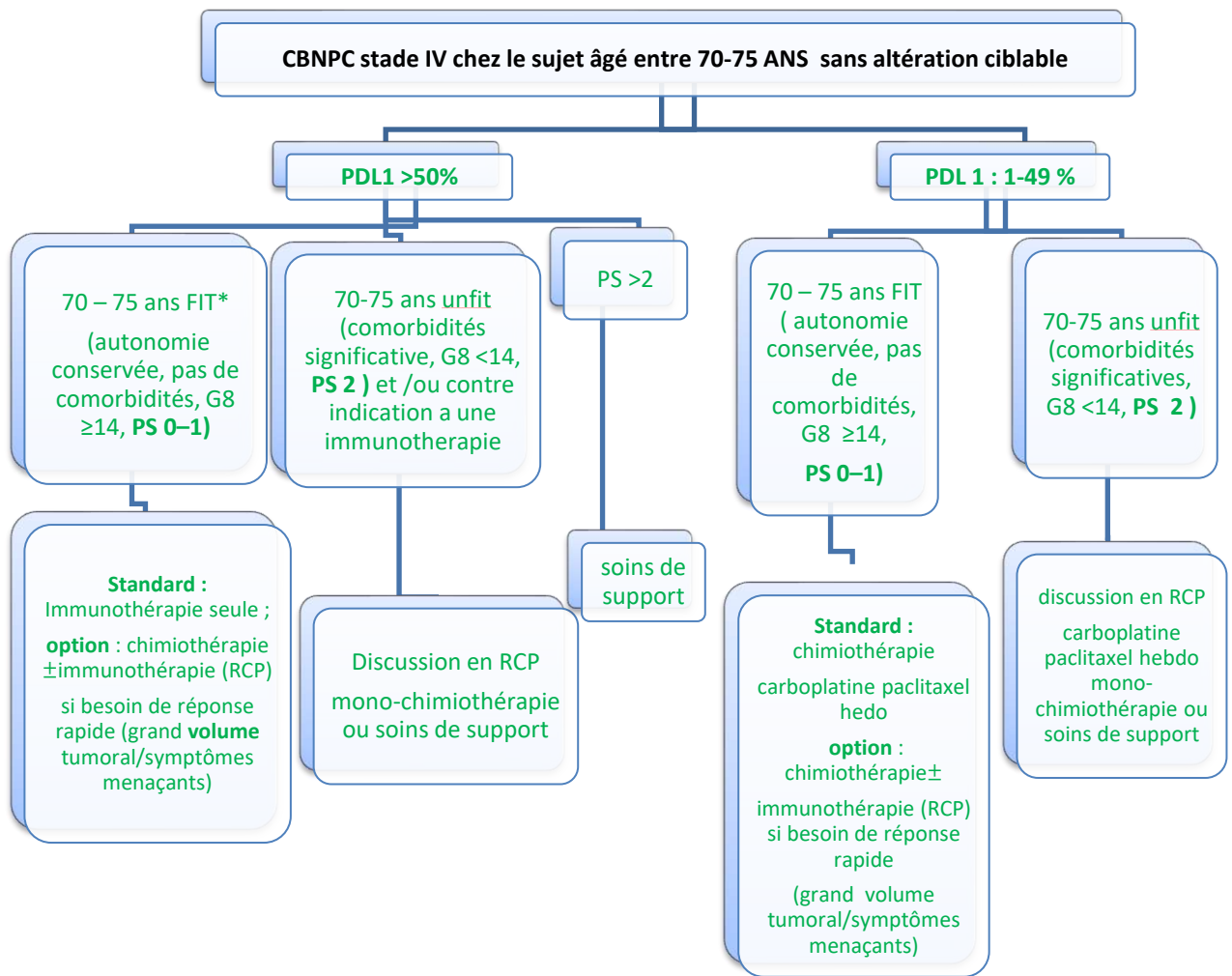


Cancers NON-EPIDERMOÏDES DE STADE cIV sans altération ciblable (1)



Cancers NON-EPIDERMOÏDES DE STADE cIV sans altération ciblable (2)



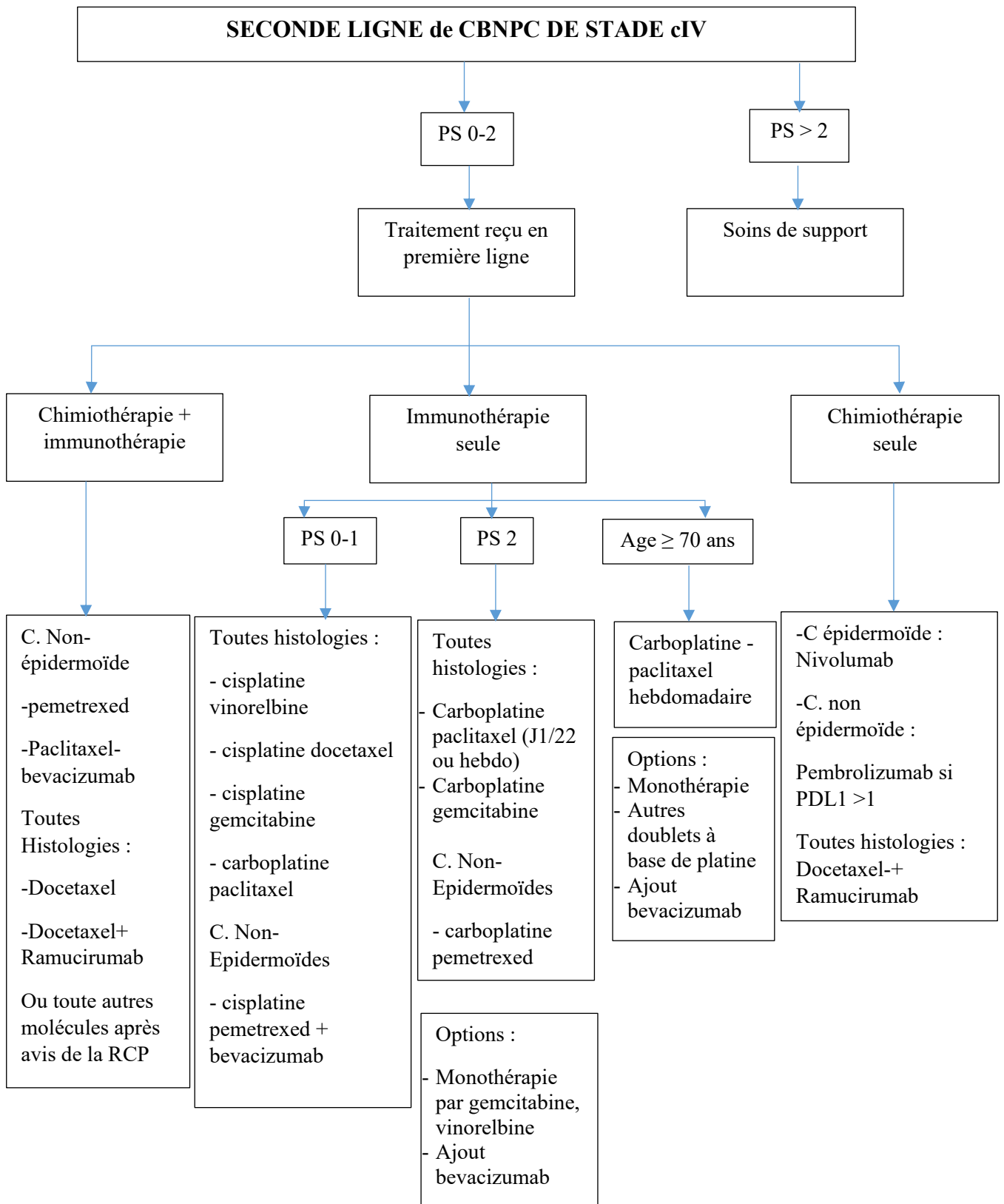


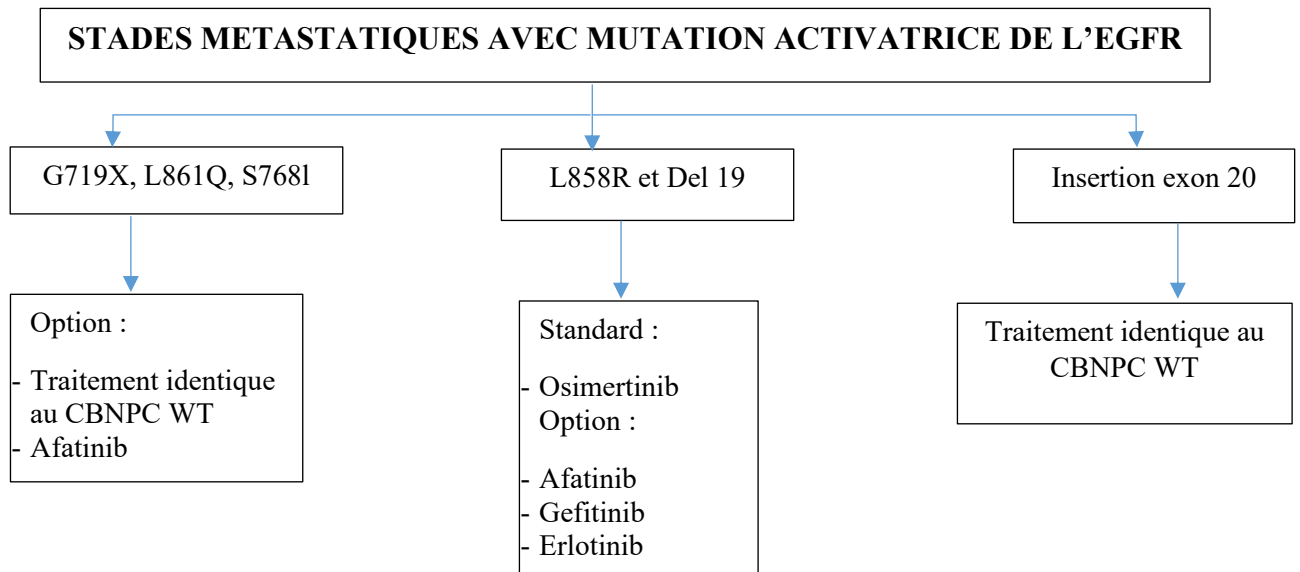
*Patient FIT :

- Évaluation gériatrique G8 ≥14
- **PS 0–1**
- Peu ou pas de comorbidités.

*contre-indication à l'immunothérapie :

- Maladie auto-immunité active, greffe d'organe, pneumopathie interstitielle sévère





VI. Annexes

Annexe 1 : Proposition de classification de la qualité de la résection en chirurgie thoracique

(SFCTCV et classification IASLC)

R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines et aucune des caractéristiques ci-dessous.
R1	Résidus microscopiques : marges histologiquement non saines, ganglion connu comme envahi mais non réséqué (si connu du chirurgien P R2), effraction extra-capsulaire ganglionnaire, Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place (idem que pour R1 mais macroscopiques).
Run (unknown)	Pas d'argument pour un résidu tumoral post opératoire mais : curage ganglionnaire incomplet, dernier ganglion du curage envahi, présence de carcinome in situ sur la tranche de section, lavage pleural cytologiquement positif (absence de pleurésie en per op).

Annexe 2 : Classification TNM (9^{ème} 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 à invasion minime. T1a : ≤ 1cm T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm T1c : > 2 cm et ≤ 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 ≤ 4 cm T2b : > 4 cm mais ≤ 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 coeur ou les gros vaisseaux,
- la trachée, ou la carène
- le diaphragme,
- le nerf récurrent,
- l'oesophage,
- 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 <ul style="list-style-type: none"> - N2a Une seule station envahie - N2b Plusieurs stations envahies
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 : <ul style="list-style-type: none"> 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 M1c1 : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul organe M1c2 : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans plusieurs organes

Annexe 3 : Classification par stade

Carcinome occulte	Tx	N0	M0
IA-1	T1a	N0	M0
IA-2	T1b	N0	M0
IA-3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2b	N0	
IIB	T1a, T1b, T1c	N2a	M0
	T2a, T2b	N1	
	T3	N0	
IIIA	T1a, T1b, T1c	N2b	M0
	T2a, T2b	N2a	
	T3	N1 et N2a	
	T4	N0 et N1	
IIIB	T1a, T1b, T1c	N3	M0
	T2a, T2b	N2b et N3	
	T3	N2b	
	T4	N2a et N2b	
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	
IV-A	Tout T	Tout N	M1a-b
IV-B	Tout T	Tout N	M1c1 ou M1c2

Annexe 4 : Protocoles de traitements

Chimiothérapie post-opératoire

Cisplatine-vinorelbine :

- Cisplatine 80 mg/m² J1,
- Vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80 mg/m² en l'absence de toxicité) J1 et 8
- Tous les 21 jours.

Cisplatine-pemetrexed :

- Cisplatine 75mg/m² J1,
- Pemetrexed 500 mg/m²
- Tous les 21 jours.

Cisplatine-gemcitabine :

- Cisplatine 80 mg/m² J1-22
- Gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22

Carboplatine-paclitaxel :

- Carboplatine AUC 6 J1-22
- Paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22

Cisplatine-docetaxel :

- Cisplatine 75 mg/m² J1, J22
- Docetaxel 75 mg/m² J1, J22

Carboplatine – paclitaxel hebdomadaire :

- Carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert)
- Paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15, 29 en 1 heure

Carboplatine – gemcitabine :

- Carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert)
- Gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22

Carboplatine – pemetrexed :

- Carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22
- pemetrexed 500 mg/m² J1
- tous les 21 jours

Carcinome épidermoïde

- **Cisplatine-gemcitabine nivolumab :**

- Cisplatine 75 mg/m² J1-22
- Gemcitabine 1000 à 1250 mg/m² J1, J8
- Nivolumab 360mg/ J1-J22
- **Carboplatine paclitaxel Nivolumab**
- Carboplatine AUC 5 J1-J22
- Paclitaxel 200 mg/m² J1-J22
- Nivolumab 360mg J1-J22
- **Cisplatine gemcitabine Pembrolizumab**
- Cisplatine 75mg/m² J1-J22
- Gemcitabine 1000mg/m² J1, J8, J22
- Pembrolizumab 2mg/kg J1-J22

Carcinomes non-épidermoïdes

- **Cisplatine Pemetrexed Nivolumab**
- Cisplatine 75mg/m² J1-J22
- Pemetrexed 500mg/m² J1-J22
- Nivolumab 360 mg J1-J22
- **Cisplatine Pemetrexed Pembrolizumab**
- Cisplatine 75mg/m² J1-J22
- Pemetrexed 500mg/m² J1-J22
- Pembrolizumab 2mg/kg J1-J22
- **Carboplatine Pemetrexed Pembrolizumab**
- Carboplatine AUC 5 J1-J22
- Pemetrexed 500mg/m² J1-J22
- Pembrolizumab 2mg/kg J1-J22

Chimiothérapie en concomitant de la radiothérapie

- cisplatine 80 mg/m² J1 et vinorelbine 15 mg/m² J1, 8 avec une intercure de 21j
- carboplatine AUC 2, J1,8,15 et paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15 avec une intercure de 21j.

OPTION

- cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (87) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes (en cas de contre-indication au cisplatine, il pourra être remplacé par du carboplatine).

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK, ROS1)

Si PDL1 \geq 50%

Si PDL1 1-49%

■ Platine (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab (2 mg/Kg toutes les 3 semaines IV 4/Kg mg chaque 6 semaines) pour 4 cycles ; suivi d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab (2 mg/Kg toutes les 3 semaines ou 4 mg/Kg chaque 6 semaines) pendant 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

■ En cas de contre-indication à l'immunothérapie :

- cisplatine - vinorelbine
- cisplatine - gemcitabine
- carboplatine - paclitaxel
- cisplatine - docetaxel
- cisplatine - pemetrexed

■ Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :

- 15 mg/kg /3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
- 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK, ROS1)

Si PDL1 \geq 50%

■ Pembrolizumab 2 mg/Kg IV J1-22 (ou 4 mg/Kg chaque 6 semaines)

Si PDL1 1-49%

■ Carboplatine (AUC 6), paclitaxel (200 mg/m²), et pembrolizumab (2 mg/Kg toutes les 3 semaines ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines) pour 4 cycles suivi d'une poursuite du pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines IV ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines pour un total de 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

- En cas de contre-indication au pembrolizumab :
 - cisplatine-vinorelbine
 - cisplatine-gemcitabine
 - carboplatine-paclitaxel
 - cisplatine-docetaxel

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence d'altération ciblable

Toutes histologies

- Carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- Carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15, 29 en 1 heure
- Carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22

Carcinomes non-épidermoïdes

- Carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
- NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²
- Options :
 - Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m² J1, J8, J22 ; OU vinorelbine hebdomadaire (per os 60mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
 - Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les sujets âgés entre 70- 75 ans et en l'absence d'altération ciblable , PS0-1 PDL1 positif et pas de comorbidités

L'indication thérapeutique sera identique à celle des patients âgés <75 ans après discussion en réunion de concertations pluridisciplinaire

- Si PD-L1 $\geq 50\%$: Quelle que soit l'histologie
 - Pembrolizumab 2 mg//Kg toutes les 3 semaines ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines, suivie d'une maintenance par pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.
- Si PDL1 entre 1-49% :
- Chez les non-épidermoïdes :

- carboplatine (AUC 5)
- pemetrexed (500 mg/m²)
- pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines IV ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines) ;
- suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.
- Chez les épidermoïdes :
 - Pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines.
 - carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200 mg/m²) J1/J22
 - Suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les sujets âgés >70 ans et en l'absence d'altération ciblable et non candidats à une immunothérapie

Quel que soit le type histologique PS 0-1

- Carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15 en 1 heure

Quel que soit le type histologique PS 0-2 ou comorbidités :

- Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m² J1, J8, J22 ; OU
- Vinorelbine hebdomadaire (per os 60mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

Protocole recommandé en 2^{ème} ligne et

➤ Non prétraité par immunothérapie

- Carcinomes épidermoïdes quel que soit le statut PDL1:
 - Nivolumab : 240 mg J1-J15.
- Carcinomes non épidermoïdes si PDL1 \geq 1%:
 - Pembrolizumab 2 mg/Kg toutes les 3 semaines ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines

➤ Prétraité par immunothérapie

- Docetaxel Ramucirumab : quel que soit le type histologique :
 - Docetaxel : 75mg /m² Ramucirumab 10/Kg cycle 21 jours +GCSF

Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

- Gefitinib 250 mg/j.
- Erlotinib 150mg/j.
- Options : Afatinib 40 mg/j chez les patients jeunes et en PS0-1 ou avec mutations rares de l'EGFR

Tumeur avec réarrangement de ALK ou Réarrangements de ROS1

- Crizotinib 250 mg x2/j

VII. Références

1. Global Cancer Observatory (Globocan) 2022
2. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz PE, Bouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir.* oct 2008;25(8):1031-6.
3. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* mars 2020;15(3):344-59.
4. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol.* déc 2020;15(12):1815-8.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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
14. Mok et al. gefitinib versus chemotherapy in advanced NSCLC (IPASS study). *N Engl J Med* 2009.
15. Rosell R et al. Erlotinib versus chemotherapy in advanced NSCLC (EURTAC Study) *Lancet* 2012.
16. Solomon BG et al. Crisotinib in advanced NSCLC with ALK translocation (Profile Study). *N Engl J Med* 2014.
17. Farago AF, Keane FK. Current Standards for Clinical Management of Small Cell Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res* (2018) 7:69–79.
18. Référentiel ONCOLOGIK : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, Version publiée le 08/02/2024
19. Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique : Cancer bronchique non à petites cellules, 19^{ème} édition, Mise à jour 2023

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer Bronchique à Petite Cellules

Mise à jour 2026

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 1ère 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 2ème pour la mortalité, après le cancer du sein (Globocan 2022).

Le cancer du poumon est histologiquement divisé en deux types principaux : le cancer du poumon à petites cellules (CPC) et le cancer du poumon non à petites cellules. Le CPC représente environ 15 % de tous les cancers bronchiques, il représente la forme la plus agressive de cancer du poumon.

Bien que le CPC soit caractérisé par une réponse rapide à la chimiothérapie et une sensibilité à la radiothérapie (RT), en raison d'une résistance précoce au traitement, la survie globale (SG) à 5 ans (SG) est inférieure à 10 %.

II. Bilan pré thérapeutique

- L'examen clinique,
- Un bilan biologique (ionogramme dont calcémie, bilan hépatique, LDH, FNS, bilan de coagulation),
- Une fibroscopie bronchique,
- Un scanner thoracique avec coupes abdominales,
- IRM ou un scanner cérébral,
- Scintigraphie osseuse
- Un TEP-FDG et une IRM cérébrale doivent être réalisées lorsqu'un traitement local est envisagé, en amont du début du traitement.
- Le bilan peut s'arrêter dès l'identification d'un premier site métastatique. L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires et la fréquence des sites métastatiques (moelle, cerveau, foie, os...).
- Lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée, un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est recommandé.
- Si patients âgés (>75 ans) : score gériatrique G8

III. Traitement

III.1. Stades localisés : T1-T2 N0 M0

STANDARD:

- Si patient opéré : traitement adjuvant

- pN0 : chimiothérapie adjuvante type cisplatine-étoposide (4 cures). (carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au cisplatine)
- pN1 : radio-chimiothérapie.

III.2. Stades localement avancés : T3-T4 N0 M0 et T1-T4 N1 M0 (stade IIIA IIIB et IIIC)

III.2.A. Traitement initial

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^{ème} semaine.

OPTIONS

■ Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie séquentielle.

■ Réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie : si concomitante à la radiothérapie.

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.

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

STANDARD

■ Soins de support

III.2.B. 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.3. Maladie généralisée (stade IV)

III.3.A. 1^{ère} ligne

PS 0-1

STANDARD

- Carboplatine-Etoposide- Atezolizumab : 4 cures puis maintenance par Atézolizumab.

OPTION

- Cisplatine –Etoposide.
- 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.

PS 2-3 : symptômes en rapport avec la maladie

STANDARD

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

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

STANDARD

- Soins de support.

III.3.B. 2^{ème} ligne

Rechute > 3 mois

STANDARD

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

Rechute < 3 mois

STANDARD

- Protocole CAV (vincristine, cyclophosphamide, adriamycine).

OPTIONS

- Carboplatine-paclitaxel.
- Irinotecan.

Traitement des CBNPC porteurs d'une mutation *EGFR* qui se transforment en CBPC

- Les patients porteurs d'un CBNPC (surtout adénocarcinome) avec une mutation *EGFR* qui se transforment en CBPC (dans 3 à 14%) peuvent être traités par du Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 ou carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) et etoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles.
- Il n'y a aucune donnée pour soutenir l'immunothérapie en association à la chimiothérapie dans cette indication (à discuter en RCP).
- La poursuite du TKI de l'*EGFR* doit être discutée en RCP si le CBPC est encore porteur de la mutation *EGFR*.

III.3.C. 3^{ème} ligne

Selon état général et traitement antérieur :

PS 1-2

STANDARD

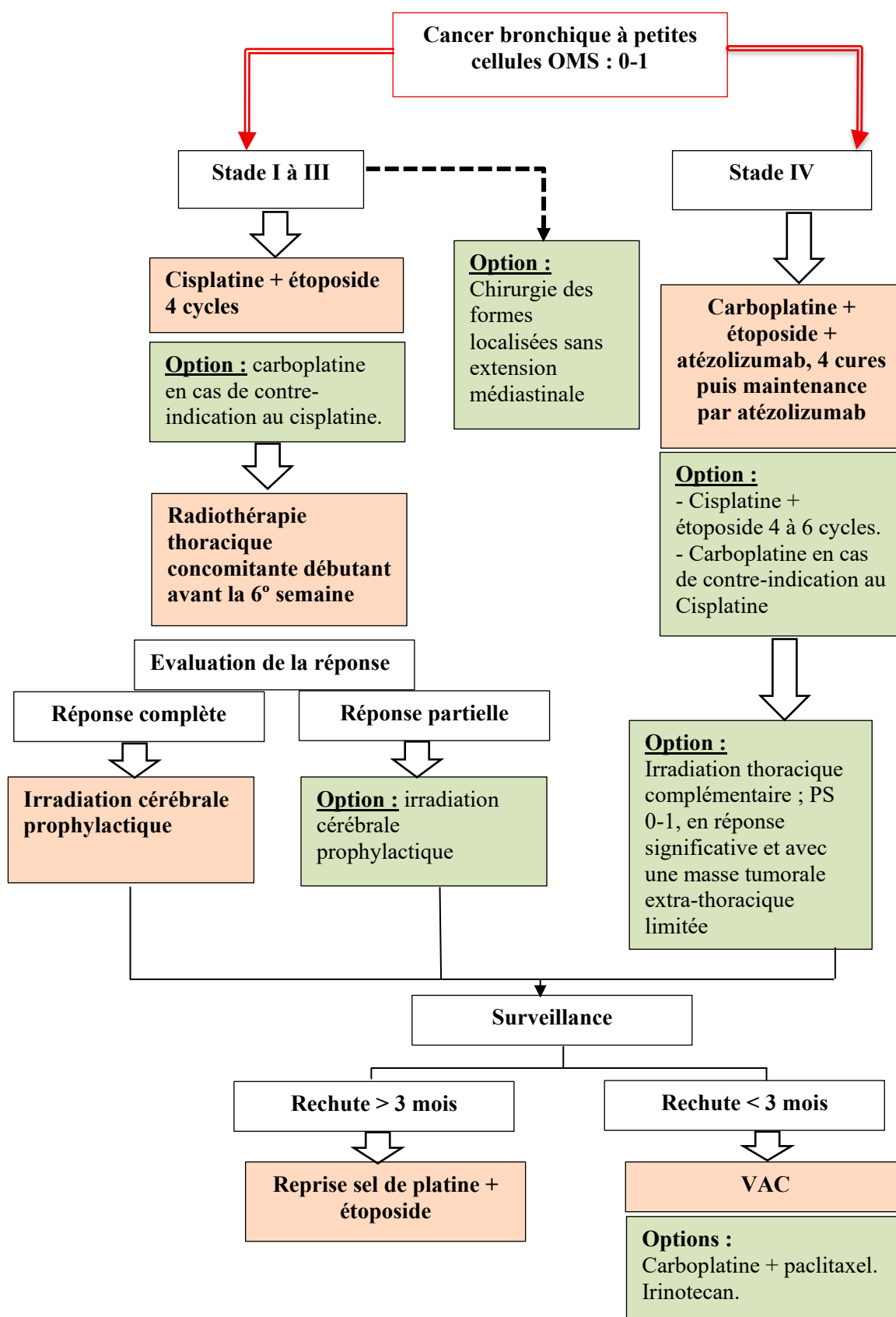
- mono chimiothérapie, selon traitement antérieur.

PS 3-4

STANDARD

- Soins de support.

IV. Algorithme thérapeutique



V. Surveillance

- Examen clinique régulier chaque 03 mois pendant 02 ans puis chaque 06 mois pendant 03 ans puis annuellement.
- TDM thoracique chaque 03 mois pendant 01 an puis chaque 06 mois pendant 02 ans puis annuellement.
- IRM ou TDM cérébrale injectée chaque 03 à 04 mois pendant 1 an puis chaque 6 mois.
- Aucune indication de la surveillance par PET au FDG sauf en cas de contre- indication au produit de contraste.
- Conseil en sevrage tabagique.

VI. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM 9^{ème} 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 : ≤ 1 cm

T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm T1c : > 2 cm et ≤ 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 ≤ 4 cm T2b : > 4 cm mais ≤ 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 (aux).

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-carénaux

- N2a Une seule station envahie

-N2b Plusieurs stations envahies

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

M1c1 : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul organe

M1c2 : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans plusieurs organes

Annexe 2 : Classification par stade

Carcinome occulte	Tx	N0	M0
IA-1	T1a	N0	M0
IA-2	T1b	N0	M0
IA-3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2b	N0	
IIB	T1a, T1b, T1c	N2a	M0
	T2a, T2b	N1	
	T3	N0	
IIIA	T1a, T1b, T1c	N2b	M0
	T2a, T2b	N2a	
	T3	N1 et N2a	
	T4	N0 et N1	
IIIB	T1a, T1b, T1c	N3	M0
	T2a, T2b	N2b et N3	
	T3	N2b	
	T4	N2a et N2b	
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	
IV-A	Tout T	Tout N	M1a-b
IV-B	Tout T	Tout N	M1c1 ou M1c2

Annexe 3 : Protocoles de traitements

- Atézolizumab-carbolatine-étoposide :
 - Atézolizumab 1200 mg J1 ; toutes les 3 semaines.
 - Carboplatine AUC 5 J1, (IV) ; toutes les 3 semaines.
 - Etoposide 100 mg/m² J1,J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.
- Cisplatine-étoposide :
 - Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1, et étoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.
- Cisplatine-étoposide
 - Cisplatine 25 mg/m² J1, J2, J3 et étoposide 100 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.
- Carboplatine-étoposide :
 - Carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) J1 et étoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines.
- CAV :
 - Cyclophosphamide 1000 mg/m² J1, adriamycine 50 mg/m² (ou 45 mg/m²) J1, vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg J1 toutes les 3 semaines.
- Carboplatine-paclitaxel :
 - Carboplatine AUC 6 J1-22- paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- Irinotecan :
 - Irinotecan 150 mg/m² J1, J15.

Le schéma de chimiothérapie utilisé en concomitant de la radiothérapie :

- Sels de platine-étoposide :
 - Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 et étoposide 80 à 120 mg/m², IV, J1 à 3 tous les 21 jours (Carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre- indication au cisplatine)

VII. Références

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39-51.
2. Farago AF, Keane FK. Current Standards for Clinical Management of Small Cell Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res* (2018) 7:69–79.
3. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup(). *Ann Oncol* 2021;32:839-853.
4. American Cancer Society Cancer Facts & Figures 2019. American Cancer Society, Atlanta 2019 (Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed October 20, 2022

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Mésothéliome Malin

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le mésothéliome pleural malin est une tumeur maligne primitive développée à partir des cellules mésothéliales de la plèvre.
- C'est une tumeur rare, avec environ 30 633 nouveaux cas par an dans le monde, et 545 nouveaux cas par an en Afrique du Nord selon GLOBOCAN 2022 (version 1.1).
- L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 75 ans, avec une nette prédominance masculine (environ 80% des cas, sex-ratio proche de 4/1).
- Dans environ 70% des cas, il s'agit d'une pathologie liée à une exposition professionnelle ou environnementale à l'amiante, avec un temps de latence de 20 à 40 ans ; d'autres facteurs sont discutés (radiations ionisantes, fibres réfractaires céramiques, anomalies de BAP1).
- Le développement est souvent insidieux, associant douleur thoracique latéralisée, dyspnée d'effort et épanchement pleural récidivant, évoluant vers un épaississement pleural circonférentiel avec rétraction progressive de l'hémithorax et extension loco-régionale (paroi thoracique, péricarde, plèvre controlatérale, péritoine).
- Le diagnostic repose sur des biopsies pleurales (souvent par thoracoscopie) avec étude histologique et immunohistochimique, distinguant principalement trois sous-types : épithélioïde (70–80%), biphasique (20–30%) et sarcomatoïde (10–20%).
- La maladie est le plus souvent d'évolution incurable ; la médiane de survie avec traitement actif est de l'ordre de 16 à 18 mois, même si des survies plus longues sont rapportées dans certaines séries.
- Le mésothéliome pleural malin est reconnu comme maladie professionnelle en cas d'exposition à l'amiante ; une enquête d'exposition et une démarche de déclaration/réparation doivent être systématiquement envisagées.

II. Bilan pré-thérapeutique

- État général : échelle OMS ou Karnofsky
- Score G8 si âge > 70 ans ; évaluation onco-gériatrique si $G8 \leq 14$
- Évaluation nutritionnelle (IMC, perte de poids, albumine, pré-albumine)
- Bilan cardiovasculaire : ECG, échocardiographie
- Bilan biologique : NFS, bilan hépatique, ionogramme, CRP
- Bilan spécifique avant cisplatine :
 - Créatininémie et clairance de la créatinine ($DFG \geq 60$ ml/min requis pour le cisplatine ; si < 60 ml/min → substitution par carboplatine)
 - Audiogramme avant traitement et avant chaque cycle si symptômes auditifs (ototoxicité cumulative,

souvent irréversible, dose-dépendante surtout > 400 mg/m² cumulés)

- Bilan d'extension :
 - Scanner thoracique et abdomino-pelvien avec injection
 - Thoracoscopie avec biopsies pleurales (analyse histologique + immunohistochimique)
 - IRM thoracique si doute sur l'atteinte pariétale, diaphragmatique ou médiastinale
 - TEP-FDG et/ou médiastinoscopie ou EBUS si suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale (surtout si stratégie chirurgicale envisagée)
 - Imagerie cérébrale (IRM ou scanner) en cas de signes d'appel
- Les dossiers doivent être discutés en RCP avant tout traitement et à chaque étape de la prise en charge.

III. Traitement

III.1 Chirurgie

- La chirurgie du mésothéliome est effectuée dans l'optique d'une cytoréduction tumorale maximale, l'importance du volume tumoral résiduel ayant une signification pronostique.
- **Pleurectomie-décortication (P/D)** : chirurgie d'épargne pulmonaire à visée de réduction tumorale, envisageable dans les stades I, II et IIIA lorsque l'atteinte de la plèvre viscérale est focale, non confluyente, sans invasion majeure des scissures, après avis RCP.
- **Pleuro-pneumectomie élargie (PPE)** : associée à une morbi-mortalité importante ; ne doit être discutée qu'exceptionnellement dans le cadre d'une RCP impliquant des équipes expérimentées, chez des patients jeunes et médicalement aptes à tolérer une pneumonectomie.
- **Symphyse pleurale (talchage)** : en cas d'épanchement pleural significatif.

III.2 Radiothérapie

- La radiothérapie conserve une efficacité essentiellement **antalgique** dans une optique palliative ; les traitements hypo-fractionnés à étalement court sont préférés.
- **Irradiation des trajets** de ponction, drainage ou thoracoscopie :
 - Non systématique ; proposée uniquement si trajet histologiquement positif ou si décision RCP.
 - **Schéma : 3 fractions de 7 Gy** (dose totale 21 Gy), à réaliser dans un délai de **3 à 6 semaines** maximum après le geste pleural
- **Radiothérapie antalgique** en cas d'atteinte pariétale douloureuse.
 - Radiothérapie antalgique à visée exclusivement symptomatique, indiquée en cas de douleurs pariétales liées à l'infiltration pleurale ou de la paroi thoracique.
 - Schémas les plus utilisés : 8 Gy en une fraction, 20 Gy en 5 fractions sur une semaine, ou 30 Gy en

10 fractions sur deux semaines.

- Le schéma 20 Gy en 5 fractions est souvent privilégié comme compromis entre efficacité antalgique, tolérance et simplicité pratique.
- **Radiothérapie adjuvante** après chirurgie (cas exceptionnels)
 - Peut être proposée après **pleurectomie-décortication** chez des patients sélectionnés en RCP spécialisée, dans des centres expérimentés.
 - Après **PPE** (cas exceptionnels) : irradiation hémithoracique en RCMI/3D, dose de **50–54 Gy** en 25–30 fractions, dans le respect des contraintes aux organes à risque (poumon controlatéral, cœur, foie, rein)

III.3 Traitement systémique

III.3.A Chimiothérapie

- Le schéma de référence en 1^{re} ligne est l'association Pemetrexed + Cisplatine ± Bevacizumab chez les patients de moins de 75 ans, état général conservé, avec supplémentation vitaminique obligatoire (B9, B12).
- En cas de contre-indication au cisplatine : Carboplatine + Pemetrexed.
- Alternative : Cisplatine + Gemcitabine.
- Chez les patients fragiles ou âgés : monothérapie par Pemetrexed, Gemcitabine ou Vinorelbine.
- 6 cycles maximum de chimiothérapie sont classiquement proposés

III.3.B Immunothérapie

- Pembrolizumab + Pemetrexed/Platine : indiqué en 1^{re} ligne chez les patients de moins de 75 ans éligibles.
- Nivolumab : indiqué en 2^e ligne chez les patients en progression après une 1^{re} ligne de chimiothérapie

III.3.C Principes généraux du traitement systémique

- Le choix du traitement se fait en RCP selon : sous-type histologique, PS, comorbidités, âge, volume tumoral et accessibilité aux molécules.
- Les formes inflammatoires avec PS ≥ 2 ne relèvent que des soins de support.
- Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge (antalgiques, symphyse pleurale, prise en charge psychologique, nutrition).

IV Protocoles

IV.1. Première ligne

- **Cisplatine – Pemetrexed – Bevacizumab** (patients < 75 ans, PS conservé)

- Pemetrexed 500 mg/m² IV J1, en 10 minutes.
- Cisplatine 75 mg/m² IV J1, en 2 heures, avec hyperhydratation.
- Bevacizumab 15 mg/kg IV J1, en 30–90 minutes.
- Cycle de 21 jours.
 - **Supplémentation vitaminique obligatoire :**
 - Acide folique (vitamine B9) 350–1 000 µg/j PO, débuté au moins 7 jours avant la 1^{re} cure, poursuivi pendant toute la chimiothérapie et 3 semaines après la dernière dose.
 - Vitamine B12 1 000 µg IM, 1 injection dans la semaine précédant la 1^{re} cure, puis toutes les 9 semaines.
- **Nombre de cycles :** jusqu'à 6 cycles, suivis d'une maintenance par Bevacizumab (même dose toutes les 3 semaines), en l'absence de progression ou de toxicité.
- **Cisplatine – Pemetrexed – Pembrolizumab (patients < 70 ans)**
 - Pemetrexed 500 mg/m² IV J1, en 10 minutes.
 - Cisplatine 75 mg/m² IV J1, en 2 heures, hyperhydratation.
 - Pembrolizumab 2 mg/Kg IV J1 toutes les 3 semaines (ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines).
 - Cycle de 21 jours.
 - Supplémentation vitaminique B9/B12 identique au protocole précédent.
 - Nombre de cycles de chimiothérapie : 4 à 6, puis **Pembrolizumab seul** jusqu'à 2 ans ou progression/toxicité
- **Cisplatine – Gemcitabine**
 - Cisplatine 75 mg/m² IV J1, en 2 heures, hyperhydratation.
 - Gemcitabine 1 000–1 250 mg/m² IV J1 et J8, en 30 minutes.
 - Cycle de 21 jours.
 - Nombre de cycles : 4 à 6 selon tolérance et réponse.
- **Carboplatine – Pemetrexed (si contre-indication au cisplatine)**
 - Pemetrexed 500 mg/m² IV J1, en 10 minutes.
 - Carboplatine AUC 5 IV J1 (formule de Calvert).
 - Cycle de 21 jours.
 - Supplémentation vitaminique B9/B12 identique.
 - Nombre de cycles : jusqu'à 6 cycles.

IV.2 Première ligne (patient fragile/ âgé)

- **Pemetrexed en monothérapie**

- Pemetrexed 500 mg/m² IV J1, en 10 minutes.
 - Cycle de 21 jours.
 - Supplémentation vitaminique B9/B12 obligatoire.
 - Indiqué chez les patients âgés ou fragilisés, avec clairance de la créatinine \geq 45 ml/min.
- **Gemcitabine en monothérapie**
 - Gemcitabine 1 000–1 250 mg/m² IV J1 et J8.
 - Cycle de 21 jours.
 - **Vinorelbine en monothérapie**
 - Vinorelbine IV ou PO (25–30 mg/m² IV J1 et J8, q21j, ou 60–80 mg/m² PO J1 et J8, q21j)

IV Seconde ligne

- **Nivolumab**
 - Nivolumab 240 mg IV en 30 minutes toutes les 2 semaines
 - Ou Nivolumab 480 mg IV toutes les 4 semaines.
 - Poursuite jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décision de RCP.
- **Reprise de la même chimiothérapie**
 - En cas d'intervalle libre important après une 1^{re} ligne de chimiothérapie et bonne tolérance initiale:
 - Reprise du même doublet à base de platine, en privilégiant le Carboplatine plutôt que le Cisplatine.
 - Ou Pemetrexed en monothérapie

V Algorithme

- Confirmer le diagnostic (histologie + immunohistochimie) et stadifier (TNM, UICC 8^e).
- Évaluer : PS (OMS), âge, comorbidités, type histologique (épithélioïde / biphasique / sarcomatoïde), facteurs pronostiques (score EORTC bon vs mauvais pronostic).

V.1 Forme potentiellement résécable

- Mésotéliome épithélioïde, PS 0–1, facteurs pronostiques favorables (EORTC 0–2), maladie localisée (stades I–II–IIIA) :
 - Discussion en RCP d'une pleurectomie–décortication (\pm élargie) dans un centre expérimenté.
 - Chimiothérapie à base de sels de platine–pemetrexed (\pm bevacizumab ou pembrolizumab selon éligibilité) en péri-opératoire, selon décision de la RCP.
 - Radiothérapie adjuvante post-chirurgicale éventuellement discutée en centre expert dans des situations sélectionnées.
 - Irradiation des trajets de ponction, drainage ou thoracoscopie possible si trajet considéré à risque.

- Mésothéliome sarcomatoïde, biphasique ou facteurs défavorables (EORTC 3–5) :
 - Chirurgie de cytoréduction en règle non recommandée.
 - Prise en charge selon le schéma des formes non résécables.

V.2 Forme non résécable ou inopérable

- PS 0–1, âge < 75 ans, éligible au platine :
 - Chimiothérapie de 1^{re} ligne : cisplatine–pemetrexed ± bevacizumab, ou cisplatine–pemetrexed–pembrolizumab chez les patients plus jeunes éligibles.
 - 4 à 6 cycles, puis éventuelle maintenance (bevacizumab ou pembrolizumab) en l’absence de progression.
 - Radiothérapie antalgique en cas de douleurs pariétales.
 - Irradiation des trajets possible si nécessaire
- PS 0–1, contre-indication au cisplatine :
 - Carboplatine–pemetrexed (6 cycles max) ou cisplatine–gemcitabine si tolérance possible.
 - Radiothérapie antalgique selon besoin.
- Patients âgés ou fragiles (PS 2, comorbidités importantes) :
 - Monothérapie par pemetrexed (si fonction rénale suffisante), gemcitabine ou vinorelbine
 - Radiothérapie antalgique selon besoin.

V.3 Seconde ligne

- Progression après une 1^{re} ligne de chimiothérapie :
- Immunothérapie par **nivolumab** en monothérapie.
- En cas d’intervalle libre prolongé et bonne tolérance initiale : reprise du même schéma à base de platine (en privilégiant le carboplatine) ou monothérapie (pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine) selon le terrain.
- Radiothérapie antalgique et/ou traitement local de récurrence selon la situation.

V.4 Soins de support

- PS ≥ 2, formes inflammatoires ou comorbidités majeures :
 - Soins de support privilégiés : contrôle des symptômes (douleur, dyspnée), symphyse pleurale en cas d’épanchement significatif, prise en charge nutritionnelle et psychologique.
 - Radiothérapie antalgique ciblée en cas de douleurs pariétales localisées

À chaque étape : discussion systématique en RCP, réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque des traitements.

VI Annexes

Annexe 1 : Aspect histochimique et immuno- histochimique

Critères	Mésothéliome	Adénocarcinome
Histochimie		
	Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus	Vacuoles de mucus cytoplasmiques parfois
Immunohistochimie		
Cytokératines (AE1-AE2, KL1, CK8-18, ..)	+	+
EMA	Souvent + membranaire	Souvent + cytoplasmique
ACE monoclonal	-	Souvent +
Ber EP 4	- (20%+)	Souvent + (60%)
Calrétinine	+	-
Cytokératines 5/6	+	-/+
WT1	+ nucléaire	-
Récepteurs œstrogènes	-	Parfois +
TTF1	-	Souvent +

Le diagnostic de mésothéliome repose sur un panel combinant au minimum 2 marqueurs positifs mésothéliaux (calrétinine, WT1, D2-40, CK5/6) et 2 marqueurs négatifs pour l'adénocarcinome (CEA, Ber-EP4, MOC-31, TTF1)

Annexe 2 : Classification des mésothéliomes pleuraux (UICC 8ème édition)

T	T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
	T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte du muscle diaphragmatique, • Atteinte du parenchyme pulmonaire
	T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte du fascia endothoracique, • Extension à la graisse médiastinale, • Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale, • Atteinte péricardique non trans-murale.
	T4	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale, • Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine, • Extension directe à la plèvre controlatérale, • Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
N	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire
	N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
	N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M	M0	Pas de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance

Annexe 3 : Regroupement par stades

Stade IA :	T1	N0	M0
Stade IB :	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade II :	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stade IIIA :	T3	N1	M0
Stade IIIB :	Tous T	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IV :	Tous T	Tous N	M1

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

Annexe 4 : Score pronostique EORTC – Mésothéliome pleural malin

Élément	Détail	Impact pronostique
Performance status	ECOG \geq 1	Facteur de mauvais pronostic
Leucocytes	GB $>$ $8,3 \times 10^9/L$	Facteur de mauvais pronostic
Histologie non certaine	Diagnostic histologique « probable » ou « possible » (non formel)	Facteur de mauvais pronostic
Type histologique	Non épithélioïde (sarcomatoïde ou biphasique)	Facteur de mauvais pronostic
Sexe	Masculin	Facteur de mauvais pronostic

Nombre de facteurs présents	Groupe EORTC	Survie médiane approximative	Interprétation pratique
0 à 2	Bon pronostic	10–12 mois	Candidat à une prise en charge active (chirurgie de cytoréduction et/ou traitement systémique)
3 à 5	Mauvais pronostic	5–6 mois	Bénéfice limité des traitements intensifs ; privilégier chimiothérapie adaptée et/ou soins de support

VII Références

1. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):145-152. (Score EORTC).
2. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-2644. (Pémétréxed–cisplatine).
3. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6881-6889.
4. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1405-1414.
5. Vigneswaran WT, Sugarbaker DJ. Diagnosis and management of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist.* 2018;23(2):115-126.
6. Kindler HL, Nowak AK, Popat S, et al. Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025;43(10):eXXX–eXXX. (Recommandations internationales actualisées).
7. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):211-224. (Diagnostic, RT, systémique).
8. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): 3-year update. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1512-1523. (À citer comme données internationales, en précisant que l'ipilimumab n'est pas disponible en Algérie).
9. ONCO BFC / AURA. Référentiel « Mésotéliome pleural malin » : facteurs pronostiques et modalités thérapeutiques, version 2020–2024. (Score EORTC, facteurs pronostiques détaillés).

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de la Prostate

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, il se situe en Algérie au 3ème 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 bon pronostic.

Ce guide a été élaboré à partir des recommandations de l'ESMO, l'EAU et le NCCN.

Tout dossier doit être présenté en RCP avec des données cliniques, biologiques et radiologiques 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 pré-thérapeutique

II.1. Bilan clinique :

- Evaluation de l'état général (échelle OMS ou indice de Karnofsky)
- Evaluation nutritionnelle (poids, taille, IMC, % d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)

II.2. Bilan biologique :

- FNS, hémostase (TP, TCK), groupage sanguin
- Fonction hépatique (TGO TGP bilirubine)
- Fonction rénale (clairance de la créatinine), ionogramme sanguin, phosphocalcique
- Marqueur tumoral (PSA)

II.3. Bilan fonctionnel :

- Evaluation des comorbidités
- Fonction cardiaque (tension artérielle, échocoeur, ECG)

- Fonction respiratoire (EFR, SPO2)
- Fonction génito-urinaire
- Fonction cognitive
- Etat buccodentaire si traitement ciblant l'os envisagé
- Score G8 si âge >70ans
- Evaluation de l'espérance de vie

III. Traitement

III.1. Cancer de prostate localisé faible risque

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie ≥ 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance active • Espérance de vie <10ans <ul style="list-style-type: none"> - Watchful waiting
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 10ans incompatible avec une surveillance active <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie prostatique - Prostatectomie radicale

III.2. Cancer de prostate localisé risque intermédiaire favorable

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie >10ans <ul style="list-style-type: none"> - Prostatectomie radicale - Radiothérapie prostatique (IMRT, curiethérapie si bonne fonction urinaire) • Espérance de vie 5 à 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Watchful waiting
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie >10ans <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance active (patients sélectionnés groupe 2 ISUP) • Espérance de vie 5 à 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie prostatique - Analogue LHRH seul

III.3. Cancer de prostate localisé risque intermédiaire défavorable

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie ≥ 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Prostatectomie radicale - Radiothérapie prostatique associé aux analogues LHRH pendant 04 à 06 mois
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie 5 à 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Watchful waiting
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie 5 à 10ans <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie prostatique associé aux analogues LHRH pendant 04 à 06 mois - Analogue LHRH seul

III.4. Cancer de prostate localisé à haut risque

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie >5ans ou symptomatique <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie prostatique associée à l'analogues LHRH longue durée pendant 12 à 36 mois - Radiothérapie prostatique associée à l'analogues LHRH longue durée et Abiraterone en adjuvant pendant 24 mois si très haut risque ou maladie régionale cN1M0 • Espérance de vie ≤5ans et asymptomatique <ul style="list-style-type: none"> - Watchful waiting - Radiothérapie prostatique +/- analogue LHRH
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie >5ans ou symptomatique <ul style="list-style-type: none"> - Prostatectomie radicale +/- curage ganglionnaire pelvien étendu dans une approche multimodale pour les patients cN0M0 • Analogue LHRH seul pour les patients ne pouvant pas recevoir un traitement local si dédoublement PSA <12 mois et PSA >50ng/ml ou tumeur peu différenciée

III.5. Traitement adjuvant après prostatectomie radicale

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie prostatique pour les patients pN0M0 avec groupe 4-5 ISUP et pT3 +/- marges positives
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients pN1M0 avec curage ganglionnaire pelvien étendu <ul style="list-style-type: none"> - Analogue LHRH seul - Analogue LHRH associé à la radiothérapie - Surveillance si ≤2N+ et PSA indétectable

III.6. Rechute biologique M0 après prostatectomie radicale

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie prostatique de sauvetage
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamide + SAD en cas de récurrence biologique à haut risque

	<ul style="list-style-type: none"> • Associer l’analogue LHRH à la radiothérapie de sauvetage • Surveillance pour les patients avec faible risque EAU (dédoublment PSA >12 mois et groupe ISUP <4)
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.7.Rechute biologique M0 après radiothérapie prostatique

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de standard
Option	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de rechute prostatique documentée (biopsie) sans métastases, discuter une surveillance ou un traitement local chez des patients sélectionnés : <ul style="list-style-type: none"> - Cryothérapie - Ultrasons de haute intensité - Réirradiation - Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien étendu • Enzalutamide + SAD en cas de récurrence biologique à haut risque

III.8.Cancer de prostate résistant à la castration non métastatique M0

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Continuer l’analogue LHRH • Si dédoublement PSA ≤10 mois : introduire Enzalutamide • Si dédoublement PSA >10 mois : surveillance
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamide • Changement d’hormonothérapie

III.9.Cancer de prostate métastatique sensible à la castration M1

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Associer l’analogue LHRH à un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Bas volume tumoral <ul style="list-style-type: none"> • Abiraterone (+/- radiothérapie prostatique si métastases synchrones) • Enzalutamide - Haut volume tumoral <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Abiraterone (métastases synchrones) • Abiraterone • Enzalutamide • Apalutamide
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Associer l’analogue LHRH à un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Bas volume métastatique

	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Abiraterone +/- radiothérapie prostatique (métastases synchrones) • Analogue LHRH seul si le patient présente des contre-indications aux autres traitements
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.10. Cancer de prostate métastatique résistant à la castration M1

Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Associer l'analogue LHRH à un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Pré inhibiteur de la voie du récepteur d'androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Abiraterone • Enzalutamide • Docetaxel (métastases symptomatiques) - Post inhibiteur de la voie aux récepteurs d'androgènes et pré Docetaxel <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel - Post inhibiteur de la voie aux récepteurs d'androgènes et post Docetaxel <ul style="list-style-type: none"> • Cabazitaxel • Traitement additionnel par un anti-résorptif osseux Denosumab si présence de métastases osseuses
Option	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter rechallenge Docetaxel si bonne réponse initiale >6 mois • Chimiothérapie à base de platine si type histologique à petite cellules ou neuroendocrine

IV. Protocoles

IV.1. Surveillance active

<ul style="list-style-type: none"> • Dosage PSA chaque 06 mois au maximum, sauf cliniquement indiqué • Touché rectal chaque 12 mois au maximum, sauf cliniquement indiqué • IRM prostatique chaque 12 mois au maximum, sauf cliniquement indiqué • Biopsie prostatique chaque 12 mois maximum, sauf cliniquement indiqué. L'allongement de l'intervalle est possible si pas de progression après 3ans • Passage à la l'observation si espérance de vie <10ans • Le bilan d'extension à la recherche de métastases ne doit pas être demandé sauf passage à un risque intermédiaire défavorable ou haut risque ou apparition de symptômes non expliqués par d'autres causes

IV.2. Observation

- Nécessite un monitoring par interrogatoire et examen physique chaque 12 mois au maximum, sans biopsie prostatique ni imagerie ou dosage PSA, jusqu'à développement de symptômes.
- Si le patient devient symptomatique, une mise à jour du bilan lésionnel de la maladie peut être proposer, puis discuter d'un traitement approprié ou soins palliatifs.

IV.3. Analogues LHRH

- Triptoreline 11.25 mg/03 mois en IM ou SC
- Gosereline 10.6 mg/03 mois en SC
- Leuprorelina 11.25 mg/03 mois en IM ou SC

IV.4. Anti androgène

- Bicalutamide cp 50 mg/jr pendant 30 jours en association avec un analogue LHRH pour prévenir le phénomène du flare-up
- Apalutamide cp 60 mg à la dose 240 mg/jr en une seule prise en continue association avec un analogue LHRH pour prévenir le phénomène du flare-up

IV.5. Inhibiteurs de la voie aux récepteurs des androgènes

- Abiraterone cp 1000 mg/jr en continue, associé à l'analogue LHRH et :
 - Prednisone cp 5 mg/jr (sensible à la castration)
 - Prednisone cp 5 mg x2/jr (résistant à la castration)
- Enzalutamide cp 160 mg/jr en continue, associé à l'analogue LHRH.

IV.6. Chimiothérapie

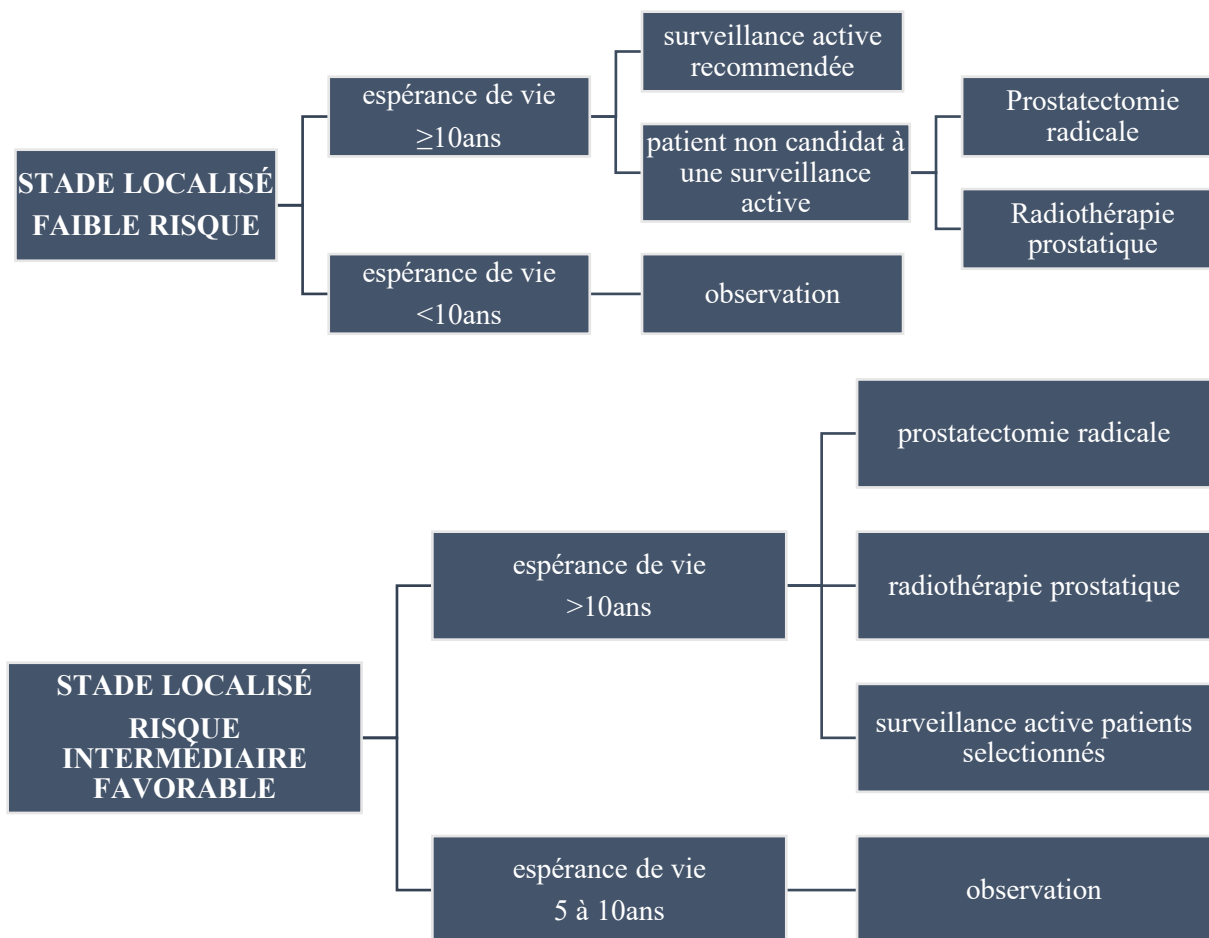
- Docetaxel 75 mg/m² chaque 21 jours en IV, associé à l'analogue LHRH et prednisone cp 5 mg x2/jr :
 - 06 cures en association avec Abiraterone dans mHSPC
 - 10 cures dans mCRPC
- Docetaxel 50 mg/m² chaque 14 jours en IV, associé à l'analogue LHRH et prednisone cp 5 mg x2/jr dans mCRPC
- Cabazitaxel 20-25 mg/m² chaque 21 jours en IV, associé à l'analogue LHRH et prednisone cp 5 mg x2/jr

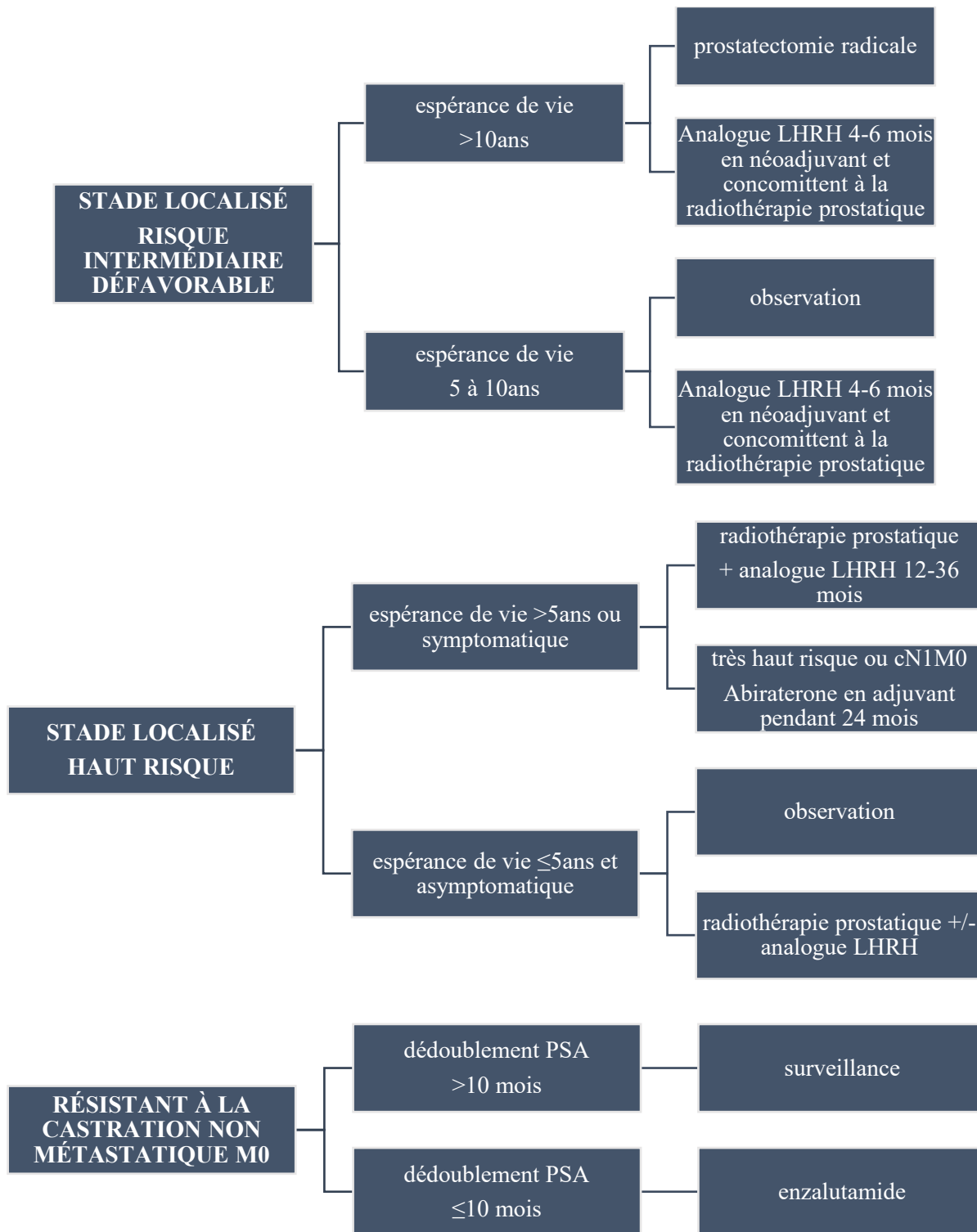
- Cabazitaxel 16 mg/m² chaque 14 jours en IV, associé à l’analogue LHRH et prednisone cp 5 mg x2/jr (patients fragiles)

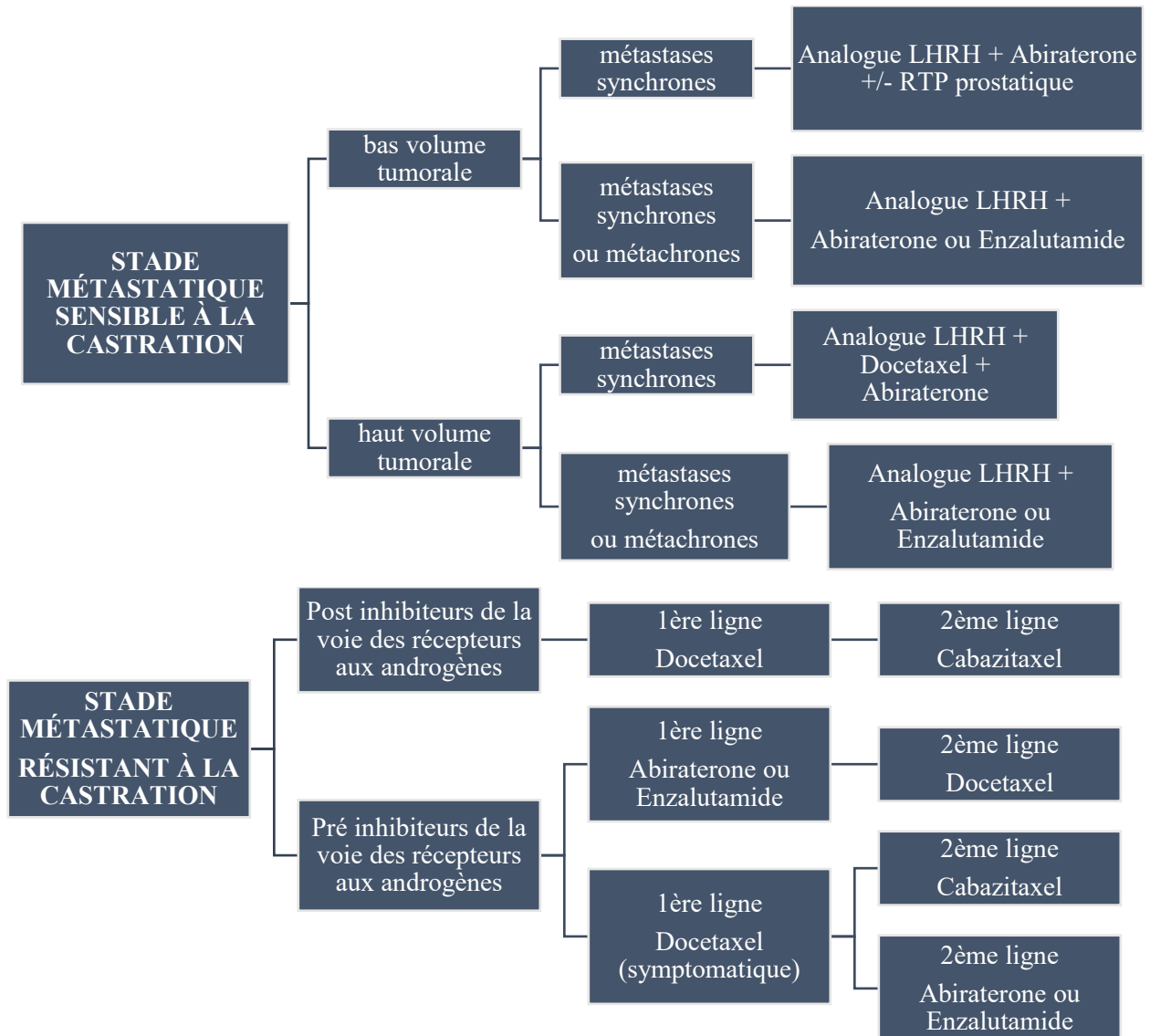
IV.7. Traitement des métastases osseuses

- Denosumab 120 mg chaque 28 jours en SC avec supplémentation en calcium et vitamine D3
- Acide zoledronique 4 mg chaque 21-28 jours en IV

V. Algorithmes







VI. Annexes

VI.1. Annexe 1 : Classification TNM 2016 (8^{ème} édition)

T: Tumeur primitive
<p>T0 : tumeur primitive non retrouvée</p> <p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ≥ 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 <p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> - T3a : extension extra prostatique uni ou bilatérale - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)</p>
N : ganglions régionaux
<p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1mic : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm</p>
M : métastases à distance
<p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <ul style="list-style-type: none"> - M1a : atteinte des ganglions non régionaux

- **M1b** : atteinte osseuse
- **M1c** : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

VI.2. Annexe 2 : groupes pronostic de la classification ISUP 2016

Grade Group	Gleason Score	Gleason Pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, 5+5

VI.3. Annexe 3 : classification de d'AMICO (NCCN)

Risk Group	Clinical/Pathologic Features (Staging, ST-1)		
Low ⁱ	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL 		
Intermediate ⁱ	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): <ul style="list-style-type: none"> ▶ cT2b–cT2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL 	Favorable intermediate	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg, <6 of 12 cores)^k
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥50% biopsy cores positive (eg, ≥6 of 12 cores)^k
High	Has one or more high-risk features, but does not meet criteria for very high risk: <ul style="list-style-type: none"> • cT3–cT4 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Grade Group 4 or Grade Group 5 • PSA >20 ng/mL
Very high	<p>Has at least two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cT3–cT4 • Grade Group 4 or 5 • PSA >40 ng/mL

VI.4. Annexe 4 : définition de la récidence biologique

Traitement	Définition de la récidence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie hormonothérapie ±	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiothérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA Nadir + 1,2 ng/ml

VI.5. Annexe 5 : définition du haut volume tumoral

	Statut	Définition
CHAARTED	Volume tumoral élevé	Métastases viscérales et/ou ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis).
LATITUDE	Risque élevé	<p>≥ 2 facteurs de risque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au moins 3 lésions osseuses. • Métastases viscérales. • Score de Gleason ≥ 8 (ISUP ≥ 4).

VII. Références

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025;75:10–45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39817679>.
2. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2012;157:120–134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>.
3. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, et al. Effect of the USPSTF grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. *J Urol* 2015;194:1587–1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087383>.
4. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National prostate cancer screening rates after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation discouraging prostate-specific antigen-based screening. *J Clin Oncol* 2015;33:2416–2423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056181>.
5. Etzioni R, Gulati R. Recent trends in PSA testing and prostate cancer incidence: A look at context. *JAMA Oncol* 2016;2:955–956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010657>.
6. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. *JAMA Intern Med* 2017;177:1040–1042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437537>.
7. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate-specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the US, 2004-2013. *J Urol* 2017;199:676–682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965781>.
8. Kearns JT, Holt SK, Wright JL, et al. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. *Cancer* 2018;124:2733–2739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29781117>.
9. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015;314:2054–2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575061>.
10. Sammon JD, Abdollah F, Choueiri TK, et al. Prostate-specific antigen screening after 2012 US Preventive Services Task Force recommendations. *JAMA* 2015;314:2077–2079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575066>.

14. Saka AH, Giaquinto AN, McCullough LE, et al. Cancer statistics for African American and Black people, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025;75:111–140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39976243>.
15. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of Black race with prostate cancer-specific and other-cause mortality. *JAMA Oncol* 2019;5:975–983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31120534>.
16. PubMed Overview. National Institutes of Health; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed October 24, 2025.
17. Freedman-Cass DA, Fischer T, Alpert AB, et al. The value and process of inclusion: Using sensitive, respectful, and inclusive language and images in NCCN content. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:434–441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37156485>.
18. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York: Springer; 2017.
19. Cancer Protocol Templates. College of American Pathologists; 2025. Available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates#protocols>. Accessed October 24, 2025.
20. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417–428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658>.
21. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, et al. Association of presalvage radiotherapy PSA levels after prostatectomy with outcomes of long-term antiandrogen therapy in men with prostate cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:735–743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215583>.
22. Burdett S, Fisher DJ, Tierney JF, et al. Duration of androgen suppression with postoperative radiotherapy (DADSPORT) for nonmetastatic prostate cancer: a collaborative systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Eur Urol* 2025;88:277–290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40571441>.
23. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, et al. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? *J Urol* 2014;192:1390–1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859441>.
24. Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, Brooks JD. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61:380–385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597952>.

25. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG- ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.
26. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007;100:760–764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081>.
27. Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer* 2012;118:4148–4155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907704>.
28. Baco E, Gelet A, Crouzet S, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. *BJU Int* 2014;114:532–540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930692>.
29. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105:198–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068708>.
30. Shah TT, Peters M, Kanthabalan A, et al. PSA nadir as a predictive factor for biochemical disease-free survival and overall survival following whole-gland salvage HIFU following radiotherapy failure. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:311–316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431499>.
31. Siddiqui KM, Billia M, Arifin A, et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of a prospective registry of salvage high intensity focused ultrasound ablation for radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2016;197:97–102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422297>.
32. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. *Cancer* 2012;118:3071–3078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071795>.
33. Blazeovski A, Geboers B, Scheltema MJ, et al. Salvage irreversible electroporation for radio-recurrent prostate cancer - the prospective FIRE trial. *BJU Int* 2023;131 Suppl 4:23–31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36495482>.
34. Geboers B, Scheltema MJ, Blazeovski A, et al. Median 4-year outcomes of salvage irreversible electroporation for localized radio-recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2023;131 Suppl 4:14–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36594205>.

35. Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, et al. Nonsurgical salvage local therapies for radiorecurrent prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020;3:183–197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31411996>.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de la vessie

Mise à jour 2026

I. Préambule

- À l'échelle mondiale, le cancer de la vessie occupe la 9^{ème} place, et son incidence ne cesse d'augmenter.
- En Algérie, il représente le 5^{ème} cancer dans les deux sexes avec 3240 nouveaux cas en 2022 et le 2^{ème} cancer urogénital chez l'homme après le cancer de la prostate.
- Sa manifestation avant 40 ans est rare, et plus de 70% des cas sont diagnostiqués après 65 ans, avec une prédominance masculine : sex-ratio 3 :1.
- Le tabagisme constitue le facteur de risque le plus incriminé ; à côté d'autres facteurs comme les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le cyclophosphamide et l'infection chronique au Schistosoma haematobium.
- Le pronostic et la prise en charge thérapeutique sont basés surtout sur le caractère infiltrant de la tumeur.
- La prise en charge du cancer de la vessie est multidisciplinaire et tout dossier médical doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- **Les TVNIM** (les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle)
- **Les (TVNIM)** (tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle) comprennent les tumeurs limitées à la muqueuse (Ta) et celles envahissant le chorion (T1), s'ajoutent aux TVNIM le carcinome in situ désigné par CIS (ou Tis dans la classification TNM).
- Elles représentent 70-80% des tumeurs vésicales tous stades et grades confondus lors du diagnostic initial avec deux problèmes évolutifs essentiels :

La récurrence tumorale et l'infiltration du muscle vésical.

RTUV : principes et critères qualitatifs

- La réalisation des touchers pelviens sous anesthésie constitue le 1^{er} temps de - la RTUV et doit figurer dans le compte rendu opératoire. Son objectif est d'évaluer l'envahissement des organes de voisinage et le caractère extirpable ou non de la tumeur.
- Réaliser au préalable une ECBU pour éliminer une infection urinaire et une cartographie des lésions.
- La résection doit être complète, en monobloc et profonde emportant une partie du muscle vésical (trigone), la multi focalité ne doit pas contre-indiquer la réalisation d'une résection en bloc.

Utiliser un courant électrique monopolaire, bipolaire ou laser

- Les biopsies systématiques de la muqueuse optiquement saine ne sont
- Indiquées qu'en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones visiblement suspectes de CIS.

- Certaines techniques d'optimisation visuelle : lumino fluorescence, narrowband imaging (NBI)..ont montré comparativement à la lumière blanche un bénéfice pour le diagnostic de tumeur vésicale.

II. Traitement

II.1 Traitement des TVNIM

- Après la RTUV et en l'absence de cytologie de haut grade préopératoire et en l'absence d'hématurie ou de perforation vésicale : option IPOP de mitomycine C à réaliser dans les 2H-24H après RTUV.
- Évaluer la balance bénéfice-risque de nécrose vésicale

II.1.A Mitomycine C

Avant mitomycine C

- Alcalinisation des urines (PH>6)
- Réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation

Modalités du traitement 8 (huit) instillations hebdomadaires de mitomycine C de 40 mg dans 40 ml de sérum salé (1 mg/ml)

- Pas de traitement d'entretien
- Une durée minimale d'une heure (1H) est requise (contact produiturothélium +++)

Après l'instillation

- La première miction (dans les 2H) après l'instillation doit être faite sur le lieu de l'instillation.

II.1.B BCG Thérapie endo vésicale

- N'est débutée qu'après cicatrisation vésicale : dans les 2-4 semaines après RTUV, au plus tard 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle.
- Traitement d'induction : 6 (six) instillations endovésicales hebdomadaires
- L'instillation dure au moins 1-2 heures
- Traitement d'entretien : une instillation à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois pour les tumeurs à risque intermédiaire et poursuivre une instillation / 6 mois jusqu'à 36 mois pour les tumeurs à risque élevé.

La thermo-chimiothérapie demeure en cours d'évaluation.

II.1.C Gemcitabine

- Alternative thérapeutique à la mitomycine C
- 2 g de gemcitabine dilués dans 50 -100 ml de sérum physiologique pendant 2 heures
- L'alcalinisation des urines permet d'améliorer l'efficacité de la gemcitabine.

L'Epirubicine aussi constitue une alternative thérapeutique, 50 mg d'épirubicine dans 25-50 ml de sérum salé (1-2 mg/ml) huit instillations au total.

II.1.D RTUV de réévaluation ou de « second look »

- Une RTUV systématique de réévaluation est recommandée pour les tumeurs pT1
- Délai 2-6 semaines après une RTUV complète
- Lorsque la RTUV n'objective pas de tumeur ou seulement des lésions pTa de bas grade, le taux de récurrence ou de progression est minime.
- De plus, une RTUV complémentaire doit être réalisée en cas :
 - D'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale
 - De tumeur volumineuse et/ou multifocale avec impossibilité de réaliser une résection complète en un temps.

II.1.E Cas particulier du CIS isolé

Traitement du CIS isolé

Le traitement endoscopique du CIS doit être complété par des instillations endovésicales de BCG, il est ensuite recommandé d'effectuer une réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies guidées par lumino fluorescence.

- Si les lésions de CIS persistent après 6 instillations de BCG, il est recommandé de faire un 2ème cycle de 6 nouvelles instillations puis une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies guidées par lumino fluorescence, après ce deuxième cycle de BCG, la persistance du CIS définit l'échec du traitement par BCG,
- Une cystectomie totale avec un curage ganglionnaire est alors indiquée dans les 03 mois.

L'immunothérapie et la thérapie génique endovésicale sont en cours d'évaluation.

II.2 Traitement des TVIM non métastatiques : cT2 - T4aN0M0

II.2.A Chimiothérapie néoadjuvante :

1- Patient FIT au cisplatine si :

- OMS 0-1
- DFG ≥ 50-60 mL/min
- Absence d'hypoacousie sévère, absence d'insuffisance cardiaque sévère, absence de neuropathie périphérique sévère).
- 4 cycles de Chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine : MVAC ou GEMCITABINE CISPLATINE

2- Patient unfit au cisplatine :

Une cystectomie associée à un curage ganglionnaire pelvien étendu.

- Chez l'homme : une Cystoprostatéctomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales.
- Chez la femme : une pelvectomie antérieure, emportant la vessie, l'utérus, les ovaires et la face antérieure du vagin.

II.2.B Traitement adjuvant :

1- La chimiothérapie adjuvante :

A base de cisplatine est recommandée chez les patients éligible, en absence de chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie soit :

- Tumeur à haut risque de récurrence (pT3, T4 et/ou pN+)
 - PS \leq 1 et Clairance \geq 60 mL/min :
MVAC ou HD-MVAC
 - GC
 - PS $>$ 1 ou Clairance $<$ 60 mL/min : Pas de Chimiothérapie adjuvante

2- Immunothérapie adjuvante :

- ypT2-ypT4a et/ou ypN+ après CNA et cystectomie
- pT3-pT4a et/ou pN+ après cystectomie seule car inéligibilité au cisplatine ou refusant la chimiothérapie.
- Nivolumab pendant une année si PD- L1 TPS \geq 1 %.

II.2.C Le Traitement tri modal peut être proposé :

- Chez des patients **éligibles** à une cystectomie, dans ce cas, le patient opte pour une préservation vésicale ou refuse la chirurgie.
- Chez des patients **récusés** pour une cystectomie, le TTM peut être proposé, cependant les résultats oncologiques sont inférieurs comparés à la première population de patients dits « bons candidats » (**T2, sans CIS diffus, sans hydronéphrose, avec une bonne fonction vésicale, compliants**).

Il associe :

- Une RTUV profonde et complète,
- Suivie d'une radiothérapie externe privilégiant les techniques d'IMRT .
- Une chimiothérapie radio-sensibilisante concomitante (de potentialisation), à base de 5-fluorouracile et mitomycine C ou decisplatine ou de gemcitabine à dose faible.

II.3 Traitement des TVIM non métastatiques : cT4b ou cN+M0

Si atteinte ganglionnaire pelvienne unique (cN1) : Cystectomie radicale précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante si le patient est éligible.

- Si atteinte ganglionnaire pelvienne multiple (cN2-N3) ou envahissement pelvien (cT4b) le traitement repose sur une chimiothérapie première.
- En cas de réponse complète ou partielle, un traitement local par cystectomie+curage ou radio-chimiothérapie peut être proposé. En cas de progression, le patient doit être traité comme une maladie métastatique.

II.4 Traitements des TVIM métastatiques

Au stade métastatique, le choix thérapeutique va tenir compte des facteurs pronostiques que sont : l'état général du patient et la possibilité de recevoir un traitement par anti-PD-(L)-1 ou par cisplatine.

1^{ère} ligne :

- La combinaison d'une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine avec le nivolumab à raison de 4 à 6 cycles de traitement suivie d'une maintenance par nivolumab seul en cas de maladie contrôlée
- Une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine/gemcitabine, ou MVAC intensifié) suivie d'une maintenance par Avelumab en cas de maladie contrôlée après 4 à 6 cycles,
- Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice à un traitement par chimiothérapie.

2^{ème} ligne :

Patients naïfs d'immunothérapie pré traités par chimiothérapie à base de platines :

- Pembrolizumab
- Enfortumab vedotin
- Nivolumab

Patients prétraités par platine et maintenance d'immunothérapie :

- Taxanes (Paclitaxel- Docetaxel)
- Enfortumab vedotin

II.5 Prise en charge des carcinomes non urothéliaux :

Les tumeurs de vessie non urothéliales de stade T1 doivent être prises en charge comme des tumeurs infiltrantes.

II.5.A Carcinome épidermoïde de vessie

En raison de son efficacité moindre par rapport aux tumeurs urothéliales, la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée et une cystectomie avec curage doit être réalisée en première intention si tumeur extirpable.

En cas de tumeur cT2–cT3, privilégier une cystectomie sans chimiothérapie néoadjuvante.

En cas de tumeur cT4 et/ou non extirpable en marges saines, privilégier une chimiothérapie première (à base de cisplatine), suivie si possible d'un traitement locorégional adapté à la réponse thérapeutique.

II.5.B Adénocarcinome de vessie

La chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité.

En cas de cancer de l'ouraque, une cystectomie partielle avec résection monobloc de l'ouraque emportant l'ombilic et curage ganglionnaire associé peut être proposée, si le bilan d'extension est négatif et si la tumeur est bien limitée au dôme (< 3 cm).

Pour les adénocarcinomes non ouraqiens, de stade localisé, une cystectomie totale est recommandée.

Une chimiothérapie adjuvante adaptée à la composante adénocarcinomateuse (de type tumeurs colorectales) peut être proposée si N+ ou R+.

Pour les formes métastatiques, une chimiothérapie est recommandée, à base de cisplatine ou de 5-fluorouracile.

II.5.C Carcinome neuro-endocrine

Un dosage des marqueurs neuro-endocrines, Chromogranine A et NSE est recommandé au diagnostic et au cours du suivipostthérapeutique.

Pour les formes localisées, une chimiothérapie par cisplatine-étoposide est recommandée en première intention, suivie d'un traitement local de consolidation par cystectomie totale ou radiothérapie externe.

Pour les formes métastatiques, une chimiothérapie par cisplatine-étoposide est recommandée.

Ce guide a été élaboré à partir des recommandations 2024-20246 Onco-Urologique de l'AFU, et NCCN.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Rein

Mise à jour 2026

I. Préambule

- En Algérie, selon le réseau national des registres des cancers, le cancer du rein occupe la 20ème place (1% de tous les cancers).
- Dans la dernière classification OMS 2022 (5e édition), les tumeurs rénales malignes de l'adulte ont été réparties en six groupes : les tumeurs à cellules claires, les tumeurs d'architecture papillaire, les tumeurs oncocytaires et chromophobes, les tumeurs des tubes collecteurs, les tumeurs avec altérations moléculaires et un groupe de nouvelles entités. Les carcinomes à cellules rénales sont les plus fréquents , responsables de 80 à 85 % de toutes les tumeurs primitives du rein.
- Les principaux facteurs histo-pronostics utilisés pour la prise en charge sont :
 - Le sous-type histologique ,
 - Le grade nucléaire de l'ISUP ,
 - La nécrose tumorale ,
 - Le stade TNM ,
 - La présence d'embolies vasculaires ,
 - La présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde .
- La prise en charge des carcinomes rénaux au stade métastatique se base essentiellement sur les immunothérapies en monothérapie ou en association.
- La thérapie systémique est généralement administrée sous la forme d'une combinaison d'agents des classes suivantes :
 - Les inhibiteurs des points de contrôle (Checkpoint inhibitors) : Nivolumab Pembrolizumab - Avélumab et Atezolizumab.
 - Anticorps anti-protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) : Ipilimumab.
 - Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) : axitinib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib.
 - Inhibiteurs de mTOR : Évérolimus.

Bilan pré immunothérapie :

- NFS complète avec répartition des GB
- Fonction hépatique complète
- Fonction rénale , Ionogramme
- Glycémie à jeun
- Cortisolémie , TSH, T4
- Troponine , ECG
- Sérologie : VIH, VHB et VHC

- EFR complète

II. Traitement du cancer du rein non métastatique :

II.1. Standard : traitement chirurgical

La néphrectomie partielle (NP) : technique de référence, ouverte ou laparoscopique est indiquée:

- En cas de petite tumeur du rein T1a (< 4 cm)
- Un cancer sur rein unique
- Une tumeur bilatérale
- Un rein controlatéral non ou peu fonctionnel.

II.2. Option : les traitements ablatifs

Pour les patients âgés et présentant une comorbidité importante, les techniques d'ablation (cryothérapie, radiofréquence avec micro-ondes, électroporation irréversible) sont une alternative thérapeutique.

II.2.A. Indications des traitements ablatifs

- Les petites tumeurs rénales (< 4 cm) chez des patients âgés avec comorbidités
- Les récidives locales après néphrectomie partielle ;
- Les tumeurs du rein multiples notamment dans le cadre de syndromes héréditaires ;
- Les patients qui ont une insuffisance rénale avancée.

II.3. La surveillance active

- Patient avec une maladie à risque favorable et naïf de traitement; asymptomatique ou peu symptomatique avec une charge tumorale limitée, une surveillance active est recommandée
- La surveillance permet de différer le traitement et sa toxicité jusqu'à progression.
- Le traitement systémique est initié au début d'une progression accélérée de la maladie, de nouvelles lésions et/ou d'une maladie symptomatique.

II.4. Cancer du rein au stade localement avancé :

Ce sont ceux qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1). Cette définition n'inclue pas formellement de critère de taille tumorale.

Standard : La néphrectomie totale élargie (NTE)

- L'objectif principal est d'obtenir des marges chirurgicales négatives, le curage ganglionnaire est recommandé en cas d'adénopathies identifiées sur l'imagerie préopératoire.
- Aucun traitement néoadjuvant ne peut être proposé.

II.4.A. Traitement adjuvant :

- Une immunothérapie par pembrolizumab est administrée en situation adjuvante sur une durée maximale de 12 mois . Elle est initiée dans les 12 semaines après néphrectomie pour les cancers du rein à cellules claires localisés de risque intermédiaire-haut et haut risque (pT2 grade 4 ou sarcomatoïde, pT3 tous grades N0, M0 et pT4 tous grades N0, M0 ou pT tout stade, N+, M0) et les patients métastatiques sans lésion résiduelle après résection de toutes les métastases dans un délai inférieur à 12 mois après la néphrectomie (M1 NED – no evidence of disease).

II.5 Traitement du cancer du rein métastatique :

Le choix du traitement pour les patients atteints d'une maladie métastatique est basé sur des facteurs de risque pronostiques, essentiellement le modèle pronostique IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium).

II.5.A La néphrectomie cytoréductrice

- Non indiqué en cas de maladie métastatique de mauvais pronostic
- N'est pas recommandée chez les patients de risque intermédiaire qui nécessitent un traitement systémique.

II.5.B La chirurgie des métastases

- Le traitement local des métastases peut être discuté à visée symptomatique , pour prévenir l'apparition de complications locales ,pour différer l'instauration d'un traitement systémique ou pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique chez les patients oligo-métastatiques.

II.5.C Traitement systémique

- Le traitement systémique est basé sur la classification pronostic IMDC
- Le traitement de référence est basé sur une association d'une immunothérapie et une thérapie ciblée.
- Le traitement systémique est initié rapidement chez la plupart des patients présentant une charge de morbidité importante.

Traitement de première ligne métastatique (carcinome à cellules claires)

Pronostic (IMDC)	Recommandé	Options
Favorable ou bon	<ul style="list-style-type: none"> - Axitinib+ pembrolizumab - Nivolumab+Cabozantinib - Cabozantinib - Axitinib+ Avélumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Pazopanib - Sunitinib - Surveillance active (charge tumorale limitée)

Intermédiaire Et défavorable	<ul style="list-style-type: none"> - Axitinib+ pembrolizumab - Nivolumab+Cabozantinib - Cabozantinib - Axitinib+ Avélumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Pazopanib - Sunitinib - Axitinib
-------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Traitement des lignes ultérieures en situation métastatique (carcinome à cellules claires)

Pour les patients qui rechutent après une immunothérapie et/ou des agents à cible moléculaire, le choix du traitement ultérieur dépend du traitement antérieur reçu.

	Recommandé	Options
Après IO	<ul style="list-style-type: none"> - Axitinib - Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Everolimus - Sunitinib - Pazopanib
Après TKI	<ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab - Cabozantinib - Cabozantinib+Nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Everolimus - Axitinib - Pazopanib - Sunitinib

II.5.D Situation particulière

- **Métastases cérébrales :**

Pour les patients présentant des métastases cérébrales naïves de traitement, une chirurgie et/ou une radiothérapie avant l'initiation d'une thérapie anti angiogénique et/ou d'une immunothérapie est préconisée, en raison de la nature hémorragique potentielle des tumeurs non traitées.

- **Traitement du carcinome rénal non à cellules claires métastatique:**

Les traitements préférés pour les carcinomes papillaires MiTF et chromophobes : Cabozantinib , Cabozantinib-Nivolumab , Lanvatinib–Pembrolizumab.

Pour le carcinome médullaire , une chimiothérapie à base de sels de platine est à privilégier.

- **Maladies oligométastatiques ou et oligoprogessives :**

Doivent être présentées en RCP réunion pluridisciplinaire afin de discuter les alternatives entre surveillance, traitement systémique et/ou d'un traitement local des métastases, chirurgical ou ablatif.

III Annexes

Annexe 1 : Classification AJCC - UICC TNM 8ème édition, 2017

T : Tumeur primitive
<p>Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive</p> <p>T0 : Pas de signe de tumeur primitive</p> <p>T1 : Tumeur ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein</p> <p style="padding-left: 20px;">T1a : Tumeur ≤ 4 cm</p> <p style="padding-left: 20px;">T1b : Tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm</p> <p>T2 : Tumeur > 7 cm limitée au rein T2a : Tumeur >7 cm et ≤ 10 cm T2b : Tumeur > 10 cm</p> <p>T3 : Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral.</p> <p style="padding-left: 20px;">T3a : Envahissement du tissu adipeux péri rénal et /ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire).</p> <p style="padding-left: 20px;">T3b : Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique</p> <p style="padding-left: 20px;">T3c : Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire.</p> <p>T4 : Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale.</p>
N : Ganglions régionaux
<p>Nx : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : Atteinte ganglionnaire métastatique régionale</p>
M : Métastases à distance
<p>Mx : Non évaluable</p> <p>M0 : Pas d'atteinte métastatique à distance</p> <p>M1 : Atteinte métastatique à distance</p>

Annexe 2 : Classification OMS 2022 des tumeurs rénales

<p>Tumeurs à cellules rénales</p> <p><u>Tumeurs avec composante à cellules claires</u></p> <p>Carcinome à cellules claires du rein</p> <p>Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité</p> <p><u>Tumeurs d'architecture papillaire</u></p> <p>Adénome papillaire</p> <p>Carcinome rénal papillaire</p> <p><u>Tumeurs oncocytaires et chromophobes</u></p> <p>Oncocytome</p> <p>Carcinome à cellules chromophobes</p> <p>Autres tumeurs à cellules oncocytaires</p> <p><u>Tumeurs des tubes collecteurs</u></p> <p>Carcinome des tubes collecteurs</p> <p><u>Autres tumeurs rénales</u></p> <p>Tumeur papillaire à cellules claires</p> <p>Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes</p> <p>Carcinome tubulo-kystique</p> <p>Carcinome associé à la maladie kystique acquise</p> <p>Carcinome solide et kystique à cellules éosinophiles</p> <p>Carcinome rénal NOS</p> <p><u>Carcinomes rénaux avec altérations moléculaires</u></p> <p>Carcinome avec réarrangement TFE3</p> <p>Carcinome avec altérations TFEB</p> <p>Carcinome ELOC muté (anciennement TCEB1)</p> <p>Carcinome fumarate hydratase/FH déficient</p> <p>Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)</p> <p>Carcinome ALK réarrangé</p> <p>Carcinome médullaire SMARCB1 déficient</p>	<p>Tumeurs métanéphriques</p> <p>Adénome métanéphrique</p> <p>Adénofibrome métanéphrique</p> <p>Tumeur stromale métanéphrique</p> <p>Tumeurs mixtes épithéliales et stromales</p> <p>Tumeur mixte épithéliale et stromale</p> <p>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte</p> <p>Angiomyolipome/PECome</p> <p>Angiomyolipme épithélioïde</p> <p>Hémangioblastome</p> <p>Tumeur juxta-glomérulaire</p> <p>Tumeur interstitielle rénomédullaire</p> <p>Tumeurs embryonnaires</p> <p>Tumeurs néphroblastiques</p> <p>Restes néphrogéniques</p> <p>Néphroblastome partiellement kystique différencié</p> <p>Néphroblastome</p> <p>Tumeurs rares</p> <p>Tumeurs germinales</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Annexe 3 : Classification par stades

Stade I :	T1	N0	M0
Stade II :	T2	N0	M0
Stade III :	T1-T2 T3	N1 Nx, N0, N1	M0 M0
Stade IV :	T4 Tout T	Tout N Tout N	M0 M1

Annexe 4 : Classification pronostique

Critères de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Score de statut de performance de Karnofsky <80
Délai entre le diagnostic initial et le début du traitement ciblé < 1 an
Hémoglobine inférieure à la limite inférieure de la normale
Calcium sérique supérieur à la limite supérieure de la normale
Nombre de neutrophiles supérieur à la limite supérieure de la normale
Numération plaquettaire supérieure à la limite supérieure de la normale

- **Favorable risk: None of the above risk factors present.**
- **Intermediate risk: 1 or 2 of the above risk factors present.**
- **Poor risk: 3 or more risk factors present.**

Annexe 5 : Protocoles de traitement médical spécifique

Axitinib + Pembrolizumab

- Axitinib cp 5 mg deux fois par jour

Pembrolizumab

- 200 mg IVD tous les 21 jours
- Ou 400 mg IVD tous les 42 jours
- Ou 2mg/Kg tous les 21 jours

Axitinib + Avélumab

- Axitinib cp 5 mg deux fois par jour
- La dose peut être augmentée progressivement à 7 mg, puis 10 mg (deux fois par jour) en fonction de la tolérance du patient et des effets secondaires.

Avélumab

- 800 mg IVD tous les 14 jours

Nivolumab + Cabozantinib

- Nivolumab 240 mg IVD tous les 14 jours
- Ou 480 mg IVD tous les 42 jours
- Ou 3 mg/kg tous les 21 jours

Cabozantinib

- Cabozantinib cp 40 mg une fois par jour

Pazopanib

- Pazopanib cp 400 mg deux fois par jour

Sunitinib

- Sunitinib cp 50 mg une fois par jour 4 semaines on 2 semaines off ou 2 semaines on 1 semaine off

Axitinib

- Axitinib cp 5 mg deux fois par jour

Everolimus

- Everolimus cp 10 mg par jour

Nivolumab

- Nivolumab 3 mg/Kg en IVD tous les 14 jours
- Ou 240 mg IVD tous les 14 jours

- Ou 480 mg IVD tous les 28 jours

IV Références

1. Adapted from: Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141.
2. Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD012796.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141.
4. Alam R, Patel HD, Su ZT, et al. Self-reported quality of life as a predictor of mortality in renal cell carcinoma. *Cancer* 2022; 128:479.
5. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1317.
6. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:1289.
7. US Food and Drug Administration (FDA) Label for Nivolumab. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125554s0901bl.pdf (Accessed on January 26, 2021).
8. Pembrolizumab: United States Food and Drug Administration Prescribing Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s1121bl.pdf (Accessed on January 04, 2022).
9. Lenvatinib: United States Food and Drug Administration Prescribing Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206947s0191bl.pdf (Accessed on August 12, 2021).
10. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2022; 23:292.
11. NCCN Guidelines Version 1.2026 Kidney Cancer;
12. Bigot P & al, Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU –Actualisation 2024–2026 : cancer du rein , <https://doi.org/10.1016/j.fjurol.2024.102735>

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Tumeurs Germinales Testiculaires

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les tumeurs malignes du testicule sont dans 98 % des cas des tumeurs germinales (TG), réparties en TG séminomateuse pure (TGS) et TG non séminomateuse (TGNS) dans 55 et 45 % des cas.

II. Stadification

II.1. Classification TNM et des marqueurs tumoraux sériques

La classification TNM est établie à partir de l'analyse histologique et du bilan d'extension. Elle a été mise à jour en 2017 (Tableau1).

Tableau1 : Classification TNM 2017

T: Tumeur primitive	
pTx	Non évaluable
pT0	Pas de tumeur primitive identifiée
pTis	Néoplasie germinale in situ
pT1	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lympho-vasculaire
pT1a	<3cm
pT1b	≥3cm
pT2	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) avec invasion lympho-vasculaire au sein du testicule ou du cordon ou tumeur envahissant les tissus mous du hile ou l'épididyme ou pénétrant le feuillet viscéral de la vaginale sur l'albuginée avec ou sans invasion Lympho-vasculaire
pT3	Tumeur envahissant le cordon spermatique par continuité (un envahissement discontinu serait considéré d'origine lympho-vasculaire et relèverait d'un stade M1)
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lympho-vasculaire
cN: Ganglions régionaux (cliniques)	
cNx	Non évaluables
cN0	Pas de ganglion pathologique
cN1	Ganglion pathologique unique ou multiples, tous ≤2cm de grand axe

cN2	Ganglion pathologique unique ou multiples, un au moins >2cm mais aucun ≤5cm
cN3	Ganglion pathologique >5cm de grand axe

Ganglions rétropéritonéaux – classification anatomopathologique pN (suffixe sn en cas d'identification par sentinelle ou f en cas d'identification par cytoponction/biopsie)

pN: Ganglions régionaux (pathologiques)	
pNX	Non évaluables
pN0	Pas de ganglion pathologique
pN1	Ganglion pathologique unique ≤2cm de grand axe ou ≤5 ganglions tous ≤5cm
pN2	Ganglion pathologique unique >2cm mais ≤5cm ou >5 ganglions tous ≤5cm ou extension extra-ganglionnaire
pN3	Ganglion pathologique >5cm de grand axe
Métastases à distance	
Mx	Non évaluables
M0	Absence de métastase
M1a	Métastases pulmonaires et ganglions en dehors du retro péritoine
M1b	Autres sites métastatiques

La classification des marqueurs repose sur le dosage postopératoire dans les formes localisées et à J1 du premier cycle dans les formes métastatiques (Tableau 2).

Tableau 2 : Stadification des marqueurs tumoraux sériques

Sx	Non évaluables		
S0	Dans les limites de la normale		
	LDH (U/l)	hCG (mUI/ml)	AFP (ng/ml)
S1	Jusqu'à plus de 1,5 fois la valeur normale	et < 5000	et < 1000
S2	1,5 à 10 fois la valeur normale	ou 5000 à 50 000	ou 1000 à 10 000
S3	Plus de 10 fois la valeur normale	ou > 50 000	ou > 10 000

II.2. Classification AJCC

La classification AJCC est une agrégation de la classification 2009 de la TNMS. Sa définition est indispensable à la prise en charge thérapeutique (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification American Joint Committee of Cancer AJCC 2009

Stade 0	pTis	N0	N0	S0
Stade I – Formes macroscopiquement localisées				
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2–pT4	N0	M0	S0
Stade IS	Tout pT	N0	M0	S1-S3
Stade II – Atteinte ganglionnaire retro péritonéale				
Stade IIA	Tous pT	N1	M0	S0–1
Stade IIB	Tout pT	N2	M0	S0–1
Stade IIC	Tout pT	N3	M0	S0–1
Stade III – Atteinte métastatique				
Stade III	Tout pT	Nx	M1	Sx
Stade IIIA	Tout pT	Nx	M1a	S0–1
Stade IIIB	Tout pT	N1–N3	M0	S2
	Tout pT	Nx	M1a	S2
Stade IIIC	Tout pT	N1–N3	M0	S3
	Tout pT	Nx	M1a	S3
	Tout pT	Nx	M1b	Sx

II.3. Classifications pronostiques

II.3.A Stades localisés

Les facteurs pronostiques sont utilisés pour définir la stratégie thérapeutique adjuvante adaptée au risque :

TGS

- Grand axe tumoral >4cm.
- Invasion du rete testis.

TGNS

- Invasion lymphovasculaire (ILV) (le seul facteur prédictif de récurrence)
- Pourcentage élevé (>50 %) de carcinome embryonnaire et l'index de prolifération (facteurs de risque additionnels).

II.3.B Stades métastatiques

- Le groupe collaboratif international sur les tumeurs germinales (IGCCCG) a établi en 1997 une

classification fondée sur les caractéristiques du site primitif de la tumeur, le taux des marqueurs et les sites métastatiques[5].

- La classification définitive fait appel au dosage des marqueurs à J1 du premier cycle et définit le nombre de cycles de chimiothérapie (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification pronostique IGCCCG* des stades métastatiques

Groupe de bon pronostic		
TGNS	Primitif testiculaire ou rétro péritonéal et absence de métastases viscérales non pulmonaires et S1	56 % des cas de TGNS SSP à 5 ans 89 % SG à 5 ans 92 %
TGS	Tout primitif germinal et absence de métastases viscérales non pulmonaires et aFP normale, quel que soit le taux d'hCGt et de LDH	90 % des cas de TGS SSP à 5 ans 82 % SG à 5 ans 86 %
Groupe de pronostic intermédiaire		
TGNS	Primitif testiculaire ou retro péritonéal <i>et</i> absence de métastases viscérales non pulmonaire <i>et</i> S2	28 % des cas de TGNS SSP à 5 ans 75 % SG à 5 ans 80%
TGS	Tout primitif germinal et atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire et aFP normale, tous niveaux d'hCGt et de LDH	10 % des cas de TGS SSP à 5 ans 67 % SG à 5 ans 72 %
Groupe de mauvais pronostic		
TGNS	Primitif médiastinal ou atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire ou S3	16 % des cas de TGNS SSP à 5 ans 41 % SG à 5 ans 48 %
TGS	Non applicable	
* IGCCCG : International GermCell Cancer Collaborative Group		

III. Prise en charge thérapeutique

- **Préservation de la fertilité :** La cryoconservation de sperme est recommandée, idéalement avant l'orchidectomie et impérativement avant toute chimiothérapie, radiothérapie, ou chirurgie rétropéritonéale. Elle a une valeur médico-légale.
- **Concertation pluridisciplinaire :** La présentation des dossiers de TG est recommandée de façon systématique après orchidectomie, et dans certains cas douteux avant chirurgie

III.1 Traitement des TG testiculaires de stade 0 (in situ)

- Orchidectomie (si testicule controlatéral fonctionnel et sain).
- Radiothérapie scrotale (patient monorchide), 16 à 20 Gy (2 Gy par fraction)

III.2 Traitement des tumeurs germinales testiculaires de stade I

III.2.A TGS de stade I (IA/IB)

- Surveillance : Elle est de première indication, sous réserve d'une complianc e parfaite du patient.
- Chimiothérapie adjuvante par carboplatine : Un cycle de carboplatine AUC7 (pas d'AMM dans cette indication).
- Radiothérapie lombo-aortique exclusive à la dose de 20 Gy : La radiothérapie adjuvante ne doit pas être proposée en première intention chez les jeunes patients.

Tableau 5 : Recommandations de prise en charge des TGS de stade I

Grade des recommandations de prise en charge des TGS de stade I	Grade
La surveillance est l'option recommandée en cas de complianc e du patient	Haut
Aucun traitement adjuvant n'est recommandé dans les formes à faible risque	Haut
Un cycle de carboplatine AUC7 est l'option recommandé en cas d'indication de traitement adjuvant	Haut
La radiothérapie lombo aortique n'est pas recommandée en première intention en cas de traitement adjuvant	Haut

III.2.B TGNS de stade I (IA/IB)

- Surveillance : La surveillance systématique des TGNS de stade I s'accompagne d'un taux de survie spécifique à 15 ans de 99,1 %.
- Chimiothérapie adjuvante :
 - Un cycle de BEP est la meilleure option
 - Deux cycles BEP est une autre option
- Curage rétro péritonéale de stadification :
 - L'infériorité du curage exclusif face à un cycle unique de BEP appelle à la réduction des indications (tératome pur, contingent extra-gonadique associé).
- Indication :
 - La surveillance systématique des TGNS de stade I peut être appliquée sous réserve de l'information complète du patient vis-à-vis du risque de récidi ve.

- À l'inverse, la stratégie peut être adaptée au risque lié à la présence de l'ILV (Figure 1)
- TGNS de stade I de faible risque : surveillance (option de choix).
- TGNS de stade I de haut risque : chimiothérapie adjuvante par 1 BEP.

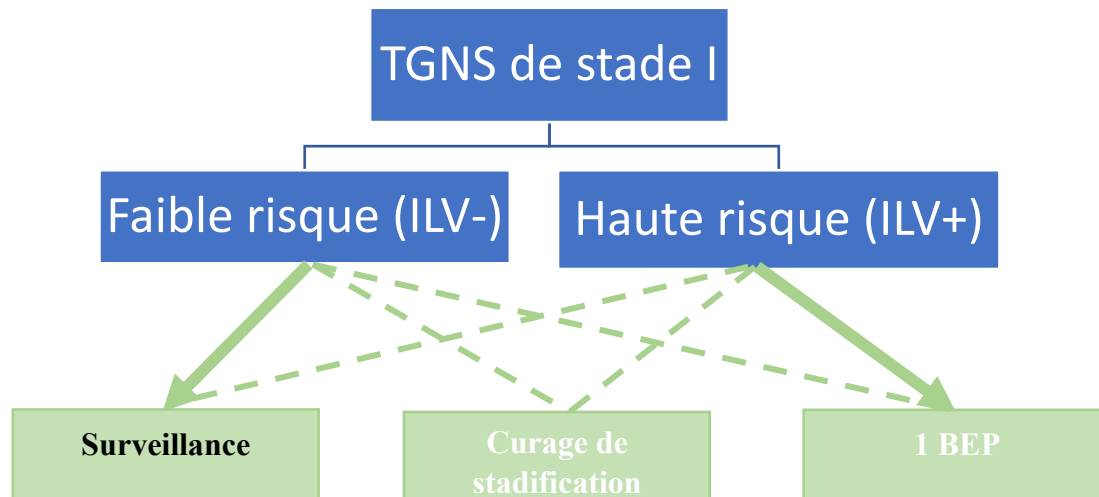


Figure 1. Stratégie de prise en charge des TGNS de stade 1 adaptée au risque

- En cas de récurrence et quelle que soit l'option thérapeutique initiale, le traitement consistera en 3 ou 4 cycles de BEP selon la classification IGCCCG, suivis d'un éventuel curage des masses résiduelles.

III.3 Traitement des TG testiculaires de stade métastatique

III.3.A Stade IS

Le stade IS correspond aux patients sans lésion décelable au scanner TAP, dont le taux de marqueurs ne diminue pas selon la demi-vie ou augmente après l'orchidectomie.

Le traitement est celui d'une TGM de bon pronostic.

III.3.B TGS métastatiques (TGSm)

TGSm de faible volume (IIA-IIIB < 3cm)

- La radiothérapie est recommandée pour :
 - Les stades IIA : 30Gy en crosse de hockey ;
 - Les stades IIB : 30Gy en crosse de hockey intégrant les adénopathies pathologiques avec une marge de sécurité de 1–1,5cm, et un boost de 6Gy sur la zone pathologique
- La chimiothérapie est une alternative : 3 BEP ou 4 EP (en cas de contre-indication à la Bléomycine).

TGSm avancées (IIB ≥ 3cm, IIC, III)

- TGSm avancée de bon pronostic : chimiothérapie par 3 BEP ou 4 EP.
- TGSm avancée de pronostic intermédiaire : chimiothérapie par 4 BEP

III.3.C TGNS métastatiques (TGNSm)

TGNSm du groupe IGCCCG bon pronostic

- 3 cycles BEP ou 4 cycles EP[15].
- Cas particulier des TGNSm de bon pronostic de stade IIA : s'il existe un doute diagnostique (absence d'élévation des marqueurs), un curage ganglionnaire ou une surveillance peuvent être discutés :
- Surveillance : la biologie et l'imagerie seront répétées à 6 semaines. La stabilité ou la croissance des cibles, associée à des marqueurs toujours normaux orientera vers un tératome ou un carcinome embryonnaire pur.
- Curage ganglionnaire : une chimiothérapie adjuvante par 2 BEP doit être discutée en présence de critères histopronostiques défavorables (nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire).

TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire

- 4 cycles BEP ou 4 cycles VIP (en cas de contre-indication à la Bléomycine).

TGNSm du groupe IGCCCG mauvais pronostic

- 4 cycles BEP en cas de décroissance favorable des marqueurs selon leur demi-vie, évaluée entre le J18 et le J21 du 1^{er} cycle, suivis d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.
- Chimiothérapie intensifiée en cas de décroissance insuffisante des marqueurs (un outil dédié au calcul de la décroissance est disponible : [calcul-tumor/](#)).
- 4 cycles de VIP (en cas de contre-indication à la Bléomycine).

III.4. Prise en charge des masses résiduelles post chimiothérapie

Le curage de masses résiduelles s'envisage alors que les marqueurs sont normalisés ou que leur cinétique de décroissance est suffisante.

III.4.A. Masses résiduelles des TGS

- La régression des masses résiduelles de TGSm est habituellement retardée. Une nouvelle évaluation biologique et radiologique par scanner TAP après 3 mois est utile pour juger la régression des cibles :
 - Masse résiduelle < 3cm : Surveillance (tumeur non viable).
 - Masse \geq 3cm : la TEP-18FDG est recommandée, 6 semaines après la chimiothérapie
- Chirurgie en cas de cibles hypermétaboliques (tumeur viable).
- Refaire la TEP-18FDG ou scanner en cas de fixation douteuse.

III.4.B. Masses résiduelles des TGNS

- Masse résiduelle de TGNSm > 1 cm de petit axe :

- Résection chirurgicale 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie.
- Masses infracentimétriques :
- Surveillance : la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur d'un traitement chirurgical systématique (contiennent de la nécrose, du tératome, un autre contingent tumoral viable dans respectivement 74,7 %, 21,4 % et 3,9 % des cas).
- La TEP-18FDG n'a pas sa place dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNSm du fait des faux négatifs du tératome chimio- et radio-résistant.

III.4.C Masses résiduelles extra-péritonéales

- La discordance entre l'histologie des masses rétro-péritonéales et celle des masses des autres sites métastatiques dépasse 30 %. Aucune extrapolation n'est donc possible entre les différents sites. La prise en charge chirurgicale doit être discutée au sein d'équipes pluri-disciplinaires.
- Le rétropéritoine est le premier site à opérer. Le caractère concomitant ou séquentiel des interventions sera fonction de la morbidité attendue [24].
- En cas d'atteinte pulmonaire bilatérale, il n'y a pas de nécessité d'explorer le champ controlatéral en cas de fibrose ou nécrose exclusive dans le premier champ.

III.4.D Quel traitement après chirurgie des masses résiduelles

- L'analyse histologique des masses résiduelles identifie :
- Pour les TGS : jusqu'à 30 % de tissu tumoral.
- Pour les TGNS : du tératome dans 40 % des cas, un autre contingent tumoral actif dans 10 % des cas, et de la nécrose dans 50 % des cas.
- Tératome ou nécrose : pas de chimiothérapie complémentaire.
- Tumeur active : surveillance, radiothérapie (pour les TGS) ou chimiothérapie adjuvante. Il n'existe pas de standard de recommandation.

III.4.E Traitement des récurrences tumorales post CT ou maladie réfractaire à la chimiothérapie

- Les patients en rechute doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute répartis en 5 groupes (tableau 6).
- Chimiothérapie de rattrapage :
- 4 cycles de VIP.
- 4 cycles de TIP.
- 4 cycles de VeIP.
- La chimiothérapie intensive avec support de cellules souches périphériques n'a pas prouvé de

supériorité par rapport à un traitement de rattrapage dans les études de phase III mais une analyse rétrospective internationale semblerait montrer une amélioration de la survie dans tous les sous-groupes pronostiques.

● **GP (Gemcitabine-Cisplatine).**

Tableau 6: Classification internationale des patients en rechute de TG

Points	-1	0	1	2	3
Histologie	TGS	TGNS			
Primitif		Testiculaire	Rétropéritonéal		Médiastinal
Réponse		Complète ou partielle marqueurs négatifs	Partielle à marqueurs positifs stable	à	Progression
Intervalle libre		> 3 mois	< 3 mois		
AFP		Normale	< 1000	1000+	
hCG		< 1000	1000+		
Métastase hépatique, cérébrale ou osseuse		Non	Oui		
Score total	-1	0	1-2	3-4	≥ 5
Risque	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé	Très élevé
SSP à 2 ans	75,1%	52,6%	42,8%	26,4%	11,5%
SG à 3 ans	77%	69%	57,3%	31,7%	14,7%

III.4.F Traitement des récurrences tardives

- La récurrence tardive est définie comme une reprise évolutive 2 ans après un traitement curatif par chimiothérapie initialement efficace sur une maladie métastatique.
- L'histologie se répartit en :
 - Tumeur germinale viable (60–70 %)
 - Tératome (60 %)
- Transformation somatique maligne du tératome en sarcome ou adénocarcinome (20 %)[20, 29].

- Le traitement est :
- Chirurgie : si les marqueurs tumoraux sont normaux, dans l'hypothèse première de tératome.
- Chimiothérapie : suivie de chirurgie si les marqueurs sont élevés, dans l'hypothèse de TG viable [20, 29] ...
- En cas de lésion non extirpable : des biopsies doivent être réalisées afin d'orienter un traitement systémique de seconde ligne.
- Radiothérapie : peut-être une alternative pour des lésions inextirpables limitées en cas de séminome [30].

IV. Protocoles de chimiothérapie

EP cycle de 21j

(B) Bléomycine	30mg	J1–J8–J15
(E) Etoposide	100mg/m ²	J1 à J5
(P) Cisplatine	20mg/m ²	J1 à J5

VIP cycle de 21j

(V) Etoposide	75mg/m ²	J1 à J5
(I) Ifosfamide	1,2g/m ²	J1 à J5
(P) Cisplatine	20mg/m ²	J1 à J5
Mesna	1,5g/m ²	J1 à J5

TIP cycle de 21j

(T) Paclitaxel	250mg/m ²	J1 en continu hors AMM
(I) Ifosfamide	1,5g/m ²	J2 à J5
(P) Cisplatine	25mg/m ²	J2 à J5
Mesna	1,5g/m ²	J2 à J5

VeIP cycle de 21 j

(V) Vinblastine	0,11mg/m ² kg	J1 à J2
(I) Ifosfamide	1,2g/m ²	J2 à J5

Guide thérapeutique - Tumeurs Germinales Testiculaires

(P) Cisplatine	20mg/m ²	J1 à J5
Mesna	1,5g/m ²	J2 à J5

V. Abréviations

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TGT : tumeur germinale testiculaire

TGS : tumeur germinale séminomateuse **TGNS** : tumeur germinale non séminomateuse **TGm** : tumeur germinale métastatique

NGIS : néoplasie germinale in situ

AFP : alpha-foeto-protéine

LDH : lactico-deshydrogénase

hCGt : gonadotrophine chorionique humaine totale

IGCCCG : International GermCell Cancer Collaborative Consensus Group

AJCC: American Joint Committee of Cancer

TEP-18FDG : Tomographie à Emission de Positons au 18 Fluoro-Desoxy-Glucose

TAP : Thoraco Abdomino Pelvien

VI. Références

1. Verrill C., Yilmaz A., Srigley J.R., Amin M.B., Compérat E., Egevad L., et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations *Am J SurgPathol* 2017 ; 41 (6) : e22-e32
2. Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., et al. *AJCC Cancer Staging Manual* New York: Springer (2017).
3. Warde P., Specht L., Horwich A., Oliver T., Panzarella T., Gospodarowicz M., et al. Prognostic Factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance:a pooled analysis *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002 ; 20 (22) : 4448-4452.
4. Albers P., Siener R., Kliesch S., Weissbach L., Krege S., Sparwasser C., et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the GermanTesticular Cancer Study Group Trial *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (8) : 1505-1512
5. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-basedstaging system for metastatic germcell, cancers., International Germ Cell Cancer Collaborative Group *J Clin, Oncol* 1997 ; 15 (2) : 594-603.
6. Høie-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Daugaard G., Skakkebaek N.E. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours : a clinical review *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005 ; 16 (6) : 863-868
7. Pierorazio P.M., Albers P., Black P.C., Tandstad T., Heidenreich A., Nicolai N., et al. Non-risk-adapted Surveillance for Stage I TesticularCancer: Critical Review and Summary *EurUrol* 2018 ; 73 (6) : 899-907.
8. Oliver R.T.D., Mead G.M., Rustin G.J.S., Joffe J.K., Aass N., Coleman R., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214) *J Clin Oncol.* 2011 ;29 (8) : 957-962
9. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M., Roberts J.T., Sokal M., Horwich A., et al. Randomized trial of 30 versus 20Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328) *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (6) : 1200-1208
10. Daugaard G., Gundgaard M.G., Mortensen M.S., Agerbæk M., Holm N.V., Rørth M., et al. Surveillance for stage I non seminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a

- population-based cohort J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014 ; 32 (34) : 3817-3823
11. Albers P., Siener R., Krege S., Schmelz H.-U., Dieckmann K.-P., Heidenreich A., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Non seminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group J Clin Oncol 2008 ; 26 (18) : 2966-2972
 12. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C., Fossa S.D., Kaye S.B., Horwich A.H., et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non seminomatous germ cell tumors of the testis : a Medical Research Council report J Clin Oncol 1996 ; 14 (4) : 1106-1113 .
 13. Classen J., Schmidberger H., Meisner C., Souchon R., Sautter-Bihl M.-L., Sauer R., et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial J Clin Oncol 2003 ; 21 (6) : 110-116
 14. Fizazi K., Delva R., Caty A., Chevreau C., Kerbrat P., Rolland F., et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study EurUrol 2014 ; 65 (2) : 381-386
 15. Culine S., Kerbrat P., Kramar A., Théodore C., Chevreau C., Geoffrois L., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non seminomatous germ-cell tumors : a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP) Ann Oncol 2007 ; 18 (5) : 917-924.
 16. Stephenson A.J., Bosl G.J., Motzer R.J., Bajorin D.F., Stasi J.P., Sheinfeld J. Non randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB non seminomatous germ cell testicular cancer J Clin Oncol 2007 ; 25 (35) : 5597-5602
 17. Kondagunta G.V., Sheinfeld J., Mazumdar M., Mariani T.V., Bajorin D., Bacik J., et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II non seminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy J Clin Oncol 2004 ; 22 (3) : 464-467
 18. Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A., Bacik J., Richardson P.G., Vogelzang N.J., et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high- dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors J Clin Oncol 2007 ; 25 (3) : 247-256
 19. Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., Fléchon A., Mardiak J., Geoffrois L., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ- cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial Lancet Oncol 2014 ; 15 (13) : 1442-1450
 20. Chéry L., Dash A. The Role of Post chemotherapy Surgery in Germ Cell Tumors Urol Clin North

- Am 2015 ; 42 (3) : 331-342
21. De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C., Stoiber F., Oechsle K., Sellner F., et al. 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in post chemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial J Clin Oncol 2004 ; 22 (6) : 1034-1039
22. [Carver B.S., Bianco F.J., Shayegan B., Vickers A., Motzer R.J., Bosl G.J., et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection J Urol 2006 ; 176 (1) : 100-103[Discussion 103–104
23. Oechsle K., Hartmann M., Brenner W., Venz S., Weissbach L., Franzius C., et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group J Clin Oncol 2008 ; 26 (36) : 5930-5935
24. Hu B., Daneshmand S. Role of Extra Retroperitoneal Surgery in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors Urol Clin North Am 2015 ; 42 (3) : 369-380
25. Lorch A., Beyer J., Bascoul-Mollevis C., Kramar A., Einhorn L.H., Necchi A., et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy J Clin Oncol 2010 ; 28(33) : 4906-4911
26. Haugnes H.S., Laurell A., Stierner U., Bremnes R.M., Dahl O., Cavallin-Ståhl E., et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) Acta Oncol StockhSwed 2012 ; 51 (2) : 168-176
27. Lorch A., Bascoul-Mollevis C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database J Clin Oncol 2011 ; 29 (16) : 2178-2184
28. Fizazi K., Gravis G., Flechon A., Geoffrois L., Chevreau C., Laguerre B., et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2014 ; 25 (5) : 987-991
29. O'Shaughnessy M.J., Feldman D.R., Carver B.S., Sheinfeld J. Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors Urol Clin North Am 2015 ; 42 (3) : 359-368
30. Durand X., Avances C., Flechon A., Mottet N., Sous-comité OGE du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie Testicular germ cell tumors late relapses Progres En Urol J 2010

; 20 (6) : 416-424

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Col Utérin

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer chez la femme, avec une incidence mondiale de 662 301 cas et une mortalité de 348 874 cas (Globocan 2022).
- En Algérie, c'est le 4eme cancer féminin avec une incidence de 4.6 /10⁵ habitants et un âge moyen de 62 ans (Réseau National des Registres 2019)
- Ce cancer est étroitement lié à l'infection persistante par l'HPV
- Le dépistage à un stade précancéreux se fait par frottis cervico-vaginal (FCV) et dont le rythme est comme suit :
 - 1 FCV au début de l'activité sexuelle,
 - Si (-) à renouveler 1 an plus tard,
 - Si les 2 (-) faire 1 FCV tous les 03 ans à partir de 35 ans, puis tous les 05 à partir de 60 ans
- La prise en charge thérapeutique doit être pluridisciplinaire (en réunion de concertation pluridisciplinaire : RCP).
- Le cancer du col utérin infiltrant est classé en quatre formes :
 - Forme micro-invasive (Stade IA1, IA2).
 - Forme invasive localisée (Stade IB1, IB2).
 - Forme invasive localement avancée (Stade IB3 – IVA).
 - Forme métastatique étendue (IVB).
- Les critères de non résécabilité sont :
 - La maladie localement avancée
 - L'atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique.
 - L'infiltration des paramètres vérifiée par examen gynécologique et/ou imagerie
 - Tumeur cervicale \geq à 4 cm.
 - Tumeur étendue aux organes de voisinage (vessie ou rectum).
 - La présence de métastases à distance (y compris les métastases ganglionnaires inguinales).
- Le choix du traitement doit prendre en considération :
- L'état général de la patiente (évalué par échelle de performance : OMS, karnofsky).
- Présence ou non de comorbidités.
- Désir de préservation de la fertilité.
- La fonction rénale.
- Le profil de tolérance de chaque schéma thérapeutique.

II. Explorations pré-thérapeutiques

- Examen gynécologique et des biopsies :
 - Si l'examen est difficile ou la tumeur volumineuse, ou si suspicion d'atteinte vésicale et/ou rectale sur imagerie, un examen gynécologique sous anesthésie générale est recommandé avec cystoscopie ± rectoscopie ± biopsies d'endomètre
- Imagerie recommandée :
 - IRM pelvienne et lombo-aortique (bilan local et régional) pour évaluer :
 - La taille tumorale
 - L'extension locorégionale : vagin, paramètres+++, paroi pelvienne, vessie, rectum
 - L'extension à distance : ganglions
 - L'IRM lombo-aortique peut être remplacée par un scanner abdominal selon les disponibilités locales
 - PET-TDM à partir du stade IB3 ou si doute sur N+ : en option pour les stades IB2, si non réalisé : scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - Pour le stade IB1 : scanner TAP optionnel.
- Les possibilités de préservation de la fertilité sont à évoquer chez les femmes en âge de procréer.

III. Traitements selon les stades

Prise en charge des Carcinomes épidermoïdes du col / Adénocarcinome du col ou Carcinome Adénoquameux du col utérin infiltrant :

III.1. Formes micro-invasives (Stade IA1 et IA2)

Ce sont les formes micro invasives infra cliniques.

En absence d'embolies vasculaires sur la pièce de conisation

STANDARD

- Chirurgie Conservatrice (conisation ou trachélectomie) avec marge de résection saine (supérieure à 1mm) / Si marge de résection positive, reprise de la conisation ou de la trachélectomie

OPTION

- L'hystérectomie totale non élargie peut être discutée comme option chez les femmes sans désir de fertilité, ou pas de possibilité de surveillance colposcopique.

En présence d'embolies vasculaires sur la pièce de conisation

STANDARD

- Chirurgie Conservatrice (conisation ou trachélectomie) avec marge de résection saine

- + La recherche d'une infiltration ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle s'impose
 - Si N+ et/ou marge positive : chirurgie conservatrice + radio- chimiothérapie concomitante +/- curiethérapie : (schéma associant platine hebdomadaire et RTE)
 - Si N- : hystérectomie totale non élargie pour IA1 et hystérectomie totale élargie pour IA2, complétée par radio-chimiothérapie concomitante si facteurs de risque (taille initiale, invasion stromale ou pN+)

OPTION

- La chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en cas de désir de grossesse peut être discutée en RCP en l'absence d'atteinte ganglionnaire au ganglion sentinelle.

III.2. Formes localisées (Stade IB1- IB2)

Ce sont les tumeurs confinées au col utérin de moins de 4 cm.

STANDARD

- Évaluer l'infiltration ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle :
 - Si N+ : Radio-Chimiothérapie Concomitante (schéma associant platine hebdomadaire et RTE)
 - Si N- : Colpo-Hystérectomie, complétée par radio-chimiothérapie concomitante si N+ sur pièce opératoire.
- Un complément par une curiethérapie vaginale post-opératoire est indiqué : s'il n'y a pas de ganglions envahis mais que sont notés des risques d'évolution locale : tumeur > 2 cm, limites d'exérèse atteintes, y compris par une composante intra-épithéliale, présence d'emboles lymphatiques.

OPTION

Pour tumeur IB2 : curiethérapie utéro-vaginale 1^{ère} suivie 6 semaines plus tard d'une colpo-hystérectomie, complétée par radio-chimiothérapie concomitante si N+ sur pièce opératoire

III.3. Formes localement avancées (Stade IB3 à IVA)

STANDARD

- La radio-chimiothérapie concomitante avec cisplatine 40mg/m² par semaine, 1 heure avant la séance de radiothérapie pendant 5 à 6 semaines.
- Si signes de compression sur le haut appareil urinaire avec retentissement sur la fonction rénale :
Mise en place d'une sonde double JJ avant de débiter le traitement

OPTION

- En cas d'altération de la fonction rénale : faire Carboplatine AUC 2 en hebdomadaire durant la radiothérapie et la curiethérapie.
- En cas de contre-indication aux sels de platine : faire 5Fluoro-Uracile ou 5FU associé à la mitomycine C avec la radiothérapie et curiethérapie.

- Mitomycine C 12 mg/m² j1 en IV bolus + 5 FU 750 à 1000 mg/m² j1 à j4 en IV continu, cycle de 21 jours, faire 2 cycles.
- Radiothérapie exclusive en cas de contre-indication à la chimiothérapie.
- 6 semaines après la fin de la radiothérapie, évaluer la réponse thérapeutique par une IRM pelvienne. En cas de persistance de reliquat tumoral confirmé par étude anatomopathologique sur biopsie, discuter en RCP une colpo- hystérectomie de clôture. // Si pas de reliquat tumoral : pas de place à la chirurgie de clôture et débiter la surveillance
- Un traitement ablatif pour 1 à 5 lésions métastatiques peut être proposé si la tumeur primitive est contrôlée (pour les stades IIB-IVA)

OPTIONS POUR LES STADES IIB-IVA :

- Une chimiothérapie d'induction (carboplatine/paclitaxel) suivie d'une RCC en dehors d'atteinte de ganglions lombo-aortiques
- Une radiothérapie à champ étendu est recommandée lorsque les ganglions para-aortiques sont atteints à l'imagerie ou confirmés histologiquement ou en cas de métastases iliaques communes.

III.4. Formes métastatiques

Stade IVB (maladie d'emblée métastatique), formes récidivantes ou persistantes

- Une confirmation par biopsie est indispensable pour la récurrence locale isolée.
 - Discuter d'emblée la stratégie thérapeutique en RCP.
 - Il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge.
 - En cas de récurrence locale isolée de cancer du col utérin, le traitement peut être curatif.
 - Les options de prise en charge dépendront de la patiente, de l'extension tumorale et du traitement antérieurement reçu :
 - Il peut inclure une hystérectomie ou exentération selon les conditions locales chez les femmes qui ont déjà reçu une radiothérapie.
 - Ou une radiothérapie notamment en concomitant avec la chimiothérapie chez les patientes qui ne l'ont pas déjà reçu.
 - Si traitement local non réalisable : discuter traitement systémique
 - Une chimiothérapie systémique de 1ère ligne, dans le but de soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie, et augmenter la survie, est indiquée pour les formes métastatiques, les récurrences locales ou maladie persistante ne relevant plus d'un traitement local curatif.
 - Le traitement de choix est un doublet de platine associé à un anti angiogénique.
- Il est instauré chez la patiente avec un PS ≤ 2 et Ne présentant aucune contre-indication.

- Recherche de PDL1 sur biopsie

III.4.A. 1^{ère} ligne de traitement

- Sans exposition préalable au cisplatine (Niveau 1 Grade A) ou pas de contre-indication au CDDP :
 - **STANDARD :**
 - Si PDL1 Positif : Cisplatine 50 mg/m² J1 + Paclitaxel 135 mg/m²
+ Pembrolizumab 2 mg/Kg/ 3 sem +/- Bevacizumab 15 mg/kg J1 cycle de 21 jours.
 - Si PDL1 négatif ou inconnu : Cisplatine 50 mg/m² J1 + Paclitaxel 135 mg/m² + Bevacizumab 15mg/kg J1 cycle de 21 jours.
 - **OPTIONS :**
 - Cisplatine 50 mg/m² J1 + Vinorelbine 60 à 80 mg/m² per-os, J1 - J8, cycle de 21 jours.
 - Cisplatine 50 mg/m² J1 + Gemcitabine 1000 mg/m² J1 - J8, cycle de 21 jours.
- Si exposition préalable au Cisplatine ou contre-indication à son utilisation (Niveau 1 Garde A)
 - **STANDARD :**
 - 1/ Si PDL1+ : Carboplatine AUC5 J1 + Paclitaxel 175mg/m² J1
+ Bevacizumab 15mg/kg cycle de 21j +Pembrolizumab 2 mg/ Kg/3 sem
 - 2/ Si PDL1 - : Carboplatine AUC5 J1 + Paclitaxel 175mg/m² J1
+ Bevacizumab 15mg/kg cycle de 21j
 - **OPTIONS :**
 - Mono chimiothérapie pour les patientes avec PS >2 : Cisplatine, ou Carboplatine ou Paclitaxel.
 - Le traitement de 1^{ère} ligne est poursuivi jusqu'à progression ou réponse complète.
- Il faut être attentif aux fistules génito-urinaires ou digestives liées au Bevacizumab en particulier sur pelvis antérieurement irradié.

III.4.B. Traitement de 2^{ème} ligne

- Pas de standard thérapeutique, plusieurs cytotoxiques avec résultat modeste en termes de réponse objective, peuvent être indiqués : Gemcitabine, Docetaxel, 5 fluoro-uracile, Vinorelbine, Ifosfamide, Irinotecan, Paclitaxel, Pemetrexed.
- **OPTION : Monothérapie**
 - En 2L et plus après platine : si PDL1 + et non fait en 1L : Pembrolizumab en mono.
 - En 2L et plus après immunothérapie ou PDL1 négatif : mono chimiothérapie

III.5. Formes anatomopathologiques particulières :

Carcinome neuro endocrine du col à petites cellules

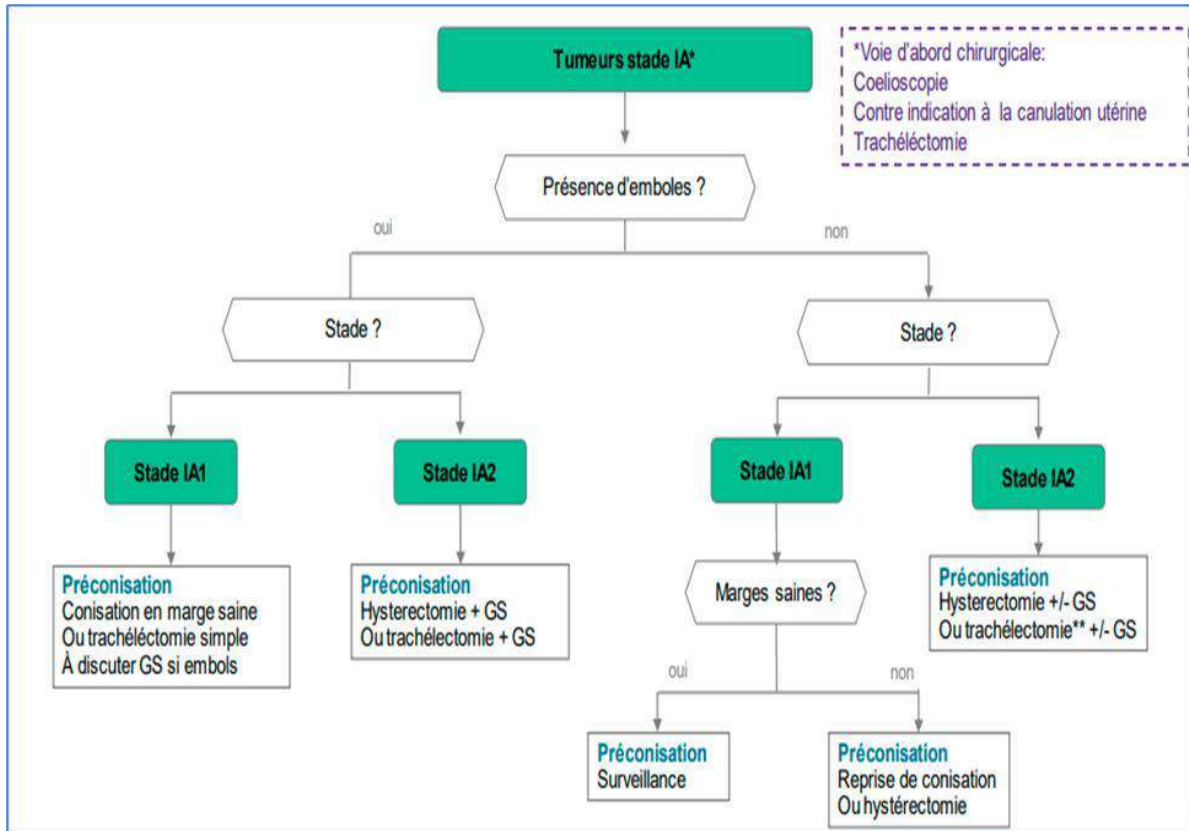
- Formes localisées au col : Hystérectomie radicale + Lymphadénectomie suivie d'une RCC
- Formes localement avancées : RCC + Chimiothérapie adjuvante (CDDP / Etoposide)
- Formes métastatiques : Chimiothérapie
 - 1ere Ligne : CDDP + Etoposide (si patiente Unfit : Carboplatine + Etoposide)

OPTIONS :

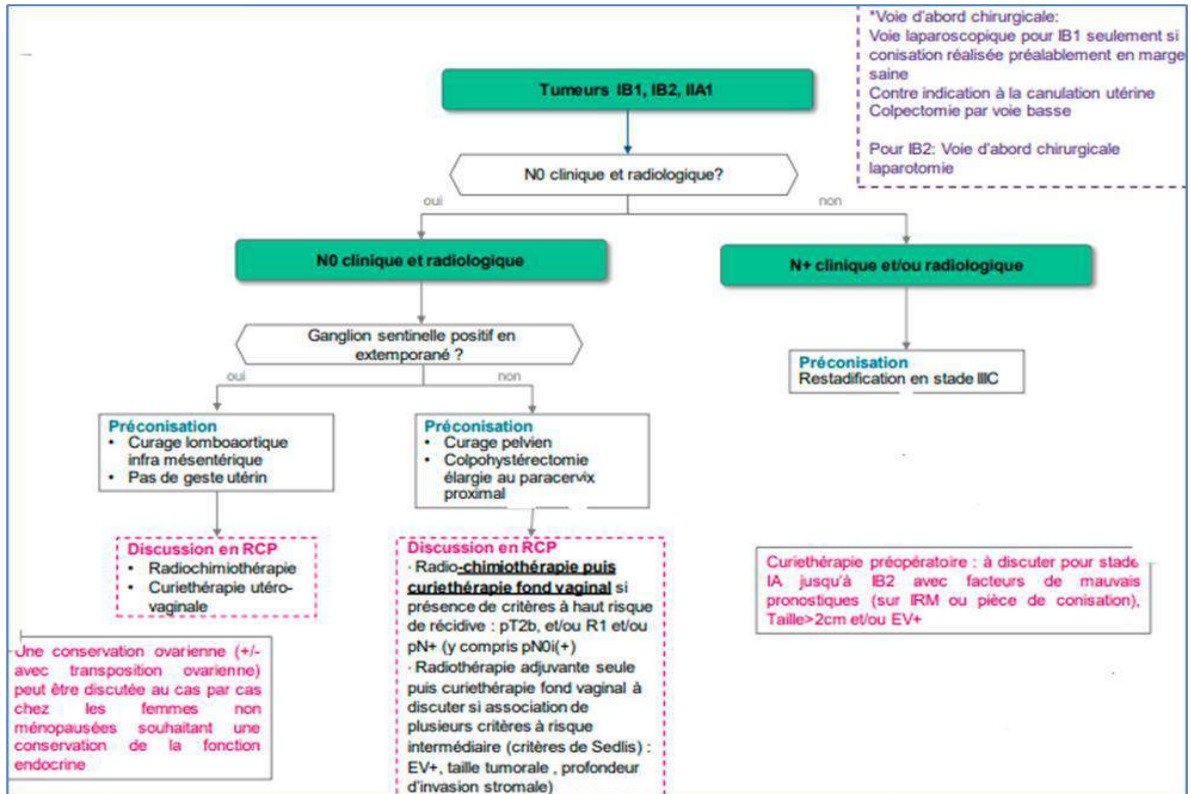
- Paclitaxel + Bevacizumab
- 2eme Ligne et plus : Monothérapie : Docetaxel, Paclitaxel, Irinotécan.

IV. Algorithmes de traitement

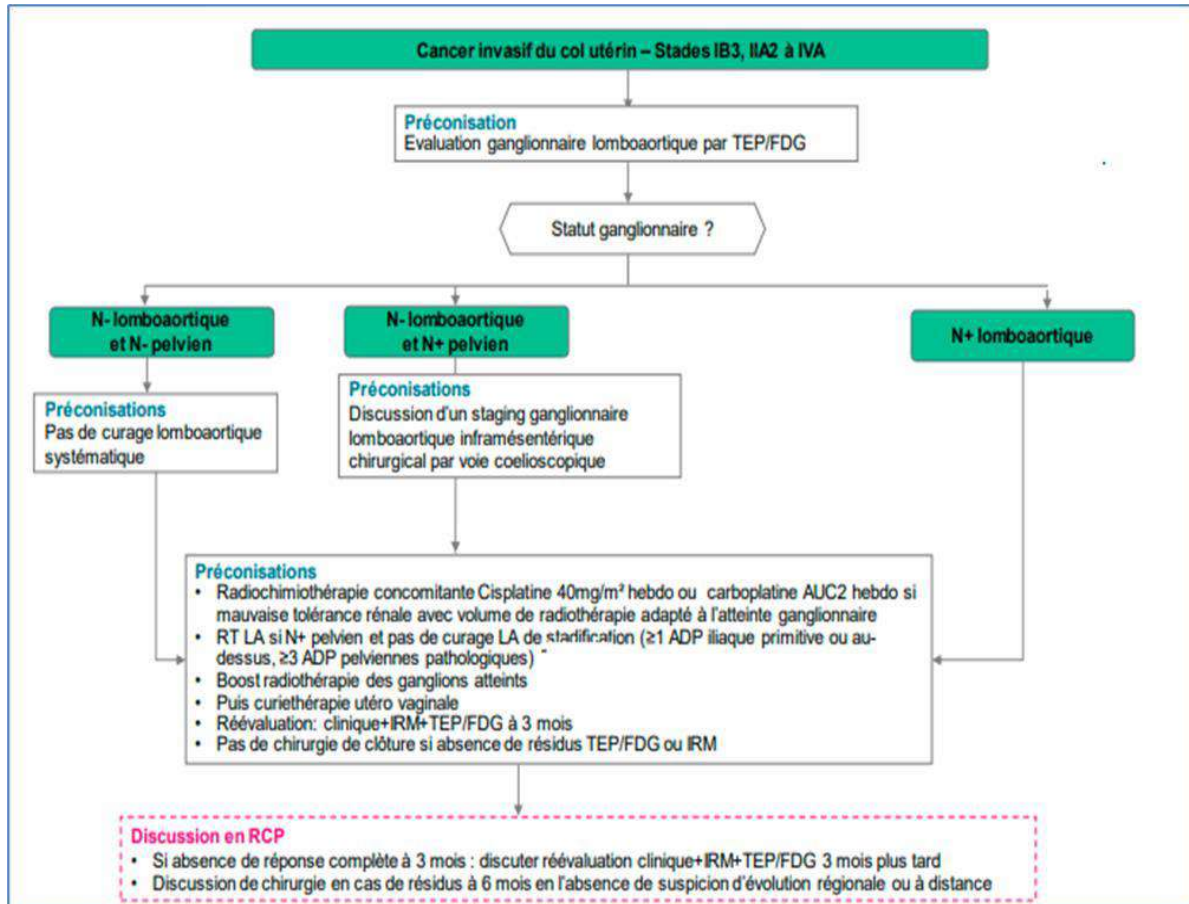
IV.1 Stades T1A1 et T1A2



IV.2 Stade T1B1 ou T1B2 ou T2A1



IV.3 Cancer invasif : Stades T1B3, IIA2 a IVA



IV.4 Cancer invasif : Stade IVB au diagnostic

Cancer invasif du col utérin – stade IVB au diagnostic

Préconisation

- Analyser le score CPS sur la biopsie tumorale
 - **Si CPS PDL1 ≥ 1**
 - Sel de platine + paclitaxel (6 cycles)* + pembrolizumab + bévacizumab (sauf CI)** à poursuivre en entretien
 - **Si CPS PDL1 < 1 ou inconnu**
 - Sel de platine + paclitaxel (6 cycles)* + bévacizumab (sauf CI)** à poursuivre en entretien
 - Options
- Mono chimiothérapie pour les patientes avec PS 2 : Cisplatine, ou Carboplatine ou Paclitaxel.
- En cas de bonne réponse: discuter d'un traitement locorégional en RCP

*Posologie

Sel de platine (carboplatine AUC 5 ou cisplatine 50 mg/m²) + paclitaxel 175 mg/m² + pembrolizumab 200 mg + bévacizumab (sauf CI) 15mg/kg J1 tous les 21 jours - 6 cycles

Suivi de pembrolizumab 200mg (au moins 2 cycles si réponse complète, max 35 cycles) + bévacizumab (sauf CI)** + bévacizumab (sauf CI) 15mg/kg J1 tous les 21 jours (jusqu'à toxicité ou progression)

**CI bévacizumab :

- AVC et IDM récents
- Thromboses artérielles
- Troubles de cicatrisation post-chirurgicaux graves
- Fistules
- HTA maligne

V. Surveillance

V.1. Après traitement curatif

- Examen clinique avec examen gynécologique et touchers pelviens tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuel.
- Scanner TAP annuel ou TEP en option notamment pour les N+.
- Après conisation ou trachélectomie : IRM à 6 mois puis annuelle pendant 2 ans + frottis annuel (en l'absence de radiothérapie ou curiethérapie).
- Une échographie pelvienne et rénale régulière (tous les 6 mois) peut être proposée.
- Éducation thérapeutique des patientes par rapport aux symptômes annonciateurs d'une éventuelle récurrence

V.2. Après un traitement palliatif

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

VI. Annexes

Annexe 1 : Classification FIGO 2018

Stade 0 : Dysplasies (LSIL/HSIL), carcinome in situ

Stade I : strictement limité au col utérin.

Stade IA : sont les formes micro invasives infracliniques.

stade IA1 : l'invasion mesurée ne dépasse pas 3 mm en profondeur. **stade IA2** : l'invasion mesurée est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur.

Stade IB : Toute lésion visible limité au col est classée IB, (à partir d'invasion > 5 mm profondeur)

stade IB1 : lésions ne dépassant pas 2 cm de plus grand axe.

stade IB2 : lésions de taille entre 2 - 4 cm de plus grand axe.

stade IB3 : lésion dont la taille est supérieure à 4 cm de plus grand axe. **Stade II** : Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le 1/3 inf du vagin

Stade IIA : extension vers les 2/3 sup du vagin : **stade IIA1** : lésion clinique de taille ≤ 4 cm ; **stade IIA2** : lésion clinique de taille > 4 cm.

Stade IIB : invasion des paramètres

Stade III : Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au 1/3 inférieur du vagin (y compris hydronéphrose).

Stade IIIA : atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur.

Stade IIIB : fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)

Stade IIIC : atteinte ganglionnaire pelvienne et /ou lombo-aortique

Stade IIIC1 : atteinte ganglionnaire pelvienne.

Stade IIIC2: atteinte ganglionnaire para-aortique.

Stade IV : Tumeur étendue au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale.

Stade IVA : organe adjacent (vessie et/ou rectum).

Stade IVB : métastase à distance.

Annexe 2 : Classification de l'hystérectomie radicale de Querleu-Morrow

RH Type	Paracervix ou paramètre latéral	Paramètre ventral	Paramètre dorsal
Type A	A mi-chemin entre le col et l'uretère (médial à l'uretère identifié mais non mobilisé)	Excision minimale	Excision minimale
Type B1	Au niveau de l'urtère (au niveau du lit urétéral, l'uretère est mobilisé à partir du col et du paramètre latéral)	Excision partielle du ligament vésico-utérin	Résection partielle du ligament recto-utérin/rectovaginal et du sillon péritonéal utéro-sacré
Type B2	Identique à B1 plus lymphadénectomie paracervicale sans résection des structures vasculaires/nerveuses	Excision partielle du ligament vésico-utérin	Résection partielle du ligament recto-utérin-rectovaginal et du pli utéro-sacré
Type C1	Au niveau des vaisseaux iliaques transversalement, la partie caudale est préservée	Excision du ligament vésico-utérin (crânien jusqu'à l'uretère) au niveau de la vessie. Partie proximale du ligament vésico-vaginal (les nerfs vésicaux sont disséqués et épargnés)	Au niveau du rectum (le nerf hypogastrique est disséqué et épargné)
Type C2	Au niveau de la face médiale de l'iliaque complètement (y compris la partie caudale)	Au niveau de la vessie (les nerfs chauves sont sacrifiés)	Au sacrum (le nerf hypogastrique est sacrifié)
Type D	Au niveau de la paroi pelvienne, y compris la résection des vaisseaux iliaques internes et/ou des composants de la paroi latérale pelvienne	Au niveau de la vessie ; non applicable si partie de l'exentération	Au sacrum. Non applicable si partie de l'exentération

VII. Références

1. Globocan 2022
2. SFRO 2021: radiotherapy Of Cervical cancer, Esmo Guidelines; Nccn Guidelines /Systemic Thérapy For cervical Cancer 2021 , Referentiel AP-HP Cancer du col 2017.
3. Referentiel de gynecologie INCA 2021, Referentiel Onconormandie cancers du Col Utérin, Oncologik Cancers Gynécologiques
4. Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines version 2025
5. European School of Medical Oncology: Version 2025
6. Gustave Roussy Education 2025
7. -Référentiel ONCOLOGIK : Cancer du col utérin 2025
8. Cohen et al. -2020- Novel therapeutics for recurrent cervical cancer: Moving towards personalized therapy
9. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non –Bevacizumab- Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. Volume 27, Number 6, July 2017
10. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab pour le cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique. N Engl J Med . 11 novembre 2021
11. Lee et Atri -2019- 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer, Enter Cross-sectional Imaging

Abréviations

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RTE : Radiothérapie externe

RCC : Radio-Chimiothérapie concomitante

CDDP : Cisplatine

J : Jour

Sem : Semaine

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer Épithélial de l'Ovaire

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer de l'ovaire est le 8^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence mondiale de 324 603 nouveaux cas/an et une mortalité de 206 956 décès /an (Globocan 2022).

En Algérie, c'est le 4^{ème} cancer de la femme avec une incidence de 4,6/100 000 habitants et un âge moyen de 65 ans (Réseau National des Registres 2023).

Le diagnostic est souvent tardif avec 70% des formes localement avancées et 20 % de formes métastatiques.

La tumeur épithéliale de l'ovaire est le type histologique le plus fréquent.

II. Explorations pré-thérapeutiques

- Imagerie :
 - Standard : scanner TAP avec injection est l'examen de référence ± IRM lombo-pelvienne
 - Option : TEP (si suspicion de stade évolué, doute supra- diaphragmatique ou à la recherche de lésion primitive digestive) ou si fonction rénale ne permet pas l'injection de TDM TAP
- Biologie :
 - Bilan biologique standard
 - · Dosage des marqueurs : œstradiol, inhibine, dihydrotestostérone (si troubles endocriniens (hirsutisme, hyperandrogénie), ou suspicion de tumeurs des cordons sexuels)
 - α FP, β HCG (si suspicion de tumeur germinale) ± AMH
 - CA 125 ± CA 19-9 ± ACE + CA15-3
- Recherche de mutation (somatique / germinal) BRCA 1 et 2 et score HRD (déficit de recombinaison homologue)
- Une consultation d'oncogériatrie chez les patientes âgées de plus de 75 ans.
- Un score G8 peut être proposé.
- Une coelioscopie visant à obtenir un bilan d'extension péritonéale et un diagnostic histologique est recommandée
- Si le bilan préopératoire ne contre-indique pas une chirurgie initiale, le compte rendu opératoire de la coelioscopie doit donner une description analytique de la carcinose et utiliser au moins un score reconnu (PCI ou à défaut Fagotti).
- Le CR histologique doit comporter l'indication du type histologique et du grade

III. Traitements par stades

- La prise en charge est multidisciplinaire et ces cancers doivent être soumis à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).
- Le traitement de base reste la chirurgie dont les règles d'or sont :
 - Équipe chirurgicale entraînée.
 - Évaluation 1^{ère} par coelioscopie (preuve histologique, extension et résécabilité).
 - Utilisation d'un score d'évaluation de l'extension de la carcinose est recommandée.
 - Le but du traitement est l'exérèse complète (R0) avec morbidité acceptable.
- Les scores d'évaluation de la carcinose péritonéale :
 - En cas de coelioscopie staging : Le score de Fagotti présente l'intérêt majeur permettant une évaluation de la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction optimale en première intention. Un score de Fagotti ≥ 8 est corrélé à un taux faible de chirurgie première complète ou optimale.
 - En cas de laparotomie, il est recommandé d'évaluer la charge tumorale par l'utilisation du score de Sugarbaker ou PCI (Peritoneal Cancer Index). Un PCI Score supérieur à 25 est corrélé à un taux faible de chirurgie première complète ou optimale.
- Le compte rendu opératoire doit comporter une description détaillée des gestes réalisés, la qualité de l'exérèse avec la taille des résidus laissés en place si chirurgie incomplète.
- Si chirurgie 1^{ère} avec résécabilité R0 impossible ou patiente inopérable, => recours à la chimiothérapie néoadjuvante, puis chirurgie d'intervalles.
- Les critères de non résécabilité sont :
 - Une carcinose péritonéale étendue d'emblée non résécable.
 - Plus de 3 segments digestifs atteints.
 - Une carcinomatose diffuse du tube digestif et/ou atteinte rétractile de la racine du mésentère.
 - Une atteinte majeure du hile hépatique et/ou du hile splénique

III.1. Stade FIGO I– II

STANDARD

- Chirurgie première suivie +/- d'une chimiothérapie adjuvante 6 cycles Carboplatine AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/m² (J1/J21) (voir standard traitement adjuvant)
- Le geste chirurgical consiste à faire : bi-annexectomie + hystérectomie totale + une stadification péritonéale complète incluant la cytologie du liquide d'ascite ou du liquide de lavage péritonéal en son absence, biopsies péritonéales multiples (coupes diaphragmatiques, gouttière pariéto-colique, mésentère et cul de sac de Douglas), et omentectomie infra-colique + appendicectomie si suspecte macroscopiquement ou si tumeur

ovarienne type mucineux.

- Le curage ganglionnaire de stadification doit être réalisé en cas d'adénopathie au bilan pré opératoire ou de découverte per opératoire. En l'absence d'adénopathie, le curage ganglionnaire de stadification doit être réalisé si la découverte d'un envahissement ganglionnaire histologique change les modalités de traitement adjuvant.
- La lymphadénectomie de référence est pelvienne et lombo aortique bilatérale jusqu'aux hiles rénaux.
- En cas de stadification incomplète, la reprise chirurgicale est indiquée si le résultat est susceptible de modifier le schéma thérapeutique.

OPTIONS

- Traitement chirurgical conservateur :
 - Doit être discuté au cas par cas en RCP pour le stade précoce chez la femme jeune souhaitant préserver sa fertilité, après inventaire abdominal complet négatif (omentectomie, biopsies péritonéales multiples et curage ganglionnaire) en cas de :
 - Stade \leq IC1 de carcinome mucineux, et carcinome endométrioïde de grade 1 et 2 (avec curetage endométrial négatif).
 - Carcinome séreux de bas grade de stade $<$ IC.
- Traitement adjuvant : Une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les stades FIGO I – II sauf pour :
 - Les carcinomes endométrioïdes de bas grade (grade 1- 2) au stade IA.
 - Les carcinomes séreux de bas grade dans stade IA - IB - IC1.
 - Les mucineux type infiltrant stade IA – IB.
 - Les mucineux type expansif stade I.
- Elle doit être débutée entre 4 à 6 semaines post chirurgie :

STANDARD :

- La chimiothérapie recommandée repose sur la combinaison Carboplatine (AUC 5-6) J1 et Paclitaxel (175 mg/m²) J1 toutes les 3 semaines (6 cycles).

OPTION :

- Paclitaxel (60 mg/m²) hebdomadaire + Carboplatine AUC 2 hebdomadaire moins toxique ; peut-être une option pour les sujets âgés et ou avec comorbidité associée (6 cycles)
- Paclitaxel 135 (mg/m²) j1 + Carboplatine AUC 5 j1 toutes les 3 semaines (6 cycles) pour les sujets âgés ou en cas de comorbidité associée.

III.2. Stade FIGO III / IV

III.2.A. Si résécable d'emblée

- Le bilan de résécabilité se fait par coelioscopie avec utilisation de score de résécabilité (Fagotti), par une équipe entraînée.
- La laparotomie exploratrice est à proscrire sauf en cas de situation particulière.
- Le délai entre la coelioscopie et la chirurgie d'exérèse ne doit pas excéder 15 jours.
- Privilégier la chirurgie initiale si la résection peut être complète d'emblée.

STANDARD

- Chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante 6 cycles : Paclitaxel 175Mg/m² + Carboplatine AUC 5-6 / J1-J21
- Gestes à faire : cytologie du liquide péritonéal + bi-annexectomie + hystérectomie totale + omentectomie infra-gastrique + /- péritonectomie + /- résection digestive + /- splénectomie et exérèse de toute lésion suspecte ; appendicectomie si appendice macroscopiquement suspecte ou tumeur ovarienne de type mucineux.
- Ne pas réaliser de chirurgie de cytoréduction incomplète.
- Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué en l'absence d'adénopathie suspecte en imagerie préopératoire ou à l'exploration peropératoire.
- L'évaluation du résidu tumoral en fin d'intervention selon la classification CCR (Completeness of Resection Score) de Sugarbaker pour apprécier la qualité de résection de la carcinose.

III.2.B. Si non résécables

- Si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée.
- Si contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate.
- Si chirurgie initiale n'a pu être que partielle ou simple biopsie

STANDARD

- Chimiothérapie néoadjuvante : 3 à 4 cycles puis chirurgie d'intervalle suivie de 4 à 5 cycles de chimiothérapie adjuvante (pour un total de 6 à 8 cycles)
 - Carboplatine (AUC 5-6) + Paclitaxel (175 mg/m² /3h) J1 = J21
 - Le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie d'intervalle doit être de 4 semaines maximum
 - Une évaluation clinique, biologique (CA125) et radiologique (TAP) sera réalisée après la 3^{ème} cure
 - Le délai de reprise de la chimiothérapie après chirurgie doit être de 4 semaines
 - La chirurgie doit être discutée au cas par cas dans certains stades IV.

- En cas de progression de la maladie, discuter une 2^{ème} ligne de traitement

OPTION

- Paclitaxel (60 mg/m²) hebdomadaire + Carboplatine AUC 2 hebdomadaire moins toxique peut être une option pour les sujets âgés et/ou avec comorbidité associée (6 cycles)
- En l'absence de réponse, l'administration du Bevacizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante peut être discutée, mais ne sera pas réalisée pour le cycle précédant la chirurgie d'intervalle.

III.2.C. Chirurgie d'intervalle

- La résécabilité sera évaluée par une nouvelle coelioscopie.
- En cas de réponse suffisante à la chimiothérapie, envisager une chirurgie, Pas de curage ganglionnaire en l'absence d'adénopathie suspecte à l'imagerie initiale ou en peropératoire.
- Après chirurgie d'intervalle, rajouter 4 à 5 cycles de chimiothérapie (Paclitaxel/Carboplatine : J1=J21) pour un total de 6 à 8 cycles.
- Si reliquat macroscopique, rajouter le Bevacizumab en association à la chimiothérapie adjuvante à la dose de 15mg/kg (7.5mg/kg) pour un total de 15 mois. (Bevacizumab 15mg/kg si débuté J1 2^{ème} cycle puis maintenance pour 22 cycles ou 7.5mg/kg si débuté J1 Cycle 1 pour 12 cycles en plus des 6 cycles avec la chimiothérapie).

III.3. Stade III / IV opérés d'emblée

STANDARD

- Chimiothérapie adjuvante 6 Cycles : Carboplatine (AUC 5-6) + Paclitaxel (175 mg/m² en 3h) J1 = J21.
- Si reliquat macroscopique après une chirurgie, introduire le Bevacizumab en association à la chimiothérapie adjuvante et le maintenir pour un total de 22 cycles

OPTIONS

- Pour femmes âgées et vulnérables : Le schéma hebdomadaire paclitaxel (60 mg/m²) + Carboplatine (AUC 2) est moins toxique.
- Le traitement de maintenance par Bevacizumab pendant 15 mois, peut être discuté même en l'absence de reliquat tumoral pour les formes avancées après chirurgie initiale CCO.
- Chez une patiente fragile ou âgée, après avis oncogériatrique, Carboplatine seul AUC5.
- Si allergie au Carboplatine, celui-ci peut être remplacé par le Cisplatine (Paclitaxel 175 mg/m² sur 3 heures, Cisplatine 75 mg/m², J1 = J21).
- Si contre-indication au paclitaxel (neuropathie, allergie), celui-ci peut être remplacé par le Docetaxel.

(Docetaxel 75 mg/m², Carboplatine AUC5, J1 = J21).

- Si contre-indication aux taxanes, il sera discuté soit l'association Cyclophosphamide + Sel de Platine (Cyclophosphamide : 600 mg/m² + Carboplatine AUC5, J1 = J21, 6 cycles) ou une monothérapie par Sel de Platine (Carboplatine AUC 5 ou 6, J1 = J21).
- La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) en chirurgie d'intervalle, est une option thérapeutique avec résidu tumoral de moins de 1 cm.

III.3.A. Indication des inhibiteurs PARP :

Pour les carcinomes séreux de haut grade et les carcinomes endométrioïde de grade 3 de l'ovaire, de stade avancé (FIGO III et IV), un traitement de maintenance en 1^{ère} ligne par inhibiteurs PARP après chimiothérapie est discuté, en fonction de la mutation BRCA et du statut HRD, et cela en cas de réponse complète ou partielle au platine :

- Présence de mutation BRCA : Olaparib (200 mg 2 fois/ jour) pendant 3 ans.
- En cas de mutation BRCA et/ou HRD + : Si Bevacizumab est administré avec la chimiothérapie : faire maintenance par Bevacizumab (15 mg/kg / 21 j, total de 22 cycles) et Olaparib (300 mg 2 fois / jour pendant 2 ans).
- Niraparib (300 mg/ j) est utilisé indépendamment du statut BRCA/HRD (200 mg/jour si poids < 77 kg ou plaquettes < 150 000/mm³) pendant 3 ans.

III.4. Stade IVB M+

STANDARD

- Carboplatine (AUC 5-6) + Paclitaxel (175 mg/m² en 3h) + Bevacizumab 15mg/KG (7.5mg/kg) J1 = J21(6 à 8 cycles) puis maintenance Bevacizumab pour un total de 22 cycles.
- NB : Le Bevacizumab indiqué en 1^{ère} ligne du cancer épithélial de l'ovaire, pour les stades IIIB à IV, peut être introduit 6 à 8 semaines après la chirurgie.
- Le Bevacizumab est administré en combinaison avec la chimiothérapie en 1L puis en maintenance jusqu'à 15 mois maximum (22 cycles au total) ou jusqu'à toxicité inacceptable.
- La posologie est de 15mg/KG /3semaines (7.5mg /kg) ; à débiter en association à la chimiothérapie (1^{ère} cure) pour un total de 22 cycles
- Pour les carcinomes séreux de haut grade et les carcinomes endométrioïde de grade 3 de l'ovaire, un traitement de maintenance en 1^{ère} ligne par inhibiteurs PARP après chimiothérapie est discuté, en fonction de la mutation BRCA et du statut HRD, et cela en cas de réponse complète ou partielle au platine :
- Présence de mutation BRCA : Olaparib (200 mg 2 fois/ jour) pendant 3 ans.

- En cas de mutation BRCA et/ou HRD + : Si Bevacizumab est administré avec la chimiothérapie : faire maintenance par Bevacizumab (15 mg/kg / 21 j, total de 22 cycles) et Olaparib (300 mg 2 fois / jour pendant 2 ans).
- Niraparib (300 mg/ j) est utilisé indépendamment du statut BRCA/HRD (200 mg/jour si poids < 77 kg ou plaquettes < 150 000/mm³) pendant 3 ans.

III.5. Cancer de l'ovaire en rechute

Le choix du traitement dépend de :

- L'intervalle libre entre la fin du traitement et la récurrence (depuis la dernière cure de platine).
- La patiente : âge, comorbidités, séquelles des traitements antérieurs.
- Les protocoles déjà administrés, anti-angiogénique, inhibiteur PARP.
- Le type histologique et le grade tumoral.
- Le profil de tolérance du traitement envisagé.
- Possibilité de chirurgie envisagée.
- Le choix de la patiente, sa qualité de vie.

III.5.A. Rechute précoce (<6 mois après le dernier cycle par platine)

STANDARD

- Mono-chimiothérapie ± Bevacizumab (si non reçu antérieurement)
- Paclitaxel +/- Bevacizumab
- Gemcitabine. +/- Bevacizumab
- Le Bevacizumab, s'il est administré, sera maintenu après arrêt de la chimiothérapie jusqu'à progression ou intolérance.

OPTIONS

- Soins de support.

III.5.B. Rechute tardive (> 6 mois suivant le dernier cycle par platine)

STANDARD

- Chirurgie si critère d'ago + :
 - Ascite < 500 ml.
 - Chirurgie complète au primo-traitement.
 - PS 0 ou 1.
- Chez les patientes prétraitées par inhibiteurs PARP et en absence de contre-indication au Bevacizumab : Chimiothérapie à base de platine + Bevacizumab : (Carboplatine AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² + Bevacizumab ou Carboplatine + Gemcitabine + Bevacizumab). Suivie d'un traitement de maintenance par Bevacizumab seul jusqu'à progression ou intolérance.

- Les inhibiteurs de PARP sont indiqués en maintenance après réponse au platine, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} ligne :
 - Si BRCA muté ou test HRD + : Chimiothérapie à base de platine, si réponse poursuivre avec Olaparib ou Niraparib en monothérapie jusqu'à progression ou intolérance.
 - Chez les patientes BRCA inconnue ou non muté mais platino-sensible possibilité de mettre Olaparib ou Niraparib en monothérapie de maintenance si la tumeur répond à la chimiothérapie.

OPTION

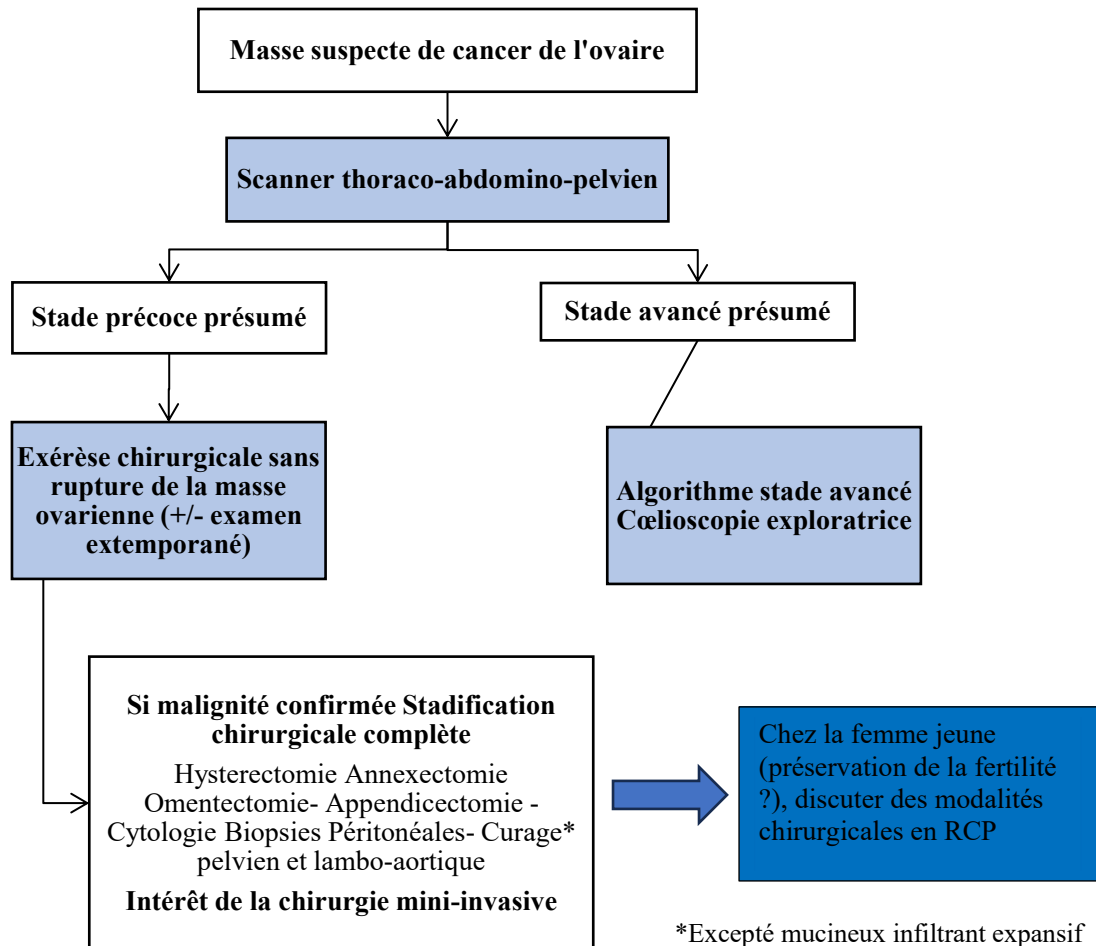
- Rechallenge du Bevacizumab + chimiothérapie puis en maintenance même si antérieurement utilisé.
- Si 2^{ème} rechute tardive : Pas de standard

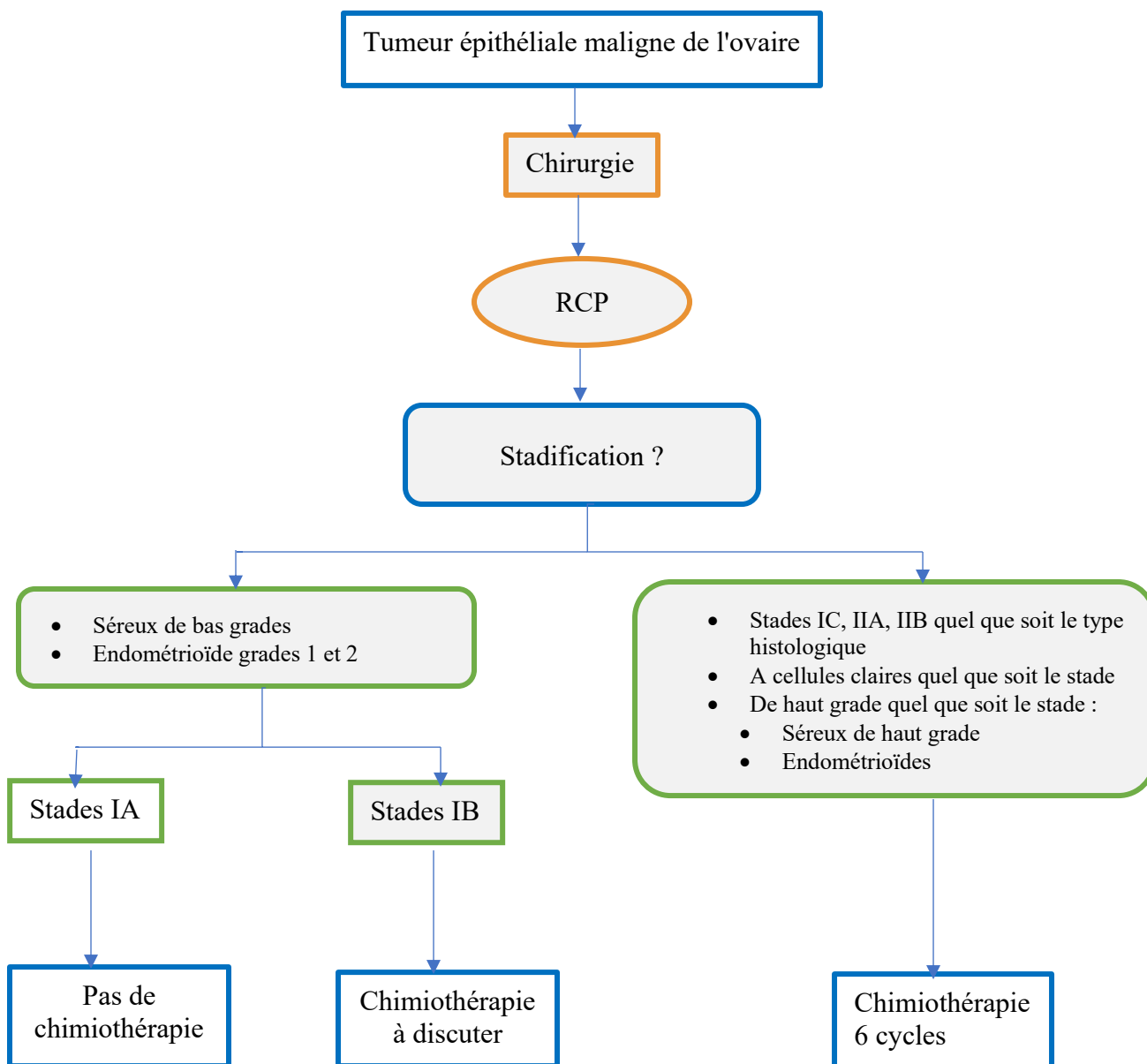
OPTION :

- Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatine + Gemcitabine
- Mono chimiothérapie

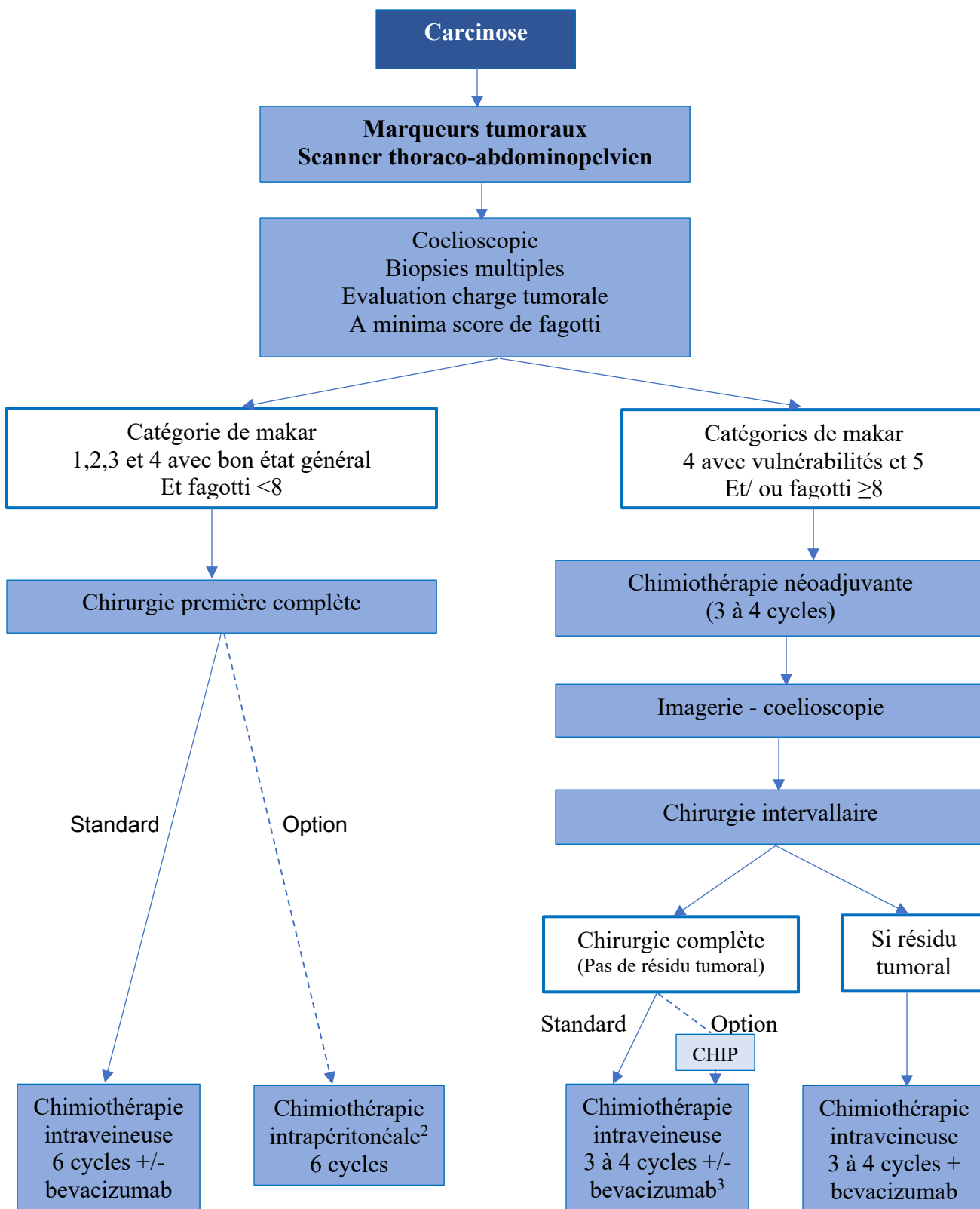
IV. Algorithmes de traitement

IV.1. Stade I-II





IV.2. Stade III-IV



Stades	Chirurgie	Chimiothérapie première	Chimiothérapie adjuvante	Maintenance
IA- IB bas grade	Oui	Non	Non	Non, surveillance
IC- Iia haut grade	Oui	Non	3 à 6 cycle type CarboTaxol	
IIB à IV	Oui	Non	6 cycles+ bevacizumab	Bevacizumab (IIB, IIC, IV) 15mois
Patientes inopérables d'emblée ou chirurgie incomplète et opérables ensuite	Secondaire pour résection complète	3 cycles	4 à 6 cycles + bevacizumab	Bevacizumab 15 mis
Patientes inopérables	Non	3 cycles	Pas des progressions = poursuite de la chimio Progression = chimio de 2 nd ligne	Bevacizumab 15 mois

V. Surveillance

La surveillance sera adaptée en fonction du risque histologique et du risque de récidence :

- Un examen clinique tous les 4 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant 3 ans et dosage du marqueur CA 125 si initialement élevé
- Scanner TAP pour les stades avancés tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.
- TEP si CA 125 élevé et si scanner négatif.
- La réalisation d'une mammographie annuelle est préconisée.

VI. Annexes

Annexe 1 : classification FIGO 2018 cancer de l'ovaire.

Types histologiques de cancer ovarien selon l'OMS 2020 :

- Le carcinome séreux de haut grade est l'entité histologique la plus fréquente (50% des tumeurs épithéliales de l'ovaire), et carcinome séreux de bas grade.
- Les tumeurs épithéliales rares de l'ovaire sont représentées par :
 - Carcinome endométrioïde 15 à 20 % de bas grade (grade 1 – 2) et de haut grade (grade 3).
 - Carcinome mucineux (5%) de type expansif ou infiltrant.
 - Carcinome à cellules claires 6%.
 - Tumeurs de Brenner maligne 2%.
 - Carcinosarcome moins de 2%.
 - Carcinome indifférencié.

I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope
IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine
IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
IC1	Rupture chirurgicale
IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
II	Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif
IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
IIB	Extension aux autres organes pelvien
III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

Annexe 2 : Score de Fagotti

7 localisations (chaque atteinte : 0 ou 2 points) : 10

■ Carcinose péritonéale :	2
■ Carcinose de la coupole diaphragmatique :	2
■ Carcinose du mésentère :	0
■ Carcinose épiploïque :	2
■ Atteinte du tube digestif :	2
■ Infiltration de l'estomac :	2
■ Métastases hépatiques :	0

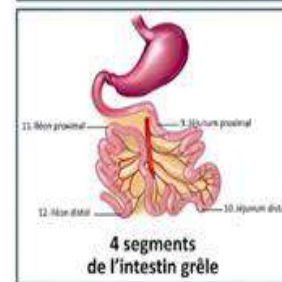
Annexe 3 : Score PCI de Sugarbaker

Le Score PCI est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes : Mesure de l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région Attribution d'un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l'implant tumoral

Taille de la tumeur ³	Score
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur <0,5 cm	1
0,5 cm ≤tumeur ≤5,0 cm	2
Tumeur >5,0 cm ou confluence	3

Le score est obtenu en additionnant les scores des 13 régions pour obtenir le score total, pouvant varier de 0 à 39.

0 - Central	Incision médiane, grand épiploon, côlon transverse
1 - Hypochondre droit	Glisson du lobe droit, péritoine diaphragmatique de la coupole droite, espace rétro-hépatique droit
2 - Épigastre	Graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit épiploon, ligament falciforme
3 - Hypochondre gauche	Péritoine diaphragmatique de la coupole gauche, rate, queue du pancréas, faces antérieure et postérieure de l'estomac
4 - Flanc gauche	Côlon gauche, gouttière pariéto-colique gauche
5 - Fosse iliaque gauche	Côlon sigmoïde, paroi pelvienne gauche en dehors du sigmoïde
6 - Pelvis	Utérus, trompes, ovaires, vessie, cul de sac de Douglas, recto-sigmoïde
7 - Fosse iliaque droite	Paroi pelvienne droite, cæcum, appendice



8 - Flanc droit	Côlon ascendant, paroi pelvienne et abdominale droite
-----------------	-------------------------------------------------------

Annexe 4 : Protocoles de Chimiothérapie

- 1ere Ligne :

Protocole	Posologie recommandée
Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines	Paclitaxel 175 mg/m ² IV suivi de carboplatine AUC 5–6 IV Jour 1 ; répéter tous les 21 jours × 3–6 cycles
Paclitaxel/cisplatine toutes les 3 semaines	Paclitaxel 175 mg/m ² IV suivi de cisplatine 75 mg/m ² IV ; répéter tous les 21 jours × 3–6 cycles
Paclitaxel/carboplatine IP/IV	Paclitaxel 135 mg/m ² IV en perfusion continue sur 24 h ; cisplatine 75–100 mg/m ² IP Jour 2 ; paclitaxel 60 mg/m ² IP Jour 8 ; répéter tous les 21 jours × 6 cycles
Docétaxel/carboplatine	Docétaxel 60–75 mg/m ² IV suivi de carboplatine AUC 5–6 IV Jour 1 ; répéter tous les 21 jours × 6 cycles
Paclitaxel/carboplatine ± bevacizumab ± maintenance bevacizumab (ICON7)	Paclitaxel 175 mg/m ² IV + carboplatine AUC 5–6 IV Jour 1 ± bevacizumab 15 mg/kg IV toutes les 3 semaines, jusqu'à 22 cycles totaux
Paclitaxel hebdomadaire/carboplatine ± bevacizumab ± maintenance bevacizumab (GOG-0218)	Paclitaxel 80 mg/m ² IV jours 1, 8 et 15 ; carboplatine AUC 6 IV Jour 1 ; répéter tous les 21 jours × 6 cycles ± bevacizumab 15 mg/kg IV toutes les 3 semaines jusqu'à 22 cycles
Individus ≥70 ans et/ou avec comorbidités	Paclitaxel 135 mg/m ² IV + carboplatine AUC 5 IV tous les 21 jours × 3–6 cycles OU Paclitaxel hebdomadaire 60 mg/m ² IV + carboplatine AUC 2 IV jours 1, 8 et 15 ; répéter tous les 21 jours × 6 cycles (18 semaines)

- Protocoles pour les platines sensibles :

Schémas recommandés	Options	Dans certaines circonstances
Carboplatine/paclitaxel Carboplatine/gemcitabine ± bevacizumab	Carboplatine/docétaxel Carboplatine/etoposide	Pour carcinome mucineux : 5-FU/oxaliplatine ±

Carboplatine/paclitaxel/bevacizumab (ICON7 & GOG-218) Thérapie ciblées anti PARP : Olaparib Niraparib	Carboplatine/vinorelbine	bevacizumab Capécitabine/oxaliplatine ± bevacizumab
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------------------------------

- **Protocoles pour les platino-résistants :**

Schémas recommandés :	Options :
Thérapies cytotoxiques : Paclitaxel hebdomadaire Gemcitabine Thérapies ciblées : Bevacizumab (Si non utilisé avant)	Docétaxel Ifosfamide (si composante sarcomatoïde) Vinorelbine

- **Protocoles selon le type histologique :**

o **Stade I :**

Type histologique	Schémas recommandés	Options	Utiles dans certaines circonstances
Séreux de haut grade, endométrioïde (grade 2-3), carcinome à cellules claires, ou carcinosarcome	• Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines	• Docétaxel/ carboplatine	—
Carcinome mucineux (stade IA, IB et IC, grades 1–3)	• 5-FU/ leucovorine/ oxaliplatine • Capécitabine/oxaliplatine • Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines	Docétaxel/carboplatine	—

Séreux de bas grade / endométrioïde (stade IC)/grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines ± létrozole d'entretien ou autre thérapie hormonale • Hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatine/docétaxel ± létrozole d'entretien ou autre thérapie hormonale • Docétaxel/carboplatine ± létrozole d'entretien ou autre thérapie hormonale • Hormonothérapie (tamoxifène) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/cisplatine
--------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

○ **Stade II-IV :**

Type histologique	schémas recommandés	Options	utiles dans certaines circonstances
séreux de haut grade, endométrioïde (grade 2–3), cellules claires, ou carcinosarcome	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines ± bevacizumab ± maintenance au bevacizumab • Paclitaxel hebdomadaire/carboplatine ± bevacizumab ± maintenance au bevacizumab (ICON7 & GOG-218) • Paclitaxel/carboplatine ± maintenance Olaparib ou Niraparib 	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel/carboplatine ± bevacizumab ± maintenance bevacizumab • Paclitaxel hebdomadaire/carboplatine ± maintenance bevacizumab (GOG-218) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/cisplatine ± bevacizumab + maintenance bevacizumab
carcinome mucineux	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorine/oxaliplatine ± bevacizumab • Capécitabine/oxaliplatine ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel/carboplatine ± bevacizumab ± maintenance bevacizumab 	—

	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatine ± bevacizumab + maintenance • bevacizumab (ICON7 & GOG-218) 		
<p>sereux de bas grade / endometrioïde (grade 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatine toutes les 3 semaines ± maintenance létrozole ou autre thérapie hormonale • Hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel/carboplatine ± maintenance hormonothérapie • Paclitaxel hebdomadaire/carboplatine ± maintenance bevacizumab (GOG-218) 	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel/carboplatine ± bevacizumab + maintenance • bevacizumab

VII. Références

1. arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-tumeurs-rares-de-lovaire.htm
2. Globocan 2022
3. oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire janvier 2020.
4. Référentiels de l'AP-HP - Cancers de l'ovaire - Juin 2016
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 4.2022 — August 25, 2022
6. [ARCAGY GINECO >> Présentations - Recommandations St Paul de Vence 2021](#)
7. [Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 47, Issue 2, February 2019, Pages 120-122 ELSEVIER.](#)
8. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:230-240.
9. Marchetti C, Muzii L, Romito A, Benedetti Panici P. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1095– 1103.
10. Olaparib (Lynparza) [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP: 2019.
11. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;27:2495-2505.
12. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation ((SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-1284.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancers Non Épithélial de l'Ovaire

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les tumeurs malignes non épithéliales représentent environ 10 % de tous les cancers de l'ovaire. Il existe essentiellement les tumeurs germinales et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels. Ce sont des tumeurs de bon pronostic, d'où l'intérêt d'une chirurgie conservatrice chez les femmes jeunes.

II. Les tumeurs germinales

- Les tumeurs germinales représentent 5% des tumeurs malignes de l'ovaire, elles sont caractérisées par le jeune âge de survenue, on distingue :
 - Le dysgerminome est la tumeur germinale cancéreuse de l'ovaire la plus fréquente.
 - Les tumeurs vitellines (tumeurs du sinus endodermique) comptent pour environ 20 % des tumeurs germinales de l'ovaire.
 - Les tératomes immatures sont le plus souvent diagnostiqués chez les filles et les jeunes femmes de moins de 20 ans.
 - Le carcinome embryonnaire fait habituellement partie des tumeurs germinales mixtes.
 - Le choriocarcinome de l'ovaire fait le plus souvent partie d'une tumeur germinale mixte.
- Elles sont caractérisées par une grande sensibilité à la chimiothérapie.
- La sécrétion fréquente de marqueurs tumoraux permet parfois d'orienter le diagnostic et de suivre l'évolution : LDH, AFP, HCG.

II.1. Explorations pré thérapeutiques

- Examens biologiques : AFP, HCG, LDH, CA 125
- Scanner TAP +/- cérébral (si maladie métastatique) et +/- IRM pelvienne
- PET scan en option

II.2. Traitements par stade

II.2.A. Stades IA-IC3

STANDARD : Chirurgie première

- Femme non ménopausée : Annexectomie unilatérale sauf stade IB : Tumorectomie bilatérale.
- Femme ménopausée :
 - Annexectomie bilatérale.
 - Cytologie du liquide péritonéal.
 - Adénectomie si adénopathie suspecte.

- Exploration complète de la cavité péritonéale.

II.2.B. Stades II-IV

STANDARD : chirurgie première de stadification

- Femme non ménopausée : chirurgie conservatrice + stadification complète
- Femme ménopausée : chirurgie de stadification complète

II.2.C. Traitement complémentaire

Dysgerminome pur :

- Stade IA-IB + Chirurgie complète
 - Standard : Surveillance
- Stade IC + Chirurgie complète :
 - Standard : Surveillance active si stadification complète et marqueurs postopératoires normaux
 - Option : chimiothérapie 2-3 BEP si la surveillance ne peut être effectuée
- Stades II à IV : sans Métastases viscérales extra pulmonaires :
 - Standard : 2-3 BEP
- Stades II à IV avec métastases viscérales extra pulmonaires :
 - Standard : 3-4 BEP

Tumeur vitelline

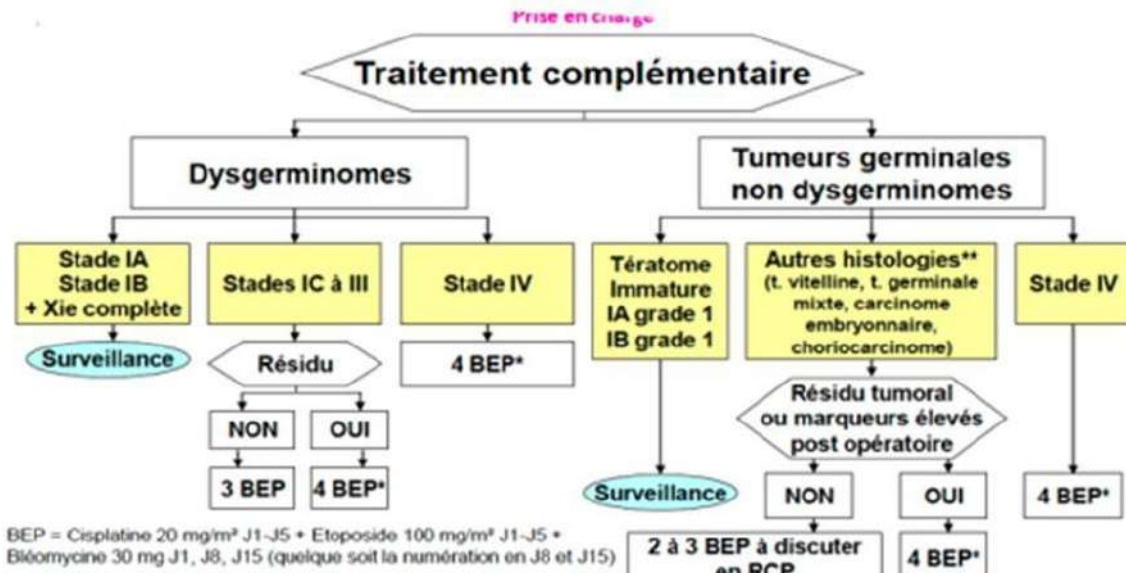
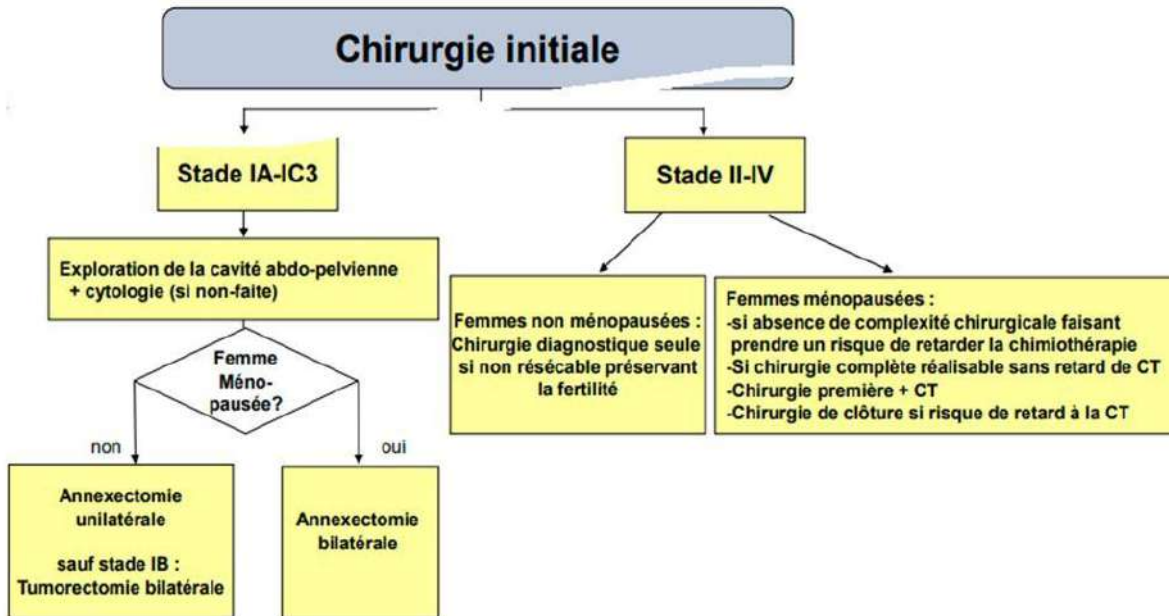
- Stade IA et marqueurs tumoraux normalisés après chirurgie :
 - Standard : 2-3 BEP ou surveillance active, si stadification complète et marqueurs postopératoires normaux.
- Stade IB :
 - Standard : 2-3 BEP, si annexectomie bilatérale / 3 BEP si annexectomie unilatérale
- Stades II à IV : sans métastases viscérales extra-pulmonaires et AFP <1,000 ng/L, LDH <1.5×ULN
 - V Standard : si oui :3 BEP Si non : 4 BEP

Tératome immature

- Stade IA grade 1-2, IB-IC1-IC2 grade 1-2, IC3 grade 1 : Surveillance
- Stade IA-IC2 grade 3 :
 - Standard : Surveillance active si stadification complète et marqueurs post-op normaux
 - Option chimio pour stades IB/IC2 grade 3
- Stade IC3 grade 2-3 :
 - Standard : Surveillance active

- Option chimiothérapie 2-3 BEP
- Stade II-III : marqueurs post opératoires $AFP \geq 1 \text{ ng / L}$ ou $HCG \geq 5 \text{ mIU/mL}$ ou $LDH \geq 1.5 \times ULN$:
 - Si non : 2 à 3 BEP,
 - Si oui : 3 à 4 BEP

II.3. Algorithmes de traitement des tumeurs germinales



II.4. Évaluation après traitement

- Réponse Complète : Surveillance ou Réévaluation péritonéale pour tératome immature avec atteinte péritonéale initiale
- Réponse Partielle :
 - Dysgerminome : Surveillance
 - Autre histologie : Exérèse de la maladie résiduelle → Absence de tumeur : -
 - Oui : Surveillance
 - Non : Chimiothérapie de 2^{ème} ligne : VeIP ou TIP
- Progression : - Intensification par 2 ICE

II.5. Progression / Rechute

- Reprise chirurgicale à discuter systématiquement à chaque rechute
- Patiente non antérieurement traitée par chimiothérapie : 3-4 BEP
- Chimiothérapie antérieure par BEP : Chimiothérapie avec 4 VeIP ou TIP Réponse complète → Surveillance

Réponse partielle, stabilité, progression → Chimiothérapie intensive de rattrapage à discuter au cas par cas

III. Tumeur du stroma et cordon sexuel

- Les tumeurs du stroma et cordon sexuel représentent environ 8 % des tumeur malignes ovariennes, on distingue :
 - Tumeur de la granulosa, d'évolution lente, il existe 2 types : juvénile et adulte. Elles sont lentement évolutives et rechutent tardivement.
 - Tumeur à cellules de Sertoli et Leydig : cliniquement 50 % des patientes présentent des signes de virilisation (voix masculine, hyperpilosité, etc..).

III.1. Bilan pré thérapeutique

Le bilan préthérapeutique comprend :

- Examens biologiques per-opératoires :
 - CA125,
 - Inhibine B,
 - AMH si signe d'hyperoestrogénie et/ou Tumeur de la granulosa,

- $\Delta 4$ androstènedione,
- testostérone si hirsutisme ou virilisme et/ou T Sertoli-Leydig
- Échographie +/- échographie endovaginale (endomètre)
- IRM
- Scanner TAP

III.2. Traitements

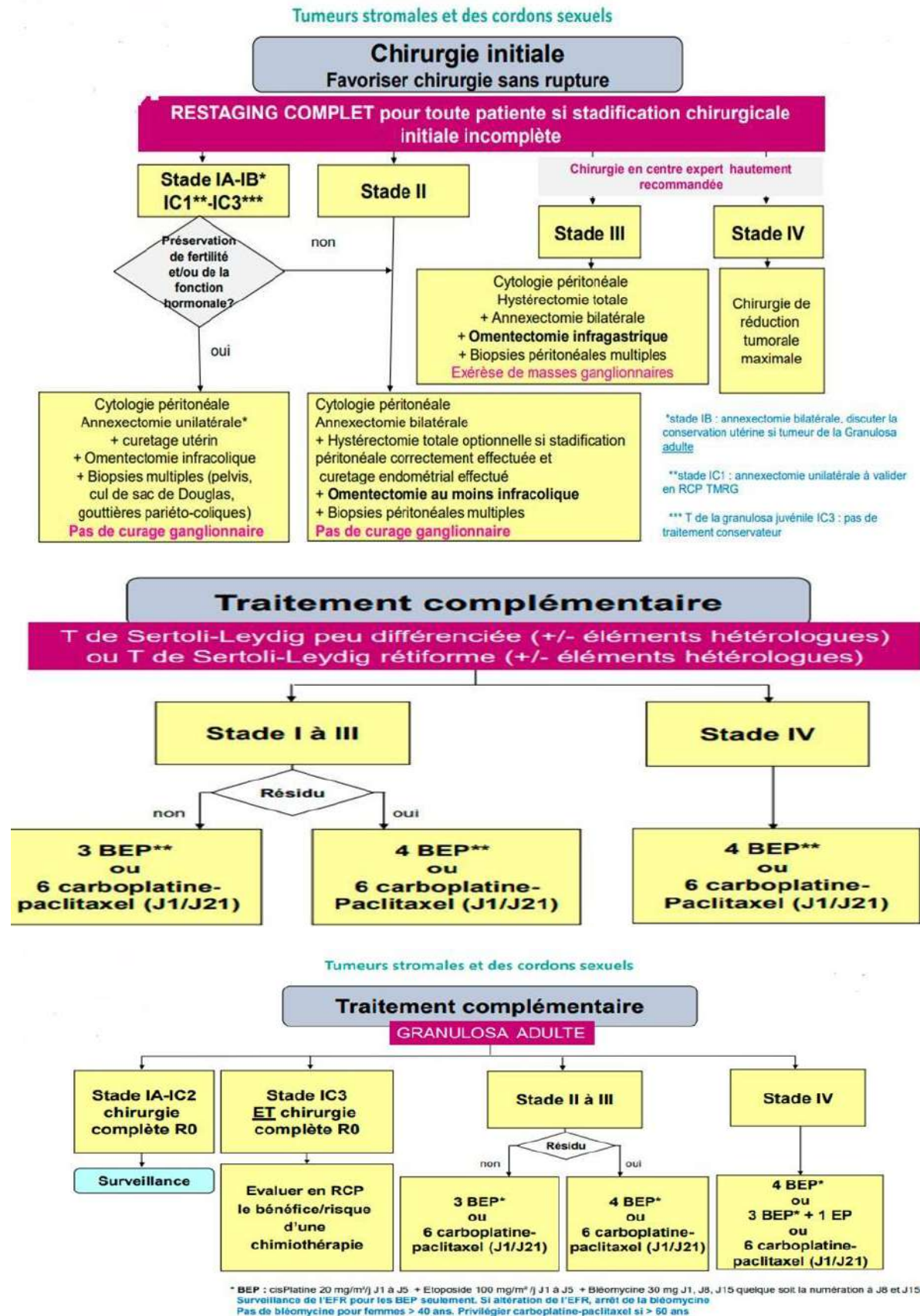
III.2.A. La Chirurgie

- Exérèse de toutes les lésions présentes reste la base du traitement. La chirurgie conservatrice doit être discutée chez la femme jeune, souhaitant préserver sa fertilité.
- Un restaging complet si stadification chirurgicale initiale incomplète. Favoriser une chirurgie sans rupture tumorale.
- Enfin, l'histoire naturelle prolongée de la maladie plaide pour une chirurgie itérative en cas de récurrence.
- Indications :
 - Stade I : chirurgie conservatrice si désir de préservation de la fertilité avec staging péritonéal complet et curetage utérin, pas de curage ganglionnaire.
 - Pas de traitement conservateur pour tumeur de la granulosa juvénile IC3.
 - Stade II – III : bi-annexectomie + hystérectomie + stadification péritonéale complète, et exérèse des masses ganglionnaires si elles existent.
 - Stade IV : cytoréduction maximale.

III.2.B. Chimiothérapie

- Stade IA a IC2 avec chirurgie R0 :
 - Surveillance.
- Stade IC3 :
 - Chimiothérapie adjuvante 3 BEP ou 6 Paclitaxel + Carboplatine.
- Stade II – III avec chirurgie complète R0 :
 - 3 BEP ou 6 Paclitaxel + Carboplatine.
- Stade II – III avec résidu tumoral et Stade IV :
 - 4 BEP ou 6 Paclitaxel + Carboplatine.
- Pour tumeur de la granulosa juvénile : la chimiothérapie adjuvante (3 BEP ou 6 Paclitaxel + Carboplatine) est indiquée à partir du stade IC2, et pour tous les stades \geq I des tumeurs de Sertoli et Leydig.

III.3. Algorithmes de traitements



Traitement complémentaire

T de Sertoli-Leydig peu différenciée (+/- éléments hétérologues) ou T de Sertoli-Leydig rétiforme (+/- éléments hétérologues)

Traitement complémentaire

GRANULOSA ADULTE

III.4. Évaluation après traitement

- **Réponse complète** : surveillance.
- **Réponse partielle** : reprise chirurgicale avec résection complète.
- **Progression** :
 - Paclitaxel + carboplatine
 - Paclitaxel hebdomadaire en 2^{ème} ligne.
 - VAC en 3^{ème} ligne.

IV. Surveillance des tumeurs non épithéliales

- Examen clinique
- Biologie (AFP, HCG, LDH, CA 125 selon sécrétion initiale)
- EFR complètes et clairance créatinine,
- Scanner TAP (si stade > I)
- Échographie pelvienne en cas de traitement conservateur
- PET-scan pour dysgerminome pur
- Rythme : Tous les 3 mois pendant les deux premières années puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuelle

V. Annexes

Annexe 1 : Types histologiques de cancer ovarien selon l'OMS 2020

- Le carcinome séreux de haut grade est l'entité histologique la plus fréquente (50% des tumeurs épithéliales de l'ovaire), et carcinome séreux de bas grade.
- Les tumeurs épithéliales rares de l'ovaire sont représentées par :
 - Carcinome endométriöide 15 à 20 % de bas grade (grade 1 – 2) et de haut grade (grade 3).
 - Carcinome mucineux (5%) de type expansif ou infiltrant.
 - Carcinome a cellules claires 6%.
 - Tumeurs de Brenner maligne 2%.
 - Carcinosarcome moins de 2%.
 - Carcinome indifférencié.

Annexe 2 : Classification FIGO 2018 cancer de l'ovaire

Stade	Définition
I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope
IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine
IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
IC1	Rupture chirurgicale
IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
II	Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif
IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
IIB	Extension aux autres organes pelvien
III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglion
IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

Annexe 3 : Classification anatomopathologique des tumeurs ovariennes selon OMS

Classification des tumeurs ovariennes selon l'OMS
<p>Tumeurs épithéliales 75 %</p> <p>Séreuses : cystadénome bénin, borderline (à la limite de la malignité) et tumeur séreuse invasive. Mucineuses : cystadénome de type endocervical ou intestinal, borderline mucineux, et tumeur mucineuse invasive. Endométrioides : bénigne, borderlines et invasive À cellules claires : bénigne, borderline et invasive À cellules transitionnelles : tumeur bénigne de Brenner, borderline, tumeur invasive de Brenner, carcinome à cellules transitionnelles Carcinomes épidermoïdes</p>
<p>Tumeurs des cordons sexuels 5-10 %</p> <p>Granulosa-stroma : tumeur de la granulosa, tumeur de type fibrome-thecome Sertoli-stroma : androblastome, tumeur de la Sertoli Leidig Tumeur des cordons sexuels avec <i>annular</i> tubules Gynandroblastome Tumeur à cellules stéroïdales</p>
<p>Tumeurs germinales 15-20 %</p> <p>Dysgerminome Tumeur du sac vitellin Carcinome embryonnaire Polymbryome Choriocarcinome Tératomes : immature, mature, mixte</p>
<p>Autres rares</p> <p>Gonadoblastomes Tumeur du rete ovarii Tumeurs mésothéliales Maladies trophoblastiques de l'ovaire</p>

VI. References

1. arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-tumeurs-rares-de-lovaire.htm
2. oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire janvier 2020.
3. Référentiels de l'AP-HP - Cancers de l'ovaire - Juin 2016
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 4.2022 — August 25, 2022
5. ARCAGY [GINECO >> Présentations - Recommandations St Paul de Vence 2021](#)
6. [Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 47, Issue 2](#), February 2019, Pages 120-122 ELSEVIER
7. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;378:230-240.
8. Marchetti C, Muzii L, Romito A, Benedetti Panici P. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab. Onco Targets Ther. 2019;12:1095– 1103.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de l'endomètre

Mise à jour 2026

I. Préambule

- C'est le 6^{ème} cancer de la femme avec une incidence mondiale de 420 368 nouveaux cas/an et une mortalité de 97 723 cas/an (Globocan 2022).
- En Algérie, il occupe la 14^{ème} place avec une incidence de 2,7 /100 000 habitants (réseau national des registres du cancer en Algérie, 2022). Il survient chez les femmes ménopausées avec un maximum de fréquence entre 60 et 65 ans.
- Sur le plan histologique, il peut s'agir de carcinome endométrioïde ou carcinome non endométrioïde : (carcinome à cellules claires, carcinome papillaires, carcinome séreux et carcinosarcome).
- Le carcinome endométrioïde est classé selon le grade histologique en Bas grade (G 1 ou 2) et Haut grade (G 3).
- Les carcinomes séreux et à cellules claires sont d'emblée considérés de haut grade.
- Les carcinosarcomes doivent être traités comme des carcinomes à haut risque (et non comme des sarcomes).
- Les embolies vasculaires LVSI substantielle est définie par une invasion lymphovasculaire diffuse et multifocale, correspondant à la présence de multiples embolies tumorales (plus de 5) dans les espaces vasculaires, et constitue un facteur pronostique défavorable majeur influençant la stratification du risque et la prise en charge thérapeutique
- Le traitement est essentiellement chirurgical.
- Les choix thérapeutiques dépendent de la classification anatomo-chirurgicale (FIGO 2023, OMS 2020) et moléculaire (ESGO 2020) (La classification FIGO 2023 en annexe).
- Les indications du traitement adjuvant dépendent de la classification histo- pronostique.
- Les cancers de l'endomètre sont classés en 4 groupes de risque (faible, intermédiaire, haut-intermédiaire et élevé) basé sur les données de la classification FIGO 2023.
- Il est recommandé de réaliser une analyse complémentaire associant les marqueurs immunohistochimiques (RH, p53, MLH1, PMS2, MSH6, et MSH2) et un test moléculaire (analyse de mutation du domaine d'exo nucléase du POLE).
- L'analyse des mutations POLE peut être omise dans les cas de tumeurs à faible risque et risque intermédiaire avec un bas grade histologique. A proposer au minimum pour les adénocarcinomes de haut grade stades I et II.
- La présence d'une mutation de Pole fait changer les indications du traitement adjuvant.

II. Bilan pré-thérapeutique

- Antécédents familiaux, Comorbidités +/- évaluation gériatrique si nécessaire
- Examen clinique, Dosage CA 125 plasmatique (non spécifique pour l'endomètre mais utile pour la surveillance)
- IRM pelvienne et abdominale : Invasion myométriale, Invasion du stroma cervical, Ganglions pelviens et/ou aortiques suspects
- L'OMS classe biologiquement les tumeurs épithéliales endométriales en 04 groupes indépendants du type histologique :
 - Carcinome Endométrial POLE muté (POLEmut)
 - Carcinome Endométrial MMR déficient (MMRd)
 - Carcinome Endométrial sans profile moléculaire spécifique (NSMP)
 - Carcinome Endométrial p53 muté (p53mut).
- La recherche POLE peut être pertinente dans les cas suivants (Saint-Paul-de- Vence, 2023) :
 - Endométrioïde de stade FIGO IA si haut grade, invasion vasculaire et/ou variants pathogènes TP53
 - Il n'y a pas d'indication de recherche du gène POLE en situation métastatique ou au stade III.
- Rechercher le statut TP53 (immunohistochimie) : P53 sauvage (wild type) ou P53 muté (abn)
- Test HER2 à la recherche d'une surexpression en immunohistochimie
- Pour toute patiente présentant un cancer de l'endomètre, quel que soit le sous-type histologique, il est recommandé de rechercher une instabilité des microsatellites (MSI) ou de réaliser une analyse immunohistochimique des protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2), une consultation d'oncogénétique sera proposée selon les résultats (syndrome de Lynch).

III. Classification histo-pronostique avec profil moléculaire

■ Bas Risque :

- Stade I et II : pole muté quel que soit le grade et type histologique.
- Stade IA : adénocarcinome endométrioïde NSMP ou dMMR, de bas grade sans invasion lymphovasculaire.
- Stade IA3 : carcinome endométrioïde de bas grade, au maximum une infiltration superficielle du myomètre, sans embolies substantielles, sans autre métastase et la tumeur ovarienne est unilatérale (limitée à l'ovaire, sans invasion de la capsule ou rupture).

■ **Risque Intermédiaire :**

Carcinome endométrioïde NSMP ou dMMR :

- Stade IA : de haut grade sans invasion lympho-vasculaire.
- Stade IA : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde sans atteinte du myomètre.
- Stade IB : endométrioïde de bas grade sans atteinte lympho-vasculaire.

■ **Risque Haut Intermédiaire :**

Carcinome endométrioïde, NSMP ou dMMR :

- Stade IA et IB : associé à une invasion lympho-vasculaire substantielle.
- Stade IB : endométrioïde de haut grade
- Stade II : endométrioïde quel que soit le grade.

■ **Risque Elevé :**

- Stade IA : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde avec atteinte du myomètre
- Stade I et II : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde
- Stade III et IVA : Quel que soit le type histologique et les caractéristiques moléculaires.

IV. Indications thérapeutiques

IV.1. Formes localisées : Stades I / II

IV.1.A. Chirurgie

- Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale est le geste de référence.
- Ganglion sentinelle :
 - Est une option pour les groupes à risque bas.
 - Recommandé pour le risque intermédiaire.
 - Est une alternative au curage ganglionnaire, pour les groupes à risque haut, intermédiaire et élevé, quel que soit le type histologique et en cas de comorbidité.
- Curage ganglionnaire :
 - Il doit comporter curages pelviens bilatéraux et un curage lombo-aortique étendu jusqu'à la veine rénale
 - N'est pas utile pour les patientes de risque faible,
 - Est à discuter pour les patientes de risque intermédiaire
 - Est recommandée pour les autres groupes à haut risque.
- L'omentectomie : infra-colique doit être systématiquement réalisée en cas de carcinome séreux, carcinosarcome et carcinome indifférencié.
- Omentectomie infra-gastrique pour les stades III.

■ Particularités :

- Une conservation ovarienne est possible (à valider en RCP) si :
 - Age <45 ans
 - Cancer de bas grade et un stade FIGO IA
 - Pas de syndrome de lynch ou mutation BRCA
- Si comorbidités majeures et contre-indication d'une chirurgie classique :
 - Bas grade : Curiethérapie exclusive
 - Haut grade et/ou tumeur infiltrant profondément le myomètre : Radiothérapie externe* et curiethérapie ;
- Si Contre-indication à la Chirurgie ou la Radiothérapie :
 - Hormonothérapie

IV.1.B. Traitements adjuvants

Bas risque

Standard : PAS de traitement adjuvant

Cas particulier : Carcinomes intra-muqueux non endométrioïdes ou P53-mut :

OPTIONS :

- Une curiethérapie : pour diminuer le risque de rechute vaginale
- Une chimiothérapie adjuvante peut être discutée : en particulier pour les carcinosarcomes ou séreux.

Risque intermédiaire

Standard : Curiethérapie du fond vaginal

Risque Intermédiaire haut :

Standard : Radiothérapie externe adjuvante.

Option :

- La curiethérapie est une alternative spécialement pour les patientes qui ont eu un staging ganglionnaire pN0.
- Absence de traitement pour les patientes avec un staging ganglionnaire pN0 et sans embolies substantielles et de bas grade.

Risque haut

Standard : Radiothérapie externe avec chimiothérapie concomitante et adjuvante ou chimiothérapie et radiothérapie en séquentiel.

Option : chimiothérapie avec ou sans curiethérapie

- Pour les stades III_m-IV_{Am} + dMMR, il est recommandé une chimiothérapie adjuvante et un inhibiteur de checkpoints immunitaires avec ou sans radiothérapie

IV.1.C. Schémas thérapeutiques

- Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, selon le schéma de l'essai PORTEC 3 : Cisplatine 50 mg/m² semaines 1 et 4 de la radiothérapie pelvienne, puis 4 cycles de Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Schéma séquentiel : 6 cures Paclitaxel + Carboplatine suivi de radiothérapie pelvienne ± lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire para-aortique (FIGO III_C2).

IV.2. Formes avancées : Stades IVA

■ STANDARD :

- Radiothérapie Externe + Curiethérapie suivie de Chimiothérapie.

■ OPTION :

- Une Radio-Chimiothérapie concomitante + Chimiothérapie.

IV.2.A. Stades avancés : III et IV opérables

- Chirurgie de cytoréduction pour tous les types histologiques si la résection peut être complète et la morbidité acceptable.
- Pas de curage ganglionnaire systématique.
- Une Adénectomie ganglionnaires sans curage complet doit être proposée pour les stades III/IV
- Lymphadénectomie aortique optionnelle pour les stades III_C1
- La CHIP n'est pas recommandée.

IV.2.B. Stades III/ IV inopérables

- Chirurgie après chimiothérapie 1^{ère} peut être discutée
- Chirurgie après 03 à 06 cycles (si la réponse est satisfaisante)
- Chirurgie après Radio-Chimiothérapie + curiethérapie est proposée au cas par cas.
- Traitements adjuvants : Les Tumeurs de stades III et IV opérées sont considérée à haut risque de rechute (02 schémas d'association sont possibles) :
- PORTEC-3 : Radio-chimiothérapie + chimiothérapie adjuvante 4 cures (si maladie locorégionale extensive)
- Séquentiel : Chimiothérapie (4 à 6 cures) puis Radio-chimiothérapie (Si risque d'extension à distance, stade III_C2)

- Une RTE Adjuvante pelvienne +/- lombo-aortique (45-48,6 Gy en 25- 27 fractions)

IV.3. Formes métastatiques : Stade IVB

- Le statut PDL1 n'est pas un biomarqueur validé pour prédire l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer de l'endomètre avancé et il n'a pas d'utilité en pratique de routine.
- Les mutations de POLE sont exceptionnelles au stade avancé (1%).
- La probabilité d'efficacité de l'hormonothérapie est corrélée au niveau d'expression des récepteurs hormonaux.
- Un statut discordant RE+/RP- ou RE-/RP+ est associé à une moindre efficacité de l'hormonothérapie.
- **Si carcinome de bas grade sans maladie à évolution non rapide, RH+ et sans mutation P53, femme âgée ou fragile.**

- **Standard : Hormonothérapie de 1^{ère} ligne**

- Les Progestatifs : 160 mg Acétate de mégestrol ou 200 –300 mg Acétate de médroxy progestérone
Tamoxifène, Les inhibiteurs d'aromatases, fulvestrant.

- Si progression après une 1^{ère} ligne d'HT, une HT de 2^{ème} ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en première ligne (réponse objective ou stabilité tumorale prolongées) et/ou femme âgée et fragile (comorbidités)

Hormonothérapie 2^{ème} ligne : Tamoxifène, les inhibiteurs d'aromatases (selon l'HT reçue en 1^{ère} ligne)

- **Maladie symptomatique et rapidement évolutive ou tumeur n'exprimant pas les RH. Carcinome non endométriöïde ou haut garde ou muté P53.**

- **Standard : Chimiothérapie 1^{ère} ligne**

- Carboplatine AUC 5–6 + Paclitaxel 175 mg/m² tous les 21 j 06 Cycles ·
- Pour le carcinome endométriöïde dMMR : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines, ou 4 mg/kg toutes les 6 semaines, seule ou associé à la chimiothérapie (paclitaxel / carboplatine)

- **Options :**

- Cisplatine (50 mg/m²) + Doxorubicine (60 mg/m²) (J1=J21) ou
- Cisplatine (50 mg/m²) + Doxorubicine (45 mg/m²) + Paclitaxel (160 mg/m²) (J1=J21)
- Doxorubicine 60 mg/m² seul
- Cisplatine 60 mg/m² seul J1=J21. PS >1 (Un schéma hebdomadaire peut être une option moins toxique pour les patientes fragiles).
- Si Her 2 positif : Trastuzumab + carboplatine + paclitaxel

- **Chimiothérapie 2^{ème} ligne**

- Le choix de traitement doit être basé sur les toxicités résiduelles, le PS et les traitements antérieurs.
- Si l'immunothérapie est déjà reçue en 1^{ère} ligne : les options incluent souvent une chimiothérapie, selon l'état du patient et l'intervalle libre.
 - Si délai > 6 mois :
 - Reprise de sel de Platine.
 - Si délai < 6 mois :
 - Doxorubicine (60 mg/m² J1=J21)
 - Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m² j1-j8-j15-j29)-
 - Gemcitabine (1000 mg/m² j1-j8-j15-j29).
- Si pas d'immunothérapie en 1^{re} ligne, l'association : Pembrolizumab / Lenvatinib, est recommandée de 2^{ème} ligne quelle que soit l'expression du MMR
- Si HER2 +++ : Carboplatine + Paclitaxel + Trastuzumab
- Si RH+ : Hormonothérapie

IV.4. Traitement des récidives

En cas de récurrence ou métastase métachrone, discuter de nouvelles biopsies car le statut hormonal de la métastase peut être différent de celui de la tumeur primitive.

1. Récurrence sans radiothérapie en primo traitement

- Pour une récurrence locorégionale envisager une irradiation externe avec curiethérapie +/- chimiothérapie (résultats PORTEC-4a).
- La chirurgie doit être discutée en première intention (péritoine – ganglions) si la résection macroscopiquement complète peut être envisagée avec une morbidité acceptable.
- Traitement systémique et/ou radiothérapie peut être envisagée en post opératoire en fonction du résidu éventuel et des données histologiques.
- Un traitement systémique peut être envisagé avant ou après une radiothérapie
- Si récurrence vaginale :
 - Si superficielle peut être traitée dans certains cas par chirurgie vaginale avant irradiation ou curiethérapie intra cavitaire
 - Sinon radiothérapie externe pelvienne plus curiethérapie intra cavitaire interstitielle guidée par l'imagerie.
- Dans certains cas une chirurgie palliative peut être effectuée (saignement, fistule, occlusion).

2. Avec radiothérapie en primo traitement

- La chirurgie doit être effectuée (chirurgie radicale voire exentération) si la résection macroscopiquement complète peut être envisagée avec une morbidité acceptable (+/- irradiation intra opératoire ou post opératoire)
- Si chirurgie non réalisable envisager autres formes de radiothérapie (stéréotaxique, curiethérapie, ...)
- En cas de curiethérapie lors du premier traitement, une irradiation externe et curiethérapie (boost) est recommandée
- En cas de ré-irradiation externe non envisageable alors seule la curiethérapie guidée par l'image est recommandée.

3. Traitement systémique

- **Carcinome de bas grade en dehors des évolutions rapides :**
 - Hormonothérapie : Acétate Médroxyprogestérone 200-300 mg/j ou acétate megestrol 160 mg/j
 - Inhibiteurs d'aromatase, tamoxifène, fulvestrant
 - Chimiothérapie standard :
- **Si récurrence survient à moins de 6 mois de la dernière cure de platine reçu pour la forme localisée, le traitement de 1^{ère} ligne :**

L'association pembrolizumab + lenvatinib est recommandée.
- **Si récurrence métastatique entre 6–12 mois de la dernière cure de platine reçu pour la forme localisée, le traitement de 1^{ère} ligne :**
 - Carboplatine + Paclitaxel ± Pembrolizumab
 - Ou Pembrolizumab + Lenvatinib
- **2^{ème} ligne**
 - Pembrolizumab 2 mg/Kg chaque 3 semaines (si non utilisé en 1^{ère} ligne)
 - Chimiothérapie : pas de standard :
- Anthracyclines, Paclitaxel, Gemcitabine
- Si long intervalle sans platine alors réintroduction du platine
- Si HER2 +++ : carboplatine + paclitaxel + trastuzumab

VI. Surveillance

- Il faut adapter la surveillance en fonction du risque histologique et du risque de récurrence.
 - Elle repose sur **l'examen clinique général et gynécologique**.
 - En cas d'association de colpohystérectomie élargie et de traitement adjuvant, le risque de séquelles urinaire et urétérale à distance doit être intégré dans la surveillance.
 - Toute patiente **symptomatique** doit être explorée.
 - Le **traitement hormonal substitutif de la ménopause peut être discuté** en l'absence de facteur de mauvais pronostic.
 - L'activité physique et la prise en charge de l'obésité sont à encourager.
 - Un examen d'imagerie se discute à partir des stades III, à organiser en alternance entre le chirurgien, l'oncologue médical et le radiothérapeute et à adapter si cytologie positive (Saint paul 2025) :
 - Bas risque : Tous les 6 mois pendant 03 ans puis tous les ans jusqu'à 5 ans avec un examen clinique
 - Risque intermédiaire : tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6mois pendant 5 ans
 - Haut risque : Tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusque 5 ans avec examen clinique
- + option pour le type séropapillaire : CA 125, TDM tap annuelle.

V. Annexes

Annexe 1 : Intégration Moléculaire (Notation "m") et classification histologique

1. Intégration Moléculaire (Notation "m")

La classification encourage l'utilisation de tests moléculaires pour modifier le stade initial (I et II) :

- **POLEmut** : Caractérise un excellent pronostic. Un stade I ou II devient **IAm (POLEmut)**.
- **p53abn** : Indique un mauvais pronostic. Un stade I ou II avec n'importe quelle invasion devient
- **IICm (p53abn)**.
- **dMMR** et **NSMP** : Ne modifient pas le stade anatomique mais doivent être enregistrés pour guider les thérapies adjuvantes (comme l'immunothérapie).

2. Classification Histologique

Elle distingue deux catégories pronostiques selon la Classification de l'OMS :

- **Non agressifs** : Carcinomes endométrioides de bas grade (Grade 1 et 2).
 - **Agressifs** : Carcinomes endométrioides de Grade 3, séreux, à cellules claires, carcinosarcomes, indifférenciés, et types rares.
-

Annexe 2 : Classification FIGO (2023)

Source : FIGO 2023 – Berek JS et al. Staging of endometrial cancer 2023. J Gynecol Oncol. 2023 Sep;34(5):e85 <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e85> pISSN 2005-0380·eISSN 2005-0399

Stade	Description Anatomique et Nouveaux Critères Intégrés
Stade I	Tumeur limitée au corps utérin et potentiellement à l'ovaire (critères spécifiques de bon pronostic).
	IA1 : Tumeur non agressive limitée à un polype ou à l'endomètre.
	IA2 : Tumeur non agressive avec invasion < 50 % du myomètre, sans emboles lymphatiques ou vasculaires (LVSI) substantiels.
IA	IA3 : Carcinome endométrioïde de bas grade, synchrone utérus/ovaire, avec critères de bon pronostic (invasion myométriale utérine < 50 %, atteinte ovarienne unilatérale sans rupture).
IB	Tumeur non agressive avec invasion ≥ 50 % du myomètre, sans LVSI substantiels.
IC	Type histologique agressif (séreux, à cellules claires, carcinosarcome, indifférencié, endométrioïde G3) confiné à l'endomètre ou à un polype.
Stade II	Extension locale au-delà du corps utérin, mais sans atteinte des annexes ou des ganglions.
IIA	Tumeur non agressive avec invasion du stroma cervical.
IIB	Tumeur non agressive avec présence d' emboles lympho-vasculaires substantiels (≥ 5 vaisseaux atteints), indépendamment de l'invasion locale.
IIC	Type histologique agressif avec n'importe quelle invasion du myomètre (y compris le stroma cervical).
Stade III	Extension régionale au-delà de l'utérus, dans le pelvis.
IIIA	Extension aux annexes (ovaires/trompes) ou à la séreuse utérine. IIIA1 (annexes), IIIA2 (séreuse utérine).
IIIB	Extension au vagin ou au paramètre, ou au péritoine pelvien (IIIB2).
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes (IIIC1) ou para-aortiques (IIIC2), précisant micro- (ii) vs macro-métastases (iii).
Stade IV	Extension au-delà du pelvis, avec envahissement de la vessie/rectum ou métastases à distance.
IVA	Envahissement de la muqueuse de la vessie et/ou de l'intestin.

IVB Métastases péritonéales abdominales au-delà du pelvis.

IVC Métastases à distance (poumons, foie, os, cerveau).

Intégration Moléculaire (Notation "m") :

La classification encourage l'ajout d'une notation moléculaire au stade initial (Stades I et II) pour affiner le pronostic.

- **IAm(POLEmut)** : Stade IA avec mutation POLE (excellent pronostic).
- **IICm(p53abn)** : Stade I ou II avec profil p53 anormal (mauvais pronostic).
- Les profils dMMR et NSMP sont enregistrés pour le traitement adjuvant.

Annexe 3 : Détermination du profil MMR/MSI et indications de l'analyse moléculaire (Saint-Paul-de-Vence 2023)

Profil/Statut	Méthode de Détermination	Indications Cliniques et Thérapeutiques
dMMR/MSI	IHC (perte d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou Biologie Moléculaire (PCR/NGS)	Pronostic favorable (stade précoce), marqueur prédictif majeur de réponse à l' immunothérapie (stade avancé), dépistage du syndrome de Lynch .
pMMR/MSS	IHC (expression conservée de toutes les protéines) ou Biologie Moléculaire	Moins sensible à l'immunothérapie en monothérapie. Traitement standard (chimio/radio) souvent indiqué en adjuvant.
POLEmut	Séquençage (NGS)	Excellent pronostic (indépendamment du stade ou du grade), désescalade thérapeutique chirurgicale ou adjuvante possible.
p53abn	IHC ou Séquençage (NGS)	Mauvais pronostic , souvent associé aux types agressifs (séreux, G3), impacte la réponse à la radiothérapie, peut mener à une intensification du traitement.
NSMP	Séquençage (NGS)	Pronostic intermédiaire , correspond souvent aux carcinomes endométrioïdes de bas grade.

Annexe 4 : Définition des groupes à risque de récurrence

	Molecular classification*				
	POLEmut	MMRd	NSMP low-grade and oestrogen receptor-positive	NSMP high-grade or oestrogen receptor-negative (or both) +	p53abn
Confined to the uterine corpus					
No myoinvasion, confined to polyp or endometrium	IAm POLEmut	IA1 or IC≠ or IA3	IA1 or IA3	IA1 or IC≠	IA1 or IC≠
Myoinvasion <50%, no or focal lymphovascular space invasion	IAm POLEmut	IA2 IIC≠	IA2	IA2 or IIC≠	IICm p53abn
Myoinvasion ≥50%, no or focal lymphovascular space invasion	IAm POLEmut	IB or IIC≠	IB	IB or IIC≠	IICm p53abn
Confined to the uterus (uterine corpus with or without cervical invasion)					
Cervical stromal invasion, no or focal lymphovascular space invasion	IIA	IIA or IIC≠	IIA	IIA or IIC≠	IICm p53abn
Uterine corpus with or without cervical invasion, substantial lymphovascular space invasion §	IIB ou IIC	IIB or IIC≠	IIB	IIB or IIC≠	IICm p53abn

Annexe 5 : Indication du traitement adjuvant

	Traitement adjuvant	
	Standard	A discuter/ Option
BAS RISQUE	Aucun	
RISQUE INTERMEDIAIRE	Curiethérapie vaginale	
INTERMEDIAIRE HAUT	pN0	Curiethérapie vaginale
	pNx	RTE
HAUT RISQUE	RTE + chimiothérapie concomitante ou séquentielle	

Annexe 6 : Stratégies Thérapeutiques de Première Ligne

Statut Moléculaire (MMR/MSI)	Population Ciblée	Traitement STANDARD	Options / Remarques Spécifiques
MSI-H ou dMMR	Non éligible à chirurgie/radiothérapie curative, progression sous/après traitement antérieur à base de sel de platine.	anti-PD1 (Immunothérapie)	Pembrolizumab spécifié ci-dessous. Options de Chimiothérapie : Anthracyclines/Paclitaxel/ Gemcitabine.
pMMR ou MSS	Non candidate à la chirurgie ou à la radiothérapie curative.	Paclitaxel-Carboplatine + anti-PD(L)1	Si long intervalle sans platine : réintroduction du platine. Si HER2+++ : Carboplatine + Paclitaxel + Trastuzumab. Si RH+ : Hormonothérapie.

Détails du Protocole Standard (Carboplatine/Paclitaxel + Pembrolizumab) :

- **Carboplatine** AUC 5–6 + **Paclitaxel** 175 mg/m² tous les 21 jours (06 Cycles).
- **Pembrolizumab** (en monothérapie après les cycles de chimio) : 2 mg/kg toutes les 3 semaines, ou 4 mg/kg toutes les 6 semaines (maximum 2 ans).

V. Références

1. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, Heitz D et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 469-76.
2. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB et al. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. J Nucl Med. 2016 ; 57 : 879-85.
3. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. Eur J Cancer. 2015 ; 51 : 1742-50.
4. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000 ; 355 : 1404-11.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 1234-41.
6. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 ; 19 : 295-309
7. Harkenrider MM, Martin B, Nieto K, Small C et al. Multi-institutional Analysis of Vaginal Brachytherapy Alone for Women With Stage II Endometrial Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 ; 101 : 1069-1077.
8. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecol Oncol. 2017 ; 146 : 405-15
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 2317-2326.

10. Matsuo K, Yabuno A, Hom MS, Shida M et al. Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage III endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2018 ; 149 : 301-309.
11. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010 ; 375 : 816-23.
12. Olawaiye A, Boruta DM 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer : a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. Gynecol Oncol. 2009 ; 113 : 277-83.
13. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 1810-1818.
14. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma Facts Views Vis Obgyn. 2023 ; 15(1) : 10.52054/FVVO.14.4.054.
15. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:834-8.
16. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer. 2009 ; 19 : 873-8.
17. van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancers de la Tête et du Cou

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Les cancers de la cavité buccale représentent environ 30% des cancers des VADS.
- Dans plus de 90% des cas, il s'agit d'un carcinome épidermoïde.
- Sont considérés comme cancers de la cavité buccale, ceux des localisations suivantes : lèvre, gencive, langue, plancher buccal, palais, commissure intermaxillaire, face interne de joue.
- Facteurs de risques : l'intoxications par l'alcool et le tabac et de marijuana, exposition professionnelle (amiante, nickel, diesel, pesticides)
- Le cancer de l'hypopharynx survient généralement entre 50 et 70 ans avec une prédominance masculine.
 - Parmi les facteurs de risque : le tabac, la consommation d'alcool, et à moindre degré l'exposition aux hydrocarbures, les amines aromatiques, les nitrosamines, irradiation cervicale, immunodépression à long terme, la mauvaise nutrition, reflux gastro-œsophagien et les mauvaises conditions socio-économiques.
 - Des facteurs génétiques peuvent être en cause tels que : l'anémie de Fanconi, la dyskératose congénitale, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Bloom et le syndrome de Li-Fraumeni.
- L'oropharynx est une entité bien définie sur le plan anatomique et il comprend :
 - Les loges tonsillaires,
 - Les piliers antérieurs et postérieurs des tonsilles palatines,
 - Le voile du palais,
 - La base de la langue,
 - Le sillon amygdaloglosse,
 - La région sous-amygdalienne,
 - Les vallécules,
 - L'épiglotte sus-hyoïdienne,
 - Et la paroi oropharyngée postérieure, qui débute à la projection du bord du voile du palais et qui se termine en bas en projection de l'os hyoïde.
- L'oropharynx est composé :
 - en arrière par la paroi pharyngée postérieure.
 - en haut par le voile (pilier antérieur, pilier postérieur, luette).
 - latéralement par les amygdales.
 - en avant par la base de langue.
- Les facteurs de risque principaux sont l'association alcoolo-tabagique et l'infection par le virus

de la famille des papillomavirus humains (HPV en anglais pour Human Papillomavirus)

II. Bilans pré thérapeutiques

- Interrogatoire : recherche des facteurs de risques
- Examen ORL complet
- Bilan dentaire avec panoramique dentaire
- Examen clinique complet :
 - évaluation de l'état général,
 - recherche et quantification d'une perte de poids,
 - évaluation des comorbidités.
- Endoscopie :
 - Pan endoscopie sous AG avec biopsie et schémas
 - Fibroscopie digestive en cas d'exploration incomplète de l'œsophage à la pan endoscopie
 - Fibroscopie bronchique si anomalie au scanner thoracique
- Bilan radiologique :
 - IRM et/ou scanner cervical
 - Scanner thoracique
 - TEP-FDG si T3, T4 ou N > N2b ou adénopathie cervicale basse
- Echographie cardiaque et ECG.
- Bilan biologique :
 - Bilan nutritionnel (Albumine / Pré albumine PINI)
 - FNS, bilan hépatique, bilan rénal, ionogramme sanguin,
 - Recherche du déficit en DPD avant utilisation de fluoropyrimidines.
 - Sérologie virale VIH, VHB, VHC, syphilis.
 - Recherche de l'infection par HPV(P16) pour le cancer de l'oropharynx.
- Bilan avant immunothérapie :
 - TSH, T4,
 - cortisolémie,
 - ACTH,
 - exploration fonctionnelle respiratoire EFR.

III. Traitement et algorithme thérapeutique

III.1. Cavité buccale

III.1.A. Tumeur T1-T2/N0

Traitement de la tumeur primitive et les aires ganglionnaires

STANDARD

- Chirurgie : préférer la chirurgie du site tumorale + Technique du ganglion sentinelle (GS)
 - Si GS : pN0 : pas de curage ganglionnaire
 - Si GS pN+ : curage ganglionnaire
 - (Si GS non réalisable) : Chirurgie du site tumorale + curage ganglionnaire

OPTION

- Radiothérapie externe (sur T et N)

Traitement complémentaire : selon les facteurs de risques (FDR)

- Si N0 et pas de FDR :
 - **STANDARD** : surveillance
- Si N+ sans rupture capsulaire :
 - **STANDARD** : surveillance
 - **OPTION** : Radiothérapie post opératoire
- Si R1 et/ou R2 et/ou rupture capsulaire :
 - **STANDARD** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante postopératoire (Cisplatine haute dose)
- Si R1 R2 N- :
 - **STANDARD** : Reprise chirurgicale puis radiothérapie marges négatifs
 - **OPTION** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante postopératoire (Cisplatine haute dose)
- Autres facteurs de gravité : pT3, pT4, pN 2, PN3, engainement vasculaire, engainement péri nerveux :
 - **STANDARD** : Radiothérapie
 - **OPTION** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante postopératoire (Cisplatine haute dose)

III.1.B. Tumeur T3 N0 T1-3 N1-3 T4a, quel que soit N

Traitement de la tumeur primitive et les aires ganglionnaires

- **STANDARD** : Chirurgie du site tumorale + curage ganglionnaire cervical

Traitement complémentaire : selon les facteurs de risques (FDR)

- Pas de facteurs de risques :
 - **STANDARD** : surveillance

- **OPTION** : Radiothérapie post opératoire
- R1 et/ou R2 et/ou rupture capsulaire :
 - **STANDARD** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante post opératoire
- R1 R2 N- :
 - **STANDARD** : Reprise chirurgicale
 - **OPTION** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante post opératoire
- Autres facteurs de gravité: Pt3, pT4, pN2, PN3, engainement vasculaire, engainement péri nerveux
 - **STANDARD** : Radiothérapie
 - **OPTION** : Radiothérapie Chimiothérapie concomitante postopératoire (Cisplatine haute dose)

III.1.C. Tumeur T4b N0-3 M0 / ou inopérable

STANDARD

- Radio-chimiothérapie concomitante
- Ou Chimiothérapie d'induction puis Radiothérapie

III.1.D. Tumeurs non résécables ou métastatiques

Première ligne

STANDARD

- Cisplatine + fluorouracile + cetuximab

OPTION

- Carboplatine + fluorouracile + cetuximab : en cas de contre-indication au Cisplatine
- Docetaxel + cisplatine (ou Carboplatine) + cetuximab : en cas de contre-indication au fluorouracile
- Cisplatine + Cetuximab
- Cetuximab : en cas de contre-indication à la chimiothérapie
- Paclitaxel monothérapie
- Maladie agressive CPS 1-9 : Pembrolizumab + 5 Fluoro-uracil + Cisplatine à raison de 6 cycles puis maintenance avec Pembrolizumab en monothérapie.
- Si contre-indication à la chimiothérapie et CPS >20 Pembrolizumab en monothérapie.
- Nimotuzumab associé aux sels de platine

Deuxième ligne

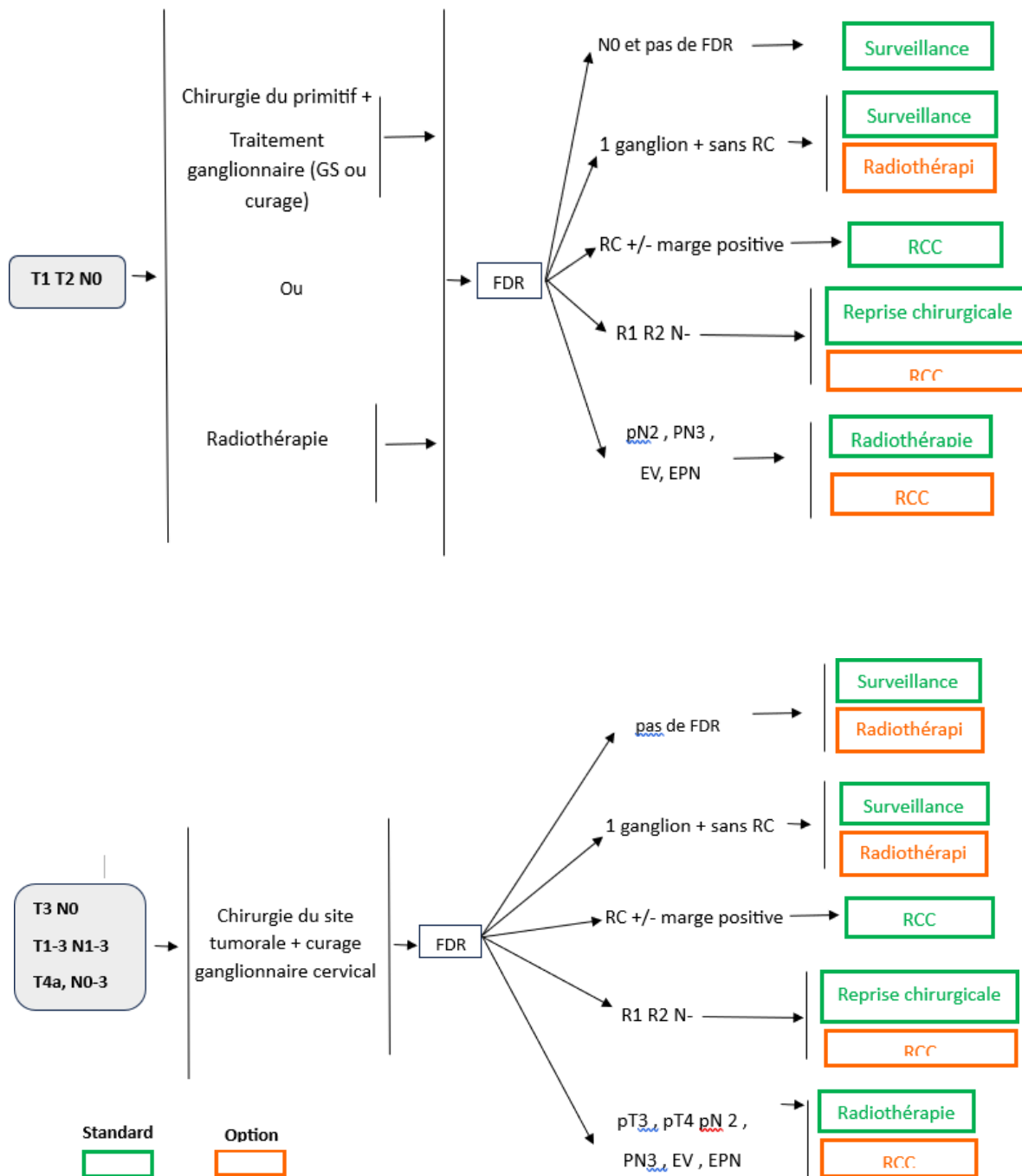
STANDARD

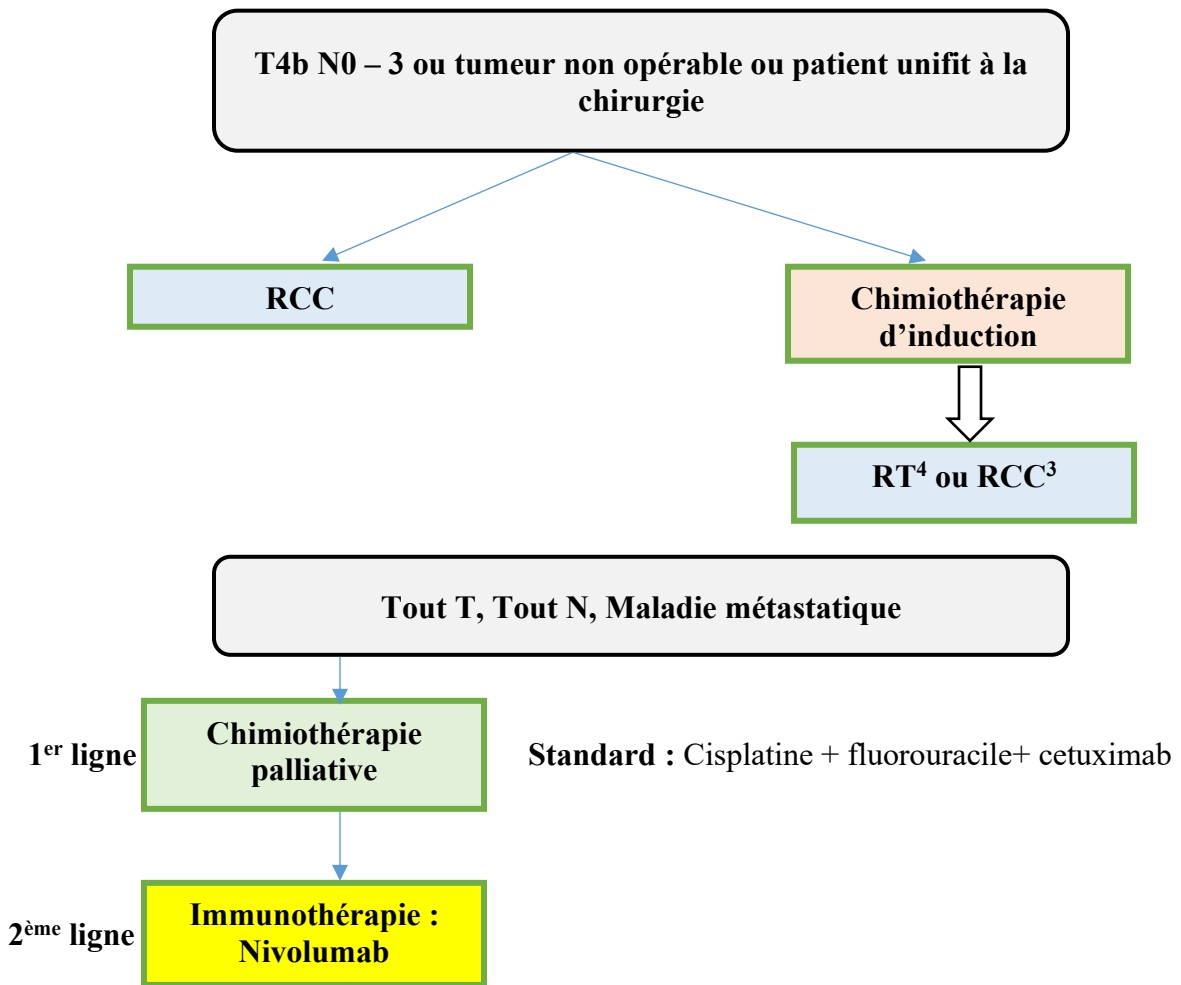
- Nivolumab (PS = 0 ou 1)
- Pembrolizumab si non utilisé en 1^{ère} ligne.

OPTION

- Mono-chimiothérapie en fonction des traitements précédents : Taxanes (Docetaxel ou Paclitaxel hebdomadaire) capecitabine, gemcitabine ou Nimotuzumab

III.1.E. Algorithme





III.2. Hypopharynx

III.2.A. Conservation laryngée, T1 N0, certains T2 N0

STANDARD

- Radiothérapie exclusive.
- Ou chirurgie type laryngo-pharyngectomie + curage ganglionnaire homolatéral ou bilatéral + hémithyroïdectomie + curage ganglionnaire pré-trachéal et paratrachéal.
 - N0 sans facteurs de risque : surveillance.
 - N1 sans facteurs de risque : radiothérapie.
- Présence de facteurs de risque :
 - Extension extra ganglionnaire ± marge infiltrée : radio chimiothérapie concomitante.
 - Marge infiltrée :
 - Ré-intervention.
 - Ou radiothérapie exclusive.
 - Ou radio chimiothérapie concomitante (T2).
 - Autres : Radiothérapie exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante.

III.2.B. Tumeur T1 N+, T2 – 3 N0 – 3 :

STANDARD

- Chimiothérapie d'induction puis évaluation radiologique cervicale par scanner ou IRM.
 - Si réponse complète sur la tumeur + réponse ou stabilité de la maladie ganglionnaire : radiothérapie exclusive ou radio chimiothérapie concomitante.
 - Réponse partielle sur la tumeur + réponse ou stabilité de la maladie ganglionnaire : radio chimiothérapie concomitante ou chirurgie.
 - Absence de facteurs de risque : radiothérapie.
 - Présence de facteurs de risque :
 - Rupture capsulaire ± marge infiltrée : radio chimiothérapie concomitante.
- Chirurgie type laryngo-pharyngectomie + curage ganglionnaire homolatéral ou bilatéral ± thyroïdectomie + curage ganglionnaire pré-trachéal et paratrachéal.
 - N0 sans facteurs de risque : surveillance.

- N1 sans facteurs de risque : radiothérapie.
- Présence de facteurs de risque :
 - Rupture capsulaire ± marge infiltrée : radio chimiothérapie concomitante.
 - Autres : Radiothérapie exclusive.
 - Ou radio chimiothérapie concomitante.
- Radio chimiothérapie concomitante.

III.2.C. Tumeur T4a N0 – 3

STANDARD

- Chirurgie type laryngo-pharyngectomie + curage ganglionnaire homolatéral ou bilatéral ± thyroïdectomie + curage ganglionnaire pré-trachéal et paratrachéal.
 - Rupture capsulaire ± marge infiltrée : radio chimiothérapie concomitante.
 - Autres : Radiothérapie exclusive ou radio chimiothérapie concomitante.
- Chimiothérapie d'induction puis évaluation radiologique cervicale par scanner ou IRM.
 - Si réponse complète sur la tumeur + réponse ou stabilité de la maladie ganglionnaire : radiothérapie exclusive ou radio chimiothérapie concomitante.
 - Réponse partielle sur la tumeur + réponse ou stabilité de la maladie ganglionnaire : radio chimiothérapie concomitante ou chirurgie.
 - Absence de facteurs de risque : radiothérapie.
 - Présence de facteurs de risque (rupture ± marge infiltrée) : radio chimiothérapie concomitante.
 - Autres : Radiothérapie exclusive ou radio chimiothérapie concomitante.
- Radio chimiothérapie concomitantes.

III.2.D. Tumeur T4b N0 – 3 ou patient inopérable

STANDARD

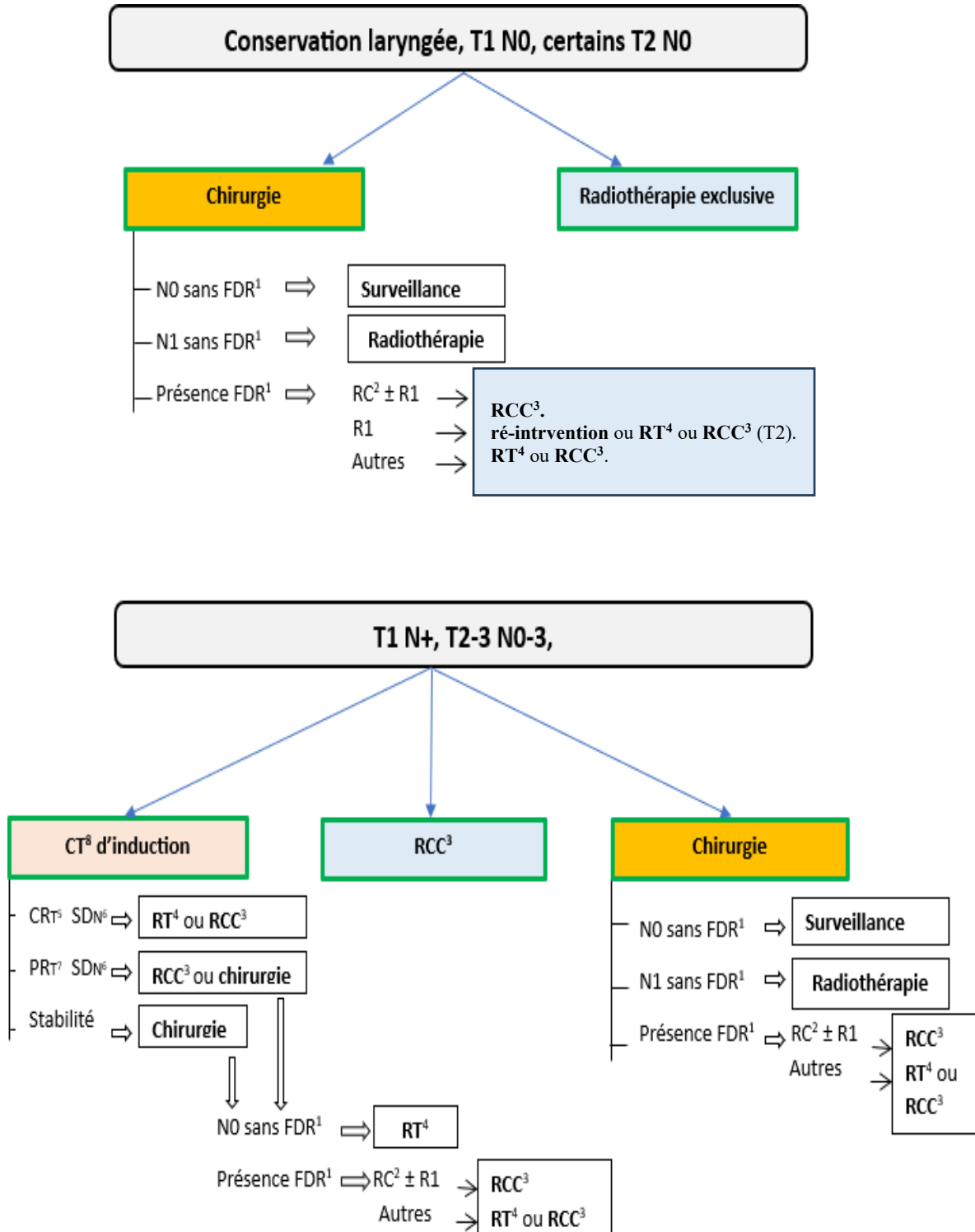
- Radio chimiothérapie concomitante.
- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie ou de radio-chimiothérapie concomitante.

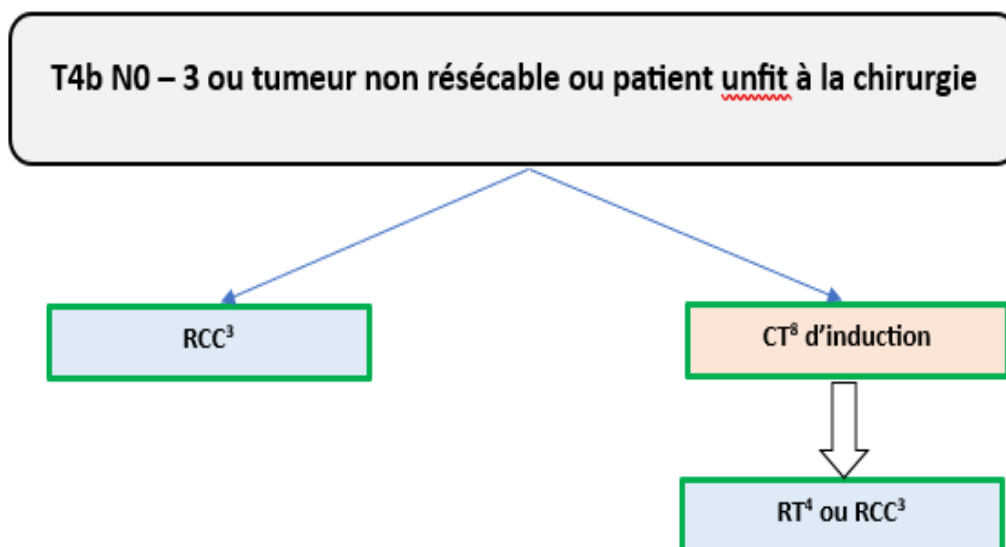
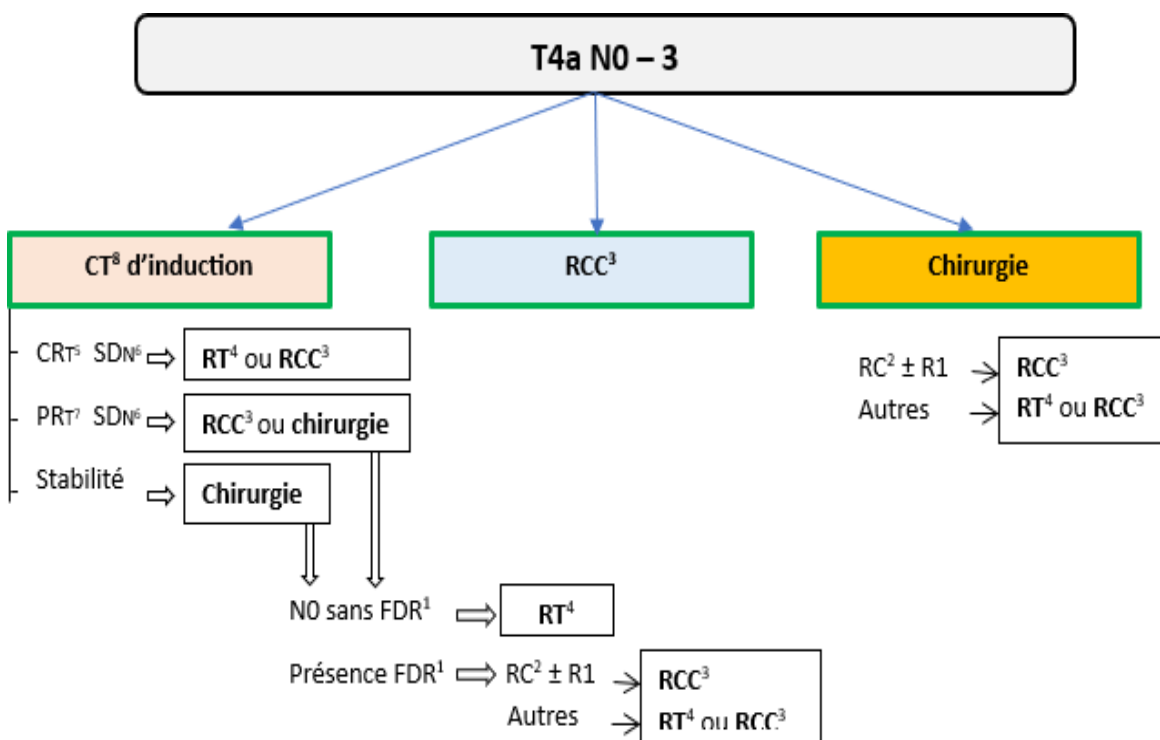
III.2.E. Cancer non résécable ou métastatique

Voir cancer de la cavité buccale.

III.2.F. Algorithmes

1 : Facteur de risque ; 2 : Rupture capsulaire ; 3 : Radio-chimiothérapie concomitante ; 4 : Radiothérapie ; 5 : Réponse complète ; 6 : Stabilité de la maladie ; 7 : réponse partielle ; 8 : chimiothérapie





1- Facteur de risque ; 2- Rupture capsulaire ; 3- Radio-chimiothérapie concomitante ; 4- Radiothérapie ; 5- Réponse complète tumorale ; 6- Réponse ou stabilité ganglionnaire ; 7- Réponse partielle tumorale ; 8- Chimiothérapie.

III.3. Oropharynx

III.3.A. Amygdale, Voile du palais, Base de langue, paroi postérieure

Tumeur T1 T2 N0 N+

STANDARD

- Radiothérapie exclusive sur la tumeur et les ganglions +/- chimiothérapie selon le N
- Si N2N3 : discuter le curage ganglionnaire + Radio-chimiothérapie concomitante

Tumeur T3 T4a N0 N3

STANDARD

- Voile du palais : Radio-chimiothérapie concomitante
- Amygdale, base de la langue, paroi postérieure : Radio-chimiothérapie concomitante ou Chirurgie+ curage ganglionnaire.

III.3.B. Sillon glosso-amygdalien Vallécules

Tumeur T1 T2 NO N+

STANDARD

- Exérèse reliquat tumoral et/ou ganglionnaire
 - Si R0N0 : discuter la radiothérapie ou surveillance
 - Si R1R2 et/ou rupture capsulaire et/ou N>3cm : Radio-chimiothérapie concomitante post opératoire.
 - Si R1 R2 N- : Reprise chirurgicale ou Radio-chimiothérapie concomitante post opératoire.
 - Autres facteurs de risque (adénopathie envahie en zone IV ou V, invasion néoplasique périneurale, embolies néoplasiques vasculaires, nombre de ganglions envahis >3) : Radiothérapie ou Radio-chimiothérapie concomitante post opératoire.

Tumeur T3 T4a N0 N3

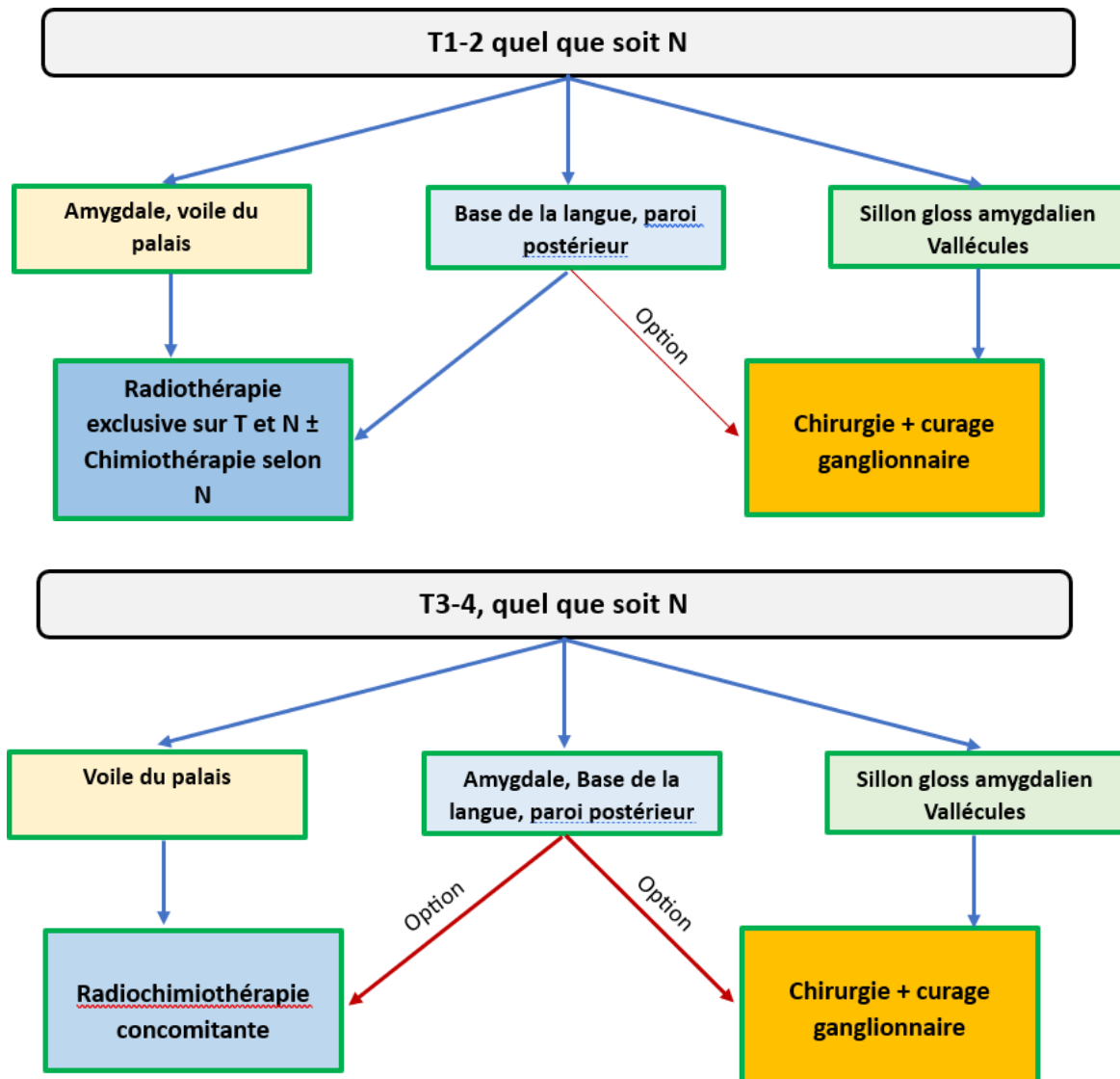
STANDARD

- Exérèse reliquat tumoral et/ou ganglionnaire
- Absence de facteur de risque : Radiothérapie post opératoire
- Présence de facteur de risque (+) :
 - Si R1R2 et/ou rupture capsulaire = Radiochimiothérapie concomitante post opératoire.
 - Si R1 R2 N- = Reprise chirurgicale ou Radiochimiothérapie concomitante post opératoire.
 - Autres facteur de risque (pT3, pT4, adénopathie envahie en zone IV ou V, invasion néoplasique périneurale, embolies néoplasiques vasculaires, nombre de ganglions envahis >3) : Radiothérapie ou Radiochimiothérapie concomitante post opératoire.

Maladie non résécable ou métastatique toute localisation de l'oropharynx confondu

Voir cancer de la cavité buccale

III.3.C. Algorithmes



VI. Surveillance

- Clinique + examen ORL + nasofibroskopie et laryngoscopie indirecte au miroir.
 - Tous les 1-3 mois pendant 1 an.
 - Tous les 2-6 mois pendant 1 an.
 - Tous les 4-8 mois pendant 3 ans.
 - Tous les ans.
- Imagerie régulière : scanner, IRM, échographie.
- TSH / 6-12 mois si RT cervicale.
- Evaluation de l'état buccal si radiothérapie.
- Rééducation orthophonique.
- Evaluation nutritionnelle jusqu'à ce que l'état nutritionnel se stabilise.
- Conseil en sevrage tabagique.
- Surveillance continue de la dépression.

V. Annexes

Annexe 1 : Classification AJCC 8^{ème} édition 2017

T : Tumeur primitive.	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive. T0 Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur limitée à une seule sous-localisation de l'hypopharynx et/ou ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur s'étendant à plus d'une sous-localisation de l'hypopharynx ou à une région adjacente ou tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension sans fixation de l'hémilarynx.
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx ou extension à l'œsophage.
T4a	Tumeur envahissant une des structures suivantes : cartilage thyroïde/cricoïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage et tissus mous du compartiment central*.
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, englobant l'artère carotide ou envahissant les structures médiastinales.
Note	* Les tissus mous du compartiment central comprennent les muscles sous-hyoïdiens préalaryngés et la graisse sous-cutanée.
N : Adénopathies régionales.	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire. N2 Métastases telles que :
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire.
N2b	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.
N2c	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.

N3a Métastase dans un seul ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.

N3b Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extra-ganglionnaire*.

*Notes *La présence d'une invasion cutanée ou des tissus mous avec fixation profonde/fixation au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou la présence de signes cliniques d'envahissement nerveux est classé comme une extension extra-ganglionnaire.*

Les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux.

Le signe clinique d'extension extra-ganglionnaire inclut l'évaluation par la radiologie.

M : Métastases à distance.

M0 Pas de métastases à distance.

M1 Présence de métastase(s) à distance.

Annexe 2 : Classification pN

pNx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

pN0 Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

pN1 Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire.

pN2a Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension avec extension extra-ganglionnaire, ou > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire.

pN2b Métastases ganglionnaires multiples homolatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.

pN2c Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.

pN3a Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.

pN3b Métastase ganglionnaire unique > 3 cm dans sa plus grande dimension avec extension extra-ganglionnaire, ou ganglions multiples homolatéraux, ou ganglion(s) controlatéral(aux) ou bilatéraux avec extension ganglionnaire.

Annexe 3 : Regroupement par stade

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1 T2 T3	N1	M0
Stade IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1

Annexe 4 : Protocoles des traitements systémiques

TPF J1 – J21 + GCSF

- Docétaxel 75 mg/m² J1
- 5-FU 750 mg/m²/j J1 – J5
- Cisplatine 75 mg/m² J1–

Paclitaxel / Cisplatine / 5-FU J1 – J21

- Paclitaxel 80 mg/m² J1 J8 J15
- Cisplatine 75 mg/m² J1 – J4
- 5-FU 750 mg/m² J1 – J4

Schéma EXTREME : Cisplatine / 5-FU / Cetuximab J1 – J21

- Cisplatine 100 mg/m² J1
- 5-FU 1000 mg/m² J1 – J4
- Cétuximab 250 mg/m² J1 J8 J15

Schéma EXTREME : Carboplatine / 5-FU / Cetuximab J1 – J21

- Carboplatine AUC 5 J1
- 5-FU 1000 mg/m² J1 – J4
- Cétuximab 250 mg/m² J1 J8 J15

TP EXTREME J1 – J21

- Docétaxel 75 mg/m² J1
- Cisplatine 75 mg/m² J1
- Cétuximab 250 mg/m² J1 J8 J15

Cisplatine

- Cisplatine 40 mg/m² J1 – J8
- Ou 100 mg/m² J1 – J21

Carboplatine J1 – J21

- Carboplatine AUC 5 J1

Docétaxel J1 – J21

- Docétaxel 75 mg/m² J1

Paclitaxel J1 – J28

- Paclitaxel 80 mg/m² J1 J8 J15

Nivolumab J1 – J15

- Nivolumab 240mg J1

Méthotrexate J1 – J8

- Méthotrexate 40 mg/m² J1

Cetuximab J1 – J8

- Cétuximab : 1e cure = 400 mg/m², cures suivantes = 250 mg/m².

VI. Références

1. NCCN Guidelines Version 4.2024 Head and Neck Cancers.
2. ESMO 2020 Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSeESMOeESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
3. Référentiel Régional de Prise en Charge des Cancers des voies Aéro- Digestives Supérieures (VADS) novembre 2019
4. Référentiel SFORL
5. Onco-Occitanie referential
6. Référentiel VADS, ONCOLO

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Cavum

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les tumeurs malignes du nasopharynx (cavum ou rhinopharynx) sont surtout représentées par le cancer du nasopharynx (nasopharyngeal carcinoma : NPC), d'origine épithéliale : carcinome épidermoïde non kératinisant dont le prototype correspondant est l'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal).

L'UCNT diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie indifférenciée caractéristique, son épidémiologie sans rapport avec l'alcool et le tabac et sa relation constante avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde (Asie du Sud-Est, bassin méditerranéen), et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux (EBV) et environnementaux (aliments fumés, nitrosamines).

Ce cancer est de diagnostic souvent tardif vu la situation anatomique profonde du cavum et présente un taux élevé de métastases ganglionnaires, et surtout viscérales, ce qui explique une partie des échecs thérapeutiques malgré une radiosensibilité marquée permettant d'obtenir un taux de contrôle locorégional de la maladie relativement élevé.

En Algérie, c'est le premier cancer ORL occupant la 13^{ème} place de l'ensemble des cancers, soit 2.4% (zone à incidence intermédiaire) avec une répartition bimodale (2pics) : 10-24 ans et 45-60 ans et une prédominance masculine.

II. Bilan pré thérapeutique

- Etat général : état nutritionnel, tares associées, OMS.
- Bilan biologique :
 - Bilan standard (NFS, BH, BR, ionogramme)
 - Sérologie EBV initiale
 - Statut DPD
- Bilan fonctionnel :
 - Avant radiothérapie : panoramique dentaire, soins dentaires et confection de gouttières dentaires qui permettent l'application d'un gel de fluor (Fluo gel quotidien durant 10 minutes par jour toute la vie du patient).
 - Audiogramme
 - Fonction cardiaque : échocardiographie et ECG
- Prise en charge nutritionnelle
- Consultation ophtalmologique (fond d'œil et champ visuel).

III. Traitement

Tout dossier médical doit être discuté en RCP avant traitement

III.1. Stade I

T1N0M0

- La radiothérapie externe (IMRT /RCMI) exclusive est le traitement de référence

.Les doses délivrées pour une radiothérapie curative :

- 70 Gy : cavum + extension tumorale + ganglions initialement atteints
- 40 à 50 Gy : ganglions cervicaux bilatéraux (prophylactique)
- Étalement fractionnement : 1,8 – 2 Gy / séance ; 5 séances par semaine pendant 6 à 7 semaines.

III.2. Stade II

III.2.A. Tumeurs T2N0M0

- **Standard** : Radiothérapie exclusive,
- **Option** : RCC pour des lésions volumineuses avec atteinte massive des fosses nasales ou de l'oropharynx ou parapharyngée.

III.2.B. Tumeurs T1-2N1M0

- **Standard** : RCC : Radiothérapie externe à la dose de 70 gy associée à la chimiothérapie type Cisplatine à la dose de 100 mg/m² J1, J22, J43
- **Options** :
 - Radiothérapie externe associée à la chimiothérapie type Cisplatine à la dose hebdomadaire de 40 mg/m²
 - Carboplatine à la place de Cisplatine en cas de contre-indication (sujet âgé, insuffisance rénale, surdité)
 - Pour une seule adénopathie radiologique < 3 cm, on peut discuter une radiothérapie exclusive

III.3. Stade III

III.3.A. Tumeurs T3N0-1M0

- **Standard** : RCC,
- **Option** : discuter une chimiothérapie d'induction pour adénopathies multiples (au moins deux ≥ 3 cm radiologiquement).

III.3.B. Tumeurs T1-3 N2 M0

- **Standard** : Chimiothérapie d'induction suivie de RCC,
 - L'objectif de la chimiothérapie d'induction est :

- D’obtenir une fonte tumorale pour les volumineuses tumeurs afin que la radiothérapie soit moins toxique
 - De traiter précocement les éventuelles micro-métastases pour les tumeurs les plus avancées
 - Cette option ne doit néanmoins pas être retenue si l’état général du patient ne permet de cumuler une chimiothérapie néo-adjuvante et une chimiothérapie concomitante. La priorité doit être donnée à l’administration d’une chimiothérapie concomitante.
 - Protocoles de chimiothérapie : Gemcitabine /Cisplatine (préféré), TPF, TPX, CF, XP, Carboplatine à la place de Cisplatine en cas de contre- indication.
- **Option :**
- Associer le Nimotuzumab à la RCC (amélioration de survie globale avec un bon profil de tolérance).
 - Si une seule adénopathie (< 3 cm radiologiquement) de chaque côté, possibilité de discuter une RCC d’emblée.

III.4. Stades IVa, IVb

III.4.A. Tumeurs T4 ou N3

- **Standard :** Chimiothérapie d’induction suivie de RCC,
- Protocoles de chimiothérapie : Gemcitabine /Cisplatine (préféré), TPF, TPX, CF, XP, Carboplatine à la place de Cisplatine en cas de contre- indication.
- **Options :**
- Discuter RCC seule pour les T4N0 avec volume tumoral limité et/ou avec contre-indication à une chimiothérapie néoadjuvante optimale.
 - Associer le Nimotuzumab à la RCC (amélioration de survie globale avec un bon profil de tolérance).

III.5. Stade IVc

III.5.A. En première ligne

- **Standard :** Chimiothérapie: Cisplatine-Gemcitabine.
- En cas de bonne réponse à la chimiothérapie, une irradiation loco- régionale de clôture doit se discuter en RCP.
- **Option :**
- Gemcitabine/Carboplatin
 - Autres : 5Fu/CDDP ou CRBT, Docetaxel ou Paclitaxel/CDDP ou CRBT, Cetuximab/CRBT,

Nimotuzumab/CF, Gemcitabine/ CRBT/ Cetuximab (6 Cycles GP/ Cetux puis maintenance en monothérapie par Cetuximab / 15 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité).

- Monothérapie : CDDP, CRBT, Paclitaxel, Docetaxel, 5Fu, MTx, GMZ, Capecitabine
- En cas d'atteinte oligo-métastatique : discuter en RCP une radiothérapie locale après chimiothérapie et une chirurgie des lésions oligométastatique si possible

III.5.B. En deuxième ligne métastatique

Le choix du traitement dépend du traitement antérieur et de l'état général du patient et doit être discuté en RCP.

- Les cytotoxiques actifs sont les mêmes que ceux cités pour la première ligne.
- Pourra se discuter :
 - La reprise d'un doublet à base de platine si le délai entre la dernière administration de sel de platine et l'introduction de la deuxième ligne de traitement est supérieur à 6 mois,
 - La Gemcitabine,
 - Les taxanes (paclitaxel, docetaxel)
 - Le 5FU
 - Les anthracyclines.
 - Pembrolizumab

III.6. Récidives

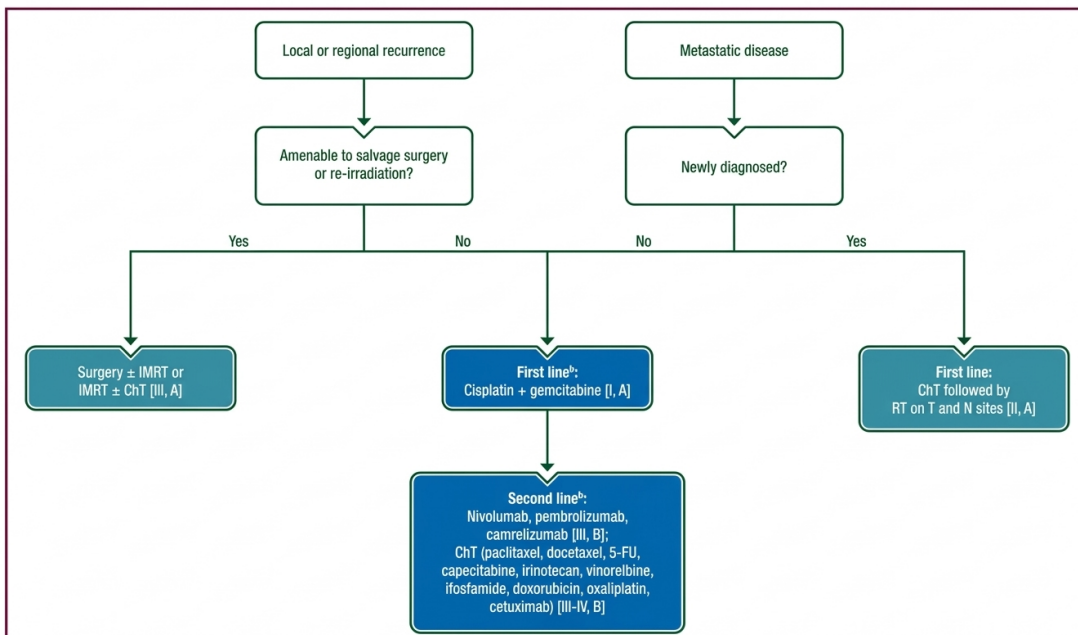
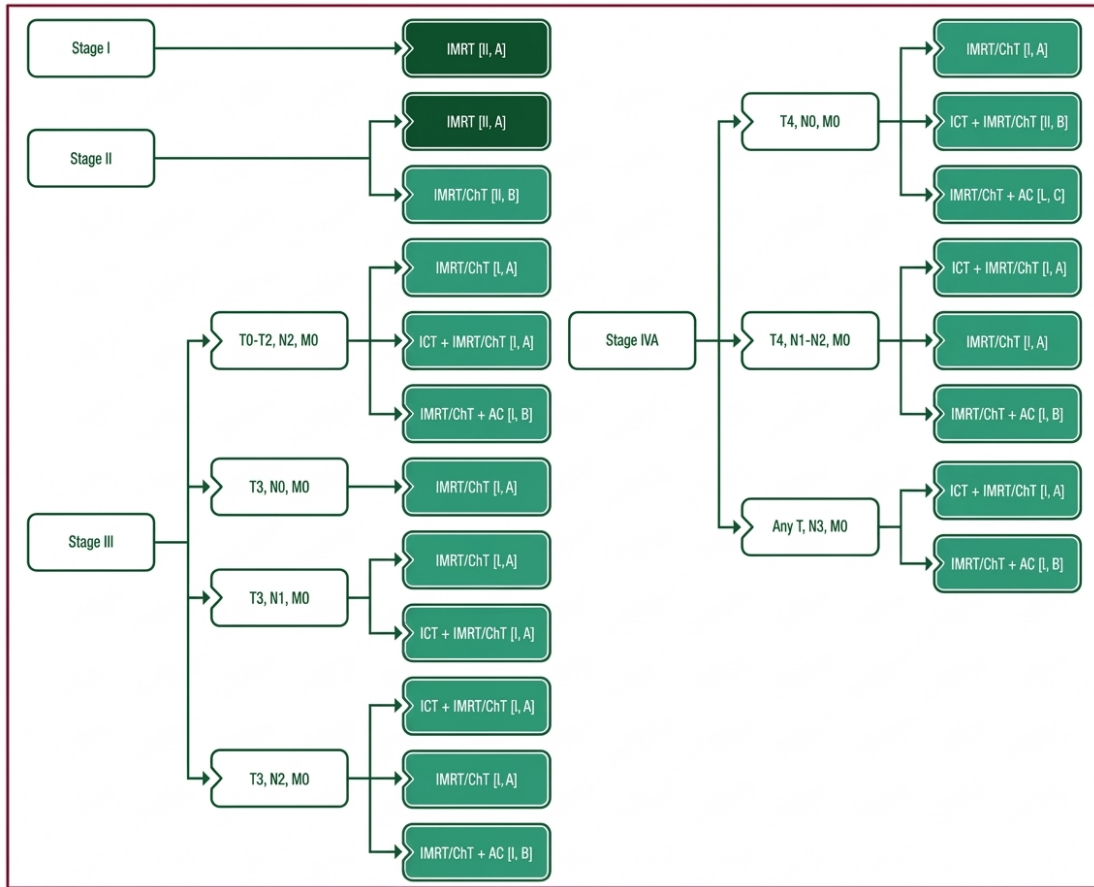
- En cas de récurrence locale isolée discute Ré irradiation par RCMI /IMRT, Radiothérapie stéréotaxique, ou curiethérapie
- En cas de récurrence ganglionnaire isolée ou persistance d'adénopathie isolée : discuter un curage ganglionnaire cervical.

IV. Surveillance

Une surveillance post-thérapeutique est obligatoire à la recherche d'une éventuelle récurrence locorégionale et/ou à distance et pour déterminer et traiter les séquelles post-thérapeutiques.

- Examen clinique (endoscopie du cavum) : tous les 3 mois pendant la première année puis tous les 6 mois pendant la deuxième et la troisième année puis annuellement jusqu' à 5 ans.
- IRM du cavum : 3 mois après la fin de la radiothérapie puis chaque 6 mois pendant 3 ans.
- Sérologie EBV : 4 semaines après fin de radiothérapie puis annuellement
- Bilan thyroïdien annuellement, bilan hypophysaire si signe d'appel.

V. Arbres décisionnels



VI. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM & regroupement par stades

Classification AJCC 8ème édition :

T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales et/ou des apophyses ptérygoïdiennes
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx

Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétropharyngées, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Métastases bilatérales, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Métastases >6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule

Stade 0	T	N N0 N0	M M0 M0
I	Tis T1	N1	M0
II	T0, T1		
	T2	N0, N1	
III	T0, T1, T2 T3	N2	M0
		N0, N1, N2	
IVa	T4	N0, N1, N2 N3	M0
	Quelque soit T		
IVb	Quelque soit T	Quelque soit N	M1

Annexe 2 : Protocoles de chimiothérapie

Regimen	Chemotherapy	Dose	Route	Schedule
PF ou CF (15-17)	Cisplatine or carboplatine	75 mg/m ² AUC = 5	i.v.	Days 1
	5-FU	1000 mg/m ²	i.v. (C.I.)	Days 1-4 q 3 weeks
GP (15, 16)	Cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	Days 1
	Gemcitabine	1000 mg/m ²	i.v.	Dayss 1 et 8 q 3 weeks
CP (16)	Cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	Days 1
	Paclitaxel	175 mg/m ²	i.v.	Days 1 q 3 weeks
TC (18)	Carboplatine	AUC = 5	i.v.	Days 1
	Paclitaxel	175 mg/m ²	i.v.	Days 1 q 3 weeks
TP (19)	Cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	Days 1
	Docétaxel	75 mg/m ²	i.v.	Days 1 q 3 weeks
GP/ Cetux	Gemcitabine	1000 mg/m ²	i.v.	D 1 - 15
	Carboplatine	AUC = 5	i.v.	D 1 - 28
	Cetuximab	400 mg/ m ² (dose de charge)	i.v.	D 1
		500mg/ m ²	i.v.	D 1 - 15

Annexes 3 : Abréviations

UCNT : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal RCC : radio-chimiothérapie concomitante

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

VII. Références

1. NCCN Guidelines Version 4.2024 Cancer of the Nasopharynx
2. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2019 ; 119 : 87-96. *Radiother Oncol*. 2015 ; 115 (3) : 399-406.
3. Bossi P, Chan AT, Lic-i-tra L, Tra-ma A, Or-lan-di E, Hui EP, Halámková J, Matthe-is S, Bau-jat B, Hardil-lo J, Smeele L, van Her-pen C, Cas-tro A and Machiels J-P, on be-half of the ESMO Guide-lines Com-mit-tee and EU-RA-CAN. *Ann On- col* 2021;32(4):452-65
4. You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy with Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 ; 6(9) : 1345-1352.
5. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 (12) : 1124-1135.
6. Wang L, Zhuang H, Xu X, Zhou J and Jiao Y (2023) Efficacy and survival analysis of nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Front. Oncol*. 13 :1129649. doi : 10.3389/fonc.2023.1129649
7. Zhao C, Miao J, Shen G, et al. Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: a multicentre, open- label, phase II clinical trial. *Ann Oncol*. 2019 ; 30 (4) : 637-643.
8. Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, Fu KK et al. Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16 : 1310-7.
9. Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7080 patients. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021 ; 32 : 59-68. Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2017 ; 75 : 14-23.
10. Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as

First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (29) : 3273-3282.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer du Larynx

Mise à jour 2026

I Préambule

- Les cancers du larynx sont fréquents, c'est un cancer de l'homme dans 96% des cas
- Age : entre 50 et 70 ans. Cependant, touche des sujets de plus en plus jeunes liés à la grande précocité dans le début du tabagisme.
- 18^{ème} cause de mortalité par cancer (1,06% de mortalité par cancer)
- Facteurs favorisants :
 - Tabac +++
 - Alcool
 - Exposition prolongée à des éléments toxiques : le nickel, le chrome, l'arsenic ou les poussières de bois.
 - Exposition professionnelle à l'amiante ou à l'acide sulfurique.
 - HPV chez des sujets plus jeunes
- Le carcinome épidermoïde est le plus fréquent (95%).

II Bilan pré thérapeutique

- Examen ORL complet
- Bilan dentaire avec panoramique dentaire
- Examen clinique complet (Evaluation de l'état général)
- Evaluation des comorbidités
- Evaluation gériatrique (score G8) si patient âgé de plus de 70 ans
- Bilan nutritionnel (Rechercher un amaigrissement > 10% sur 6 mois – Dosage de l'albumine ou Préalbumine)
- Scanner cervico-thoracique, permet d'apprécier l'extension tumorale et la présence d'adénopathies infracliniques
- L'IRM ne présente que peu d'avantages par rapport au scanner.
- TEP-FDG si T3, T4 ou N > N2b ou adénopathie cervicale basse
- Panendoscopie sous AG avec biopsie
- Bilan préopératoire : NFS ; Groupage ; Bilan rénal ; Glycémie à jeun ; Bilan d'hémostase ; Sérologie
- Bilan cardiaque : ECG – échographie cardiaque
- Bilan pré- chimiothérapie : NFS ; bilan hépatique ; bilan rénal et ionogramme
- Audiogramme : avant traitement par cisplatine
- Fibroscopies digestive et bronchique optionnelles

III Traitements

III.1. Chirurgie

- Laryngectomie totale avec curage ganglionnaire : Amputation complète du tube laryngé et de l'appareil thyro-hyoïdien ; imposant une trachéostomie définitive avec marges de sécurité suffisantes (Résection R0).
- La laryngectomie partielle : possible uniquement pour les tumeurs de stade précoce à condition de pouvoir conserver au moins :
 - Une unité crico-aryténoïdienne (le cartilage cricoïde et un aryténoïde mobile),
 - Un nerf hypoglosse (XII)
 - Et un nerf laryngé supérieur.
- En cas d'exérèse R1 après une chirurgie partielle laryngée par voie externe, la proposition du traitement complémentaire revient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avec les options suivantes :
 - Radiothérapie externe
 - Chirurgie totale du larynx
 - Ou surveillance « rapprochée ».
- Chirurgie ganglionnaire : Seules les tumeurs T1N0 strictement limitées au plan glottique, correspondant à une localisation anatomique sans drainage lymphatique, ne font pas l'objet d'un traitement ganglionnaire prophylactique.
- Toutes les autres tumeurs du larynx sont traitées pour les aires II III et IV, y compris en cas de tumeur cN0.

III.2. Radiothérapie

III.2.A. Technique

- La technique d'irradiation recommandée est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT).
- Les traitements hypo-fractionnés sont de plus en plus utilisés du fait de leur bonne tolérance.

III.2.B. Radiothérapie exclusive :

- Indications :
 - Stades I-II
 - Pour des tumeurs de stade III-IV en cas de contre-indication à une chirurgie et à l'association à une chimiothérapie par cisplatine et/ou cetuximab

- Traitement palliatif à visée symptomatique
- Volume cible
 - L'ensemble du larynx est irradié ainsi que les aires ganglionnaires II, III, IV bilatérales
- Doses
 - 50 Gy en 25 séances sur les aires ganglionnaires avec un complément de dose sur la tumeur et les adénopathies jusqu'à une dose de 70 Gy
 - 66 Gy en 33 fractions pour les tumeurs T1a
 - 70 Gy en 35 fractions pour les tumeurs T1b et T2N0.

III.2.C. Radiothérapie post-opératoire

- Indiquée si :
 - R0 avec un envahissement ganglionnaire important (adénopathie en rupture capsulaire ou au moins 3 ganglions envahis)
 - Situation particulière : Marges limites (marges positives ou $\leq 5\text{mm}$), infiltration périnerveuse ou embolies lymphatiques, sous type basaloïde ou sarcomatoïde
- Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie doit être ≤ 6 semaines (8 semaines maximum).
- Une désunion peu importante ou une fistule salivaire ne doivent pas retarder le début de la radiothérapie

III.2.D. Radio chimiothérapie concomitante

- La radio chimiothérapie concomitante est indiquée :
 - en traitement curatif des tumeurs localement avancées (stades III–IV) lorsque la chirurgie n'est pas réalisable ou refusée,
 - En post-opératoire en présence de facteurs de risque majeurs (marge positive, rupture capsulaire ganglionnaire) ou de facteurs à haut risque (pT3–pT4, ≥ 3 ganglions envahis, invasion péri nerveuse ou vasculaire, adénopathie en zone IV ou V).
- Les schémas de chimiothérapie associés (cisplatine, carboplatine, anticorps anti-EGFR) sont décrits dans le chapitre « Protocoles ».

III.3. Traitement systémique

III.3.A. Chimiothérapie d'induction (préservation laryngée)

- Indiquée pour les stades III–IV non résécables ou les tumeurs T3 relevant d'une laryngectomie totale, chez des patients pour lesquels un protocole de préservation laryngée est envisageable.
- Schéma utilisé : chimiothérapie d'induction de type TPF ou TPX, (3 cycles) suivie de radiothérapie (ou radio chimiothérapie) en cas de bonne réponse.

- Objectifs : réduire le volume tumoral, traiter précocement les micrométastases et sélectionner les patients répondeurs pouvant bénéficier d'une préservation laryngée.
- En cas de non-réponse ou de progression, une laryngectomie totale avec radiothérapie post-opératoire adaptée est indiquée
- Contre-indications à la préservation laryngée : T4a - Atteinte massive de la loge HTE - Extension sous glottique - Atteinte cartilagineuse

III.3.B. Traitement systémique des formes métastatiques ou récidivantes

Le choix dépend du statut PD-L1, du PS, des comorbidités et des lignes antérieures.

■ Première ligne

➤ Immunothérapie ± chimiothérapie

- Pembrolizumab 2 mg/Kg en association à une chimiothérapie de type 5-FU/platine :

- Indiqué en première ligne des cancers épidermoïdes récidivants ou métastatiques, en particulier si CPS (PD-L1) ≥ 1 .
- Adapté du schéma KEYNOTE-048, avec possibilité de maintenance par pembrolizumab jusqu'à 2 ans en l'absence de progression ou de toxicité.

- Pembrolizumab en monothérapie :

- Option chez les patients avec forte expression PD-L1 (TPS ou CPS élevés) et/ou contre-indication à la chimiothérapie.

➤ Chimiothérapie + anti-EGFR

- **Schéma EXTREME** (platine-5-FU-cetuximab) :

- Option de première ligne chez les patients sans contre-indication à la chimiothérapie intensive, en particulier si immunothérapie non accessible ou non indiquée.

- **Schéma TPEx** (docetaxel-platine-cetuximab) :

- Alternative au schéma EXTREME, permettant une durée plus courte de chimiothérapie d'induction suivie d'un entretien par cetuximab.

Le choix entre pembrolizumab ± chimiothérapie, EXTREME ou TPEx se fait en RCP selon : profil PD-L1, agressivité de la maladie, comorbidités (cardiaques, rénales, auditives), antécédents de traitement systémique et accessibilité aux molécules

■ Deuxième ligne

- **Nivolumab** :

- Indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (dont larynx), en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une

chimiothérapie à base de sels de platine.

- **Autres options** (selon lignes antérieures, PS et comorbidités) :
 - Mono-chimiothérapie par taxane (docétaxel, paclitaxel),
 - Méthotrexate,
 - Capecitabine ou gemcitabine,
 - Thérapie ciblée par **cetuximab** seul ou en association à une chimiothérapie.

■ **Chimiothérapie palliative**

- Chez les patients non éligibles à l'immunothérapie ou après échec :
 - Doublets à base de platine (cisplatine–gemcitabine, gemcitabine–carboplatine, 5-FU–CDDP ou carboplatine).
 - Mono-chimiothérapies (cisplatine, carboplatine, paclitaxel, docétaxel, 5-FU, méthotrexate, gemcitabine, capécitabine) selon l'état général, les toxicités accumulées et les préférences du patient.
- En situation **oligo-métastatique**, une stratégie combinant traitement systémique et traitement local (RT stéréotaxique ou chirurgie des métastases) peut être discutée en RCP.
- Stades M1 principes décisionnels
 - PS 0–1, comorbidités contrôlées :
 - Priorité aux schémas associant immunothérapie (pembrolizumab) à une chimiothérapie de type platine/5-FU ou aux schémas intensifs EXTREME / TPEX selon le contexte.
 - Patient fragile (PS \geq 2, comorbidités importantes) :
 - Immunothérapie seule si indication (PD-L1) ;
 - Sinon mono-chimiothérapie ou soins de support exclusifs.

La décision doit être réévaluée régulièrement en RCP en fonction de la réponse, de la tolérance et de l'évolution de l'état général.

IV Protocoles

IV.1 Traitement concomitant à la radiothérapie

■ **Protocole standard**

- Cisplatine haute dose : 100 mg/m² J1, J22, J43 (3 cycles concomitants à la radiothérapie)

■ **Options**

- Cisplatine à la dose hebdomadaire de 40 mg/m²
- Carboplatine à la place du cisplatine en cas de contre-indication (sujet âgé, insuffisance rénale,

surdité)

- Cetuximab : 400 mg/m² une semaine avant la radiothérapie puis 250 mg/m² en hebdomadaire durant la période de RT
- Nimotuzumab : 200 mg/semaine pendant 6 semaines avec la radiothérapie puis 200 mg tous les 15 jours

IV.2 Chimiothérapie d'induction

■ TPF :

- Docétaxel 60 mg/m² J1 en 1 h
- Cisplatine 60 mg/m² J1 en 2 h (hyperhydratation 12 h)
- 5-FU 600 mg/m²/j en perfusion continue pendant 5 jours
- G-CSF systématique 24 h après la fin de la chimiothérapie
- 2 à 3 cycles, protocole à éviter chez les patients de plus de 65 ans

IV Protocoles d'immunochimiothérapie et de chimiothérapie palliative

■ Pembrolizumab + 5-FU/CDDP (cycle de 21 j)

- Pembrolizumab 2 mg/Kg IV J1 toutes les 3 semaines (ou 4 mg/Kg toutes les 6 semaines)
- Cisplatine 100 mg/m² IV J1 en 2 h, hyperhydratation
- 5-FU 1 000 mg/m²/j IV en continu de J1 à J4
- Maximum 6 cycles de chimiothérapie, puis pembrolizumab seul jusqu'à 2 ans ou progression

■ EXTREME

- Cétuximab 400 mg/m² IV J1 (dose de charge) puis 250 mg/m² hebdomadaire
- Cisplatine 100 mg/m² J1 toutes les 3 semaines (ou carboplatine AUC 5)
- 5-FU 1 000 mg/m²/j de J1 à J4 toutes les 3 semaines

■ TPE_x

- Cetuximab 400 mg/m² J1 puis 250 mg/m² hebdomadaire
- Cisplatine 75 mg/m² J1 q3w (ou carboplatine AUC 5)
- Docetaxel 75 mg/m² J1 en 1 h toutes les 3 semaines

■ Nivolumab

- 240 mg IV en 30 minutes, toutes les 2 semaines

■ Mono-chimiothérapies (palliatif)

- Paclitaxel 80 mg/m² IV 1 h, hebdomadaire
- Docetaxel 75–100 mg/m² IV 1 h, q21j
- Méthotrexate 40 mg/m² IV hebdomadaire

- Capecitabine 1 250 mg/m² PO x 2/j J1–J14, q21j
- Gemcitabine (schéma de service)
- **Doublets à base de platine (palliatif)**
 - Cisplatine–Gemcitabine
 - Gemcitabine–Carboplatine
 - Cisplatine–5-FU ou Carboplatine–5-FU

V Algorithmes

V.1 Etage sus glottique

Atteinte sus-glottique (M0)

- T1–T2
 - Chirurgie possible
 - Chirurgie endoscopique ou chirurgie par cervicotomie
 - Evidement ganglionnaire bilatéral
 - Marges R0, N0 → Surveillance
 - Marges R1 → Reprise chirurgicale ou surveillance (cas sélectionnés)
 - pN1 ou pN2 → Irradiation ganglionnaire
 - Chirurgie impossible
 - Radiothérapie ou radiochimiothérapie
- T3
 - Candidat à la préservation laryngée
 - Chimiothérapie d'induction (TPF/TPX)
 - Si réponse suffisante → Radiothérapie / RCC
 - Si réponse insuffisante → Laryngectomie totale + RT post-opératoire
 - Non candidat
 - Laryngectomie totale ± pharyngectomie
 - évidemment cervical II–III–IV
 - radiochimiothérapie post-opératoire
- T4 vers l'oropharynx
 - Subglosso-laryngectomie totale

- évidement cervical II–III–IV si résécable
- Radio chimiothérapie post-opératoire
 - Si chirurgie impossible → Radio chimiothérapie
- T4 vers les étages laryngés
 - Laryngectomie totale + évidement cervical II–III–IV
 - Radio chimiothérapie post-opératoire

V.2 Atteinte glottique

Atteinte glottique (M0)

- T1a N0
 - Patient opérable
 - Chirurgie endoscopique
 - Ou laryngectomie partielle par voie externe
 - Ou radiothérapie exclusive
 - Patient non opérable
 - Radiothérapie exclusive
- T1b N0
 - Patient opérable
 - Laryngectomie partielle par voie externe
 - Ou radiothérapie exclusive
 - Ou chirurgie endoscopique
 - Patient non opérable
 - Radiothérapie exclusive
- T2 N0–N1
 - Chirurgie possible
 - Laryngectomie partielle supra-cricoïdienne (LPSC)
 - évidement cervical bilatéral
 - Chirurgie contre-indiquée ou refusée
 - Radiothérapie sur T et N
 - ou chirurgie endoscopique + évidement cervical bilatéral
- T2 N2–N3
 - Radio chimiothérapie concomitante

- T3
 - Candidat à la préservation laryngée
 - Chimiothérapie d'induction (TPF/TPX) (2 cures)
Bilan (scanner + nasofibroskopie) puis RCP
 - Régression forte (>80%) : 3^e cycle TPF (Facultatif) et Radiothérapie/radio chimio (3 semaines après le 3^e cycle de chimiothérapie)
 - Régression intermédiaire (entre 50 et 80%) : 3^{ème} cycle TPF puis Bilan (scanner + nasofibroskopie) et RCP :
Radiothérapie / radio chimio (3 semaines après le 3^{ème} cycle de chimiothérapie)
 - Si régression < 50% après le 3^e cycle → Laryngectomie totale + RT post-opératoire
 - Si absence de régression ou progression ou intolérance :
Chirurgie (Laryngectomie totale) + radiothérapie postopératoire
 - Non candidat à la préservation
 - Laryngectomie totale + évidement cervical bilatéral ± radio chimiothérapie post-opératoire (selon facteurs de risque)
- T4a
 - Laryngectomie totale + évidement cervical bilatéral
+ Radiothérapie ou radio chimiothérapie post-opératoire
- T4b non résécable (NxM0)
 - Radiothérapie potentialisée par cisplatine (visée locorégionale) (radio chimio)

V.3 Etage sous glottique

Atteinte sous-glottique (M0)

- T1
 - Radiothérapie exclusive
- T2
 - Radiothérapie potentialisée
- T3–T4
 - Laryngectomie totale
 - Évidement cervical bilatéral
 - Radiothérapie potentialisée post-opératoire

- **Récidives sous-glottiques**
 - rT (sauf rT4b)
 - Laryngectomie totale + évidement bilatéral
 - Lambeau musculaire
 - Radiothérapie potentialisée si possible
 - rT4b ou inopérable
 - Traitements médicaux ± ré-irradiation au cas par cas

V.4 Récidive locale (toutes localisations)

Récidive locale en terrain irradié

- rT1–rT2 (sus-glottique ou glottique)
 - Corpectomie endoscopique (si étage glottique)
 - Ou laryngectomie partielle (cas sélectionnés)
 - Ou laryngectomie totale + lambeau musculaire
- rT3–rT4a
 - Laryngectomie totale
 - Évidement cervical bilatéral
 - Couverture par lambeau musculaire
 - Ré-irradiation si possible selon traitement antérieur
- rT4b ou tumeur inopérable
 - Traitements médicaux (chimiothérapie ± immunothérapie) ± ré-irradiation au cas par cas

V.5 Stades métastatiques (M1)

T tout, N tout, M1

- PS 0–1, comorbidités contrôlées
 - Expression PD-L1 suffisante
 - Pembrolizumab ± chimiothérapie (5-FU/platine)
 - PD-L1 non contributif ou immunothérapie non disponible
 - Schémas EXTREME ou TPEx
 - Maladie oligo-métastatique
 - Traitement systémique + traitement local des métastases (RT ou chirurgie) selon RCP
- PS ≥ 2 ou comorbidités lourdes

- Immunothérapie seule possible → Pembrolizumab ou Nivolumab selon lignes antérieures
- Sinon → Mono-chimiothérapie adaptée
- Si PS très altéré → Soins de support exclusifs

VI Annexes

Annexe 1 : Classification TNM Classification TNM du cancer du larynx (AJCC 8^{ème} édition, 2017)

T — Tumeur primitive

■ Étage sus-glottique

T	Définition
TX	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à un seul sous-site du sus-glottique, mobilité des cordes vocales normale
T2	Tumeur envahissant la muqueuse de plus d'un sous-site adjacent du sus-glottique, du glottique, ou d'une région en dehors du sus-glottique (base de langue, vallécule, paroi médiale du sinus piriforme), sans fixation laryngée
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale, et/ou envahissement de l'espace post-cricoïdien, de l'espace pré-épiglottique, de l'espace paraglottique et/ou du cortex interne du cartilage thyroïde
T4a	Maladie localement avancée modérée : tumeur envahissant le cortex externe du cartilage thyroïde et/ou les tissus au-delà du larynx (trachée, parties molles du cou, muscles extrinsèques profonds de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage)
T4b	Maladie localement très avancée : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, englobant l'artère carotide, ou envahissant les structures médiastinales

■ Étage glottique

T	Définition
TX	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ

T	Définition
T1	Tumeur limitée aux cordes vocales (peut atteindre la commissure antérieure ou postérieure), mobilité normale
T1a	Tumeur limitée à une corde vocale
T1b	Tumeur atteignant les deux cordes vocales
T2	Tumeur s'étendant au sus-glottique et/ou au sous-glottique, et/ou avec diminution de la mobilité des cordes vocales
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et/ou envahissement de l'espace paraglottique et/ou du cortex interne du cartilage thyroïde
T4a	Maladie localement avancée modérée : tumeur envahissant le cortex externe du cartilage thyroïde et/ou les tissus au-delà du larynx (trachée, cartilage cricoïde, parties molles du cou, muscles extrinsèques profonds de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage)
T4b	Maladie localement très avancée : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, englobant l'artère carotide, ou envahissant les structures médiastinales

■ Étage sous-glottique

T	Définition
TX	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée au sous-glottique
T2	Tumeur s'étendant aux cordes vocales, mobilité normale ou diminuée
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et/ou envahissement de l'espace paraglottique et/ou du cortex interne du cartilage thyroïde

T	Définition
T4a	Maladie localement avancée modérée : tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde, et/ou les tissus au-delà du larynx (trachée, parties molles du cou, muscles extrinsèques profonds de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage)
T4b	Maladie localement très avancée : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, englobant l'artère carotide, ou envahissant les structures médiastinales

N — Adénopathies régionales (clinique : cN)

cN	Définition
NX	Adénopathies régionales non évaluables
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans un seul ganglion homolatéral, ≤ 3 cm, ENE(-)
N2a	Métastase dans un seul ganglion homolatéral, > 3 cm mais ≤ 6 cm, ENE(-)
N2b	Métastases dans plusieurs ganglions homolatéraux, aucun > 6 cm, ENE(-)
N2c	Métastases dans des ganglions bilatéraux ou controlatéraux, aucun > 6 cm, ENE(-)
N3a	Métastase dans un ganglion > 6 cm, ENE(-)
N3b	Métastase dans tout ganglion avec extension extra-nodale cliniquement évidente, ENE(+)

N — Adénopathies régionales (pathologique : pN)

pN	Définition
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastase dans un seul ganglion homolatéral, ≤ 3 cm, ENE(-)

pN	Définition
pN2a	Métastase dans un seul ganglion homo- ou controlatéral, ≤ 3 cm et ENE(+); ou un seul ganglion homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm, ENE(-)
pN2b	Métastases dans plusieurs ganglions homolatéraux, aucun > 6 cm, ENE(-)
pN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales, aucun > 6 cm, ENE(-)
pN3a	Métastase dans un ganglion > 6 cm, ENE(-)
pN3b	Un seul ganglion homolatéral > 3 cm et ENE(+); ou plusieurs ganglions homo-, contro- ou bilatéraux avec ENE(+); ou un seul ganglion controlatéral de toute taille et ENE(+)

M — Métastases à distance

M	Définition
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Annexe 2 : Regroupement par stades (AJCC 8^e édition)

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
	T4b	Tout N	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

VII Références

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022 (version 1.1). Disponible sur : <https://gco.iarc.who.int/today>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2.2025. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025 Feb.
4. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-1475.
5. Chen Y, et al. Systemic therapy for laryngeal carcinoma. *Frontiers in Oncology.* 2025;15:1541385.
6. Nešić V, Krstić Nešić D, Šipetić Grujičić S, et al. Long-Term Trends in Laryngeal Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia (1999–2023): A Joinpoint Regression Analysis. *Healthcare (Basel).* 2025;13(13):1633.
7. International consensus on laryngeal preservation strategies in patients with intermediate and advanced laryngeal cancer: a Delphi study. *Lancet Oncol.* 2025 Apr 30.
8. The role of immune checkpoint inhibitors in laryngeal cancer. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy.* 2025 Feb 16.
9. Burtneš B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928. — *Mise à jour des données à 5 ans publiée en 2024.*
10. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 141). *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-1867. — *Mise à jour des données à 2 ans.*
11. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer (TAX 324). *N Engl J Med.* 2007;357(15):1705-1715.
12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.

13. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation (GORTEC 2000-01). *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):6002.
14. laryngeal Cancer — SEER Cancer Stat Facts. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER 21), 2015-2021. Disponible sur : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>
15. Laryngeal Cancer — StatPearls, NCBI Bookshelf. Updated May 2024. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/>
16. Référentiel Régional de Prise en Charge des Cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS), novembre 2019.
17. Référentiel SFORL.2019
18. Référentiel VADS, ONCOLOR.novembre 2019

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Mélanome Cutané

Mise à jour 2026

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).

En ALGERIE, selon le registre des tumeurs d'Alger 2021 (1), l'incidence standardisée des cancers de la peau (basocellulaires exclus) est de 6,1 pour 105 habitants chez l'homme et de 3,7 pour 105 habitants chez la femme.

II. Traitement du mélanome cutané

II.1. Mélanome Localisé

II.1.A. Stade 0 : in situ ou IA : T1a (T < 0.8 mm sans ulcération) N0 / M0

STANDARD

- 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.

II.1.B. 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 ganglion sentinelle négatif : pas de curage ganglionnaire.
 - Si ganglion sentinelle positif : rejoint le stade III.
- Traitement complémentaire :
 - Si ganglion sentinelle négatif : pas de traitement adjuvant, ni de radiothérapie : (surveillance)
 - Si ganglion sentinelle positif : rejoint le stade III (stade III avec ganglion sentinelle positif)

II.1.C. Stade IB : T2a : T 1 - 2 mm sans ulcération / N0 M0 : ou Stade II : T2b / T3a / T3b / T4a / T4b

STANDARD

- 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).

■ Pour les stades pathologiques IIB ou IIC Pembrolizumab ou Nivolumab pour une durée d'une année, arrêt si toxicités ou récurrence.

■ Pas de radiothérapie.

OPTIONS

■ Chirurgie : Ganglion sentinelle

- Si ganglion sentinelle négatif : pas de curage ganglionnaire.
- Si ganglion sentinelle positif : rejoint le stade III (stade III avec ganglion sentinelle positif).

■ Traitement complémentaire :

- Si ganglion sentinelle négatif : pas de traitement adjuvant, ni de radiothérapie : (surveillance),
- Si ganglion sentinelle positif : rejoint le stade III (stade III avec ganglion sentinelle positif).

II.1.D. Stade III : quel que soit T / N+ histologique : ganglion sentinelle + (pas de détection clinique de ganglion sentinelle)

STANDARD

- Statut BRAF.
- Résection large chirurgicale 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,
- Radiothérapie.

II.1.E. Stade III : quel que soit T / N+ clinique

STANDARD

- Statut BRAF.
- Si tumeur non résecable : rejoint le stade III non résecable.
- Si tumeur résecable :
 - Exérèse large de la tumeur primitive avec marge d'exérèse de 2 - 3 cm + Curage ganglionnaire complet (inguinal 5 ganglions / axillaire 10 ganglions, cervical 15 ganglions).
 - Traitement systémique adjuvant : Anti PDL1/PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab). Durée : 1 an arrêt si toxicité inacceptable ou récurrence de la maladie.

OPTIONS

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

II.1.F. 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

STANDARD

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

OPTIONS :

- Si chirurgie R0 :
 - Traitement systémique adjuvant : Anti PDL1/PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab). Durée : 1 an
arrêt si toxicité inacceptable ou récurrence de la maladie
 - Ou surveillance.
- Si chirurgie R1 :
 - Traitement systémique préféré.
 - Ou traitement locale :
 - Radiothérapie.
 - Traitement symptomatique : exérèse limitée ou thérapie ablative.

II.2. Mélanome métastatique : stade IV

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

II.2.A. Mélanome oligométastatique : croissance tumorale lente et nombre limité de métastases

STANDARD

- Traitement local :
 - Chirurgie des métastases.
 - Radiothérapie stéréotaxique ablative.
- Ou traitement systémique :
 - Immunothérapie : Nivolumab ou Pembrolizumab, Durée 01 an et tout arrêt d'immunothérapie doit être discuté en RCP pour réévaluer le rapport bénéfice/risque d'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 réponse complète clinique et radiologique prolongée au-delà de 6 mois
 - Anti BRAF : Vemurafenib si BRAF muté. Durée : jusqu'à toxicité ou progression.

OPTIONS :

- Si réponse complète :
 - Traitement adjuvant :
 - Immunothérapie : Nivolumab ou Pembrolizumab. Durée : 1 an (arrêt si toxicité inacceptable ou récurrence de la maladie).
 - Ou surveillance.
- Si maladie résiduelle :
 - Traitement comme une maladie multi-métastatique.

II.2.B. 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 :

1ère ligne

STANDARD

- Immunothérapie : Monothérapie anti PDL1/PD1 : Nivolumab ou Pembrolizumab. Même durée

- Inhibiteur de BRAF si mutation activatrice du BRAF : Vemurafenib. Même durée

OPTIONS

- Chimiothérapie :
 - Paclitaxel- Carboplatine.
 - Dacarbazine.
 - Temozolomide.
- Soins de support.

Lignes ultérieures

STANDARD

- Progression après immunothérapie : Traitement par inhibiteur de BRAF : Vemurafenib (si BRAF muté).
- Progression après un inhibiteur de BRAF : Anti-PD-1/ PDL1 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.
 - Temozolomide.
- Si mutation activatrice de c-KIT : Imatinib.
- Soins de support.

II.2.C. Mélanome avec métastases cérébrales

STANDARD

- 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 supports

II.2.D. Apparition de métastases cérébrales en 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 2ème ligne.

III. Annexes

Annexe 1: Classification TNM AJCC 8th Edition (2017)

T	Epaisseur de la tumeur
pTX	Pas de tumeur mise en évidence
pT0	Pas de preuve de tumeur primitive
pTis	Mélanome in situ (Clarck niveau I) (Hyperlasie mélanocytaire atypique, sévère dysplasie mélanocytaire, pas de lésion invasive maligne)
pT1	Tumeur <1 mm d'épaisseur
pT1a	Tumeur <0,8 mm s'épaisseur sans ulcération
pT1b	Tumeur <0,8 mm d'épaisseur avec ulcération ou tumeur de 0,8 mm à 1 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération
pT2	Tumeur de 1 à 2 mm d'épaisseur
pT2a	Sans ulcération
pT2b	Avec ulcération
pT3	Tumeur de 2 à 4 mm d'épaisseur
T3a	Sans ulcération
T3b	Avec ulcération
pT4	Tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur
T4a	Sans ulcération
T4b	Avec ulcération

N	Nombre de ganglions locorégionaux envahis
NX	Pas d'évaluation des ganglions lymphatique régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un ganglion ou emboles lymphatiques sans métastase ganglionnaire
N1a	Atteinte microscopique (pas de détection clinique)
N1b	Métastase microscopique (cliniquement perceptible)
N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
N2	Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou emboles lymphatiques avec métastases ganglionnaires
N2a	Atteinte uniquement microscopique
N2b	Atteinte macroscopique
N2c	Nodule(s) satellite(s) ou métastase(s) en transit avec seulement 1 ganglion atteint
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
N3a	Atteinte uniquement microscopique
N3b	Atteinte macroscopique
N3c	Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus

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

<p>Remarque:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 la tumeur primitive et l'aire ganglionnaire • Si M1 : LDH normal (0) / LDH élevé (1)

Annexe 2 : Classification histo-pathologique AJCC 8th Edition (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, pT1b, 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 3 : Protocoles thérapeutiques

L'immunothérapie

- Pembrolizumab en adjuvant 200 mg toutes les 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines perfusion de 30 minutes ou 400 mg toutes les 6 semaines
- Nivolumab 3 mg/kg cycle de 15 jours
- Aucune adaptation de posologie chez les patients plus de 65 ans

Thérapie ciblée

- Vemurafenib (cp 240 mg) 960 mg 2 fois par jour en continu
- Nb : adaptation de dose recommandée (réduction des doses par palier ou interruption temporaire

Chimiothérapie

- Paclitaxel 80mg/m² en iv J1-j8-j15 cycle de 4 semaines
- Paclitaxel / Carboplatine : Paclitaxel 100 mg/m² Carboplatine AUC2 (cycle de 4 sem) J1-j8-j15 ou J1 Paclitaxel 225 mg/m² J1 Carboplatine AUC6 cycle de 3 semaines
- Temozolomide : 150-200 mg/m² J1-J5 cycle de 4 semaines

IV. Références

1. Dr L. BOUTEKDJIRET. L, et al registre des tumeurs d'Alger 2021
2. 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.
3. Institut National du Cancer Les traitements du mélanome de la peau. Guides patients/les cancers, septembre 2016.
4. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 82:171-183.
5. 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.
6. 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.
7. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172:902-8.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer de la Peau hors Mélanomes et
Lymphomes

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Le cancer de la peau non-mélanome, également appelé carcinome cutané ou cancer non mélanocytaire, se développe dans les cellules de l'épiderme, soit :
 - Au niveau de la couche basale, on parle de carcinome basocellulaire cutané (CBC),
 - Au niveau des couches supérieures, on parle de carcinome épidermoïde cutané (CEC).
- Selon l'OMS, les carcinomes cutanés seraient 15 à 20 fois plus fréquents que les mélanomes. Deux à trois millions de cancers cutanés non mélanocytaires sont enregistrés chaque année dans le monde (OMS, 2017).
- Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ou spinocellulaires regroupent des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives qui expriment une différenciation malpighienne et sont distinctes des carcinomes basocellulaires
- L'exposition solaire pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans l'apparition d'un CEC, ce qui incite à promouvoir la photoprotection à ces âges de la vie. Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister plus sur les dommages causés à la peau que sur le risque de cancer.
- Le risque métastatique est estimé de 2,3% à 5%
- Le principal facteur intrinsèque au CEC et au CBC est le phénotype cutané. Six types de phototypes sont définis d'après les caractéristiques développées dans le chapitre 'annexes'.

Carcinome épidermoïde

- Apparaît surtout après 60 ans, sex-ratio : prédominance masculine
- Facteurs de risques :
 - Exposition solaire cumulative (dose vie-entière d'UV) +++, phototype I et II
 - Infection cutanée à HPV oncogènes Affections génétiques : Xeroderma Pigmentosum, Naevomatose basocellulaire, Immunodépression : VIH, immunosuppresseurs...
 - Radiodermite, dermatose inflammatoire chronique.
 - Plaies chroniques (ulcère, cicatrice de brûlure)
 - Exposition aux carcinogènes chimiques (tabac, goudrons, arsenic...)
 - Antécédent personnel de cancer cutané
- Pas de définition universelle des critères du CE à haut risque de récurrence
- 2 à 5% d'évolution métastatique. Taux de mortalité spécifique : 1 à 2%
- 4 classifications (AJCC, BHW, UHT et NCCN)

Critères cliniques de mauvais pronostic

- Récidive locale
- Adhérence au plan profond
- Signes neurologiques d'envahissement (facial, trijumeau)
- Immunodépression
- Diamètre ≥ 10 mm (zone à risque) et ≥ 20 mm (zone à moindre risque)
- Localisation de la tumeur :
 - Risque élevé :
 - Zone péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière)
 - Cuir chevelu
 - Zones non-insolées (périnée, plantes des pieds, ongles)
 - Radiodermite, cicatrice de brûlure, ulcère et inflammation chronique.
 - Risque faible :
 - Autres localisations céphalique
 - Tronc et membres

Critères histologiques de mauvais pronostic

- Invasion périnerveuse
- Degré de différenciation cellulaire : moyen à non différencié
- Desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique.
- Profondeur de l'invasion : niveau de Clark \geq IV
- Epaisseur > 3mm (ou 5mm pour certains auteurs)
- Deux groupes pronostiques :
 - Groupe 1 : aucun critère de mauvais pronostic
 - Groupe 2 : au moins 1 critère de mauvais pronostic

II. Bilan initial

Le délai de prise en charge est un facteur pronostique.

II.1. Groupe 1 et Carcinome in situ

Examen clinique :

- Totalité du tégument + aires ganglionnaires de drainage.
- Aucun examen paraclinique n'est recommandé.

II.2. Groupe 2

Examen clinique :

- Totalité du tégument + aires ganglionnaires de drainage ;
- Recherche de localisations métastatiques.
- Examens paracliniques :
 - Échographie locorégionale (zone de drainage) pour étude de l'échogénicité du hile (optionnelle) ;
 - Autre(s) : orienté(s) selon les points d'appel cliniques ou selon les critères pronostiques associés.
- Évaluation oncogériatrique si traitement systémique.

III. Traitements

III.1. Formes Localisées

REFERENCES

Le traitement de référence est la chirurgie

Le compte-rendu opératoire doit mentionner entre autres la marge et la technique de réparation.

Carcinome épidermoïde Groupe 1

Exérèse marges latérales de 4 à 6 mm et hypoderme en profondeur

Carcinome épidermoïde Groupe 2

Exérèse marges latérales ≥ 6 mm, voire 10 mm et hypoderme en profondeur, Contrôle extemporané ou chirurgie en 2 temps avant toute reconstruction complexe

Résultats anatomopathologiques

La pièce doit être orientée avec indications des marges cliniques. Le compte-rendu doit contenir les informations suivantes :

- Méthode d'échantillonnage macroscopique des PLV
- Statut des marges latérales et profondes avec indication en mm
- Taille de la tumeur (petit et grand axe)
- Type histologique
- Degré de différenciation
- Épaisseur tumorale
- Profondeur d'invasion
- Existence d'images d'invasion périnerveuse et d'embolies lymphatiques microscopiques

En cas d'exérèse incomplète ou marges insuffisantes : Reprise chirurgicale +++

Si impossible : discuter en RCP radiothérapie adjuvante du lit opératoire +/- des aires ganglionnaires de

drainage ou contact-thérapie à titre exclusif notamment pour des tumeurs périorbitaires.

En cas de tumeur de mauvais pronostic : Taille de plus de 2cm, engrainement périnerveux, épaisseur et niveau de CLARK : Radiothérapie adjuvante du lit opératoire et des premiers relais ganglionnaires en absence de curage ganglionnaire.

En cas de chirurgie non réalisable d'emblée : Biopsie indispensable.

Alternatives à discuter en RCP : Radiothérapie externe, curiethérapie, radio-chimiothérapie concomitante, thérapies ciblée, ...

Radiothérapie post-opératoire : à envisager :

- En post-opératoire après exérèse chirurgicale d'un CEC avec marges positives et reprise chirurgicale impossible
- Pour les CEC Tête et cou avec des métastases ganglionnaires et une extension extracapsulaire.

Radiothérapie adjuvante non recommandée en cas de marges saines y compris avec la présence d'un facteur de mauvais pronostic

En revanche radiothérapie à discuter devant > 2 facteurs de mauvais pronostic

Radiothérapie en première ligne : à considérer comme un traitement curatif dans les cas suivants :

- Patient avec un CEC inopérable
- Patient avec un CEC difficilement opérable : Chirurgie défigurante et/ou avec un préjudice fonctionnel
- Patient non candidat à la chirurgie : CEC localement avancé, comorbidités, refus du patient

III.2. Formes métastatiques

- Métastases cutanées en transit : Chirurgie +/- radiothérapie Adjuvante
- Si ADP suspecte cliniquement ou imagerie : Curage si ADP métastatique +/- Radiothérapie
- Si métastase à distance : Traitement systémique : Chimiothérapie (5FU, Taxanes, Cisplatine), thérapie ciblée (Anti-EGFR)

III.3. Formes particulières : Kératoacanthome

Le Kératoacanthome peut être considéré comme une forme particulière de CEC, habituellement spontanément régressive. Le diagnostic est fait après examen histologique de la totalité de la lésion pour exclusion de tout CEC.

Traitement des cas typiques : Exérèse chirurgicale complète sans marge.

Traitement des cas atypiques (infiltration profonde ou ulcération centrale ou absence de régression) : Exérèse carcinologique devant tout doute clinique ou histologique

III.4. Traitement du carcinome basocellulaire :

1. Facteurs pronostiques du carcinome basocellulaire :

Le critère objectif d'évaluation du pronostic est le risque de récurrence. Il doit être complété par l'évaluation du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence.

La localisation : 3 zones topographiques à risque de récurrence sont retenues :

- Une zone à bas risque de récurrence : Tronc et membres.
- Une zone à risque intermédiaire de récurrence : Front, joue, menton, cuir chevelu et cou.
- Une zone à haut risque de récurrence : Nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique.

La taille : Le plus grand diamètre de la tumeur :

- Supérieure à 1 centimètre pour les zones à haut risque de récurrence
- Supérieure à 2 centimètres sur les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récurrence.

Les formes du Carcinome Basocellulaire : Différentes formes :

- Les formes mal limitées ou scléro-dermiformes.
- Les formes récidivantes.
- Les sous-types sclérodermiformes et infiltrants.
- Les formes métatypiques.

2. Les groupes pronostiques :

- Le groupe de mauvais pronostic comprend : Les formes cliniques scléro-dermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives, les formes récidivantes (à l'exception des CBC superficiels) et les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récurrence et de taille supérieure à 1 cm.
- Le groupe de bon pronostic comprend : Tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus, les CBC nodulaires primaires, bien limités de moins de 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et de moins de 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence.
- Le groupe de pronostic intermédiaire comprend : Les CBC superficiels récidivantes, les CBC nodulaires < 1 cm sur la zone à haut risque de récurrence, > 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et > 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence.

3. Traitements des Carcinomes Basocellulaires :

- **La chirurgie :** L'ablation chirurgicale est la méthode la plus courante et la plus efficace.
 - Excision : Retrait de la tumeur avec une marge de sécurité.

- Chirurgie de Mohs : Retrait par couches successives pour préserver le plus de tissu sain possible.
- **Curetage et électro-dessication** : le curetage est utilisé pour gratter la tumeur, suivi de l'électrodessication pour détruire les cellules restantes.
- **Radiothérapie** : peut être utilisée comme traitement initial ou après la chirurgie si des cellules sont encore présentes.
- **Cryochirurgie** : le tissu tumoral est congelé pour le détruire.
- **Thérapies topiques** :
 - **Imiquimod** : crème qui stimule le système immunitaire. Souvent utilisée pour les CBC superficiels.
 - **Thérapie photodynamique** : application d'un agent photosensible suivi d'une lumière bleue pour éliminer les cellules cancéreuses.
- **Thérapies ciblées** : Le **Vismodégib**, un inhibiteur de la voie de Hedgehog qui est indiqué pour les cas localement avancés ou métastatiques pour lesquelles la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Le choix du traitement dépend des facteurs pronostiques et des Préférences du patient, la chirurgie est souvent privilégiée pour retirer la tumeur. D'autres options incluent la cryochirurgie, la curetage-électrodessication et la radiothérapie pour les cas plus invasifs, tandis que des traitements locaux peuvent être utilisés pour les lésions superficielles.

Pour les Carcinomes Basocellulaires localement avancés ou métastatiques qui ne répondent pas aux autres traitements, le Vismodégib est proposé (1 gel 150 mg/j à la même heure en continu).

Après le traitement, des examens cutanés annuels sont préconisés, car le risque de développer un nouveau Carcinome Basocellulaire est élevé.

IV. Surveillance :

Éducation du patient à l'auto-examen, à l'autodétection d'une récurrence et à la photoprotection.

IV.1. Groupe 1 et Carcinome in situ

- Examen clinique : Tous les ans, pendant au moins 5 ans.
- Aucun examen paraclinique n'est recommandé (hors point d'appel clinique).

IV.2. Groupe 2

- Examen clinique : Tous les 3 à 6 mois, pendant au moins 5 ans (voire plus fréquent selon les critères pronostiques).
- Examens paracliniques :
 - Si haut risque : échographie locorégionale tous les 6 mois pendant 5 ans.

- Autre(s) : orientés selon les points d'appel cliniques.

V. Annexes

Classification BWH the Grigham and Women's Hospital		
B	T1	0 risk factor
	T2a	1 risk factor
	T2b	2-3 risk factors
	T3	≥4 risk factors pr bone invasion

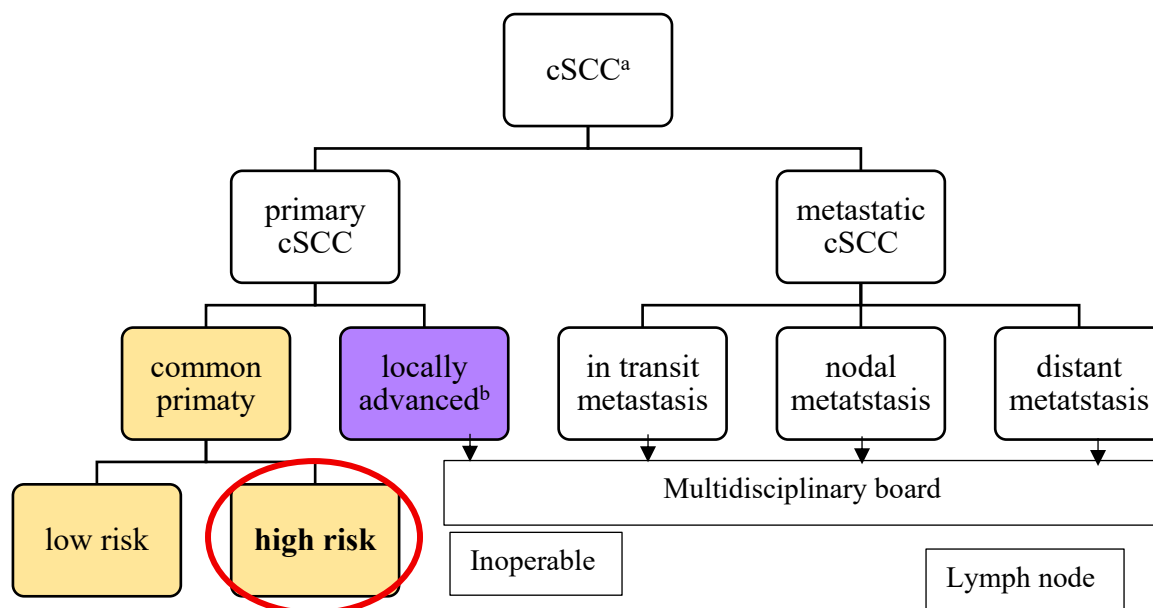
High-risk patients

Risk factors

- Tumor diameter ≥2 cm
- Tumor invasion beyond subcutaneous fat (excluding bone invasion, which automatically upgrades tumor to T3)
 - Perineural invasion ≥0.1 mm
 - Poorly differentiated

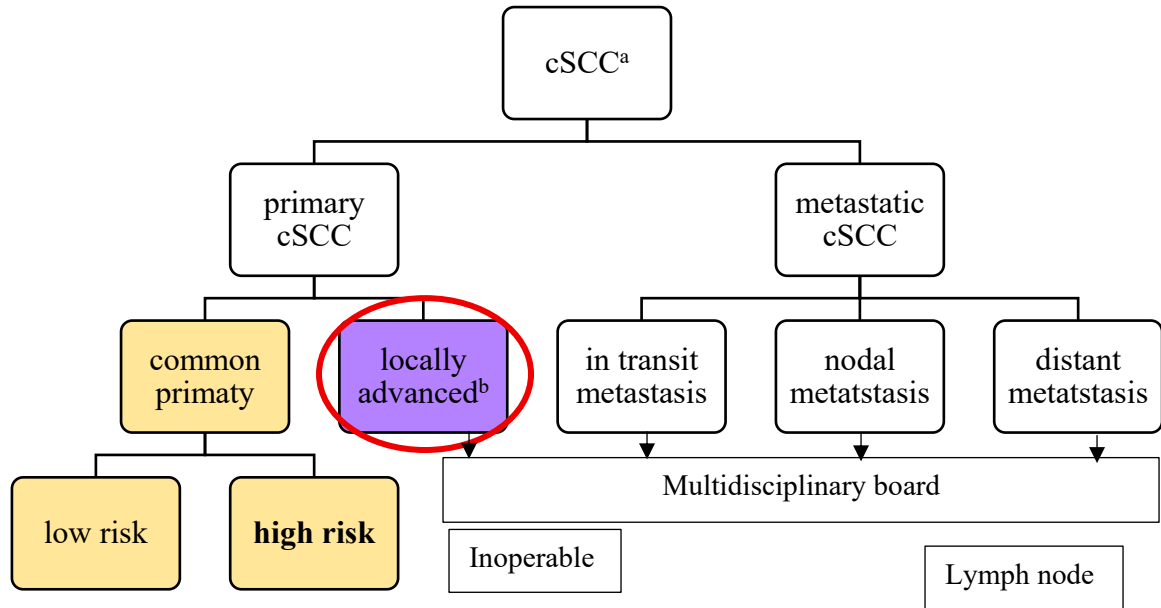
Stade T3 du BWH = 5% des tumeurs
 Mais **70% des métastases ganglionnaires** et **83% des décès** liés à la maladie

Classification TNM carcinomes (AJCC 8 ^e édition UICC 2017)		
Pertinent que pour les CE tête et cou		
Tumeur primitive	Tx	Tumeur non analysée
	T0	Primitif inconnu
	T1	Tumeur ≤2 cm dans sa plus grand dimension
	T2	Tumeur 2-4cm dans sa plus grand dimension
	T3	Tumeur ≥4 cm Ou atteinte osseuse mineure, Ou invasion péri-neurale (nerf > 0.1mm, ou radiologique) Ou invasion profonde (au-delà hypoderme ou épaisseur >6mm).
	T4	Tumeur avec atteinte osseuse majeure (T4a) Ou invasion de la base du crâne (T4b)
Adénopathie(s) Régionale(s)	N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
	N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional homolatéral ≤ 3 cm de grand axe, RC-
	N2	a: atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional > 3 cm et ≤ 6 cm de grand axe, RC- b: atteintes ganglionnaires multiples homolatérales, < 6 cm, RC- c: atteintes ganglionnaires multiples bi/controlatérales, < 6 cm, RC-
	N3	a: atteinte d'un ganglion lymphatique régional, > 6 cm dans sa plus grande dimension, RC- b: tout ganglion avec rupture capsulaire
Métastase(s)	M0	Pas de signe de métastase à distance
	M1	Présence de métastase(s) à distance



Facteurs de Haut risque

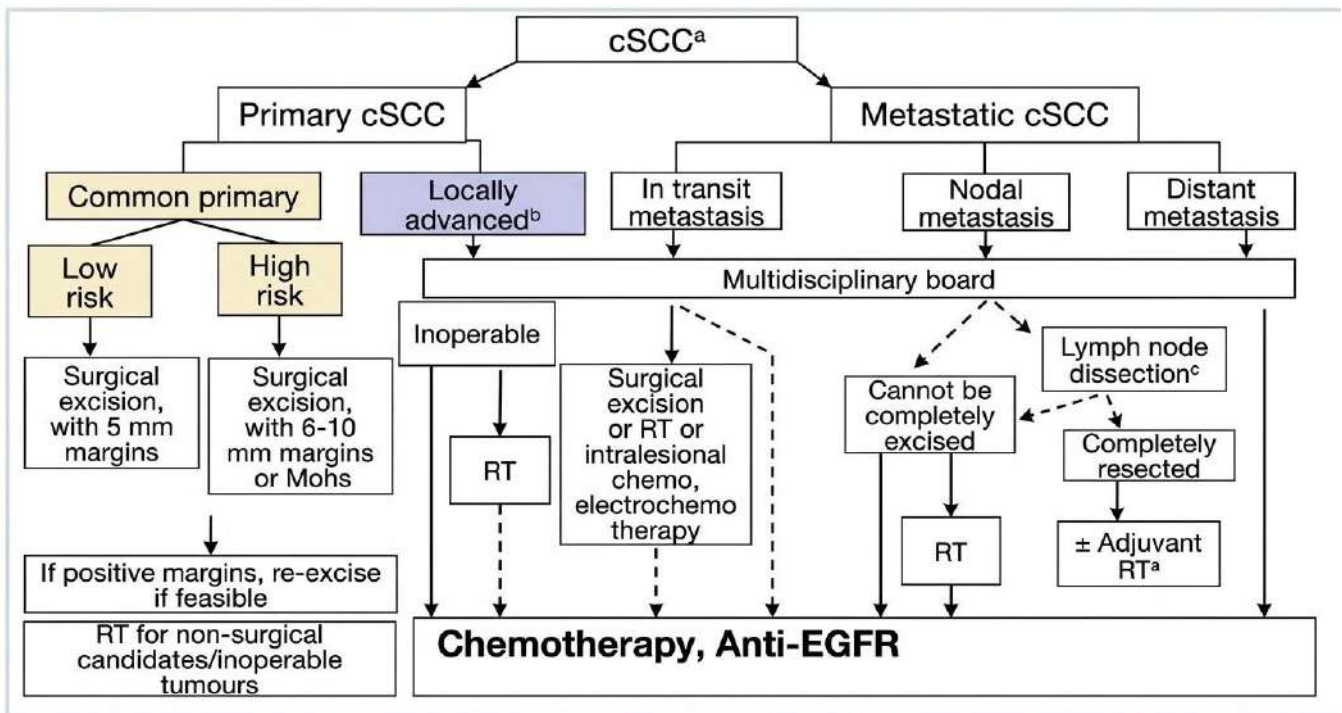
Recommandations européennes 2020	NCCN 2022	Recommandations anglaises 2020
Diamètre > 20mm	Diamètre > 40mm	Diamètre > 40mm
Epaisseur > 6mm	Epaisseur > 6mm	Epaisseur > 6mm
Atteinte au-delà de l'hypoderme	Atteinte au-delà de l'hypoderme	Atteinte au-delà de l'hypoderme
Atteinte osseuse	-	Atteinte osseuse
Sous type : desmoplastique	Sous type : desmoplastique	Sous type : desmoplastique
Peu différencié	Peu différencié	Peu différencié
Immunodépression	-	Immunodépression
Engainement péri nerveux (EPN) (symptomatique, microscopique ou radiologique)	Histologique > 0,1mm de diamètre ou au-delà du derme	Histologique > 0,1mm de diamètre ou au-delà du derme
Marges positives	-	Marges positives ou <1 mm



Localement avancé
Non métastatique
Non accessible à une chirurgie (morbidités ou impact fonctionnel inacceptable) ou
radiothérapie exclusive dans un but curatif
 Pour cause de :

- Récidives multiples
- Extension locale
- Invasión osseuse
- Neurotropisme

Arbre thérapeutique décisionnelle



Protocoles de chimiothérapie :

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
	Cisplatine	100 mg/m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h
J1 = J22	5-Fluorouracile	750 mg/m ² J1 J2 J3 J4 J5 (soit 3750 mg/m ²) OU 1000 mg/m ² J1 J2 J3 J4 +/-J5	G 5% ou NaCl 0,9% en diffuseur ou cassette	IV- continue

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
	Carboplatine	AUC5 J1	250 ml à 500 ml G 5%	IV-1h
J1 = J22	5-Fluorouracile	750 mg/m ² J1 J2 J3 J4 J5 (soit 3750 mg/m ²) OU 1000 mg/m ² J1 J2 J3 J4 +/-J5	G 5% ou NaCl 0,9% en diffuseur ou cassette	IV- continue

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J22	Docétaxel	75mg/ m ² J1	250 ml de NaCl 0.9% ou G 5%	IV-1h
	Cisplatine	75mg/ m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h
	5-Fluorouracile	750 mg/m ² J1 J2 J3 J4 J5 (soit 3750 mg/m ²)	G 5% ou NaCl 0,9% en diffuseur ou cassette	IV- continue

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J22	Cétuximab	<u>Cure 1 (=C1) :</u> 400mg/m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-2h
		250mg/m ² J18 J15		IV-1h
		<u>Cure 1 (=C>) :</u> 250mg/m ² J1 J8 J15	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h
	Cisplatine	100mg/m ² J1	250 ml ou 500ml de NaCl 0.9%	IV-1h
	5-Fluorouracile	1000 mg/m ² J1 J2 J3 J4	G 5% ou NaCl 0,9% en diffuseur ou cassette	IV- 24h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
	Carboplatine	AUC5 J1	250 ml à 500 ml G 5%	IV-1h
J1 = J22	5-Fluorouracile	750 mg/m ² J1 J2 J3 J4 J5 (soit 3750 mg/m ²)	G 5% ou NaCl 0,9% en diffuseur ou cassette	IV- continue
		1000 mg/m ² J1 J2 J3 J4 +/-J5		
	Cétuximab	<u>Cure 1 (=C1) :</u> 400mg/m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-2h
		250mg/m ² J18 J15		IV-1h
		<u>Cure 1 (=C>) :</u> 250mg/m ² J1 J8 J15	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J22	Cétuximab	<u>Cure 1 (=C1) :</u> 400mg/m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-2h
		250mg/m ² J18 J15		IV-1h
		<u>Cure 1 (=C>) :</u> 250mg/m ² J1 J8 J15	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h
	Docétaxel	75mg/ m ² J1	250 ml de NaCl 0.9% ou G 5%	IV-1h
	Cisplatine	75mg/ m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J29	Cétuximab	<u>Cure 1 (=C1) :</u> 400mg/m ² J1	250 ml de NaCl 0.9%	IV-2h
		250mg/m ² J18 J15		IV-1h
		<u>Cure 1 (=C>) :</u> 250mg/m ² J1 J8 J15	250 ml de NaCl 0.9%	IV-1h
	Paclitaxel	80mg/m ² J1 J8 J15 pas d'administration à J22	250mg NaCl 0.9% ou G 5%	IV-1h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J8	Méthotrexate	OU 50mg/m ² J1	5ml (non dilué) 100ml NaCl 0.9% ou G5%	IM-5min
		40mg/m ² J1		IV-15min

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J28	Paclitaxel	80mg/m ² J1 J8 J15	250ml NaCl 0.9%	IV-1h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J8	Cétuximab	250mg/m² J1	250ml NaCl 0.9%	IV-1h

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J15	Cétuximab	500mg/m² J1	250ml NaCl 0.9%	IV-90min

Surveillance

Niveau de risque d'une CEC	Examen clinique	Imagerie des ganglions non palpable	Risque sous-jacent principal
CEC primitif à faible risque	Tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans	Non recommandée	Faible risque de récurrence de nouveau cancer de la peau
CEC primitif à haut risque	Tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans - Tous les 6 à 12 mois de 3 à 5 ans - Puis Annuellement	-Échographie des ganglions tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans (en fonction de l'évaluation du risque et des éléments précédents)	Risque de récurrence locale de cancer de la peau Risque de métastases régionales
CEC localement avancé CEC métastatique	- Tous les 3 mois pendant 5 ans - Tous les 6 à 12 mois ensuite	Échographie des ganglions tous les 3 à 6 mois pendant cinq ans puis tous les 6 à 12 mois Imagerie (scanner, IRM TEP) tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis sur la base des symptômes individuelles	Haut risque de métastase régionale et à distance
Immunodépression	Tous les 3 à 6 mois à vie + selon les caractéristiques de la tumeur primitive	Selon les caractéristiques individuelles de la tumeur primitive	Très haut risque de nouveau cancer de
European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin. Stratigos et al (2020)			

*CEC de faible risque : 2 ans de suivi

VI. Références

1. Rubio-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. *Cancer Epidemiol* 2016;45:6-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639035>.
2. Sella T, Goren I, Shalev V, et al. Incidence trends of keratinocytic skin cancers and melanoma in Israel 2006-11. *Br J Dermatol* 2015;172:202-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976239>.
3. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:788-797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26213814>.
4. Goon PK, Greenberg DC, Igali L, Levell NJ. Squamous Cell Carcinoma of the Skin has More Than Doubled Over the Last Decade in the UK. *Acta Derm Venereol* 2016;96:820-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631391>.
5. Robsahm TE, Helsing P, Veierod MB. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med* 2015;4:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25620456>.
6. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol* 2015;151:1081-1086. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928283>.
7. Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M. Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1912-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256411>.
8. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017;92:890-898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522111>.

9. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, et al. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol* 2015;56:258-267. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716064>.
10. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677079>.
11. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol* 2016;174:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676514>.
12. Eigentler TK, Leiter U, Hafner HM, et al. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2017;137:2309- 2315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736229>.
13. PubMed Overview. Available at:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed November 15th, 2021.
14. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;94:743-751. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495934>.
15. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:397-406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963901>.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Sarcomes des Tissus Mous

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les sarcomes des tissus mous (STM) constituent un groupe rare et particulièrement hétérogène de tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse, représentant environ 3 à 5 % de l'ensemble des cancers. Selon les données de l'American Cancer Society pour l'année 2023, près de 13 400 nouveaux cas ont été diagnostiqués, avec une légère prédominance masculine (7 400 hommes versus 6 000 femmes). La mortalité associée était estimée à 5 140 décès.

Les STM peuvent survenir dans toutes les régions anatomiques, avec une prédominance nette au niveau des membres, notamment les membres inférieurs, par rapport aux autres localisations.

Ils regroupent un ensemble complexe de tumeurs issues des tissus extra-osseux mésenchymateux, incluant la graisse, les muscles, les nerfs périphériques, les vaisseaux sanguins et les autres tissus conjonctifs, se distinguant ainsi des sarcomes osseux.

II. Bilan pré-thérapeutique :

- Le bilan radiologique locorégional doit précéder la biopsie diagnostique.
- Échographie réalisée en première intention.
- Radiographie standard et TDM. La radiographie standard permet d'orienter le diagnostic.
- IRM : examen de référence des STM
- L'IRM dynamique peut détecter les changements histologiques survenant dans la tumeur en raison d'un traitement néoadjuvant.
- Le pet scan n'est pas un standard dans le sarcome, peut être utile dans certains contextes : dans le cadre d'un bilan exhaustif avant métastasectomie ou lorsqu'une évaluation de réponse précoce est nécessaire.
- Un diagnostic précis, obtenu à partir d'une biopsie au trocart réalisée selon les règles oncologiques, conditionne la qualité de la prise en charge thérapeutique.
- Compte tenu de la rareté et de la complexité de ces tumeurs, l'analyse anatomopathologique doit, chaque fois que possible, faire l'objet d'une seconde lecture dans un centre expert de référence.
- La diversité morphologique des STM rend leur diagnostic parfois délicat. Celui-ci repose principalement sur l'examen histologique, complété par l'immunohistochimie, indispensable pour préciser la ligne de différenciation tumorale. Dans certaines situations, les techniques de biologie moléculaire apportent une aide diagnostique complémentaire.
- Toute décision doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation

pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, et tout geste biopsique invasif doit être planifié en RCP afin d'optimiser le parcours de soins.

III. Traitement :

III.1. Chirurgie

Exérèse Intra-lésionnelle (I) : lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo- capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.

Exérèse Marginale (M) : lésion enlevée en bloc mais seulement recouverte de sa pseudo-capsule, sans réelle marge de tissu sain péri-lésionnel.

Exérèse Large (L) : lésion enlevée en bloc et enveloppée de façon uniforme d'une couche de tissu sain (en cas de tumeur superficielle, sous-cutanée : l'exérèse comporte le fascia profond).

Exérèse Radicale (R) : lésion enlevée en bloc au sein de son compartiment anatomique d'origine limité par ses enveloppes naturelles (en cas de tumeur superficielle, sous-cutanée : l'exérèse emporte le fascia profond).

III.2. Radiothérapie

- **Radiothérapie postopératoire :** Elle peut être discutée sur la base de plusieurs éléments et dont l'objectif principal est la diminution de risque de récurrence locale mais sans impact sur la survie globale :

- taille supérieure ou égale à 5 cm
- tumeur profonde
- tumeur de grade 2 ou 3
- en cas de reprise chirurgicale pour exérèse initiale non R0.

- **Radiothérapie préopératoire :** Elle peut être indiquée dans le cas d'un gros volume tumoral compromettant le geste opératoire. Il s'agit d'une option thérapeutique discutable dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires RCP.

III.3. Chimiothérapie

III.3.A. Chimiothérapie des STM non métastatiques :

1. Chimiothérapie adjuvante :

L'indication de la chimiothérapie adjuvante dans les STM de l'adulte demeure controversée et ne constitue pas un standard thérapeutique.

Elle peut néanmoins être proposée chez des patients sélectionnés, notamment dans les situations suivantes:

- Sarcomes des extrémités de taille > 5 cm et de haut grade (G2-G3)
- Quel que soit le grade, en cas d'exérèse marginale ou incomplète

- Certains sous-types histologiques à haut risque : synoviosarcome, sarcome épithélioïde, liposarcome à cellules rondes

- Patients âgés de moins de 45 ans

2. Chimiothérapie néoadjuvante :

- La chimiothérapie néoadjuvante est à discuter en cas de STM volumineux et de haut grade. Cependant, pour les tumeurs d'emblée opérables, il n'a pas été démontré que la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie globale ou la survie sans récurrence.

- Il n'existe pas de protocole standardisé dans cette situation.

- Lorsque la chimiothérapie est indiquée, une polychimiothérapie est préférée, l'objectif principal étant l'obtention d'une réponse tumorale objective.

III.3.B. Chimiothérapie des STM métastatiques :

Tableau : traitements selon le type histologique

Types histologiques	1ère ligne	2ème ligne
Liposarcome	- Doxorubicine seule - Ou Doxorubicine+Ifosfamide	- Trabectedin - Gemcitabine - Dacabazine
Synoviosarcome	- Doxorubicine - Doxorubicine-Ifo - Ifosfamide (9g/m ²)	- Ifosfamide - Pazopanib - Gemcitabine - Dacabazine - Dacabazine
Angiosarcome	- Doxorubicine - Paclitaxel Hebdo	- Paclitaxel Hebdo - Doxorubicine
Autreshistologies	- Doxorubicine seule - Doxorubicine+Ifosfamide	- Trabectedin - Pazopanib - Gemcitabine+ Dacabazine
Les Autres types		
Dermatofibrosarcome de Darrier et Ferrand localement avancé, inopérable	Glivec ® 400 mg/jour	
Tumeurs desmoïdes évolutives	Avis centre NetSarc : -AINS (Sulindac : Arthroline ®) -Tamoxifène 20 mg/jour -Sorafinib -Glivec ® - MTX/Vinblastine	
Rhabdomyosarcomes alvéolaires ou embryonnaires	Prise en charge selon des protocoles « pédiatriques » -IVA / IVADO -Vinorelbine/Cyclophosphamide	

III.3 Traitement selon les stades

III.3.A. Stade I

Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre, grade histologique 1

Stade IA : Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre, sans envahissement ganglionnaire, sans métastases et un grade histologique 1 ou indéterminé.

- T1a N0 Tumeur superficielle
- T1b N0 Tumeur profonde

STANDARDS

Chirurgie large en monobloc est le traitement standard des sarcomes des tissus mous localisés. L'exérèse large consiste à retirer 1 à 2 cm de tissu sain (muscle strié) et/ou une barrière anatomique (aponévrose, adventice, périoste, épinevère).

Il n'y a pas d'indication à un curage ganglionnaire régional.

OPTIONS

- Chimiothérapie néoadjuvante.
- Radiothérapie néoadjuvante.
- Perfusion isolée des membres néoadjuvante.

Stade IB : T2 Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre, sans envahissement ganglionnaire, sans métastases et Grade histologique 1 ou indéterminé.

- T2a Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
- T2b Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà

STANDARDS

Chirurgie large en monobloc est le traitement standard des sarcomes des tissus mous localisés. L'exérèse large consiste à retirer 1 à 2 cm de tissu sain (muscle strié) et/ou une barrière anatomique (aponévrose, adventice, périoste, épinevère).

Il n'y a pas d'indication à un curage ganglionnaire régional.

OPTIONS

- Chimiothérapie néoadjuvante.
- Radiothérapie néoadjuvante.
- Perfusion isolée des membres néoadjuvante.

III.3.B. Stade II

Stade IIA : Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre, sans envahissement ganglionnaire, sans métastases et un grade histologique intermédiaire ou haut.

- T1a N0 Tumeur superficielle
- T1b N0 Tumeur profonde

STANDARDS

- Une chirurgie carcinologique est fortement recommandée.

OPTIONS

- Radiothérapie adjuvante
- Chimiothérapie adjuvante

Stade IIB (T2) : Tumeur \geq 5 cm dans son plus grand diamètre, sans envahissement ganglionnaire, sans métastases et Grade histologique intermédiaire ou haut.

- T2a Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
- T2b Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà.

STANDARDS

- Une chirurgie carcinologique est fortement recommandée.

OPTIONS

- Chimiothérapie néoadjuvante.
 - Chimiothérapie adjuvante
 - Radiothérapie adjuvante

III.3.C. Stade III

Stade III A : La tumeur mesure plus de 5 cm mais pas plus de 10 cm. Le sarcome des tissus mous est de haut grade.

Stade III B : La tumeur mesure plus de 10 cm. Le sarcome des tissus mous est de haut grade.

STANDARDS

Une chirurgie carcinologique est fortement recommandée.

OPTIONS

- Chimiothérapie néoadjuvante.
- Chimiothérapie adjuvante
- Radiothérapie adjuvante

III.3.D. Stade IV

Métastases à distance, quelle que soit la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le grade histologique.

■ **Traitement de première ligne**

Selon objectif du traitement :

- S'il y a possibilité d'un traitement complémentaire secondaire par chirurgie ou radiothérapie une polychimiothérapie est proposée, l'association Doxorubicine Ifosfamide est la plus utilisée.
- Si l'objectif est d'assurer le confort devant une maladie métastatique très évoluée une monochimiothérapie de première ligne est préconisée suivie d'une autre monothérapie. Les plus utilisées sont la Doxorubicine et l'Ifosfamide.

■ Traitement de deuxième ligne

- Peu de drogues sont utilisées en deuxième intention. L'alternance de monothérapie ou d'une bichimiothérapie en fonction de l'état général et de la tolérance.
- Certaines drogues antimitotiques ont un tropisme pour un type histologique particulier ce qui permet d'affiner le choix du protocole thérapeutique :
 - SYNOVIALOARCOME : Ifosfamide 5 g/m² Ifosfamide 9 g/m².
 - LEIOMYOSARCOME : Gemcitabine avec ou sans Docetaxel.
 - ANGIOSARCOMES : Paclitaxel hebdomadaire.
 - Pazopanib après chimiothérapie à la dose de 400 mg per os par jour sauf liposarcome.
 - Eribuline pour les sarcomes, surtout liposarcome.

III.4 Surveillance

- Elle est essentielle pour le diagnostic des rechutes et des récurrences. Pour les tumeurs de bas grade, la récurrence est plutôt locale. Pour les tumeurs de haut grade la rechute est plutôt à distance notamment pulmonaire.
- La surveillance se base sur la clinique et sur l'imagerie. Cette dernière est en fonction de la symptomatologie d'appel. Le grade histologique est le facteur déterminant du rythme du suivi :

Surveillance	Grade	Examen clinique	Radiologie ou scanner thoracique	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	1	6 mois	6 mois	6 mois
	2, 3	4 mois	4 mois	4 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	1	6 mois	6 mois	6 mois
	2, 3	06 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	1	12 mois	12 mois	12 mois
	2, 3	12 mois	12 mois	12 mois

IV. Protocoles:

Doxorubicine + Ifosfamide

- Doxorubicine : 20 mg/m² / jour IV en perfusion continue Jour 1 à 3
- Ifosfamide : 1500 mg/m IV en perfusion continue Jour 1 à 4
- Mesna : 225 mg/m² IV une heure avant et 04,08 heures après Ifosfamide.
- Une cure chaque 21 jour.

Ou

- Doxorubicine : 15mg/m² / jour IV en perfusion continue Jour 1 à 3
- Ifosfamide : 1500 mg/m IV en perfusion continue Jour 1 à 4
- Mesna : 225 mg/m² IV une heure avant et 04,08 heures après Ifosfamide.

Ou

- Doxorubicine : 60 mg/m² / jour IV en perfusion de 30 minutes Jour 1
- Ifosfamide : 5000 mg/m IV en perfusion de 05 heures Jour 1
- Mesna : 120 % de la dose de l'Ifosfamide.
- Hyperhydratation avant le lancement de l'Ifosfamide

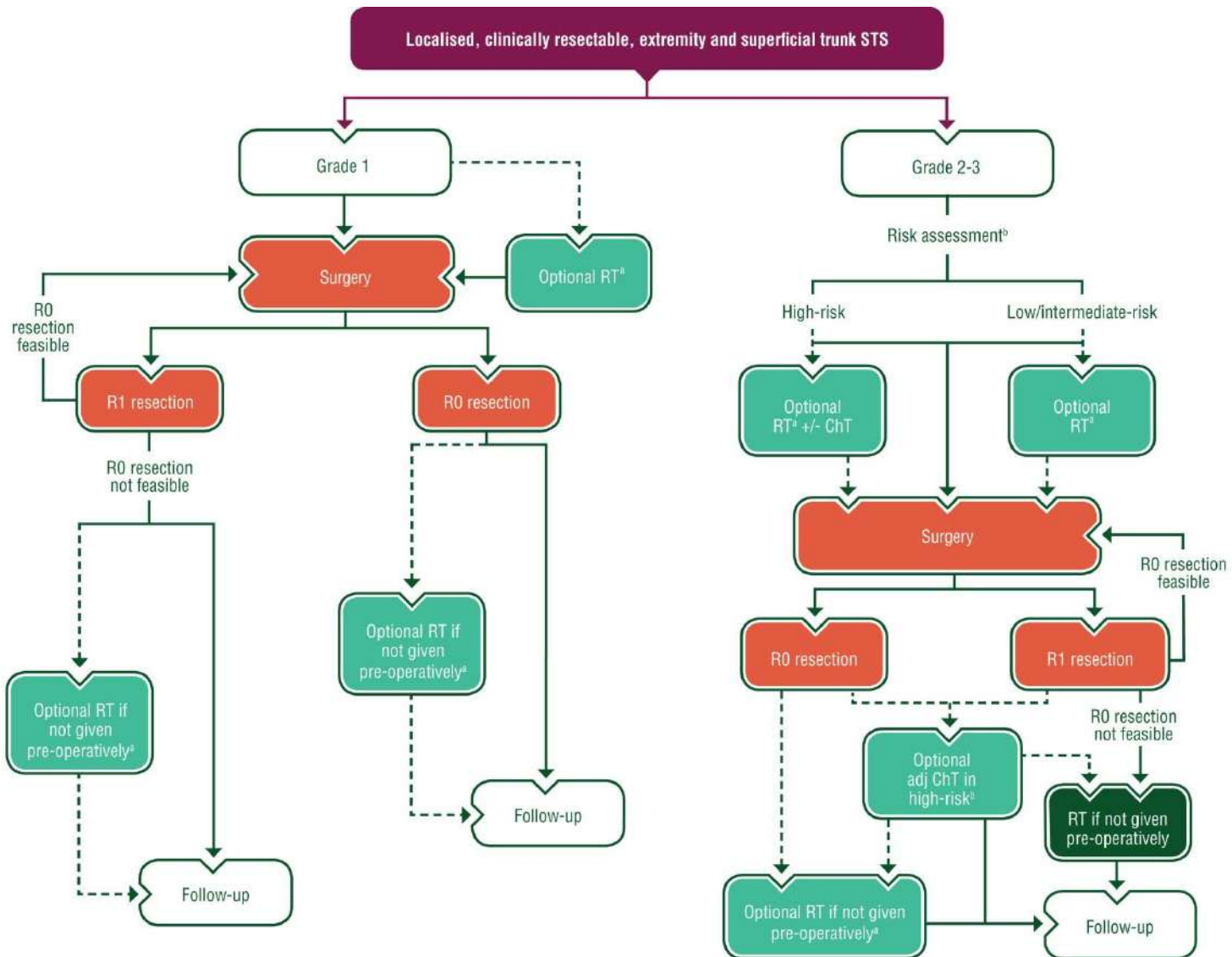
Doxorubicine + Dacrabazine

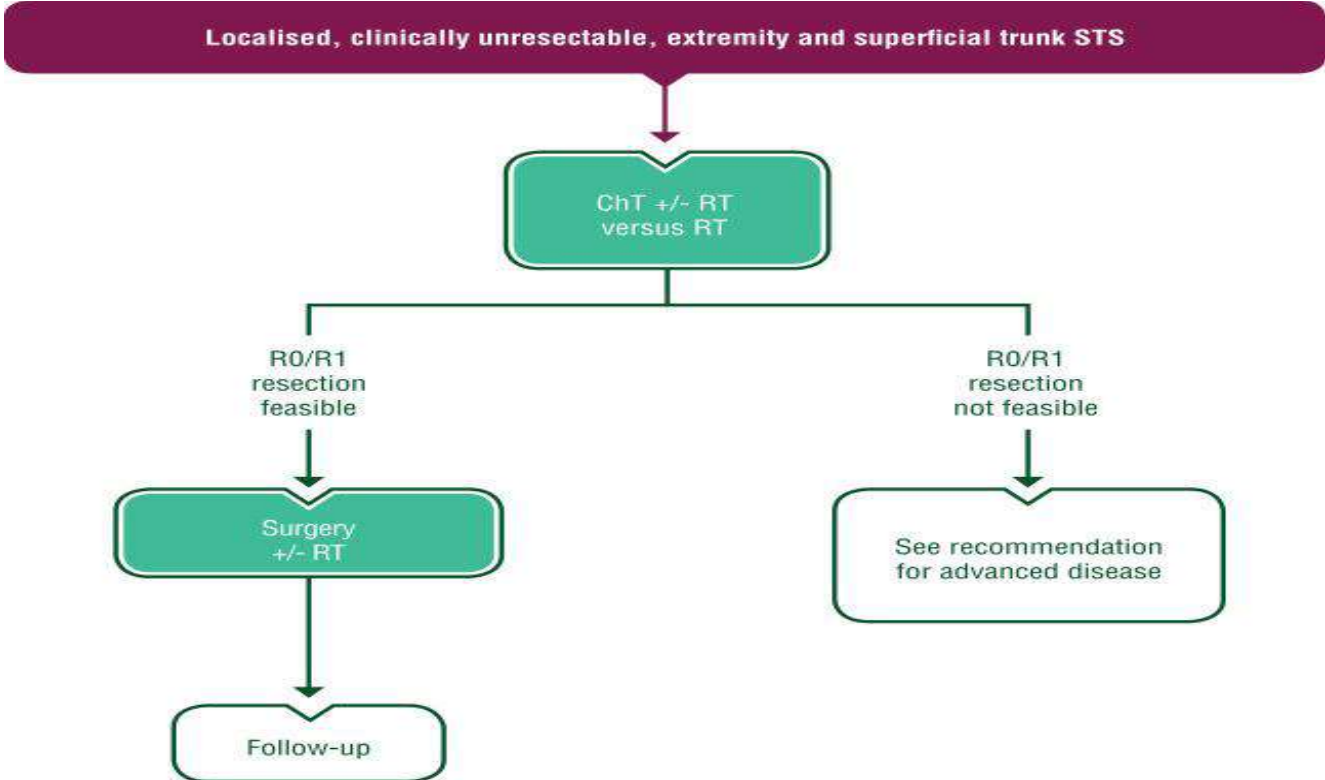
- Doxorubicine : 60 mg/m² / jour IV en perfusion de 30 minutes Jour 1
- Dacrabazine : 750 mg/m IV en perfusion de 30 minutes Jour 1

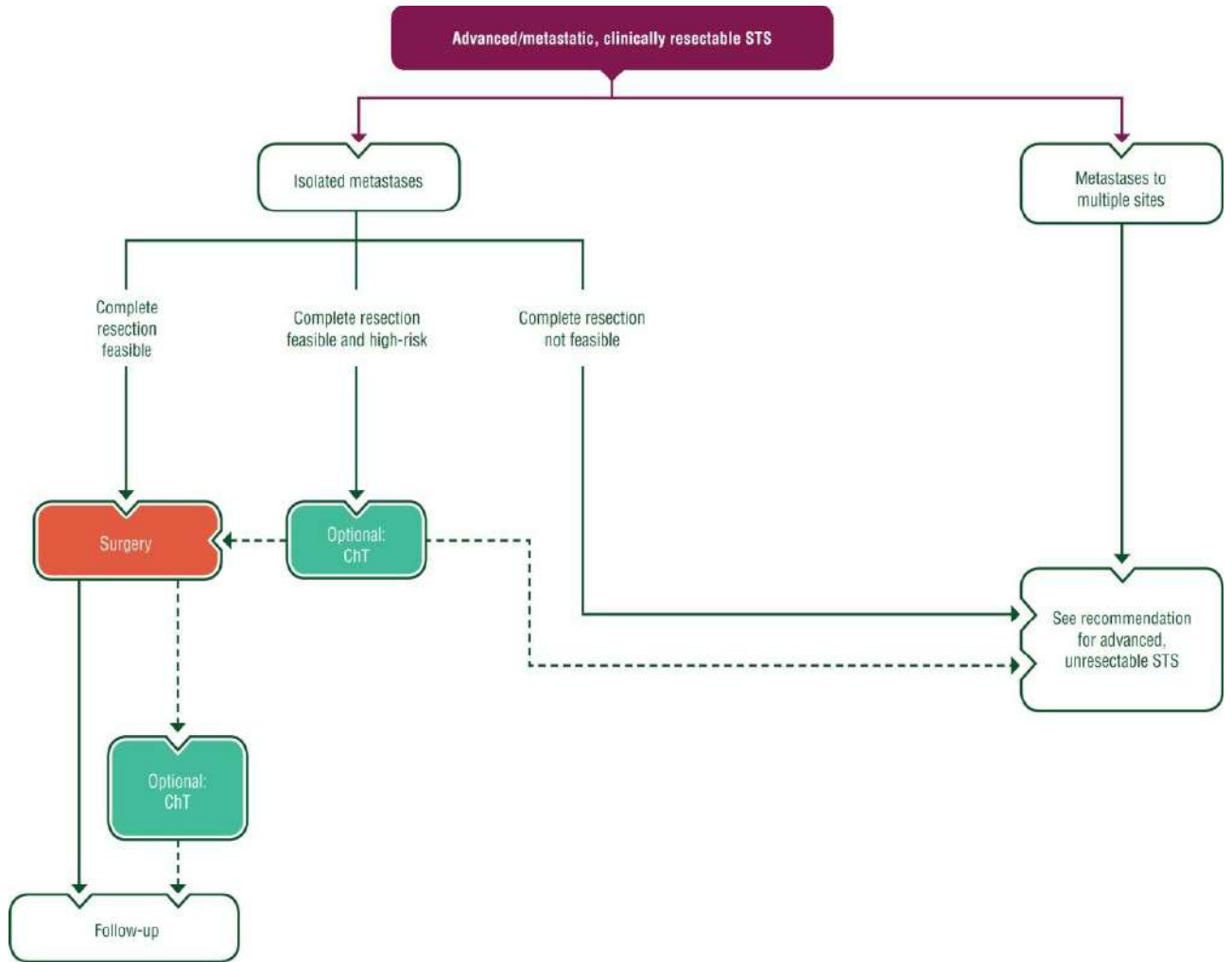
Doxorubicine : 75 mg/m² IV en perfusion courte Jour 1. En monothérapie, une cure chaque 21 jours.

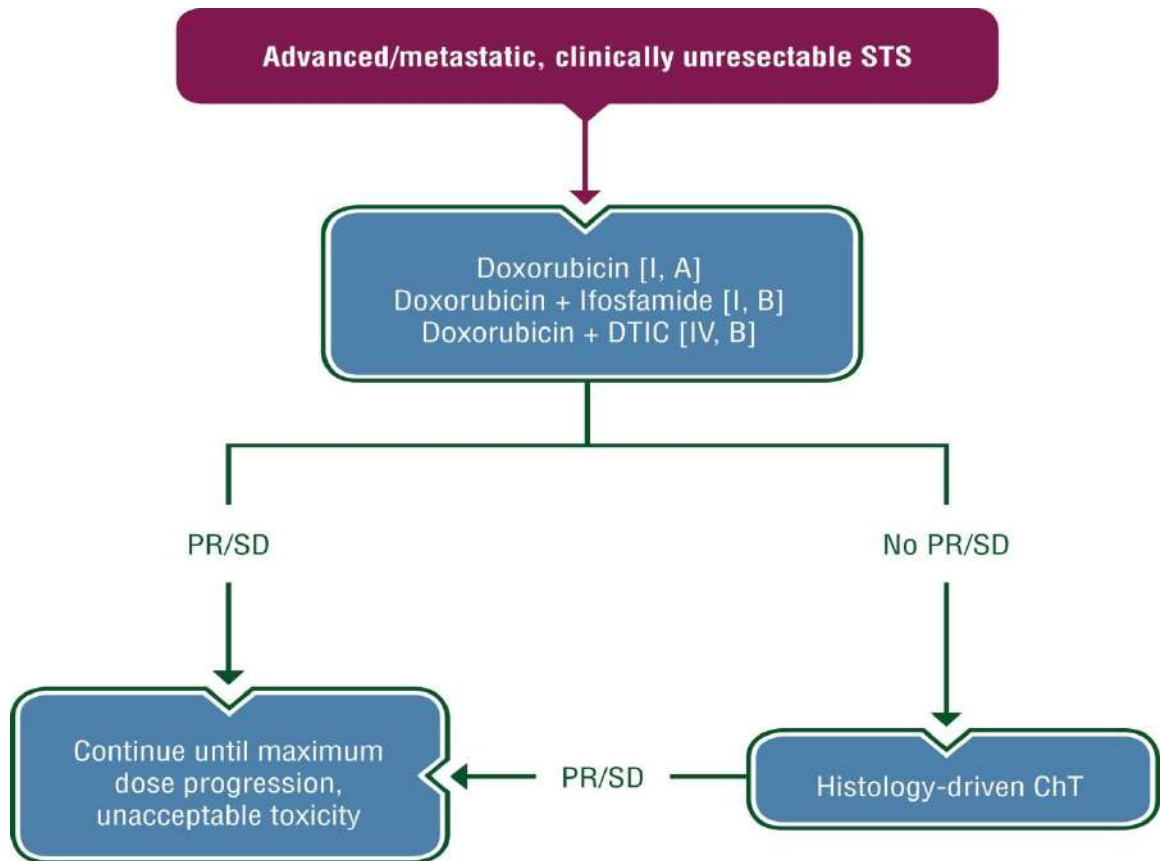
Ifosfamide : 5 à 9 g/m² IV en perfusion + Mesna Jour 1. En monothérapie, une cure chaque 21 jours.

V. Algorithmes :









VI. Annexes :

Annexe 1 : Classification TNM 2010

T	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre
T1a	Tumeur superficielle
T1b	Tumeur profonde
T2	Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre
T2a	Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
T2b	Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
N	
N0	Absence de ganglion envahi
N1	Envahissement ganglionnaire
M	
M0	Absence de métastase
M1	Métastase(s) à distance

Annexe 2 : stades pronostiques

Stades	T	N	M	G
Stade IA	T1a	N0	M0	G1, Gx
	T1b	N0	M0	
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, Gx
	T2b	N0	M0	
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

VII. Références

1. Globocan 2020 WHO
2. Oncology An evidence-Based Approach Chang, Ganz, Hayes, Kinselia edition 2006.
3. Cancer chemotherapy drug manual Vincent T. DeVita, Jr., MD, Edward Chu, MD PHYSICIANS' 2020
4. Klinikum Wels-Grieskirchen, J. Thaler, MD, Chemotherapy Protocols 2020
5. Bonvalot S, Missenard G, Rosset P, Terrier P et al.
6. Principes du traitement chirurgical des sarcomes des tissus mous des membres et du tronc de l'adulte. EMC 2013
7. Edge SB, Compton CC.
8. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010; 17:1471-4.
9. Arcagy-Gyneco sarcomes des tissus mou 2020
10. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB et al.
11. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where?
12. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2012; 84:572-580.
13. Référentiel de la RCP Inter-régional Sarcome. Cancéropole Nord-Ouest. France
14. NCCN sarcome des paries molles version 1.2026
15. Sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens (hors GIST) version : 17/10/2022 thésaurus national de cancérologie digestive.
16. Guides Esmo 2023
17. Oncologik sarcome de tissus mou des membres 2023

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Sarcome d'Ewing

Mise à jour 2026

I. Préambule

Les tumeurs osseuses sont des tumeurs très rares (< 0,2% de l'ensemble des tumeurs malignes). Chez l'adulte le sarcome d'Ewing représente 8% de l'ensemble des tumeurs osseuses (4^{ème} position après le chondrosarcome, l'ostéosarcome, et le chordome), et c'est la deuxième tumeur osseuse la plus fréquente après l'ostéosarcome chez les adolescents et les jeunes adultes. La majorité des cas surviennent chez des jeunes âgés de 5 à 25 ans. Cependant, ces tumeurs peuvent se rencontrer avant 5 ans et après 30 ans.

II. Bilan pré thérapeutique

- Bilan biologique (FNS, bilan rénal, hépatique, LDH, PAL, marqueurs de l'inflammation)
- Examen clinique : PS
- Échocardiographie (avant chimiothérapie)
- Consultation de préservation de la fertilité

III. Traitement

III.1. Stades localisés

- Le traitement du sarcome d'Ewing comprend trois phases et le choix du traitement doit être discuté dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (sarcome) pour les patients adultes ou pédiatrique pour les patients de moins de 16 ans.

STANDARD :

Protocole VDC/IE

OPTIONS :

VAIA

VIDE

Évaluation par :

TDM thoracique, scintigraphie osseuse, IRM du site primaire

- PET SCAN FDG est une option
- Traitement local :
- **STANDARD** : chirurgie carcinologique conservatrice (résection/reconstruction dans le même temps opératoire). + chimiothérapie adjuvante de 28 à 49 semaines (selon le protocole utilisé) + radiothérapie adjuvante si R1 (marge positive).
- Si résection R0 : La radiothérapie adjuvante est une option thérapeutique si tumeur localisée au niveau du pelvis, ou mauvaise réponse histologique, ou un important volume tumoral (>200 ml).

- Option du traitement local :
- Radiothérapie définitive + Chimiothérapie adjuvante (lorsque la chirurgie n'est pas possible)
- Amputation : peut être nécessaire lorsque l'envahissement local est important et la chirurgie conservatrice n'est pas possible.
- Le choix du traitement local dépend du siège de la tumeur, de la réponse à la chimiothérapie, de l'âge, des comorbidités.

III.2. Stades métastatiques

- Les patients métastatiques au moment du diagnostic sont traités avec la même approche thérapeutique que les patients atteints d'une maladie localisée (Chimiothérapie première-traitement local-chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie), mais leur pronostic est plus sombre. Le traitement local, en particulier en cas de réponse à la chimiothérapie est associé à une amélioration des résultats.

III.2.A. Chimiothérapie 1^{ère} ligne

- Les protocoles utilisés en première ligne métastatique sont les suivants : VDC/IE, VAIA, VIDE, et VDC
- Évaluation
- Si réponse :
- Traitement local :
 - Chirurgie carcinologique + chimiothérapie adjuvante 28 à 49 semaines, suivie d'une radiothérapie si marge positive (R1).
 - Ou radiothérapie définitive + chimiothérapie adjuvante.
- Après le traitement adjuvant, les métastases peuvent être gérées en fonction de leur localisation. Dans le cas d'une maladie oligométastatique, une résection ou une radiothérapie est recommandée.

OPTIONS :

- La radiothérapie stéréotaxique
- Pour les métastases pulmonaires, en fonction de la réponse, une résection ou une irradiation pulmonaire totale peuvent être envisagées.

III.2.B. Si progression après la chimiothérapie de première ligne :

OPTIONS :

Control local : Chirurgie et / ou Radiothérapie locale :

- Chimiothérapie de 2^{ème} ligne

- Irinotécan-temozolomide +/- vincristine
- Options en 2^{ème} ligne :
- Docetaxel-gemcitabine
- Regorafénib
- Ifosfamide-carboplatine-etoposide

IV. Protocoles de chimiothérapie

IE :

Ifosfamide-Etoposie J1=J28

Etoposide : 100 mg/m² IV dans 500 ml de NaCl à 0,9 % perfusion de 30 à 60 minutes J1 à J5

Mesna : 600 mg/m² IV perfusion plus de 15 minutes avant l'Ifosfamide J1 à J5
Ifosfamide : 1,800 mg/m² IV dans 500 cc du SSI à 9% perfusion plus de 2 heures J1 à J5
Mesna : 600 mg/m² IV à 4 et 8 heures après l'administration de l'Ifosfamide J1 à J5
Filgrastim 6mg en sous cutanée 6 jours

Temozolamide-Irinotécan : J1=J21

Temozolomide : 100 mg/m² une prise par jour (voie orale) J1 à J5
Irinotecan : 50 mg/m² IV J1 à J5

VDC :

Vincristine-Doxorubicine-Cyclophosphamide. Cycles de 28 jours avec arrêt de la doxorubicine pendant la radiothérapie

Doxorubicine: 37.5 mg/m² en IV J1-J2

Vincristine : 1,5 mg/m² sans dépasser 2 mg J1 Mesna : 400 mg/m² IV infusion J1

Cyclophosphamide : 1,200 mg/m² en IV J1

Mesna : 800 mg/m² PO. J1

Filgrastim : 6mg en sous cutanée J1 à J3

VIDE :

Doxorubicine : 20 mg/m² IV J1 à J3

Vincristine : 1,5 mg/m² (sans dépasser 2mg) en IV J1 Etoposide : 150 mg/m² IV J1 à J3

Mesna 1000 mg/m² IV J1

iFOSFAMIDE: 3,000 mg/m² en IV J1 à J3

Mesna: 3,000 mg/m² en IV plus 24 heures J1à J3 Filgrastim : 6 mg en Sous cutanée (4 injections)

VAC : J1=J21 (8 cycles en adjuvant, si radiothérapie indiquée, arrêter la dactinomycine pendant la radiothérapie)

Vincristine :1,5 mg/m² sans dépasser 2mg en IV J1 Dactinomycine : 0.75 mg/m² (sans dépasser 1.5 mg) IV J1 et J2 Mesna : 500 mg/m² en IV J1

Cyclophosphamide : 1500mg/m² IV J1 Mesna 1000 mg /m² per os J1

Filgrastim 6mg en sous cutanée (3 injections)

Schéma du protocole VIDE :

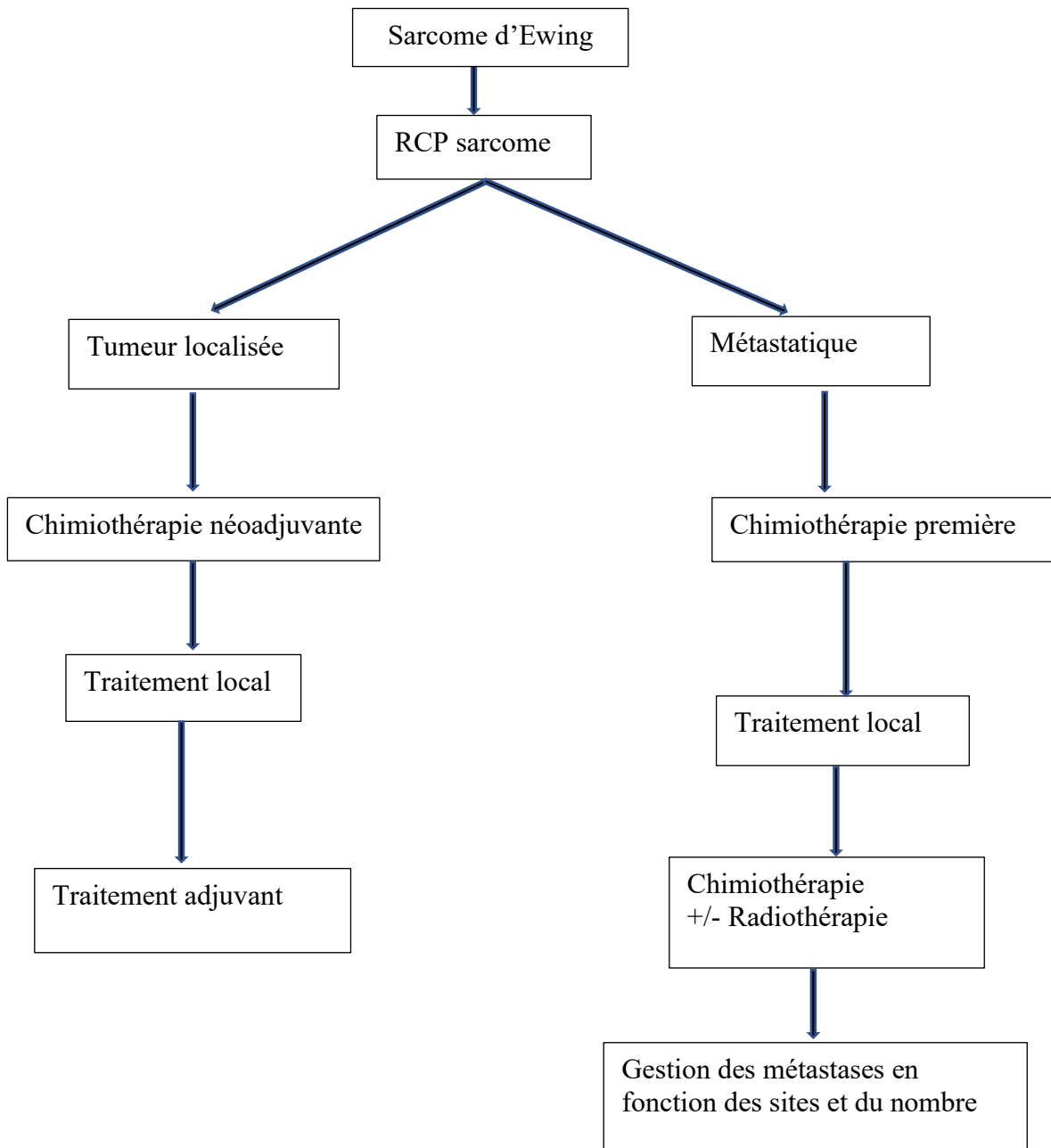
6 cycles VIDE en néoadjuvant suivis du traitement local puis consolidation par 8 cycles VAC ou VAI

Cycle	Semaine	Protocole	
1	1	VIDE	
2	4	VIDE	
3	7	VIDE	
4	10	VIDE	
5	13	VIDE	
6	16	VIDE	
Traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie)			
7	22	VAC	VAI
8	25	VAC	VAI
9	28	VAC	VAI
10	31	VAC	VAI
11	34	VAC	VAI
12	37	VAC	VAI
13	40	VAC	VAI
14	43	VAC	VAI

Schéma du protocole VCD/IE

Cycle	Semaine	Protocole	Chirurgie	Cycle	Semaine	Protocole	Radiothérapie
1	1	VCD		1	3	VCD	
2	3	IE		2	5	IE	
3	5	VCD		3	7	VCD	
4	7	IE		4	7	IE	
5	9	VCD		5	9	VCD	
6	11	IE		6	11	IE	
-	-	-	Chirurgie	7	13	VCD	Radiothérapie
7	13	VCD		8	15	IE	Radiothérapie
8	15	IE		9	17	VC	Radiothérapie
9	17	VCD		10	19	IE	
10	19	IE		11	21	VC	
11	21	VC		12	23	IE	
12	23	IE		13	25	VCD	
13	25	VC		14	27	IE	
14	27	IE					

V. Algorithmes



VI. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM 8^{ème} édition

American Joint Committee on Cancer (AJCC)	Pelvis
TNM Staging System for Bone (Primary malignant lymphoma and multiple myeloma are not included)	T Primary Tumor
Table 1. Definitions for T, N, M	TX Primary tumor cannot be assessed
Appendicular Skeleton, Trunk, Skull, and Facial Bones	T0 No evidence of primary tumor
T Primary Tumor	T1 Tumor confined to one pelvic segment with no extraosseous extension
TX Primary tumor cannot be assessed	T1a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
T0 No evidence of primary tumor	T1b Tumor > 8 cm in greatest dimension
T1 Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension	T2 Tumor confined to one pelvic segment with extraosseous extension or two segments without extraosseous extension
T2 Tumor > 8 cm in greatest dimension	T2a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
T3 Discontinuous tumors in the primary bone site	T2b Tumor > 8 cm in greatest dimension
Spine	T3 Tumor spanning two pelvic segments with extraosseous extension
T Primary Tumor	T3a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
TX Primary tumor cannot be assessed	T3b Tumor > 8 cm in greatest dimension
T0 No evidence of primary tumor	T4 Tumor spanning three pelvic segments or crossing the sacroiliac joint
T1 Tumor confined to one vertebral segment or two adjacent vertebral segments	T4a Tumor involves sacroiliac joint and extends medial to the sacral neuroforamen
T2 Tumor confined to three adjacent vertebral segments	T4b Tumor encasement of external iliac vessels or presence of gross tumor thrombus in major pelvic vessels
T3 Tumor confined to four or more adjacent vertebral segments, or any nonadjacent vertebral	N Regional Lymph Nodes
	NX Regional lymph nodes cannot be assessed
	Because of the rarity of lymph node involvement in bone sarcomas, the designation NX may not be appropriate and cases should be considered NO unless

	segments		clinical node involvement is clearly evident.
T4	Extension into the spinal canal or great vessels		
T4a	Extension into the spinal canal	N0	No regional lymph node metastasis
T4b	Evidence of gross vascular invasion or tumor thrombus in the great vessels	N1	Regional lymph node metastasis

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Bone (continued)				
M	Distant Metastasis			
MO	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
M1a	Lung			
M1b	Bone or other distant sites			
G	Histologic Grade			
GX	Grade cannot be assessed			
G1	Well differentiated - Low Grade			
G2	Moderately differentiated - High Grade			
G3	Poorly differentiated - High Grade			
Table 2. AJCC Prognostic Groups				
There are no AJCC prognostic stage groupings for spine and pelvis.				
	T	N	M	G
Stage IA	T1	NO	MO	G1, GX
Stage IB	T2	NO	MO	G1, GX
	T3	NO	MO	G1, GX
Stage IIA	T1	NO	MO	G2, G3
Stage IIB	T2	NO	MO	G2, G3
Stage III	T3	NO	MO	G2, G3
Stage IVA	Any T	NO	M1a	Any G
Stage IVB	Any T	N1	M1b	Any G
	Any T	Any N	Any M	Any G

VII. Surveillance

L'Objectif de la surveillance est la détection de rechute locale ou métastatique à un moment où un traitement est possible et efficace

Contrôle	Examens cliniques	Radiographie pulmonaire	(TDM/IRM (lésion primitive +/-Métastase)	Scintigraphie osseuse
1 ^{ème} , 2 ^{ème} , et 3 ^{ème} année	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois
4 ^{ème} année et 5 ^{ème} année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
> 6 ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les 2 ans

VIII. Références

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer-Version 2 2026
2. S. J. Strauss and al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
3. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval- compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:4148-4154.
4. Brennan BKL et al. Comparison of tow chemotherapy regimens in Ewing osteosarcoma Jclin 2020
5. Le Deley, M. C., M. Paulussen, I. Lewis, et al. 2014. "Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial." *J Clin Oncol* 32(23):2440- 2448.
6. van den Berg, H., M. Paulussen, G. Le Teuff et al. 2015. "Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial." *Eur J Cancer* 51(16):2453-2464.
7. Juergens, C., C. Weston, I. Lewis, et al. 2006. "Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial." *Pediatr Blood Cancer* 47(1):22-29.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Ostéosarcomes

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Les tumeurs osseuses sont des tumeurs très rares (< 0,2%) de l'ensemble des tumeurs malignes. Chez l'adulte l'ostéosarcome représente 28% de l'ensemble des tumeurs osseuses (2^{ème} position après le chondrosarcome).
- La qualité de la prise en charge initiale est un facteur déterminant du pronostic.
- Le traitement néoadjuvant et adjuvant a considérablement amélioré le pronostic des patients atteints d'ostéosarcome.

II. Bilan pré thérapeutique

- Évaluation de l'état général, PS
- Bilan biologique : FNS, LDH, bilan rénal, TGO, TGP, phosphatases alcalines
- ECG et échocardiographie
- Consultation de préservation de la fertilité

III. Traitement

Le choix du traitement doit être discuté dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sarcome pour les patients adultes ou pédiatrique pour les patients de moins de 18 ans.

III.1. Ostéosarcomes Stades IA-IB (localisés et bas grade) :

STANDARD

- Chirurgie carcinologique première
- Étude anatomopathologique de la pièce opératoire :
 - Si haut grade : chimiothérapie adjuvante
 - Si bas grade : surveillance

OPTIONS

- Chimiothérapie **préopératoire d'induction** dans l'ostéosarcome périostal, suivie d'une chimiothérapie adjuvante si l'étude anatomopathologique objective un haut grade.

III.2. Ostéosarcomes Stade IIA au Stade III (localisés de haut grade) :

Le standard thérapeutique est une chimiothérapie préopératoire d'induction en moyenne 5 cures sur 4 à 6 mois.

STANDARD

- AP (ADM/CDDP)
- MAP (MTX/CDDP/ADM) chez les enfants et sujet < 40 ans et PS 0-1

OPTIONS

- Adriamycine,
- Cisplatine,
- Ifosfamide,
- Méthotrexate à haute dose
- Chez les enfants et les adolescents (âge < 18 ans) :
 - Efficacité des protocoles à base de Méthotrexate haute dose
 - Sans la toxicité des anthracyclines et du Cisplatine
- Chez les adultes > 18 ans :
 - Bonne efficacité des protocoles API-AI, AP
 - Sans la toxicité du Méthotrexate haute dose (neurologique et rénale)
 - Réévaluation en cours de chimiothérapie et à la fin de la chimiothérapie Préopératoire.

Chirurgie carcinologique

Le type de chirurgie est discuté en RCP chirurgicale spécifique.

STANDARD :

Chirurgie conservatrice, et l'amputation n'est indiquée que si la chirurgie conservatrice n'est pas possible.

Chimiothérapie postopératoire

- Adaptée à la réponse histologique (grading de Huvos)
- et selon l'évaluation des marges de résection (R0, R1, R2) :
 - Si bon répondeur (grade III et IV de Huvos) : continuer la même chimiothérapie préopératoire
 - Si mauvais répondeurs (grade I et II de Huvos) : chimiothérapie de rattrapage après AP
- R1 ou R2 : Discuter la reprise chirurgicale ou la radiothérapie si chirurgie refusée.

OPTIONS

- Radiothérapie en cas de marges positives (R1) ou de résidus macroscopiques (R2) ou de maladie non résécable.
- Radiothérapie postopératoire (résections R1 et R2) : 55 Gy avec un boost de 9 à 13 Gy pour la maladie microscopique ou macroscopique (dose totale pour les sites à haut risque de 64 à 68 Gy)
- Maladie non résécable : 60 à 70 Gy (la dose totale dépendra de la tolérance normale des tissus).

III.3. Ostéosarcomes stades IV

- Chimiothérapie première (les mêmes protocoles utilisés en néoadjuvant)
- Chirurgie de la tumeur primitive : conservatrice, rarement une amputation

- Si réponse selon Huvos : continuer le même protocole
- Si mauvais répondeur : changer le protocole
- Discussion de la chirurgie des métastases selon leur site et leur nombre après la chimiothérapie préopératoire et après la chirurgie de la tumeur primitive.
- Si métastases multiples et ou tumeur primitive non résécable : Chimiothérapie +/- radiothérapie de la tumeur primitive.

Chimiothérapie de 2^{ème} ligne :

STANDARD

- Ifosfamide (haute dose) +/- etoposide
- Regorafénib
- Sorafénib

OPTIONS

- Cyclophosphamide -topotécan
- Docétaxel-gemcitabine
- Gemcitabine

IV. Protocoles de chimiothérapie

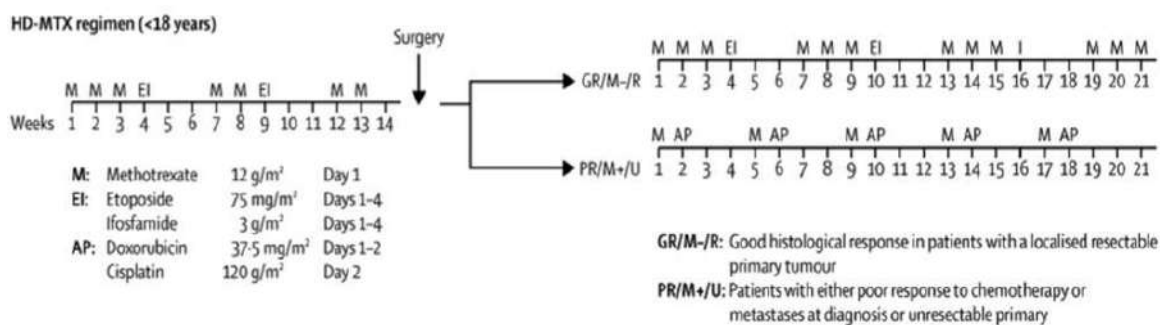
AP:

Doxorubicin 25 mg/m² par jour en IV stricte lente , J1 à J3 (dose totale 75 mg/m²) Cisplatine 100 mg/m² IV en perfusion continue de 24 heures J1(ou en perfusion de 2 h dans 250 ml de NaCL 0,9% à J1)

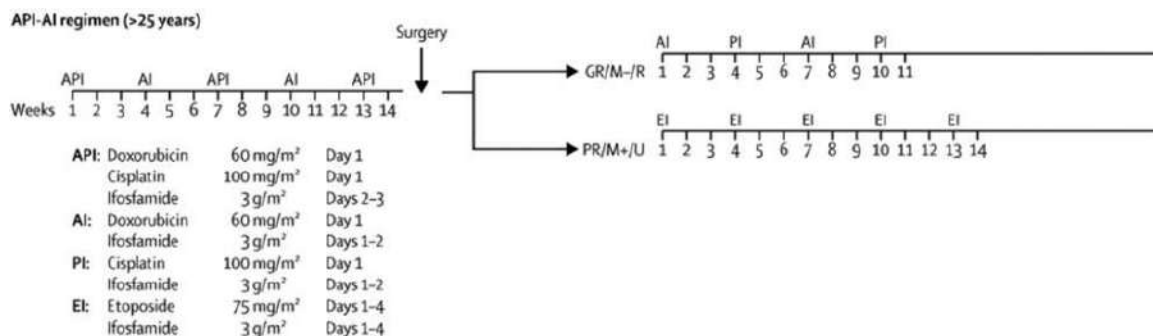
Plus hydratation pré et post cisplatine J1= J21

2 à 3 cycles en néoadjuvant et 3 à 4 cycles en adjuvant

Méthotrexate haute dose et API-I



API-I



MAP : Cycles de 1 à 4 : avec Cisplatine J1=J35 Doxorubicin 37.5 mg/m² IV (total dose: 75 mg/m²)
 J1-J2 Cisplatin 60 mg/m²/Jour (dose totale: 120 mg/m²) J1-J2 Filgrasim : 6 mg en sous cutanée (3 injections)

Methotrexate (MTX) 12,000 mg/m² (dose max 20,000mg) IV perfusion plus de 6 heures J 22 et J 29

Folinate de calcium :15 mg/m² chaque 6 heures (4 doses). J 23 et J 30

L'alcalinisation est assurée par des solutions de bicarbonate de sodium. Il est recommandé que le pH urinaire soit supérieur à 7 avant l'initiation du traitement

Cycles 5 et 6 sans cisplatine : J1=J21

Doxorubicin 37.5 mg/m² IV (total dose: 75 mg/m²) J1-J2 Filgrasim : 6 mg en sous cutanée (3 injections)

Methotrexate (MTX) 12,000 mg/m² (dose max 20,000mg) IV perfusion plus de 6 heures J 15 et J 2

Folinate de calcium :15 mg/m² chaque 6 heures (4 doses). J 16 et J 23

L'alcalinisation est assurée par des solutions de bicarbonate de sodium. Il est recommandé que le pH urinaire soit supérieur à 7 avant l'initiation du traitement

MAPI :

Methotrexate 12,000 mg/m² IV perfusion plus de 4 heures J1

Cisplatin 60 mg/m²/ jour IV perfusion continue de 72 heures à J8 et J 9 (dose totale: 120 mg/m²)

Doxorubicin 75 mg/m² IV continue 24-heures à J10

Ifosfamide 3000 mg/m²/jour IV perfusion continue 120 heures (5 jours) de J 29 à J33, avec mesna

(dose totale : 15,000 mg/m²)

Gemcitabine 675 mg/m² à J1 et J 8 (cycle 21 jours)

Docétaxel: 100 mg/m² par jour à J 8 chaque 21 jours, administré après la gemcitabine

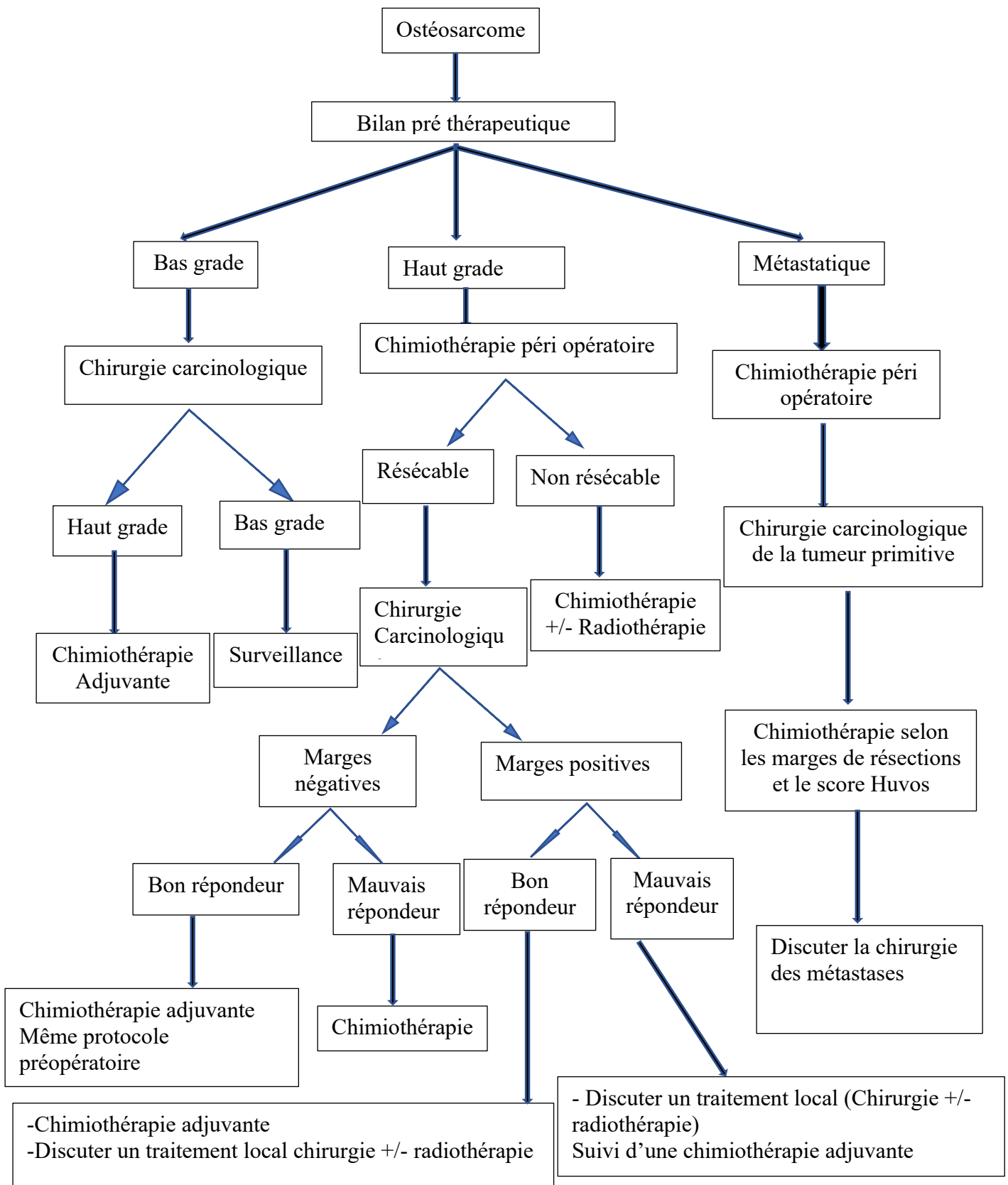
Guide thérapeutique - Ostéosarcomes

Cyclophosphamide : 4000 mg/m² IV plus de 3 heures J1

Etoposide 100 mg/m² IV plus d'une heure de J2 à J4 (dose totale: 600 mg/m²)

mesna 1400 mg/m² IV J1:avant, l'administration du cyclophosphamide, puis 4 heures après, 8 heures après cyclophosphamide.

V. Algorithmes



V. Surveillance

Examens	Examen clinique	Radiographie thoracique	Scanner thoracique
1ère et 2ème année	Tous les 2 à 3 mois		
3ème et 4ème année	Tous les 2 à 4 mois		
5ème et 10ème année	Tous les 6 mois		
Après 10 ans	Tous les 6 à 12 mois		

VI. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM 8^{ème} édition 2019

American Joint Committee on Cancer (AJCC)	Pelvis
TNM Staging System for Bone (Primary malignant lymphoma and multiple myeloma are not included)	T Primary Tumor
Table 1. Definitions for T, N, M	TX Primary tumor cannot be assessed
Appendicular Skeleton, Trunk, Skull, and Facial Bones	T0 No evidence of primary tumor
T Primary Tumor	T1 Tumor confined to one pelvic segment with no extraosseous extension
TX Primary tumor cannot be assessed	T1a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
T0 No evidence of primary tumor	T1b Tumor > 8 cm in greatest dimension
T1 Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension	T2 Tumor confined to one pelvic segment with extraosseous extension or two segments without extraosseous extension
T2 Tumor > 8 cm in greatest dimension	T2a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
T3 Discontinuous tumors in the primary bone site	T2b Tumor > 8 cm in greatest dimension
Spine	T3 Tumor spanning two pelvic segments with extraosseous extension
T Primary Tumor	T3a Tumor ≤ 8 cm in greatest dimension
TX Primary tumor cannot be assessed	T3b Tumor > 8 cm in greatest dimension
T0 No evidence of primary tumor	T4 Tumor spanning three pelvic segments or crossing the sacroiliac joint
T1 Tumor confined to one vertebral segment or two adjacent vertebral segments	T4a Tumor involves sacroiliac joint and extends medial to the sacral neuroforamen
T2 Tumor confined to three adjacent vertebral segments	T4b Tumor encasement of external iliac vessels or presence of gross tumor thrombus in major pelvic vessels
T3 Tumor confined to four or more adjacent vertebral segments, or any nonadjacent vertebral	N Regional Lymph Nodes
	NX Regional lymph nodes cannot be assessed
	Because of the rarity of lymph node involvement in bone sarcomas, the designation NX may not be appropriate and cases should be considered NO

segments

unless clinical node involvement is clearly evident.

T4 Extension into the spinal canal or great vessels

T4a Extension into the spinal canal

N0 No regional lymph node metastasis

T4b Evidence of gross vascular invasion or tumor thrombus in the great vessels

N1 Regional lymph node metastasis

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois.

The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual,

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Bone (continued)				
M	Distant Metastasis			
MO	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
M1a	Lung			
M1b	Bone or other distant sites			
G	Histologic Grade			
GX	Grade cannot be assessed			
G1	Well differentiated - Low Grade			
G2	Moderately differentiated - High Grade			
G3	Poorly differentiated - High Grade			
Table 2. AJCC Prognostic Groups				
There are no AJCC prognostic stage groupings for spine and pelvis.				
	T	N	M	G
Stage IA	T1	NO	MO	G1, GX
Stage IB	T2	NO	MO	G1, GX
	T3	NO	MO	G1, GX
Stage IIA	T1	NO	MO	G2, G3
Stage IIB	T2	NO	MO	G2, G3
Stage III	T3	NO	MO	G2, G3
Stage IVA	Any T	NO	M1a	Any G

Stage IVB	Any T Any T	N1 Any N	M1b Any M	Any G Any G
------------------	----------------	-------------	--------------	----------------

Annexe 2 : Classification OMS 2020

Tumeurs osseuses ostéogéniques

Bénignes : Ostéome

Ostéome ostéoïde Intermédiaire (localement agressif) :

ostéoblastome Malignes :

Ostéosarcome central de bas grade

Ostéosarcome NOS

Ostéosarcome conventionnel

Ostéosarcome télangiectasique

Ostéosarcome à petites cellules

Ostéosarcome parostéal Ostéosarcome périosté

Ostéosarcome de surface de haut grade

Ostéosarcome secondaire

Annexe 3 : Grading de Huvos

Grading de Huvos

Grade I : >50% de cellules tumorales identifiables

Grade II : 5 % < cellules tumorales identifiables ≤ 50 %

Grade III : ≤ 5 % de cellules viables ou quelques cellules tumorales résiduelles disséminées sur toute la tranche de section

Grade IV : aucune cellule viable (absence de cellule tumorale identifiable).

Chez l'adulte :

- Patient bon répondeur : grade III et IV
- Patient mauvais répondeur : grade I et II.

En pédiatrie, le score de Huvos permet d'adapter le traitement en phase post-chirurgicale:

- Patient bon répondeur : <10% de cellules tumorales viables (grade III, IV et grade II <10%)
- Patient mauvais répondeur : ≥ 10% de cellules tumorales viables (grade I et grade II ≥ 10%).

Annexe 4 : Les marges de résection

R2 : la résection macroscopique est incomplète.

R1 : la section chirurgicale passe au ras de la tumeur. Il n'y a pas de marge de tissu sain entre l'extension microscopique du cancer (radiaire ou distal) et la section chirurgicale.

R0 : la section chirurgicale passe à distance de la tumeur en laissant une marge plus ou moins épaisse de tissu sain.

VII. Références

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer-Version 2 2026
2. S. J. Strauss and al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
3. ONCOLOGIK : Ostéosarcomes conventionnels Version publiée le 10/07/2020
4. Roelof van Ewijk et al. European standard clinical practice recommendations for children and adolescents with primary and recurrent osteosarcoma. *EJCPaediatric Oncology* 2023.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours: IARC Press 2020 5th edn. Vol. 3.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
7. Ramsey, L. B., F. M. Balis, M. M. O'Brien, et al. 2018. "Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance." *Oncologist* 23(1):52-61.
8. Meyers, P. A., C. L. Schwartz, M. Krailo, et al. 2005. "Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate." *J Clin Oncol* 23(9):2004-2011.
9. Bielack, S. S., S. Smeland, J. S. Whelan, et al. 2015. "Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial." *J Clin Oncol* 33(20):2279-2287.
10. Winkler, K., G. Beron, G. Delling, et al. 1988. "Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response." *J Clin Oncol* 6(2):329-337.
11. Bacci, G., S. Ferrari, F. Bertoni, et al. 2000. "Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report." *J Clin Oncol* 18(24):4016-4027.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Tumeurs Gliales

Mise à jour 2026

I. Préambule

- Les tumeurs gliales ou gliomes sont l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, qui diffèrent selon les cellules d'origine du cerveau et leur degré d'agressivité. Le glioblastome représente le type histologique le plus fréquent parmi les gliomes.
- La prise en charge thérapeutique doit être définie en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Le traitement dépend de l'état général du patient, de son âge, de ses comorbidités, du siège de la tumeur et de son grade.
- La chirurgie d'exérèse de la tumeur est la première étape du traitement mais permet également la confirmation histologique de la tumeur.

II. Bilan pré thérapeutique

- Bilan hématologique
- Bilan rénal
- Bilan hépatique
- Bilan nutritionnel
- Immunohistochimie :
 - Standard : IDH 1 R132H, mutation K27M dans les gènes HIST1H3B et H3F3A si ligne médiane, ATRX
 - Recherche de la Co délétion 1p19q est systématique dans le diagnostic de l'oligodendrogliome
 - Option : Statut du promoteur de la MGMT par Pyroséquençage chez sujet âgé.
- Bilan cardiovasculaire
- Protéinurie et bandelettes urinaires en cas de traitement par Bévacizumab

III. Traitement selon le grade

III.1. Gliomes (Grade I)

STANDARD

- Chirurgie totale + surveillance.

OPTIONS

- Surveillance si résection subtotale.
- Radiothérapie.

III.2. Gliomes (Grade II)

STANDARD

- Chirurgie totale + surveillance.

OPTIONS

- Radiothérapie et chimiothérapie adjuvante par Temozolomide.
- Radiothérapie et chimiothérapie concomitante et adjuvante par Temozolomide. (Schéma Stupp)

III.3. Les Gliomes Anaplasiques (Grade III)

- Chirurgie (exérèse totale, subtotale ou biopsie stéréotaxique).

III.3.A. Traitement post opératoire chez le sujet < 70 ans

Oligodendrogliome anaplasique avec codélétion 1p19q

- Radiothérapie et chimiothérapie PCV (Procarbazine, Lomustine, Vincristine) ou chimiothérapie PCV et Radiothérapie.

Astrocytome anaplasique avec mutation IDH (Isocitrate Deshydrogenase)

- Radiothérapie et chimiothérapie PCV ou chimiothérapie PCV et Radiothérapie.
- Radiothérapie et chimiothérapie adjuvante par Temozolomide.
- Radiothérapie et chimiothérapie concomitante et adjuvante par Temozolomide (Schéma Stupp)
- Le protocole associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine et un traitement concomitant quotidien par le Temozolomide oral une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75 mg/m²/jour, pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours, maximum 49 jours).
- Un traitement adjuvant par le Temozolomide est suivi à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être augmentée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours à partir de la 2^{ème} cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles. après vérification de la numération formule sanguine et du bilan hépatique.
- Un traitement antiémétique pendant 5 jours est nécessaire. Une prise au coucher peut être tentée si la tolérance digestive de la prise matinale est mauvaise.

Astrocytome anaplasique sans mutation IDH

- Radiothérapie et chimiothérapie adjuvante par Temozolomide.
- Radiochimiothérapie concomitante et adjuvante par Temozolomide. (Schéma Stupp)

III.3.B. Traitement de première ligne chez les sujets âgés (≥ 70ans)

- Radiothérapie- chimiothérapie adjuvante par Temozolomide.

- Radiothérapie hypofractionnée « accélérée » et chimiothérapie concomitante et adjuvante par Temozolomide.
- Chimiothérapie par Temozolomide seul à raison de 150-200 mg/m²/j 5 jours consécutifs par mois.

III.3.C. Particularités des patients inopérables :

- La radiothérapie de première intention doit être discutée en RCP, en fonction de l'état neurologique, du performance status et des comorbidités du patient

III.3.D. Traitement de la récurrence

STANDARD

- Il n'y a pas de traitement standard.

OPTIONS

- Chirurgie.
- Chimiothérapie (choix de la chimiothérapie de deuxième ligne, notamment PCV ou Temozolomide selon traitements déjà reçus).
- Réirradiation.
- Anti-angiogéniques (Bévacizumab) 10 mg/kg en IV sur 90 minutes lors de la première injection, 60 minutes lors de la 2ème injection et 30 minutes à partir de la 3ème injection en cas de bonne tolérance, tous les 15 jours.

III.4. Le Glioblastome (Grade IV)

- Chirurgie (exérèse totale, subtotale ou biopsie stéréotaxique si exérèse n'est pas possible).

III.4.A. Traitement post opératoire chez le sujet < 70 ans

STANDARD

- Radio chimiothérapie concomitante et adjuvante par Temozolomide. (Schéma Stupp) dans un délai de 2 à 6 semaines après l'exérèse chirurgicale, à débiter dans les 2 semaines si biopsie.

OPTIONS

- Si IK inférieur à 70 % : Radiothérapie hypofractionnée seule ou Temozolomide seul ou Radiothérapie hypofractionnée avec temozolomide

III.4.B. Traitement post opératoire du sujet âgé (> 70 ans)

STANDARD

- Radio-chimiothérapie hypofractionnée concomitante et adjuvante par Temozolomide. (Stupp accéléré)

OPTIONS

- Témzolomide seul si IK inférieur à 70 %
- Soins de support

III.4.C. Traitement de la récurrence

STANDARD

Il n'y a pas de traitement standard.

OPTIONS

- Chirurgie.
- Chimiothérapie : Nitrosourés, Platines et reprise du Témolozomide après un intervalle libre de plus de six mois entre l'arrêt du traitement adjuvant et la récurrence.
- Bévacizumab seul ou associé à l'irinotécan.
- Réirradiation.

IV. Surveillance

IV.1. Surveillance sous traitement

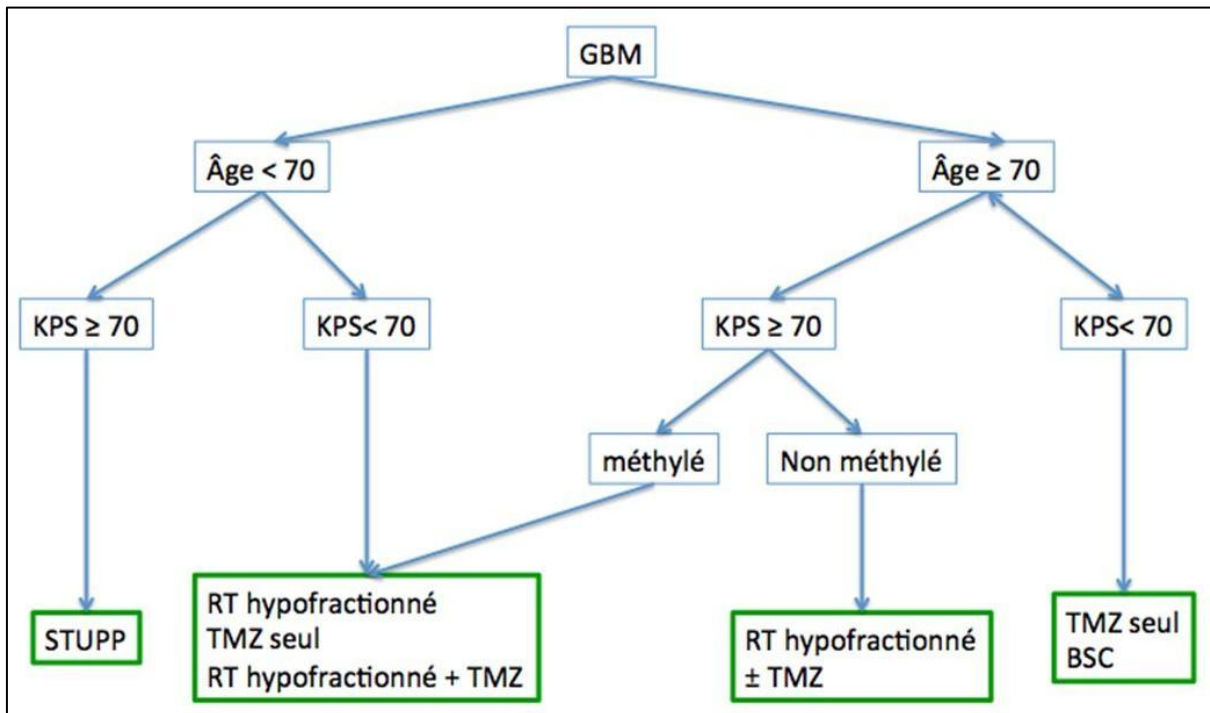
- Corticothérapie non systématique pendant la radiothérapie (dose minimale nécessaire, recommandée),
- La dexaméthasone reste la plus intéressante du fait de sa longue demi-vie.
- Une prophylaxie contre l'ostéoporose (+/- ostéodensitométrie et consultation de rhumatologie)
- Un traitement anti-épileptique est indiqué en cas de crise initiale ou au décours de la prise en charge.
- Prévention systématique de l'infection à pneumocystis jiroveci des patients sous Témzolomide par le Cotrimoxazole (BACTRIM® faible : 1 cp/jour 7 j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radio chimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante sauf si le risque reste important (lymphopénie < 500/mm³, corticothérapie prolongée)
- Surveillance clinique et biologique (NFS Plaquettes et bilan hépatique) des patients sous Témzolomide en concomitance avec la radiothérapie au moins une fois par semaine.
- Antiémétique systématique
- **Surveillance dans les 3 mois suivant la radiothérapie**
- IRM de surveillance à 3 mois post irradiation. Une IRM réalisée 1 mois après la radio chimiothérapie devrait être la référence à condition de préciser les limites avant la demande, pour permettre la comparaison à 3 mois pour aider au diagnostic de pseudo-progression qu'on retrouve dans

10 à 30 % des cas.

- l'IRM réalisée dans le mois qui suit la radiothérapie associée au Témzolomide montre une majoration des dimensions de la lésion sur le T1-gado susceptible de s'amender lors de la poursuite du traitement par Témzolomide.

- Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO que les modifications de la prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors des zones correspondant à 80% de l'isodose de radiothérapie. Il faut tenir compte également de l'évolution du statut clinique et du niveau de la corticothérapie pour différencier vraie et pseudo- progression. L'IRM multimodale ou la PET-IRM peuvent également apporter des éléments d'orientation.

IV.2. Algorithme



V. Annexes

Annexe 1 : Echelles pour l'évaluation du performance statuts et neurologique :

Performance statuts :

Indice	Description
100	Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie.
90	En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie.
80	Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie.
70	Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.
60	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels.
50	Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents.
40	Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques.
30	Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès.
20	Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire.
10	Moribond ; issue fatale proche.
0	Décédé.

Score neurologique :

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Décédé.

Evaluation neurologique :

Echelle MRC (Medical Research Council) : quantifier la force musculaire

Indice	Description
5	Force normale
4	Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance
3	Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre résistance
2	Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
1	Ebauche de mouvement
0	Aucun mouvement

Annexe2 : protocoles de chimiothérapies

- Témzolomide concomitant à la radiothérapie : 75 mg/m² /jour tous les jours de la semaine (y compris samedi, dimanche et jours fériés)

Témzolomide adjuvant : 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours

- Carboplatine AUC 5 tous les 28 jours
- Bévacicumab 10 mg/kg/14 jours Ou Bévacicumab 15 mg/kg/21 jours
- Bévacicumab 10 mg/kg tous les 14 jours + Irinotécan (Campto®) à 125 mg/m² ou 340 mg/m² si association à un antiépileptique inhibiteur enzymatique tous les 14 jours
- Bévacicumab 10 mg/kg tous les 14 jours + Carboplatine AUC5 tous les 28 jours
- Bévacicumab 10 mg/kg tous les 14 jours +Témzolomide 150 – 200 mg/m² de J1 à J5 tous les 28 jours

- **Protocole PVC :**

Lomustine: 110 mg/m² per os J1

Procarbazine: 60 mg/m² per os, de J8 à J21

Vincristine : 1,4 mg/m² (max 2 mg/administration) IV à J8 et J29

Annexe 3 : Critères de réponse des tumeurs prenant le contraste (Wen, 2023)

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM
Réponse Complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Amélioration ou stabilité clinique ▶ Absence de corticoïdes (sauf posologie de substitution) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables, prenant le contraste ou non ▶ Absence de nouvelle lésion prenant le contraste ou T2/FLAIR (sauf FLAIR post radiothérapie)
<p><i>Remarques RC :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - La réponse doit durer au moins 4 semaines pour être complète, sinon c'est une maladie stable 		
Réponse Partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration ou stabilité clinique • Posologie de corticoïdes stable ou diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions ou $\geq 65\%$ du volume total des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence • Pas de nouvelle lésion • Absence de progression des lésions non réhaussées ou non cibles
<p><i>Remarques RP :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - La réponse doit durer au moins 4 semaines pour être partielle, sinon c'est une maladie stable 		
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Patients stables ou améliorés cliniquement • Posologie de corticoïdes stable ou diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilité des lésions réhaussées • Absence de nouvelle lésion • Absence de progression des lésions non mesurables ou non cibles
<p><i>Remarques stabilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les critères doivent être réunis - Correspond à l'absence de RC, RP ou progression 		
Progression	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) • Stabilité ou augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation $\geq 25\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions ou $\geq 40\%$ du volume total des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles • Apparition d'une nouvelle lésion • Apparition d'une diffusion leptoméningée • Augmentation des lésions non mesurables • Augmentation des lésions non cibles • Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration neurologique, en l'absence d'autre cause.
<p><i>Remarques progression :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un des critères est présent - L'augmentation des doses de CTC, en l'absence de détérioration clinique liée à la tumeur, ne correspond pas à une progression 		

VI. Références

1. Perry J, Laperriere N, Zuraw L, Chambers A, Spithoff K, Cairncross JG et al. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2007;34(4):402-10.
2. The ESMO Guidelines Working Group. Malignant glioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2019.
3. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1375-82.
4. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
5. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-66.
6. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow- up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
7. -Stupp R, Taillibert S,, Kanner A A, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fi ?k KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat,J,Idbaih A. Incidence Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma A Randomized Clinical Trial; *JAMA*. 2015;314(23):2535-2543.
8. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007(a);13:1253-9.
9. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007(b) ;25(30):4722- 9.
10. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003;5:79-88.
11. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F,

- Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4601-8.
12. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):588-93.
 13. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Mar;4(2):233-42.
 14. Friedman et al., 2009 ; Kreisl et al, 2009, Vredenburgh 2007, Zhang et al., 2012
 15. Thompson et al., 2010 ; Field et al., 2013
 16. Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014
 17. Yung et al., 1991; Warnick et al., 1994 ; Thompson et al., 2010; Field et al., 2013
 18. Buckner et al., 2016 ; Van den Bent et al., 2006 ; Wick et al., 2009

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer TVE

Mise à jour 2026

I Préambule :

- Les TVES sont des tumeurs urothéliales rares, représentant environ 5 % des carcinomes urothéliaux.
- Elles se développent au niveau de l'urothélium des cavités pyélocalicielles ou des uretères.
- Le tabac constitue un facteur de risque majeur,
- L'exposition chronique à l'acroléine (métabolite actif ducyclophosphamide) est un facteur de risque de TVES, Ce type de chimiothérapie est à éviter en cas d'antécédent de carcinome urothélial ou doit être associé à la prise d'un protecteur urothélial (MESNA ou sodium 2-mercaptoethane sulfate) (niveau de preuve 4).
- Les TVES sont la troisième localisation la plus fréquente (environ 5 %) du spectre des tumeurs associées au syndrome de Lynch, après les localisations colorectales et endométriales
- Leur diagnostic a un impact significatif sur la fonction rénale et leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire. La stratégie de prise en charge dépend de la classification des risques.
- La classification histologique et le grade tumoral OMS 2022 des TVES sont identiques à ceux des tumeurs de vessie, Ces tumeurs sont des carcinomes urothéliaux dans plus de 95 % des cas.
- L'évaluation de l'extension de la maladie est cruciale pour déterminer le traitement approprié (TNM)
- Bilan d'imagerie : L'uro-TDM est l'examen de référence pour le diagnostic et le bilan d'extension, mais l'uro-IRM est une alternative utile, notamment en cas de contre-indication au scanner.
- DC : Bilan endoscopique et histologique : Une urétéroscopie souple est recommandée pour visualiser la tumeur, évaluer sa localisation, son aspect, et surtout réaliser des biopsies afin d'établir un diagnostic histologique

Classification :

- Les TVES sont classées en groupes de risque, ce qui détermine les options thérapeutiques.
- **Faible risque** : Petites tumeurs solitaires, de faible grade, visibles à l'endoscopie et sans signes d'invasion. Ces tumeurs ont un faible risque de progression.
- **Haut risque** : Tumeurs de haut grade ou de stade avancé (pT2 et plus), de grande taille (> 1 cm), multiples, avec présence de CIS, ou hydronéphrose. Ces tumeurs ont un risque élevé de récurrence et de progression.

II Traitement :

II.1 Traitement des formes localisées :

- Essentiellement chirurgical

- Traitement néoadjuvant : Aucune étude de phase III n'est actuellement disponible pour recommander l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante en pratique courante pour le traitement des TVES à haut risque (niveau de preuve 2).
- En dehors des essais cliniques le pembrolizumab n'est pas validé en néoadjuvant.

II.1.A Traitement des TVES localisées de faible risque

Traitement conservateur

II.1.B Traitement des TVES localisée de haut risque

Traitement radical : RTUV

II.1.C Traitements adjuvants :

Après RTUV

- **Instillations intra vésicales adjuvantes par motomycine C :**
 - Est actuellement recommandée réalisée 2 à 10 jours après la RTUV.
- **Cas des TVES \geq pT2–T4 et/ou pN+ après RTUV :**
- Gemcitabine cisplatine ou Gemcitabine carboplatine si patient Unfit en alternative en adjuvant est indiqué.
- Nivolumab peut être proposé en cas d'expression de PDL-1 \geq 1 % basée sur le TPS dans les TVES localement avancées et inéligibles à une chimiothérapie adjuvante

II.2 Traitement de la Maladie métastatique

II.2.A Traitement des formes localement avancées : extension Locorégionale :

- **Chez les patients cN+ résécables :**
 - Il est actuellement recommandé de débiter par une chimiothérapie d'induction à base de sels de platine. En cas de réponse ou de stabilité de la maladie, une RTUV avec curage peut être proposée.
- **Si progression :**
 - Le traitement standard de deuxième ligne est le pembrolizumab, comme pour la maladie métastatique à distance.
- **Chez les patients cN+ non résécables :**
 - La prise en charge suit le traitement de la maladie métastatique à distance

II.2.B Traitement de la maladie métastatique à distance :

Identique au traitement de la maladie métastatique des cancers de vessie.

III. Annexes

Annexe 1 : Classification TNM –UICC 2017 (8ème édition)

T :

Tumeur primitive

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

Ta : Carcinome de type papillaire non invasif

Tis : Carcinome in situ plan « flat tumour »

T1 : Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T2a : Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)

T2b : Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)

T3 : Tumeur envahissant le tissu pérvésical

T3a : Atteinte microscopique

T3b : Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)

T4 : Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes

T4a : Prostate, vésicules séminales, utérus ou vagin

T4b : Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N : Ganglions régionaux

Nx : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N0 : Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 : Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)

N2 : Métastase dans de multiples ganglions pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)

N3 : Métastase(s) ganglionnaires(s) iliaque(s) primitive(s)

M : Métastases à distance

M0 : Pas de métastases à distance

M1a : Atteinte métastatique de ganglions métastatiques non régionaux

M1b : Autres sites métastatiques

Annexe 2 : Classification par stades

Stade 0a	Ta	N0	M0
Stade 0is	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Stade IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
Sade IVA	T4b	Tout N	M0
	Tout T	Tout N	M1a
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1b

Annexe 3 : Protocoles de chimiothérapie

MVAC cycle de 28 jours (+ GCSF)

- Méthotrexate 30 mg/m² j1, J15, J22
- Vinblastine 3 mg/m² J2, j15, j22
- Doxorubicine 30mg/m² j2
- Cisplatine 70 mg/m² j2

MVAC DD (+ GCSF) cycle de 14 jours

- Méthotrexate 30 mg/m² j1
- Vinblastine 3 mg/m² J2
- Doxorubicine 30mg/m² j2
- Cisplatine 70 mg/m² j2

MVAC cycle de 28 jours

- Méthotrexate 30 mg/m² j1, J15, J22
- Vinblastine 3 mg/m² J2, j15, j22
- Doxorubicine 30mg/m² j2
- Carboplatine AUC 5 j2

Gemcitabine – Cisplatine cycle de 28 jours

- Gemcitabine 1000mg/m² j1, j8, j15
- Cisplatine 70mg/m² J1

Carboplatine- Gemcitabine cycle de 21 jours

- Gemcitabine 1000mg/m² j1, j8
- Carboplatine AUC 5 j1

Cisplatine-étoposide cycle de 21 jours

- Etoposide 100 mg/m² J1, J2, J3
- Cisplatine 70 mg/m² J1

Paclitaxel

- Paclitaxel 175mg/m² j1 cycle de 21 jours

Docétaxel

- Docétaxel 75mg/m² j1 cycle de 21 jours

Annexe 4 : Abréviations

AFU : Association française d'urologie

PD-L1 : programme de mort cellulaire Ligand (Program Death)

CNA : chimiothérapie néoadjuvante

TVES : tumeur de la voie excrétrice supérieure

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Les cancers de la Thyroïde

Mise à jour 2026

I. Préambule

Le cancer de la thyroïde représente le troisième cancer de la femme, son incidence est en augmentation constante, selon le réseau national des registres des cancers de 2021, 1776 nouveaux cas ont été enregistré chez la femme algérienne et en 2023, on a enregistré 2287 avec une incidence de 10,24 /100.000 habitants. On distingue les tumeurs dérivées des thyrocytes (carcinomes différenciés et carcinomes anaplasiques) et celles dérivées des cellules C impliquées dans le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5% de tous les cancers de la thyroïde.

Les Cancers Différenciés de la Thyroïde (CDT) représentent plus de 85 % de l'ensemble des formes histologiques, ce groupe est constitué essentiellement des cancers papillaires dans environ 70% et de vésiculaire dans 20% des cas, de bon pronostic et d'évolution lente.

1/3 des patients avec métastases peuvent être guéris par le traitement par iode 131 mais une partie des patients métastatiques peut présenter une forme réfractaire, parfois d'emblée ou dans l'évolution ultérieure, marqué par une perte de la fixation de l'iode (et donc perte de son activité thérapeutique) ou une poursuite évolutive malgré un traitement optimal par iode dans 5 à 15 % des cas.

Le cancer de la thyroïde iodo –réfractaire se définit comme suit :

- Patients dont les lésions ne fixent pas ou peu l'iode 131, soit initialement soit après un ou plusieurs traitements,
- Patients dont seules certaines lésions fixent l'iode 131 alors que d'autres ne le fixent pas,
- Patients dont les lésions progressent malgré une fixation de l'iode 131 à leur niveau .

II. Avant traitement et bilan pré thérapeutique

- S'assurer avant tout de l'iodorefraction de ces cancers différenciés (discussion en RCP (médecins nucléaires, endocrinologues, anapath, chirurgiens ...))
- Repérer les lésions mesurables à l'imagerie
- Si les lésions sont à croissance lente asymptomatiques sans retentissement clinique différer la thérapie ciblée et faire une surveillance active et rapprochée
- Si les lésions sont à croissance rapide, instaurer la thérapie ciblée après bilan pré thérapeutique standards avant de mettre en route les TKI.

III. Traitement :

Il n'y avait pas jusqu'à présent de traitement standard pour ces formes avancées iodorefractaires jusqu'aux résultats de la première étude (DECISION) avec le sorafenib. D'autres TKI ont montré leur efficacité et ont ainsi obtenu l'AMM dans cette indication tels que le lenvatinib avec des résultats meilleurs que le sorafenib

A- Les Cancers Différenciés de la thyroïde iodorefractaires (CDT)

- Première ligne :

- Le Lenvatinib à la dose de 24 mg (02 gel de 10 mg et 01 gel de 4 mg) jusqu'à toxicité et /ou progression
Où

- Le sorafenib à la dose quotidienne de 800 mg par jour jusqu'à toxicité et /ou progression.

- Deuxième ligne :

- en cas de progression après ou lenvatinib ou sorafenib, cabozantinib à la dose de 60 mg une fois par jour
.

OPTIONS :

- Si le patient a reçu le sorafenib en première ligne et que le cabozantinib n'est pas disponible le lenvatinib peut être administré et vice versa si le patient a reçu le lenvatinib en première ligne et que le cabozantinib n'est pas disponible, le sorafenib peut être administré

- Les Cancers Anaplasiques de la thyroïde (CAT)

Le traitement dépend surtout de :

- la résecabilité de la tumeur
- l'état général du patient
- le statut moléculaire (BRAF y compris)

● si la tumeur est résecable :

- le traitement repose sur la chirurgie associée à la radio-chimiothérapie (protocole carboplatine/ paclitaxel concomitant ou schéma séquentiel adriamycine/cisplatine – radiothérapie – adrimycine/ cisplatine)

● si la tumeur est non résecable :

- Paclitaxel hebdomadaire

80mg/m² J1J8 J15 toutes les 4 semaines

Ou bien

- Paclitaxel 175 mg / m² J1 associé au carboplatine AUC 5 J1 toutes les 3 semaines

- Depuis 2019, l'ESMO recommande un test BRAF en première intention en cas de maladie non résecable, sachant que 20% à 50% des CAT présentent des mutations ^{V600}BRAF.

B- Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT)

Le traitement initial comprend une thyroïdectomie totale dans tous les cas. En cas de tumeur clinique, un curage ganglionnaire du compartiment central et des compartiments latéraux est effectué en routine même en l'absence de métastases ganglionnaires objectivées lors du bilan préopératoire.

Formes métastatiques.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont utilisés depuis 2005 dans cette pathologie en cas de métastases centimétriques et progressives ou symptomatiques. La base de leur utilisation est le fait que le CMT est lié à la présence d'une mutation activatrice du gène RET dans quasiment toutes les formes héréditaires et dans 40% des formes sporadiques

NB : Ne pas confondre le Cabozantinib indiqué dans les CDT avec le COMETRIQ indiqué dans les CMT non encore enregistré en Algérie

IV. Références

1. Réseau national des registres du cancer 2021-2022
2. Réseau national des registres du cancer 2023
3. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid. Schlumberger M, Brose; M, Elisei R, Leboulleux S and al cancerwww.thelancet.com/diabetes-endocrinology Vol 2 May 2014
4. A.Amimour Cancers de la thyroïde Revue el hakim Vol III Avril 2018
5. Cabanillas ME, Mc Fadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet: 20216 Dec 3; 388 (0061): 27883 – 2795
6. Fahiminiya S, de Kock I, Foulkes WD. Biologic and Clinicat Perspectives on Thyroid Cancer. N. Engl J Med 2016 Dec 8 ; 375 (23) : 2306 – 2307
7. NCT02034110 Subbiah V et al, et al. JCO J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):7-13. Keam B et al Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8; Abstract 2264).
8. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 3149-64.
9. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, and the European Thyroid association Taskforce. 2012 European Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid carcinoma. Eur Thyroid J 2012; 1: 5-14
10. Schlumberger M, Massicotte MH, Nascimento CL, Chougnet C, Baudin E, Leboulleux S. Kinase inhibitors for advanced medullary thyroid carcinoma. Clinics 2012; 67: 1-5.
11. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012; 30: 134-41
12. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EE, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31: 3639-46.

13. Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience* 2019; 20:324-336.
14. Liu Z, Hou P, Ji M, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ;93 :3106-3116.
15. LoriJ. Wirth, M.D. Eric Sherman, M.D., Bruce Robinson, M.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Hyunseok Kang, M.D. et al, Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383:825-83

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Guide thérapeutique en Oncologie Médicale

Cancer Thymome et carcinome thymique

Mise à jour 2026

I. Préambule :

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares. Ces tumeurs représentent environ 20 % des tumeurs médiastinales et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur. L'âge moyen au diagnostic des tumeurs épithéliales thymiques est compris entre 50 et 60 ans, mais ces tumeurs peuvent être observées à tout âge, et en particulier chez les enfants.

II. Bilan pré thérapeutique :

- Radiographie thoracique (existence d'une paralysie phrénique).
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes.
- IRM thoracique : deux indications :
 1. pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie.
 2. pour évaluer l'invasion médiastinale en situation de tumeur avancée avec option chirurgicale.
- TEP-Scan : recommandé uniquement pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas ; le TEP-scan peut avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel d'une masse médiastinale antérieure.
- Exploration fonctionnelles respiratoires.
- recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine :
- L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps anti-Musk peut être proposée.
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique, endoscopie bronchique.
- Examens biologiques.

III. Traitement :

Tout dossier médical doit être discuté en RCP avant traitement :

1. Thymome :

Stade I de Masaoka-Koga :

- Chirurgie
- Pas de biopsie pré-thérapeutique
 - En cas de résection complète (R0): pas de radiothérapie post-opératoire

- En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)

Stade IIA :

- Chirurgie
- Pas de biopsie pré-thérapeutique
- En cas de résection complète (R0):
- Type A-B2: pas de radiothérapie post-opératoire
- Type B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy)
- En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)

Stade IIB :

- Chirurgie
- Pas de biopsie pré-thérapeutique
- En cas de résection complète (R0):
- Type A-B1: pas de radiothérapie post-opératoire
- Type B2-B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy)
- En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)

Stade III-IVA :

Tumeur résécable (TNM I-III A, i.e. T3):

- Chirurgie
- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost

Tumeur non résécable (TNM IIIA-B, i.e. T3-T4, IVA):

- Biopsie
- Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines)
 - Si la tumeur devient résécable :
 - Chirurgie
 - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost
 - Si la tumeur reste non résécable ou R2:
 - radiothérapie (60 Gy)
 - option : chimio-radiothérapie

Stade IVB :

- Chimiothérapie exclusive
- Si la tumeur devient résécable:
- option de chirurgie et radiothérapie post-opératoire

- option de radiothérapie

2. Carcinome thymique :

Stade I de Masaoka-Koga :

- Chirurgie
- Pas de biopsie pré-thérapeutique
 - En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy)
 - En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)

Stade IIA et IIB :

- Chirurgie
- Pas de biopsie pré-thérapeutique
 - En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy)
 - En cas de résection incomplète (R1):
 - radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)
 - option de chimiothérapie post-opératoire

Stade III-IVA :

Tumeur résécable (TNM I-III A, i.e. T3):

- Chirurgie
- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost
 - Option : chimiothérapie post-opératoire

Tumeur non résécable (TNM III A-B, i.e. T3-T4, IVA):

- Biopsie
- Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines)

Si la tumeur devient résécable:

- Chirurgie
- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost
 - option de chimiothérapie post-opératoire

Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy)

- Option : chimio-radiothérapie

Stade IVB :

- Chimiothérapie exclusive.
-

IV. Arbres décisionnels :

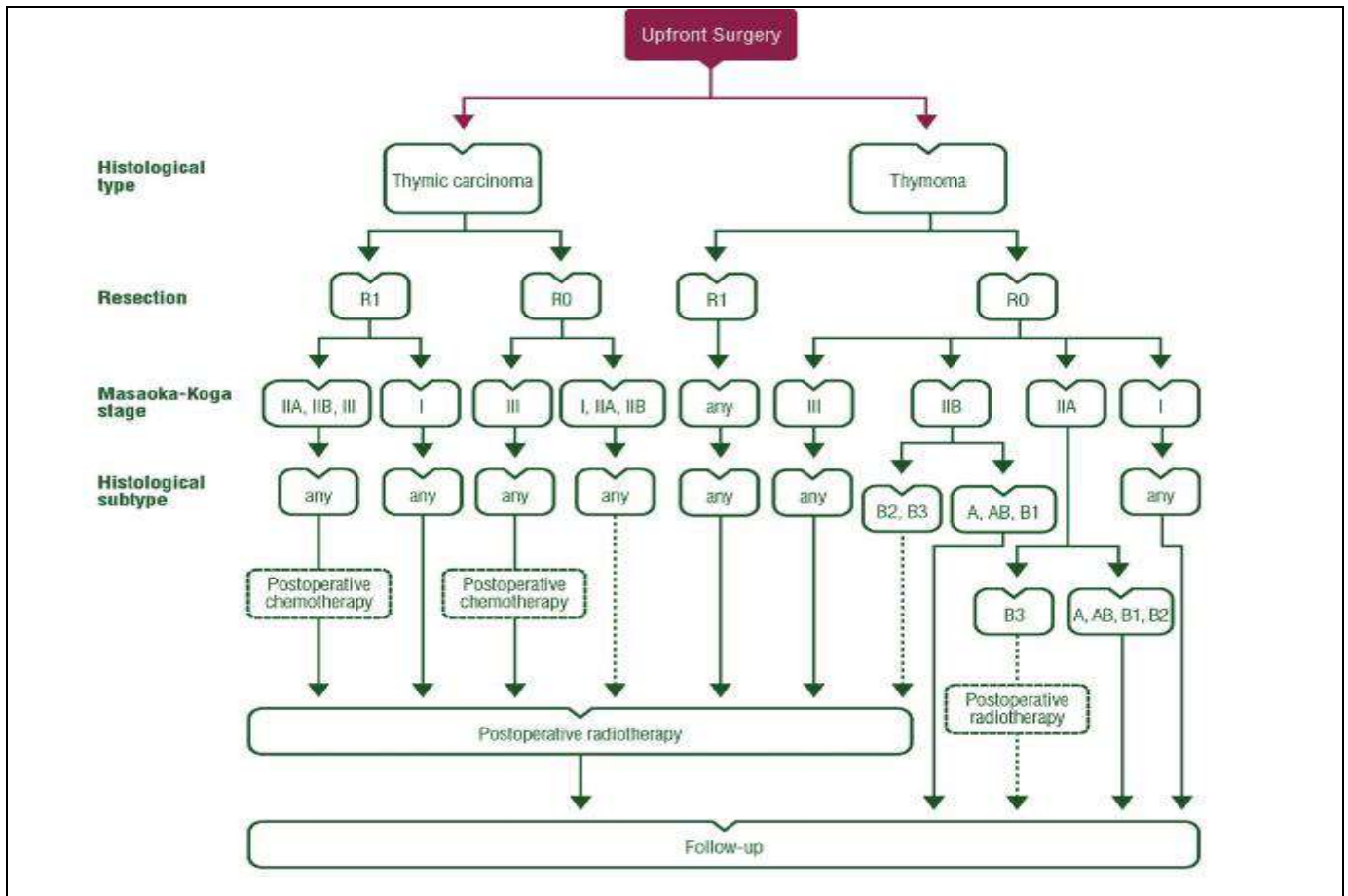


Figure 1. Treatment algorithm for resectable thymic tumour (Masaoka-Koga stage I–III, TNM stage I–IIIA)

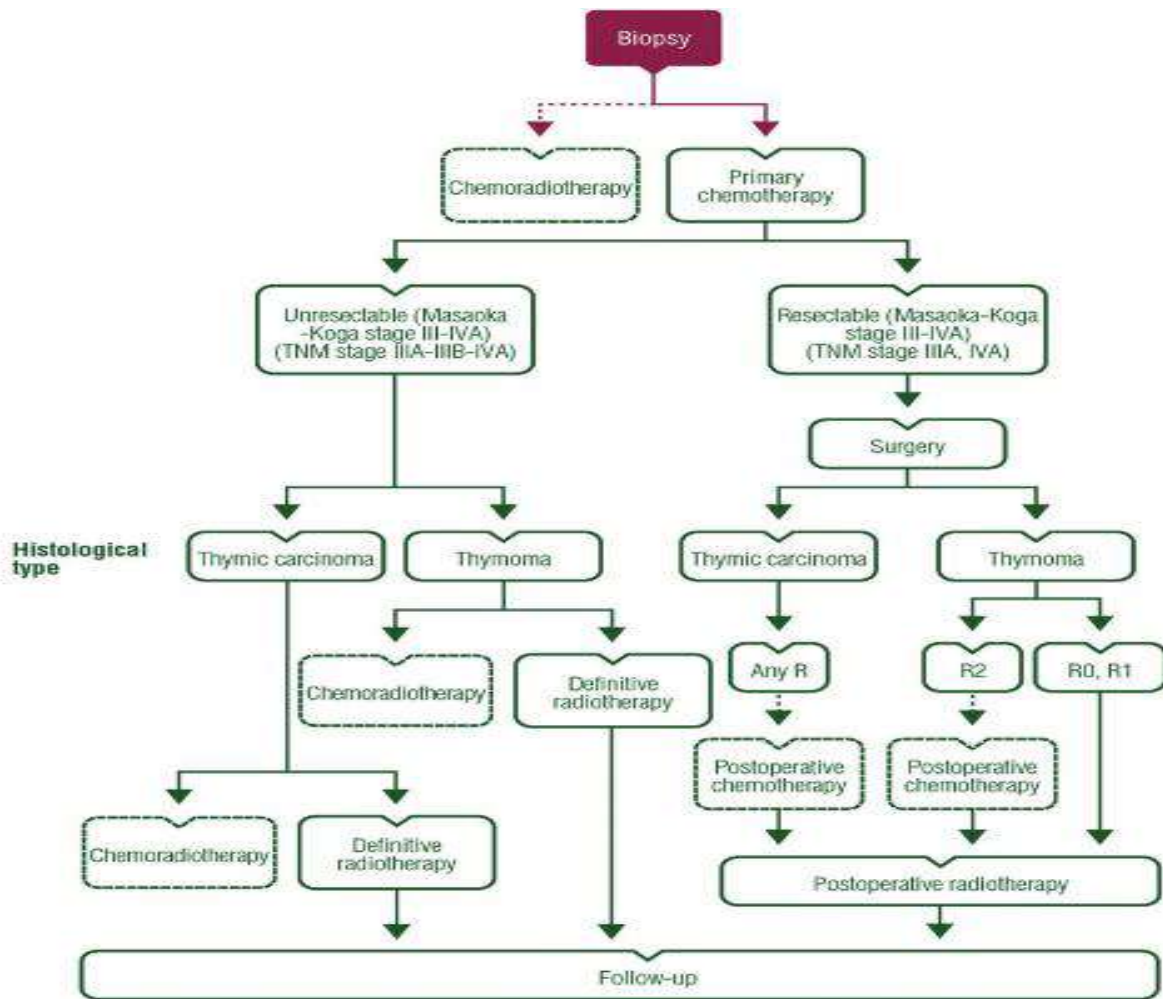


Figure 2. Treatment algorithm for unresectable thymic tumour (Masaoka-Koga stage III–IVA, TNM stage IIIA–III B–IVA).

V. Annexes

Annexe 1 : Classification histologique :

Classification OMS 2004-2014 :

- **Thymome A** : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- **Thymome AB** : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- **Thymome B1** : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- **Thymome B2** : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- **Thymome B3** : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- **Thymomes de types rares** : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasique
- **Carcinome thymique** : malpighiens, neuro-endocrines, et autres (adénocarcinomes, basaloïdes...)
- **Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées** : tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques
- **Tumeurs neuro-endocrines peu différenciées** : NE à grandes cellules, C à petites cellules

Annexe 2 : Classification de MASAOKA-KOGA : Masaoka Critères diagnostiques et consensus ITMIG

Stade I : Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement,

Pas d'extension à la graisse médiastinale

Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.

Stade IIa : Invasion microscopique trans-capsulaire (≤ 3 mm, confirmation anatomo pathologique)

Stade IIb : Invasion microscopique trans-capsulaire (≤ 3 mm, confirmation anatomopathologique) Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique ; Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique- Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomopathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.

Stade III - Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique :

- une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou
- une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou

-une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou

-une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique

Stade Iva : - Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques :Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.

Stade IVb : Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques ,métastases hématogènes :

Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.

Annexe 3 : Classification TNM (8^{ème} édition)

T1 :

T1a : Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale

T1b : Extension à la plèvre médiastinale

T2 : Invasion du péricarde (partielle ou complète)

T3 : Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra- péricardique, veines pulmonaires

T4 : Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde

N0 : Absence d'adénopathie

N1 : Adénopathies antérieures périthymiques

N2 : Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales

M0 : Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique

M1 :

M1a : Implant pleural ou péricardique

M1b : Métastase pulmonaire ou systémique

Groupe ITMIG-IASLC 2015

Masaoka-Koga-ITMIG

I T1N0M0

I, IIA, IIB, III

II T2N0M0

III

IIIa T3N0M0

III

IIIb T4N0M0

III

IVa T1-4 N0,1 M0 -1a

IVA, IVB

IVb T1-4 N0-2 M0- 1b

IVB

Annexe 4 : Protocoles de traitement médical spécifique :

CAP :

- Cisplatine 50 mg/m² /3 weeks
- Doxorubicine 50 mg/m² /3 weeks
- Cyclophosphamide 500 mg/m² /3 weeks

PE :

- Cisplatine 60 mg/m² /3 weeks
- Etoposide 120 mg/m² × 3 days/3 weeks

Carbo-Px:

- Carboplatine AUC 5–6/3 weeks
- Paclitaxel 200 mg/m² /3 weeks

VI. Références:

1. N. Girard¹ , E. Ruffini² , A. Marx³ , C. Faivre-Finn⁴ & S. Peters⁵ , on behalf of the ESMO Guidelines Committee*Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47177-9](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47177-9)Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v40–v55, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv277
2. Référentiel Rythmic 2022
3. Thymic tumors. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Oxford: Wiley et Sons; 2017
4. Travis WB, Brambilla A, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds): World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura,Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2015
5. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer1981; 48: 2485-92.
6. Detterbeck F, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. J Thoracic Oncol 2011; 6:S1710-6.