



REFERENTIEL REGIONAL

2009

URO-ONCOLOGIE

STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC,

DE TRAITEMENT ET DE

SURVEILLANCE

SOMMAIRE

Cancer de la prostate	p 3
Tumeurs urothéliales	p 19
Tumeurs du testicule	p 30
Tumeurs du rein	p 38
Tumeurs malignes du pénis	p 45

CANCER DE LA PROSTATE

Dans le monde le cancer de la prostate est le 2^{ème} chez l'homme en terme de fréquence. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 25 pour 100 000. Cependant le taux de mortalité reste stable à 16 pour 100 000.

Avec environ 10 000 décès chaque année soit 10 % de l'ensemble des décès par cancers, ce cancer se situe en France au deuxième rang des causes de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon. Bien qu'il n'intéresse que les hommes, il est la 4^{ème} cause de décès par cancer pour l'ensemble de la population.

C'est un cancer de l'homme adulte : rare avant 50 ans (0,3 %), fréquent après 75 - 80 ans. L'utilisation du dosage de PSA comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce où un traitement à visée curative est possible et efficace.

Le bilan de stadification différencie les tumeurs localisées des tumeurs localement évoluées ou métastatiques. La recherche de facteurs pronostiques permet d'identifier les tumeurs à haut risque de récurrence.

CLASSIFICATION TNM 2002

La classification clinique TNM 2002 de l'UICC est utilisée.

T : Tumeur primitive

- Tx** : tumeur primitive non évaluée
- To** : absence de tumeur primitive
- T1** : tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie
 - T1a < 5% du tissu réséqué
 - T1b > 5% du tissu réséqué
 - T1c découverte par PBP pour une élévation du PSA

Le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier T1a et T1b :

- T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
- T2** : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a atteinte de moins de la moitié d'un lobe
 - T2b atteinte de plus de la moitié d'un lobe
 - T2c atteinte des deux lobes
- T3** : extension au-delà de la capsule
 - T3a extension extra capsulaire uni ou bilatérale
 - T3b extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N : ganglions

- Nx** : ganglions régionaux non évalués
- No** : absence de métastase ganglionnaire
- N1** : atteinte ganglionnaire régionale

M : métastases

- Mx** : métastases à distance non évalués
- Mo** : absence de métastase à distance
- M1** : métastases à distance
 - M1a ganglions non régionaux
 - M1b os

- M1c autres sites

Le préfixe p doit être rajouté lors de l'obtention du résultat anatomopathologique après analyse complète de la pièce d'exérèse Le stade pT1 n'existe pas.

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont codées comme suit :

Rx : non évalué

Ro : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : reliquat microscopique (préciser focal ou étendu)

R2 : reliquat macroscopique

RECOMMANDATIONS

Recommandations sur le dépistage et/ou le diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate

Le dépistage du cancer de prostate par dosage du PSA a pour objectif la détection d'un cancer prostatique à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées.

Le dépistage du cancer de prostate reste néanmoins un sujet de controverse et les recommandations sur ce dépistage varient d'un pays à l'autre.

Les conclusions de l'ANAES en 1998 ne recommandaient pas la mise en œuvre d'un dépistage national du cancer de prostate.

Plusieurs études prospectives internationales sont en cours, fondées sur la pratique d'un dosage sanguin du PSA parfois associé à la réalisation d'un toucher rectal. L'AFU s'est engagée dans une de ces études randomisées de dépistage. Leurs résultats ne sont pas encore disponibles.

Depuis 2003 l'AFU recommande un dépistage individuel encadré.

POURQUOI UN DÉPISTAGE ?

Seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et, la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. Un cancer de la prostate, diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4 s'il n'est pas traité.

Le stade de révélation du cancer est fortement corrélé à la valeur de PSA initiale.

Valeur du PSA ng/ml	Risque de cancer	Stade de cancer
3 à 7	25 %	Très précoce et curable dans plus de 8 cas / 10
7 à 30	65 %	Précoce mais curable dans moins de 5 cas / 10
30 à 100	90 %	Avancé non curable , présence de métastases ganglionnaires
100 à 1000	100 %	Tardif non curable , présence de métastases osseuses

A QUI PROPOSER CE DÉPISTAGE ?

Ce dépistage s'adresse aux hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, si leur espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Les hommes à risque justifient un dépistage plus précoce à partir de 45 ans :

- **1 parent proche (ou 2 éloignés) atteints de cancer de prostate [90]**
- **origines africaine ou antillaise.**

FREQUENCE du DEPISTAGE

Il est habituellement annuel

L'intervalle peut être rallongé chez les patients ayant un PSA total bas : tous les 2 ans si, après 50 ans le PSA est inférieur à 1 ng/ml.

A l'inverse il sera raccourci en cas de suspicion élevée de cancer malgré une première série de biopsies négatives.

COMMENT DÉPISTER ?

Le toucher rectal et le dosage du PSA total sérique sont recommandés en première intention.

Le Toucher rectal (TR) estime le volume de la prostate et surtout recherche une induration plus ou moins limitée. La valeur prédictive positive d'une anomalie suspecte au toucher rectal lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml est d'environ 9%. La seule présence d'une induration, quelque soit la valeur du PSA total, impose la réalisation de ponctions biopsiques prostatiques.

Le PSA

- De première intention, un dosage du PSA total sérique suffit. La valeur seuil de 4 ng/ml est classiquement retenue. Une valeur seuil du PSA total inférieure à 4ng/ml est proposée pour un âge inférieur à 60 ans (corrélation en fonction de l'âge) ou pour les groupes à risque. Le seuil de 3 ng/ml est habituellement retenu dans les protocoles de dépistage.
- Le rapport PSA libre sur PSA total est corrélé au risque de cancer prostatique quand le PSA total est supérieur à 4 ng/ml. Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il est utile après une première série de biopsies négatives si le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer d'autres biopsies s'il est bas. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur une valeur seuil. Cependant on considère qu'un rapport inférieur à 15% est suspect. En conséquence, l'association d'un PSA total > 4 ng/ml et d'un rapport PSA libre sur PSA total < 15%, après une première série de biopsies négatives, conduit à refaire une deuxième série de biopsies.
- Les précautions : s'assurer de l'absence d'infection uro-génitale récente.
- Une augmentation du PSA de 0, 75 ng/ml par an est suspecte et fait discuter la réalisation de biopsies même si la dernière valeur est en dessous de 4 ng/ml (ou 3 ng/ml avant 70 ans)
- Les dosages du PSA complexé, du BPSA, du pro PSA, ne sont pas recommandés actuellement.

L'échographie endorectale n'est pas un test de diagnostic précoce.

QUELLES INFORMATIONS DÉLIVRER AU PATIENT ?

Une information doit être donnée aux hommes avant tout dépistage.

En plus des principaux éléments précisés ci-dessus, l'information concerne :

- les bénéfices et les risques du dépistage notamment les faux positifs des tests ;
- les modalités des biopsies nécessaires au diagnostic et les conséquences sexuelles et urinaires des éventuels traitements.

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

LE MINIMUM REQUIS

Le bilan diagnostique doit comporter :

- **Un examen clinique comportant un TR.** Toute anomalie au TR doit faire pratiquer une biopsie de prostate, même si la valeur du PSA est normale.
- **Un dosage sérique de PSA total.**
- **Les biopsies prostatiques** permettent le diagnostic histologique de cancer de la prostate. L'objectif des biopsies, les modalités pratiques de leur réalisation et de leurs risques doivent être expliqués au patient. Une fiche d'explication et de conseil après biopsie est remise au patient.

L'indication de biopsies prostatiques diagnostiques est posée sur la perception d'une anomalie évocatrice au toucher rectal ou une élévation suspecte du PSA.

Technique de réalisation des biopsies prostatiques :

Les biopsies doivent être pratiquées sous contrôle échographique avec une aiguille 18 Gauge, (biopsies systématisées écho guidées), habituellement en consultation ou en hospitalisation ambulatoire. Une préparation rectale et une antibiothérapie sont recommandées.

Nombre de biopsies :

- En l'absence d'anomalie au toucher rectal, douze prélèvements écho guidés sont recommandés, soit pour chaque lobe, trois prélèvements périphériques (base, zone médiane et apex) et trois prélèvements paramédians (base, zone médiane et apex). En cas d'anomalie au TR ou de zone périphérique hypo-échogène, un prélèvement supplémentaire est recommandé en zone suspecte.
- Lorsque le TR et le PSA évoquent fortement un cancer localement avancé (T4) un prélèvement dans chaque lobe est suffisant.
- Les protocoles extensifs (plus de 12 biopsies pour les prostate de plus de 50cc), les biopsies de Saturation, les biopsies sous IRM, ne sont pas recommandées en routine.

Répétition des biopsies prostatiques

- **après une première série de biopsies négatives** et si un traitement à visée curative est possible une seconde série de biopsies peut être proposée :
 - o dans les 3 à 6 mois en cas de forte suspicion de cancer ou d'atypies de type ASAP sur la première série de biopsies.
 - o ou de façon différée en fonction d'arguments complémentaires comme le dosage du PSA libre ou l'étude de la vélocité du PSA qui peuvent apporter des informations complémentaires et permettre de faire le choix entre surveillance ou biopsies itératives, a fortiori si la première série de biopsie n'a pas été réalisé de façon optimale.

La résection trans-urétrale de la prostate à visée diagnostique est d'indication rare, depuis l'utilisation généralisée des techniques de biopsies multiples systématisées sous contrôle échographique.

RECOMMANDATIONS DU BILAN D'EXTENSION

EVALUATION DE L'ESPÉRANCE DE VIE DU PATIENT

Les recommandations thérapeutiques des cancers de prostate se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale - recensement 1999) et de la prise en compte des facteurs de co-morbidité du patient (morbidité compétitive) pouvant moduler son espérance de vie.

EVALUATION DE LA TUMEUR : STADIFICATION LOCALE, RÉGIONALE ET À DISTANCE, FACTEURS PRONOSTIQUES.

Bilan d'extension locale

- Il vise à évaluer le volume tumoral qui a une valeur pronostique pré thérapeutique importante, l'état de la capsule et celui des vésicules séminales.
- L'échographie endo-rectale manque de fiabilité pour estimer le volume tumoral, apprécier le franchissement capsulaire ou l'atteinte séminale, sauf gros volume tumoral où elle apporte des signes de présomption. Cependant, un aspect normal des confluent vésiculo-déférentiels a une valeur prédictive négative importante pour l'envahissement des vésicules séminales.
- Les biopsies des espaces péri prostatiques peuvent déceler les stades pT3 avec une spécificité de 94% mais la sensibilité n'est pas connue. En cas de tumeur prostatique basale les biopsies des vésicules séminales peuvent montrer un envahissement séminal avec une très forte spécificité sous réserve que l'épithélium vésiculaire soit présent sur les biopsies.
- L'IRM fonctionnelle peut permettre de localiser la tumeur et d'estimer son volume à condition que celui-ci soit significatif, avec une spécificité de l'ordre de 70% et une très bonne sensibilité. C'est surtout le seul examen morphologique qui puisse détecter avec fiabilité une extension extra-capsulaire de plus d'1 mm et un envahissement séminal. L'IRM est optionnelle chez les patients à faible risque d'extension et permet d'orienter le choix thérapeutique en fonction du volume tumoral. Elle est utile chez les patients de risque intermédiaire ou élevé pour déceler les stades T3 occultes et préciser la localisation du franchissement capsulaire.

Bilan d'extension ganglionnaire

- La recherche d'adénopathie par TDM ou IRM est limitée par la faible sensibilité de ces examens. Elle n'est recommandée qu'en cas de tumeur à risque intermédiaire ou élevé (stade \geq T2a et/ou valeur de PSA $>$ 10 ng/ml et/ou score de Gleason \geq 7) L'IRM est alors préférable au TDM, permettant en plus d'évaluer l'extension locale.
- La lympho-IRM avec injection IV de particules de fer est beaucoup plus sensible et spécifique que l'IRM seule.

La lymphadénectomie est optionnelle pour les tumeurs à faible risque (PSA $<$ 10ng/ml, **et** stade \leq T2a, **et** Gleason $<$ 7) Cependant, si elle est réalisée au cours de la prostatectomie radicale, il s'agit alors d'une lymphadénectomie ilio-obturatrice bilatérale, et l'analyse ex-temporane de ce curage n'est pas nécessaire.

La lymphadénectomie est recommandée dans les tumeurs à risque intermédiaire (PSA entre 11 et 20 ng/ml, ou gleason = 7, ou stade T2b) lorsqu'un traitement curatif chirurgical est envisagé, d'autant plus si les biopsies comportent du grade 4 majoritaire, ou que le grade 4 est présent sur plusieurs biopsies. Elle est également opportune avant radiothérapie si ses résultats sont appelés à modifier les modalités du traitement (champ d'irradiation, durée de l'hormonothérapie)

La lymphadénectomie est recommandée dans les tumeurs à haut risque (PSA $>$ 20 ng/ml, ou stade \geq T2c, ou Gleason \geq 8) dès lors qu'un traitement à visée curative est envisagé. Il s'agit alors d'une lymphadénectomie étendue.

Bilan d'extension métastatique

- L'incidence des métastases osseuses est très faible (0 à 1%) pour des valeurs de PSA inférieures à 10 ng/ml et reste faible jusqu'à des valeurs de 20 ng/ml chez des patients ne présentant pas de douleur osseuse ou de lésion localement évoluée et ayant une tumeur bien ou moyennement différenciée. Une scintigraphie osseuse est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, ou pour les cancers de la prostate palpables T2b ou plus et présentant des valeurs de PSA $>$ à 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies

- prostatiques.
- Des radiographies osseuses standards, voire des clichés IRM, en cas de doute scintigraphique ou dans le bilan d'éventuelles complications liées à l'atteinte osseuse.
- Une biopsie osseuse devient nécessaire en cas de doute persistant, notamment devant un foyer unique de localisation inhabituelle.
- La recherche d'autres sites métastatiques viscéraux fait l'objet de bilans spécifiques en cas de doute clinique (ganglions rétro péritonéaux et médiastinaux, poumon, foie, cerveau et peau).

Imagerie et suivi d'un cancer traité

- En cas de récurrence débutante après traitement à visée curative, l'imagerie n'a pas d'intérêt pour différencier une récurrence locale d'une récurrence systémique.

FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES PRÉ-THÉRAPEUTIQUES

Critères cliniques :

- Le stade clinique initial selon les données du TR, surtout pour les tumeurs T3
- L'obésité, associée à un risque évolutif majoré après traitement local

Critères biologiques indépendants de l'évolution de la maladie :

- Le PSA initial : le risque de récurrence biologique augmente de 8 à 30% pour un PSA \leq 10 ng/ml ou un PSA $>$ à 10 ng/ml
- La cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement)
- L'hypo-testostéronémie pré thérapeutique, facteur de mauvais pronostic.

Critères anatomopathologiques prédictif de la récurrence biologique :

- Le score de Gleason $>$ 7 et la présence dominante de score 4 ou 5.
- Le pourcentage de tissu tumoral sur les biopsies.

Groupes à risque de progression de D'AMICO

- Faible risque : PSA \leq 10 ng/ml ET Gleason \leq 6 ET stade T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA entre 11 et 20 ng/ml OU Gleason = 7 OU stade T2b. Ce groupe est hétérogène, le score de Gleason 4+3 constituant un facteur de risque beaucoup plus péjoratif que le score 3+4.
- Haut risque : PSA $>$ 20 ng/ml OU Gleason $>$ 7 OU stade \geq T2c.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs critères pronostiques cliniques et biologiques pré thérapeutiques, associés à l'appréciation de l'état général du patient et aux caractéristiques de la prostate (volume et degré d'obstruction) interviennent dans le choix du traitement optimal parmi les différentes options thérapeutiques.

Les avantages et inconvénients de chacune des options (modalités, durée d'incapacité, bénéfices, toxicité, conséquences éventuelles et efficacité) seront exposés pendant la discussion singulière entre le médecin référent et le patient. La proposition thérapeutique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'uro-oncologie. La préférence du patient entre plusieurs propositions thérapeutiques équivalentes doit être prise en compte.

CANCER À FAIBLE RISQUE ÉVOLUTIF

Les recommandations thérapeutiques dans les stades localisés se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale 2005-2006) et de la prise en compte des facteurs de morbidité compétitive pouvant limiter l'espérance de vie du patient (score ASA).

Un seuil d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curatrice pour une tumeur prostatique localisée.

Un patient présentant un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque évolutif doit être informé des différentes modalités de prise en charge, incluant au minimum la surveillance avec traitement différé, la prostatectomie totale, la radiothérapie externe, la curiethérapie. Cette information

comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque proposition de traitement. Il n'y a pas de traitement standard des cancers localisés de la prostate à faible risque, mais diverses options qui doivent être envisagées en tenant compte de l'âge au diagnostic, des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient.

ESPERANCE de VIE > 10 ans

Stade T1a : La découverte de cellules tumorales dans les copeaux de résection ou sur une pièce d'adénomectomie ne permet pas de préjuger des caractéristiques de la prostate résiduelle.

- **Les grade et score de Gleason** doivent être pris en compte (classification de l'American Joint Committee) pour différencier T1a et T1b de la classification initiale TNM.
- **La réévaluation de la prostate restante** par TR, PSA et biopsies de la prostate restante est recommandée
- **Un traitement à visée curatrice** est proposé si la tumeur résiduelle est palpable, peu différenciée ou si la valeur du PSA reste élevée en post-opératoire.
- **Une surveillance annuelle simple** (abstention – surveillance - traitement différé) peut être proposée en l'absence de grade 4 et en cas de réévaluation négative. La surveillance doit être régulière par dosage sanguin du PSA à 6 mois puis tous les ans, pour apprécier la cinétique d'évolution tumorale.

Stade T1b, T1c et T2a :

- **La surveillance active**

Elle repose sur l'hypothèse de formes « latentes » du cancer localisé de la prostate, pouvant ne pas s'exprimer cliniquement du vivant du patient.

Un programme de surveillance active a deux objectifs : proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais enclins à progresser, et réduire le risque des effets secondaires et des complications des traitements pour des cancers non susceptibles de progresser. L'avantage d'une telle stratégie paraît plus assuré pour les patients âgés (plus de 70 ans), ce d'autant que le risque de sous-stadification est réel et que l'impact psychologique n'est pas négligeable.

Il n'y a pas de niveau de preuve élevé jusqu'à présent dans ce cadre de prise en charge et les indications de la surveillance active basées sur ces études pourraient être les suivantes :

- Cancer localisé à faible risque évolutif T1- T2a
- et PSA initial < 10 ng/ml
- et score de Gleason des biopsies ≤ 6 et absence de grade 4
- et moins de 3 biopsies positives (sur au moins 6 biopsies réalisées)
- et moins de 50% de tumeur sur chaque biopsie envahie

Les études en cours ne comportent pas de série de biopsies prostatiques de confirmation, ce que prévoit une étude multicentrique française (PHRC 2007-2008).

Les données de la littérature conduisent à proposer un traitement actif aux patients en surveillance active pour un cancer de la prostate qualifié de latent en cas de survenue d'un des événements suivants au cours du suivi (TR, PSA, biopsies annuelles de contrôle) :

- Stade supérieur à T2a
- ou temps de doublement du PSA < 3 ans
- ou PSA > à 10 ng/ml
- ou plus de 2 biopsies de contrôle positives
- ou score de Gleason ≥ ou = 7
- ou demande du patient

- **La prostatectomie totale**

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme de moins de 70 ans avec une espérance de vie supérieure à 10 ans.

Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétro-pubienne, périnéale ou par voie laparoscopique trans- ou extra péritonéale. Il n'y a pas de voie d'abord ayant démontré une supériorité tranchante sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels.

Le curage ganglionnaire ilio-obturbateur bilatéral associé est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif. Si le curage ganglionnaire est réalisé, il n'est pas nécessaire de demander un examen

extemporané de ce curage : l'indication de prostatectomie totale ne sera pas influencée par le statut ganglionnaire. La réalisation d'un curage ganglionnaire étendu incluant les axes iliaques externes et primitifs n'est pas recommandée.

La préservation des bandelettes neuro-vasculaires peut être envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conservation des érections, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie). Elle est adaptée aux cancers localisés à faible risque évolutif, particulièrement chez les patients jeunes et chez ceux souhaitant conserver une fonction érectile. Pour le stade tumoral palpable T2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est discutée si les biopsies sont négatives ou faiblement envahies. La préservation des bandelettes NV est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extra prostatique.

- **La radiothérapie externe**

La radiothérapie conformationnelle est exigée pour réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité.

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures. Après résection trans-urétrale, la radiothérapie doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

Pour les cancers de la prostate à faible risque, le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales ; il n'y a pas d'indication dans ces cas-là à irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

La dose dépasse 70 Gy.

- **La curiethérapie prostatique par implants permanents**

La curiethérapie exclusive consiste à implanter par voie périnéale et sous contrôle échographique des grains d'Iode125 au cours d'une anesthésie générale ou péridurale.

Elle est proposée dans des situations cliniques précises: tumeur localisée sans extension extra prostatique de stade \leq à T2b, score de Gleason \leq à 6 (pas de grade 4 prédominant) et PSA \leq à 10 ng/ml. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge pour laquelle la curiethérapie est contre indiquée, mais il est préférable de ne pas la proposer à des sujets jeunes, en raison du peu de données scientifiques tranchantes sur les résultats carcinologiques à plus de 10 ans. Un volume prostatique supérieur à 50-60 cm³, l'existence d'une hypertrophie du lobe médian et/ou de symptômes obstructifs constituent des contre-indications relatives à la curiethérapie. Un antécédent de résection trans-urétrale large est une contre-indication à cette technique.

- **L'ablatherm HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité par voie trans-rectale)**

Le traitement par HIFU peut être proposé à des patients (charte AFU) âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existe une morbidité compétitive), présentant une tumeur T1-T2 N0 M0, Gleason \leq à 7 (3+4), une valeur de PSA \leq à 15 ng/ml, un volume prostatique \leq 50 cc., un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, après la réalisation d'une résection trans-urétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire post-opératoire.

Le recul de la technique est insuffisant pour juger du bénéfice à long terme. Les patients doivent en être informés lors de la discussion des options de prise en charge.

ESPERANCE de VIE < 10 ans :

Une attitude de surveillance avec traitement différé (abstention thérapeutique immédiate - surveillance - traitement différé) peut être proposée. On instaurera un traitement palliatif ou hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou régionaux.

CANCERS A RISQUE INTERMEDIAIRE

Le groupe à risque intermédiaire est de composition très hétérogène. Il regroupe, selon la combinaison des valeurs de PSA, du stade et du score de Gleason, des cancers dont le risque de récurrence est différent :

- Un groupe à risque réellement intermédiaire proche du groupe à faible risque pour lequel un traitement en monothérapie sera considéré : stade clinique T1c ou T2a et PSA < 15 ng/ml et score de Gleason ≤ 7 avec grade 3 majoritaire.
- Un groupe dont le risque s'apparente plus à celui du groupe à risque élevé de D'AMICO, pour lequel un traitement combiné sera privilégié : T2b volumineux et/ou PSA entre 15 et 20 ng/ml et/ou score de Gleason à 7 avec présence majoritaire de grade 4.

Deux paramètres complémentaires peuvent être pris en compte :

- La longueur de tumeur et le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique supérieurs au nombre de biopsies positives ou au pourcentage de biopsies positives.
- La cinétique d'évolution du PSA dans l'année précédant le diagnostic et/ou un temps de doublement du PSA < 12 mois conduit à un accroissement significatif du risque de progression.

Les traitements de référence sont la prostatectomie totale et la radiothérapie externe :

- Les modalités de la chirurgie ne diffèrent pas de celles décrites pour les stades de bon pronostic, sauf pour le curage ganglionnaire qui est recommandé, et la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses qui n'est pas indiquée du côté de la tumeur
- La radiothérapie externe sera précédée d'une lymphadénectomie pour préciser le statut ganglionnaire si ce dernier influence l'indication, la technique et l'étendue de l'irradiation. Il s'agira d'une radiothérapie conformationnelle exclusive avec escalade de dose ou d'une radiothérapie conformationnelle associée à une hormonothérapie courte de 6 mois par agoniste de la LHRH.

La curiethérapie n'est pas contre-indiquée dans les risques intermédiaires faibles (Score de Gleason 3 + 4 ou PSA entre 10 et 15 ng/ml) à condition qu'un seul de ces 2 facteurs soit présent.

CANCER A HAUT RISQUE

Le cancer à haut risque se définit par les critères énoncés précédemment auxquels on peut ajouter les critères associés suivants :

- Pourcentage de grade IV supérieur à 50% ou présence de grade V
- Vélocité du PSA supérieure à 2 ng/ml/an
- PSADT inférieur à 6 mois,
- Taux de biopsies positives supérieur à 50%,
- Pourcentage de cancer supérieur à 30%

L'association hormono-radiothérapie conformationnelle est le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Une lymphadénectomie préalable est réalisée pour préciser le statut ganglionnaire si ce dernier influence l'indication, la technique et l'étendue de l'irradiation. La dose d'irradiation doit être au minimum de 70 Gy. Une hormonothérapie adjuvante pendant 3 ans est bénéfique en terme de survie sans récurrence biologique aux patients présentant une tumeur à haut risque, notamment en cas de score de Gleason ≥ 8. L'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes est optionnelle.

La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire étendu ou la radiothérapie externe à haute dose sont des options en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : cT3a, PSA < à 10 ng/ml, score de Gleason égal à 7, N0. La radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale améliore la survie sans récurrence biochimique et clinique à 5 ans lorsque les critères anatomopathologiques post-opératoires montrent une extension extra prostatique, un envahissement séminal, des limites chirurgicales envahies, mais sans bénéfice actuellement sur la survie globale.

L'hormonothérapie dans les cancers de la prostate à haut risque trouve ses indications principales avec un bénéfice sur la survie globale :

- en adjuvant à la prostatectomie totale en cas d'envahissement ganglionnaire et il est recommandé qu'elle soit précoce.
- associée à la radiothérapie externe sur une période d'au moins 3 ans.

STADE N1 (atteinte ganglionnaire régionale)

1) Devant une forte présomption de stade N1 lors du bilan d'extension : choix thérapeutique ouvert :

- Patient jeune en bon état général, tumeur T1-T2 Mo dans l'hypothèse d'un traitement à visée curative secondaire (si pNo ou pN1 limité, à savoir micro métastase et pas plus de 2 ganglions atteints à l'examen histologique définitif) : lymphadénectomie étendue puis hormonothérapie exclusive si pN1, ou traitement à visée curative (prostatectomie ou radiothérapie) si pNo ou pN1 limité (dans ce cas on associe une hormonothérapie).
- Hormonothérapie exclusive et immédiate.
- Surveillance hormonothérapie différée chez un patient asymptomatique si c'est son choix.

2) Devant un stade pN1

- A l'ex-temporane alors qu'une procédure de prostatectomie totale est engagée : il est recommandé d'arrêter de la procédure si l'envahissement est massif. La prostatectomie est optionnelle si l'atteinte ganglionnaire est limitée (micro métastase, pas plus de 2 ganglions atteints). Hormonothérapie adjuvante.
- Après curage mené isolément, hormonothérapie exclusive ou surveillance-hormonothérapie différée sauf si atteinte ganglionnaire limitée où on discutera un traitement local associé à une hormonothérapie.

STADE MÉTASTATIQUE M1 :

Traitement hormonal recommandé en première ligne

Les classes thérapeutiques

- Les œstrogènes
- Les anti-androgènes :
 - *Stéroïdiens* : Acétate de cyprotérone (200 à 250 mg par jour en 2 prises)
 - *Non stéroïdiens* : Flutamide (750 mg par jour en trois prises), Nilutamide (prise unique 150 mg par jour), Bicalutamide (prise unique 50 à 150 mg par jour).
- Les analogues de la LH-RH (Leuproréline, Buséreléline, Triptoréline, Goséreléline)
- La castration chirurgicale

L'initiation du traitement

Un traitement hormonal immédiat est recommandé, apportant, par rapport au traitement différé, une augmentation du délai sans progression et une amélioration de la qualité de vie. Cependant, eu égard aux effets secondaires de l'hormonothérapie prolongée sur la qualité de vie, la surveillance avec hormonothérapie différée est une option envisageable chez certains patients (patients N1 avec tumeur bien différenciée, patients en évolution biologique et métastatiques après traitement radical)

Une monothérapie par agonistes ou castration chirurgicale est recommandée. Le blocage androgénique complet est recommandé pendant le premier mois de traitement. Le BAC prolongé au-delà d'un mois avec un anti-androgène non stéroïdien apporte, sur la survie spécifique à 5 ans, un bénéfice significatif mais modeste par rapport à la castration chirurgicale, ou chimique avec un analogue. Ce bénéfice doit être mis en balance avec une morbidité plus lourde du BAC.

L'utilisation d'anti-androgènes non stéroïdiens en monothérapie est formellement déconseillée en cas

de maladie métastatique avancée. Elle est optionnelle sous certaines conditions : patient jeune, asymptomatique, masse métastatique modérée et désireux de conserver sa sexualité.

Le traitement intermittent est optionnel sous les conditions décrites précédemment.

Les oestrogènes sont optionnels en deuxième ligne.

ECHEC THERAPEUTIQUE

1) La rechute après prostatectomie totale

La récurrence biochimique est définie par la persistance d'un PSA détectable 4 à 6 semaines après prostatectomie totale ou la réapparition d'un PSA détectable après une période plus ou moins longue d'indétectabilité. Il n'y a pas de consensus concernant la définition de la récurrence biochimique après chirurgie (valeur seuil du PSA) En France, la valeur de 0,2 ng/ml a été retenue, complétée de 2 contrôles \geq à 0,2 ng/ml pour commencer un traitement. **La récurrence locale** est évoquée avec les paramètres suivants : élévation tardive du PSA après la prostatectomie (délai \geq à 2 ans), temps de doublement du PSA $>$ à 12 mois et vitesse du PSA $<$ à 0,75 ng/ml/an, atteinte capsulaire (pT3a) ou limites d'exérèse (marges) positives (R1 voire R2), absence de grade de Gleason 4 majoritaire. **La récurrence à distance** évocatrice d'une évolution métastatique est plus probable avec les paramètres suivants : augmentation précoce du PSA après la prostatectomie (dans la première année), temps de doublement du PSA $<$ à 6 mois, la vitesse $>$ à 0,75 ng/ml/an, envahissement des vésicules séminales (pT3b) ou des ganglions (pN1), faible différenciation tumorale (grade de Gleason 4 ou 5 majoritaire).

En cas de récurrence locale, un traitement précoce par radiothérapie externe de la loge prostatique à la dose de 60-66 Grays peut rattraper 50 à 70% des patients. Il est recommandé de commencer la radiothérapie avant que le PSA ne soit supérieur à 1-2 ng/ml.

Devant une récurrence systémique une hormonothérapie précoce permettant de diminuer la fréquence de métastases cliniques. Un analogue de la LH-RH ou un anti-androgène peut être utilisé.

2) la rechute après traitements par agents physiques (radiothérapie externe et curiethérapie)

Elle est définie par une élévation du PSA au delà de la valeur du nadir + 2 ng/ml. Cette définition permet de prendre en compte les fluctuations habituelles de valeur de PSA après traitement par radiothérapie et en particulier les phénomènes de rebond fréquents après curiethérapie et qui n'ont pas de valeur pronostique. Ces rebonds peuvent être parfois tardifs et élevés.

Un traitement de rattrapage peut être envisagé devant une récurrence locale diagnostiquée précocement chez un patient dont l'espérance de vie dépasse 10 ans.

La prostatectomie de rattrapage, bien que difficile et morbide a sa place sous réserve de bien cibler les indications en s'appuyant sur des critères précis. L'HIFU post-radiothérapie est possible mais encore en phase d'évaluation.

Le candidat « idéal » à la prostatectomie de rattrapage doit répondre à plusieurs critères. Il doit avoir une espérance de vie de plus de 10 ans, être motivé et consentant. La maladie doit être initialement curable ($<$ à T3b, PSA $<$ à 10 ng/mL, score Gleason $<$ à 8) et le temps de doublement du PSA lors de la récurrence doit dépasser 10 mois. La récurrence biologique doit être survenue au moins 2 ans après la radiothérapie (ou au moins 3 ans après la curiethérapie). La récurrence locale doit être confirmée par un bilan d'extension négatif (fondé sur l'imagerie et si possible le curage ganglionnaire). Enfin, la miction et la continence urinaire doivent être évaluées comme « normales ». Les examens préopératoires ont pour objectif de confirmer que la maladie est restée localisée. Ils comprennent le toucher rectal (qui doit être souple ou au plus ferme), un bilan d'extension (scanner abdomino-pelvien, radiographie thoracique, scintigraphie osseuse ou IRM du corps entier), une endoscopie uréthro-vésicale (pour éliminer une sténose du col vésical, une vessie radique, une tumeur vésicale) et une exploration urodynamique (pour évaluer la compliance vésicale). La rectoscopie est recommandée dans les publications récentes, l'absence de signe de rectite étant un critère prédictif d'un clivage prostatorectal plus favorable.

3) Hormono résistance et hormono indépendance

Il convient de distinguer l'hormono-indépendance (échec du traitement hormonal de première ligne) de l'hormono-résistance (échec d'un traitement de deuxième ligne). Une élévation du PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle, traduit la reprise évolutive biologique.

Traitement général

Il convient en premier lieu de confirmer le taux de castration efficace en réalisant un dosage sanguin de la testostérone (< 0,3 ng/ml).

La seconde étape consiste en des **modifications successives du traitement hormonal initial** :

- La prescription d'analogues de la LH RH doit être poursuivie.
- Un blocage hormonal simple (monothérapie par analogues ou anti androgènes) doit être complété.
- En cas de blocage complet, arrêt de l'anti-androgène. Il faut attendre 4 à 6 semaines pour mettre en évidence un syndrome de retrait.
- Possibilité de traitement hormonal de seconde ligne : Bicalutamide à forte dose 150 à 200 mg/jour), Diethylstilbestrol (1 à 3 mg/jour), inhibiteurs de la sécrétion surrénalienne de testostérone (aminogluthétimide, ketoconazole, corticoïdes,...)

La troisième étape consiste en la **prescription d'une chimiothérapie**.

L'instauration de cette chimiothérapie répond aux critères suivants :

1. Indications limitées aux tumeurs métastatiques en échappement biologique, (après vérification d'absence de syndrome de retrait et contrôle d'une testostéronémie < à 0,5 ng/ml).
2. Deux augmentations consécutives du PSA au-dessus du précédent contrôle (de la référence antérieure) doivent être documentées.
3. Avant traitement, les taux sériques du PSA doivent être > à 5 ng/ml pour assurer une interprétation correcte de l'efficacité thérapeutique.
4. Les bénéfices potentiels de la chimiothérapie cytotoxique et les effets secondaires attendus doivent être discutés individuellement avec chaque patient
5. Le docetaxel à la dose de 75 mg/m² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale et représente le traitement standard.
6. Chez les patients avec des métastases osseuses symptomatiques, le docétaxel et la mitoxantrone sont des options thérapeutiques reconnues

Traitement spécifique des manifestations cliniques

- **La prise en charge de la douleur**
- **Métastases osseuses :**
 - **L'utilisation de bisphosphonates** (zoledronate 4 mg IV tous les 3-4 semaines, associé à de la vitamine D et du calcium) réduit les événements osseux.
 - **Un traitement orthopédique préventif** (cimentoplastie, ...)
 - **Le traitement des métastases douloureuses uniques ou localisées** peut être assuré par une radiothérapie centrée sur la zone douloureuse.
 - **L'irradiation métabolique** (par strontium 89 ou samarium 153) est proposée (en l'absence de thrombopénie) dans la prise en charge des localisations osseuses multiples douloureuses.
 - **L'irradiation externe localisée ou héli corporelle** est possible chez les patients jeunes (< 75 ans) avec une espérance de vie supérieure à 6 semaines et un état général relativement conservé (OMS < 2) sans insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale ni atteinte de la fonction médullaire.
 - **Les signes cliniques de compression médullaire** doivent être recherchés.
- **Troubles obstructifs urinaires.**
 - **L'obstruction du haut appareil urinaire**
 - **Une rétention urinaire vésicale**
 - **Troubles métaboliques**
 - **La CIVD**
 - **L'anémie.**
- **La période de soins palliatifs** justifie la prescription de traitements symptomatiques associés

(asthénie, anorexie, constipation, nausées vomissements, etc...) dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire.

RECOMMANDATIONS DE SUIVI

La justification du suivi varie selon l'âge et les comorbidités du patient, le stade de sa tumeur au diagnostic et la séquence thérapeutique réalisée au préalable. Un âge avancé ou la présence de morbidités sévères font espacer les consultations et les bilans du suivi.

L'interrogatoire est orienté sur l'apparition de signes fonctionnels ou d'effets secondaires des traitements.

Le toucher rectal et le dosage du PSA sont suffisants en routine chez les patients asymptomatiques.

Suivi clinique :

- Le suivi clinique s'effectue par interrogatoire à la recherche de signes d'obstruction vésico-prostatique ou de douleurs osseuses. La recherche des effets secondaires des traitements est indispensable.
- Après prostatectomie, le toucher rectal est recommandé en cas de PSA détectable, ou devant une tumeur de haut grade ou à risque de récurrence locale. La récurrence biologique précédant toujours la récurrence clinique pelvienne, le toucher rectal peut être jugé optionnel dans le suivi des patients ayant une valeur de PSA total indétectable.
- Après radiothérapie, curiethérapie et HIFU le toucher rectal sera réalisé annuellement et de façon prolongée (10ans).

Suivi biologique :

- **Le dosage du PSA sérique** est recommandé.
 - **Après prostatectomie**, la valeur du PSA doit être indétectable à 3 mois. Il sera renouvelé à 6 mois puis, s'il est indétectable, de façon semestrielle pendant 3 ans puis annuelle pendant 10 ans. Une valeur de PSA ≥ 0.2 ng/ml est un signe d'échec du traitement à visée curatrice par persistance de tissu tumoral soit locale (par atteinte des limites chirurgicales) d'exérèse, soit par l'existence de micro métastases méconnues, ou plus rarement d'une prostatectomie incomplète (tissu normal résiduel).

Comment différencier une récurrence locale ou métastatique :

- **La récurrence locale** est vraisemblable en cas d'élévation tardive du PSA après le geste chirurgical (> 2 ans), si le temps de doublement du PSA est supérieur à 11 mois et la vélocité inférieure à 0,75 ng/ml par an, d'autant plus que la pièce opératoire montrait une atteinte capsulaire ou des limites d'exérèse (marges) positives (R1) et un score de Gleason < 7 .
- **Une évolution métastatique** est très probable lorsque le PSA augmente précocement avant 2 ans, que le temps de doublement est inférieur à 11 mois, la vélocité $> 0,75$ ng/ml par an, d'autant plus que l'examen histologique objectivait un envahissement des vésicules séminales ou ganglionnaire, et une faible différenciation cellulaire (score de Gleason ≥ 7).
- **Après radiothérapie ou curiethérapie**, le PSA sera dosé de façon semestrielle pendant 3 ans puis annuelle pendant 10 ans. Les critères de guérison utilisés ne sont pas standardisés. La valeur nadir du PSA est la valeur pronostique la plus importante. Un PSA nadir < 0.5 ng/ml après radiothérapie ou curiethérapie est un facteur de bon pronostic. Un rebond du PSA peut survenir dans les mois qui suivent le traitement sans valeur prédictive défavorable. L'échec du traitement à visée curatrice après radiothérapie est défini par un PSA supérieur au nadir + 2 ng/ml.
- **Après HIFU**
 - un dosage du PSA est réalisé 3 mois après l'application des ultrasons. Un nadir de PSA < 1 ng/ml (voire 0,5 ng/ml) à 3 mois est corrélé à un risque de récurrence faible. La réalisation de biopsies prostatiques de contrôle est proposée de principe pour une valeur de PSA nadir > 1 ng/ml, ou en cas d'augmentation continue de la valeur du PSA sur 3 prélèvements successifs, ou si la vélocité annuelle du PSA dépasse $> 0,75$ ng/ml. Une surveillance semestrielle du PSA peut être proposée pendant 3 ans, puis annuelle. L'échec du traitement par HIFU est définie : par la positivité d'une biopsie de contrôle ou pour les patients présentant des biopsies

négatives, 3 augmentations successives de la valeur du PSA avec une vélocité sur un an > à 0,75 ng/ml.

- **Après traitement hormonal**, un premier dosage du PSA est recommandé à 3 mois et/ou 6 mois pour déterminer le nadir après traitement.
- **Le dosage des transaminases** dans le cadre d'un traitement par anti-androgène non stéroïdien est réalisé à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive.
- **Une numération sanguine** régulière est souhaitable en cas de traitement hormonal prolongé par BAC pour vérifier l'absence d'anémie sévère.
- Un dosage de la **créatinémie** chez les patients localement évolués est recommandé d'autant plus qu'existent des signes d'envahissement ou de compression urétérale.

Suivi par imagerie et biopsies prostatiques:

La surveillance biologique et clinique prime sur la réalisation d'examen radiographiques.

- Scintigraphie osseuse si évolution clinique ou PSA > 5 ng/ml après prostatectomie totale ou radiothérapie.
- TDM abdomino-pelvien si suspicion d'atteinte ganglionnaire.
- IRM rachidienne si suspicion d'atteinte vertébrale.
- Biopsies prostatiques après HIFU si PSA > 1 ng/ml après traitement ou 3 élévations continues sur 3 dosages à 3 mois.

Le suivi d'un traitement hormonal peut ne consister qu'en un examen clinique, un dosage du PSA et la recherche des effets secondaires liés à la castration. La stabilité du PSA autorise à ne pratiquer aucun examen d'imagerie.

Cas particuliers :

1. Attitude d'abstention surveillance : PSA semestriel pendant 4 ans, puis annuel.
2. Attitude de surveillance active : PSA tous les 3 à 6 mois couplé au TR., bilan local par biopsies à un an puis tous les 2-3 ans.

RECOMMANDATIONS SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le diagnostic de cancer de prostate est affirmé par une analyse histologique du tissu prostatique et repose sur un faisceau d'arguments architecturaux et cytologiques après coloration. La majorité des cancers de prostate proviennent de la zone périphérique, plus rarement de la zone de transition et correspondent à des adénocarcinomes. L'expression du PSA par les cellules tumorales permet de faire le diagnostic en cas de doute dans les tumeurs très indifférenciées (anticorps anti PSA). Une étude immuno-histochimique est parfois nécessaire.

La conclusion de l'examen anatomopathologique d'une biopsie prostatique doit classer le prélèvement dans l'une des 4 catégories suivantes :

- (a) lésion bénigne,
- (b) néoplasie prostatique intra-épithéliale (PIN),
- (c) atypies et suspicion de cancer (ASAP) ou
- (d) cancer de prostate.

L'étude pathologique apporte des informations histo-pronostiques sur l'agressivité ou l'extension de la tumeur permettant au clinicien de proposer la thérapeutique la plus adaptée.

- *Le score de Gleason* repose exclusivement sur des critères architecturaux et prend en compte les 2 grades les plus représentés. Les 2 grades constitutifs doivent être précisés sur le compte rendu et notamment la présence de grade 4 ou 5 dont la valeur péjorative est prouvée. Le score de Gleason modifié fait état du pourcentage de grade 4 ou 5. Le grade de Gleason est l'un des facteurs pronostiques les plus puissants dans la plupart des études pour prédire les résultats de la prostatectomie totale comme de la radiothérapie.
- *Les lésions de néoplasie intra épithéliale prostatique* (PIN : 5,5 à 16,5 % des biopsies) de haut grade (2 à 5 %) (PIN 3) ne doivent pas conduire à la réalisation d'un traitement curateur.
- *Les lésions d'atypies douteuses ou ASAP* (atypical small acinar prolifération) (2 à 5 % des biopsies) correspondent le plus souvent à des foyers de prolifération suspects, de trop petite

taille pour affirmer le diagnostic de cancer. Une seconde biopsie permet dans près de la moitié des cas de révéler une lésion adénocarcinomeuse.

Les informations minimales à échanger entre l'urologue et le pathologiste sont précisées selon l'acte pratiqué (biopsie prostatique, prostatectomie radicale, résection trans urétrale, adénomectomie).

- *Lors de biopsies de prostate :*
 - **L'urologue** doit indiquer au pathologiste les données du toucher rectal, la valeur du PSA total et du PSA libre (si opportun), l'appartenance à un groupe à risque familial ou ethnique et les éventuels traitements antérieurs (RTUP, radiothérapie, hormonothérapie ou chimiothérapie). La description topographique des prélèvements sera indiquée (cartographie) ainsi que la réalisation antérieure de biopsies prostatiques négatives ou douteuses.
 - **Le pathologiste** fournira une réponse spécifique selon la cartographie prostatique indiquant le nombre, la topographie et la longueur des carottes, leur longueur (mm) ou la proportion de tissu envahi (%) pour chacune. Le score de Gleason sera calculé en spécifiant les 2 grades majoritaires et la proportion de grade 4/5 du Gleason modifié. Une atteinte capsulaire ou son franchissement, l'envahissement des vésicules séminales et l'invasion des gaines nerveuses seront spécifiés.
- *Lors d'une résection transurétrale ou d'une adénomectomie :* lors d'une résection, le pourcentage de copeaux atteints doit être précisé. Il en est de même pour le rapport de tissu cancéreux sur le volume total d'une pièce d'adénomectomie. Ces informations constituent des éléments de pronostic anatomopathologique qui contribuent à isoler des groupes de patients à risque de maladie localement évoluée.
- *Sur la fiche accompagnant la pièce de prostatectomie totale :*
 - **L'urologue** précisera, en plus des éléments cliniques rappelés pour la biopsie, le score de Gleason obtenu sur la biopsie, la technique chirurgicale mise en œuvre pour la prostatectomie (rétropubienne, périnéale ou laparoscopique) et un éventuel traitement antérieur, notamment hormonal néo adjuvant. Les incisions capsulaires iatrogènes per opératoires seront précisées.
 - **Le pathologiste** étudie la pièce de prostatectomie selon la technique de Stanford après encrage de la prostate. Le compte rendu histologique comportera le grade et score de Gleason et la proportion de grade 4/5 du Gleason modifié, le stade pathologique pT et pN, la topographie des localisations tumorales (zone de transition ou zone périphérique, latéralité, lobe droit, gauche, apex, col vésical ou vésicules séminales), un franchissement capsulaire focal ou étendu et sa localisation, l'envahissement des limites d'exérèses (marges) et l'atteinte des gaines vasculaires et péri nerveuses. Le nombre de lames étudiées, le nombre de lames positives et le nombre de lames avec marges positives seront précisés selon la topographie. Le pathologiste distinguera les limites d'exérèse positives (marges) focales ou étendues, uniques ou multiples et leur topographie. Ces informations constituent des facteurs histo-pronostiques et sont prises en compte pour la proposition d'un traitement adjuvant.

TUMEURS UROTHELIALES

En France, le cancer de la vessie fait partie des cancers fréquents : il occupe la 5ème place et est responsable de 3% des décès par cancer, dont 75% chez l'homme. C'est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate. La plupart des tumeurs urothéliales apparaissent après l'âge de 60 ans.

Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an alors que sa mortalité diminue chez l'homme mais reste stable chez la femme. Cette évolution de l'incidence est liée à une migration du stade mais aussi à l'amélioration des techniques de diagnostic.

C'est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate, survenant dans 50 % des cas entre 50 et 79 ans.

Lors du diagnostic initial, 70 % des tumeurs urothéliales sont superficielles, 25 % des tumeurs sont invasives et 5 % des tumeurs sont métastatiques. Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70 % vont récidiver et 10 à 20 % vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques. Cette évolution défavorable des tumeurs primitivement superficielles doit être détectée au plus tôt.

RECOMMANDATIONS POUR LES TUMEURS DE VESSIE

Classification TNM 2002

T Tumeur primitive (ne concerne que les carcinomes urothéliaux)

- Tx Tumeur primitive ne pouvant être classée
- T0 Absence de tumeur primitive
- Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant (respectant la membrane basale)
- Tis Carcinome in situ "flat tumour" (plan, respectant la membrane basale)
- 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 péri vésical
 - T3a Atteinte microscopique
 - T3b Atteinte macroscopique (masse extra vésicale)
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, utérus ou vagin, paroi pelvienne ou abdominale
 - T4a Prostate, utérus ou vagin
 - T4b Paroi pelvienne ou abdominale

N Ganglions régionaux (la latéralité n'intervient pas)

- Nx Ganglions régionaux non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Ganglion unique ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre
- N2 Ganglion unique de 2 à 5 cm ou ganglions multiples tous ≤ 5 cm
- N3 Ganglion(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- Mx Métastases à distance non évaluables
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Présence de métastase à distance

DIAGNOSTIC PRECOCE et DEPISTAGE

a) Signes cliniques révélateurs :

La reconnaissance des symptômes précoces d'une tumeur de vessie est nécessaire pour améliorer le pronostic de cette maladie. L'hématurie macroscopique, classiquement décrite comme terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Des signes d'irritation vésicale associée (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie, doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical.

b) Examen clinique :

Il doit rester systématique et complet (palpation sus pubienne et touchers pelviens) même si l'examen physique est le plus souvent normal pour une tumeur de vessie superficielle. A l'opposé, les touchers pelviens permettent d'apprécier le blindage pelvien lorsqu'il existe une infiltration évoluée du muscle vésical.

c) Indication du dépistage individuel (Niveau de preuve III-2)

L'hématurie peut être microscopique, décelée au microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou plus simplement par la recherche à la bandelette urinaire d'une hémoglobinurie (Hémastix®). Le dépistage de masse, parmi une population non sélectionnée, ne doit pas être recommandé en raison de la faible incidence des tumeurs vésicales asymptomatiques. Par contre, un dépistage individuel peut-être envisagé lorsqu'il existe des facteurs de risque reconnus comme une intoxication tabagique ou une exposition professionnelle avec des carcinogènes chimiques.

CYTOLOGIE URINAIRE

La cytologie urinaire est réalisée à partir de prélèvement pratiqué au décours d'une miction (en dehors de la première miction matinale) ou d'un lavage vésical le plus souvent effectué au cours ou au décours d'une cystoscopie. La cytologie urinaire est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité. Lorsque ce test est positif et montre une cytologie en faveur d'une tumeur de haut grade, sa spécificité est telle qu'elle impose à elle seule la multiplication des explorations de la totalité de l'arbre urinaire (du calice à l'urètre) à la recherche du foyer tumoral (niveau de preuve III-2). La cytologie seule souffre d'un défaut de sensibilité pour le dépistage des tumeurs de faible grade, mais, malgré ses imperfections, reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs vésicales en particulier de haut grade (niveau de preuve IV-2).

IMAGERIE

- L'échographie urinaire (niveau de preuve III-1) comprenant l'examen du rein et de la vessie a une sensibilité au moins égale à celle de l'urographie pour le diagnostic étiologique d'une hématurie. La sensibilité de l'échographie urinaire par voie sus-pubienne associant l'examen du rein et de la vessie varie de 61 % à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > à 5 mm. Le diagnostic différentiel se pose parfois avec des caillots. Une échographie négative ne permet pas d'éviter la cystoscopie. Si le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique sous anesthésie est optionnelle (niveau de preuve IV-2).
- L'urographie intraveineuse (niveau de preuve III-1) peut faire la preuve de l'origine d'une hématurie mais la sensibilité de cet examen est faible. Elle permet de rechercher une autre localisation sur l'appareil urinaire si la technique TDM n'est pas disponible.
- La TDM hélicoïdale multi barrettes (niveau de preuve IV-2, IV-1, IV-3) avec une technique particulière pour les voies urinaires comprenant plusieurs phases d'acquisitions et des reconstructions volumiques multi planaires permet d'étudier la vessie et le haut appareil urinaire. Elle a des résultats supérieurs à ceux de l'UIV pour l'analyse de la voie excrétrice, du parenchyme rénal et de la vessie chez les patients présentant une hématurie. La TDM thoraco-abdo-pelvienne est recommandé pour le bilan d'extension des tumeurs infiltrantes. La TDM abdo-pelvienne est également intéressante pour tumeurs superficielles à haut risque (pT1 G3). Par ailleurs, elle évalue le fonctionnement rénal. Elle est informative même en cas d'obstruction urétérale contrairement à l'UIV.

- L'IRM : Les performances sont supérieures à celles de la TDM pour préciser les stades >T3 et l'exploration de la cavité pelvienne.
- La scintigraphie osseuse n'est envisagée qu'avant un traitement radical : l'indication est posée en cas de douleurs osseuses évocatrices de métastases

CYSTOSCOPIE ET RÉSECTION ENDOSCOPIQUE TRANS-URÉTRALE

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

- *Endoscopie diagnostique* (niveau de preuve IV-2)

La cystoscopie diagnostique est réalisée habituellement par fibroscopie. Cet examen n'est pas indispensable pour asseoir le diagnostic et programmer la résection trans-urétrale si le diagnostic de tumeur de vessie est suspecté sur l'imagerie ou la cytologie urinaire. La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale.

- *Résection vésicale* (niveau de preuve IV-2)

Cette intervention chirurgicale, à mener de façon rigoureuse, constitue le premier temps du traitement de la tumeur. Elle est menée sous anesthésie générale ou locorégionale après vérification de la stérilité des urines. Une palpation vésicale bi manuelle peut être effectuée dans un premier temps, à vessie vide, pour évaluer une éventuelle fixation de la tumeur à la paroi. Le premier temps est exploratoire et consiste en la réalisation d'une cartographie qui précise le nombre de tumeurs, leur topographie en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille, leur aspect et celui de la muqueuse vésicale

L'utilisation de la fluorescence (Hexvix®) lors de l'exploration vésicale avant la RTUV améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ et semble diminuer le risque de récurrence tumorale (niveau de preuve III-1 et SMR niveau II). Cependant, les indications de ce produit doivent être réservées à des situations cliniques particulières : lésions vésicales multifocales, diamètre tumoral > 3 cm, récurrence tumorale précoce, présence d'une cytologie de haut grade G3 sans tumeur visible, surveillance des lésions vésicales à haut risque (T1G3 et CIS).

L'objectif de l'intervention est la résection de la ou des tumeurs dans leur totalité, surtout si l'aspect est celui d'une tumeur à priori superficielle. Si l'aspect est celui d'une tumeur manifestement infiltrante, la résection doit être également la plus complète possible si une cystectomie n'est pas envisagée. Dans tous les cas, la résection doit atteindre la musculature vésicale. Si le prélèvement n'en comporte pas, une résection itérative est à programmer en dehors des tumeurs TaG1.

Si il s'agit d'une résection de réévaluation, l'intervention obéit aux mêmes principes de résection complète et profonde.

Des biopsies randomisées de la muqueuse ne sont pas à réaliser en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un carcinome in situ et au niveau de l'urètre prostatique chez l'homme si l'aspect endoscopique évoque une tumeur infiltrante et qu'une cystectomie avec remplacement vésical peut être envisagée.

La résection d'une tumeur dans un diverticule est délicate et dangereuse et l'exérèse complète est en principe non réalisable.

Si la lésion intéresse un orifice urétéral, il est conseillé d'éviter le courant de coagulation et de laisser en place une sonde urétérale pour quelques jours si nécessaire.

DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le diagnostic de la tumeur superficielle impose l'examen de la totalité des copeaux de résection (niveau de preuve IV-2). Le grade et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure.

En ce qui concerne l'évaluation du grade, la nouvelle classification OMS 2004 doit être utilisée progressivement par les pathologistes français comme cela est recommandé par l'UICC même si pendant un certain temps la classification OMS 73 doit être également fournie aux cliniciens.

OMS 1973	papillome	carcinome G1	carcinome G2	carcinome G3
OMS 2004	papillome	LMP ou carcinome bas grade	Carcinome bas grade ou carcinome haut grade	Carcinome haut grade

En ce qui concerne le stade, le matériel de résection ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle et ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit intéressée car du tissu adipeux est présent au sein de la musculature et du chorion (niveau de preuve IV-2).

Il est souhaitable, lorsque c'est possible, de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond) (niveau de preuve III-2) et de mentionner les anticorps utilisés pour le diagnostic et pour le pronostic (p53, MiB1)

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

LES TRAITEMENTS

Les options thérapeutiques visant à préserver la vessie (traitement conservateur) comprennent : la résection trans-urétrale (RTUV), la cystectomie partielle, l'immuno ou la chimiothérapie intra vésicale, la radiothérapie, la chimiothérapie systémique.

Le traitement radical correspond à l'ablation de la vessie suivie d'une dérivation urinaire ou d'une reconstruction orthotopique du réservoir vésical. Il peut être précédé (néo-adjuvant) ou suivi (adjuvant) d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie.

Arrêt du tabagisme ou de l'exposition à des carcinogènes.

• Résection trans-urétrale

La résection trans-urétrale de vessie est effectuée sous anesthésie locorégionale ou générale. Cette résection doit être réalisée de telle sorte qu'il soit possible d'analyser les rapports entre la tumeur et les différents plans de la paroi vésicale. Le composant superficiel de la lésion doit être réséqué séparément du composant profond. La résection profonde doit comporter un plan musculaire. Les biopsies randomisées ne sont pas indiquées de façon systématique. Celles-ci seront effectuées sur des zones suspectes ou en cas de carcinome in situ avéré, ou en cas de cytologie positive sans tumeur solide. Des biopsies de l'urètre prostatique effectuées par résection, sont indiquées lorsque l'on suspecte un carcinome in situ ou un envahissement de l'urètre prostatique. Une résection endoscopique de réévaluation est fortement recommandée en cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, volumineuse et/ou multifocale. Des biopsies du col vésical sont indiquées chez la femme avant remplacement de vessie.

• Les instillations endovésicales

- Mitomycine : Il existe deux schémas d'instillation l'efficacité de la MMC dépend fondamentalement des conditions de son administration :
 - o le schéma classique d'instillations hebdomadaires successives (6 à 8 semaines) après cicatrisation de la résection et les instillations immédiates qui sont réalisées dans la période péri opératoire. Le traitement classique est de 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg dans 40cc de sérum. Les conditions dans lesquelles sont réalisées les instillations sont essentielles car la mitomycine peut être facilement inactivée ou trop diluée. Le contrôle du pH urinaire (une urine acide inactive toute instillation de mitomycine), la restriction hydrique et l'absence d'infection urinaire sont impératives. Des précautions particulières sont à prendre pour le traitement des déchets urinaires, avec une neutralisation des urines évacuées par 200 ml d'eau de javel à ajouter dans les toilettes avant chaque miction. Le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve. L'arrêt du traitement est recommandé en cas de cystite chimique, très rare, mais qui peut engendrer une rétraction vésicale.

- L'instillation post-opératoire précoce vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales libérées lors de la résection. Cette instillation est réalisée dans les 24 heures qui suivent la résection, en l'absence d'hématurie macroscopique ou d'une brèche vésicale. Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres. Il faut utiliser 20 ml de sérum physiologique comme solvant et alcaliniser les urines (650-1300 mg de bicarbonate de sodium) la veille et le matin de la résection. La durée d'instillation est de 1 à 2 heures. Une reprise des lavages est conseillée pendant 24 heures avec une neutralisation par l'eau de javel des déchets urinaires. Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres.
 - Les données actuelles ne concordent pas sur l'intérêt et les modalités d'un traitement de maintenance.
- BCG : Les instillations du Bacille Calmette Guérin ont montré leur efficacité dans la récurrence des tumeurs de vessie et seul le BCG a pu, dans certaines études randomisées, démontrer un effet sur la progression. Le mécanisme d'action du BCG reste mal connu et comme toutes réactions immunologiques son efficacité dépend de la dose et du schéma des instillations. Son efficacité est contrebalancée par ses effets secondaires. Les examens complémentaires suivants précèdent la première instillation : ECBU de moins de 4j, NFS ionogramme sanguin, urée et créatinine plasmatiques, ASAT ALAT, gammaGT, Bilirubine libre et conjuguée, Phosphatases alcalines, PSA chez l'homme, Radiographie de thorax de face. Chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique, d'un ECBU et d'une évaluation des effets secondaires de l'instillation précédente.
- La dose standard est de 81 mg (ImmuCyst®). Le schéma de traitement actuellement proposé est de 6 instillations associées à 3 instillations 3 mois plus tard, le traitement étant stoppé en cas de progression après les 6 instillations ou à la suite du 6 + 3. Le traitement d'induction est débuté au minimum 3 semaines après le dernier acte endoscopique, en l'absence de toute hématurie et de toute infection urinaire. Des précautions sont à prendre pour le traitement des déchets urinaires.
 - En cas de symptômes persistants au delà de 48 heures ou invalidants, il est recommandé de prescrire dans un premier temps un traitement symptomatique associant spasmolytiques, antalgiques et antipyrétiques. En cas d'intolérance, le traitement doit être différé voire interrompu en fonction de la gravité de l'effet indésirable.
 - Un traitement d'entretien peut être proposé pour les tumeurs à risque intermédiaire à raison d'une instillation par semaine pendant une à trois semaines, à trois mois, six mois, douze mois puis tous les six mois pendant deux ans. L'inconvénient de ce schéma est sa tolérance et dans la plupart des études, seuls environ 20% des patients ont pu terminer leur cycle d'instillation. Dans les tumeurs à haut risque, plusieurs études ont mis en évidence la gravité d'une récurrence précoce trois ou six mois après le début des instillations. Dans ce cadre, la poursuite des instillations s'avère inutile pour des tumeurs dont la progression est rapidement sévère. Un traitement radical ou le risque d'une deuxième série d'instillation doivent être discutés avec le patient.

• La cystectomie radicale

La cystectomie radicale est le traitement de référence pour les tumeurs de vessie ayant infiltré le muscle et au-delà. La cystectomie radicale consiste en l'ablation de la vessie et des organes adjacents tels la prostate et les vésicules séminales chez l'homme, l'utérus et ses annexes chez la femme. Elle s'associe à une lymphadénectomie bilatérale emportant les chaînes iliaques externes et primitives, hypogastriques et obturatrices. La partie distale des uretères est enlevée et, en cas de CIS diffus, un examen extemporané de la recoupe urétérale est souhaitable.

La cystectomie avec conservation de la coque prostatique n'est pas suffisamment évaluée (récurrence plus importante)

Les indications d'urétréctomie sont discutées. Chez l'homme l'urétréctomie est recommandée si la tumeur a envahi l'urètre prostatique, envahissement déterminé par des biopsies préopératoires de l'urètre sus-montanal ou par une analyse ex-temporane de la recoupe. Pour certains, seule l'invasion du stroma prostatique (T4) constitue une indication formelle d'urétréctomie. Chez la femme

l'urèrectomie est systématique si une entérocystoplastie n'est pas réalisée.

• **Dérivation urinaire après cystectomie**

1. Chez l'homme :

Une néo-vessie iléale ou colique à basse pression est le traitement standard, permettant le rétablissement de la continuité urinaire.

Une dérivation cutanée (Bricker ou poche continente) est réalisée dans 3 situations :

- impossibilité anatomique (éventualité rare dont le patient aura été averti en préopératoire)
- Envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou biopsie extemporanée positive de la recoupe urétrale, conduisant à une urèrectomie
- Âge trop avancé ou psychisme non adapté

2. Chez la femme :

• le bricker et les poches continentes sont les dérivations externes les plus fréquemment réalisées ; l'information clairement délivrée en préopératoire est indispensable. Une consultation auprès d'un stoma-thérapeute est conseillée.

• La vessie de remplacement : celle-ci est possible et répond à des critères précis :

La conservation des 2/3 distaux de l'urètre peut être réalisée lorsque la tumeur n'envahit pas le col vésical et que l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif.

A côté de ces critères carcinologiques impératifs, il est nécessaire de s'assurer de critères urodynamiques (pression urétrale maximale supérieure à 30/35 cm H₂O en raison des pics de pression élevés persistants dans les réservoirs iléaux détubulés). Enfin une vessie de remplacement ne peut être proposée qu'à une patiente motivée et capable de s'auto sonder en raison du risque de rétention.

• **association Radiothérapie et Chimiothérapie concomitante (ARC)**

L'ARC est plus efficace que la radiothérapie seule et peut être considérée comme une alternative à la chirurgie d'exérèse pour les patients demandeurs, refusant la cystectomie après une information pertinente ou inopérables pour des raisons médicales.

Les critères suivants sont recommandés :

- vessie fonctionnelle
- RTUV complète (stade pT2)
- Lésion uni focale de petite taille (≤ 3 cm)
- Absence d'hydronéphrose.
- Absence de CIS (CI relative, facteur péjoratif de contrôle local)

En cas d'échec de l'ARC, une cystectomie de rattrapage doit être envisagée si les conditions la permettent (hormis le cas particulier de la résection endoscopique pour une récurrence de tumeur superficielle à faible risque). Cette cystectomie de rattrapage est une intervention difficile à morbidité et mortalité élevées. Se pose également le problème de la dérivation urinaire sur intestin irradié.

• **Cystectomie partielle :**

Pas d'évaluation récente

• **Radiothérapie**

Cette option peut être discutée dans les mêmes conditions que l'ARC . Elle n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

• **Chimiothérapie**

Seuls les protocoles M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) sous sa forme classique et un protocole similaire, le CMV, combinaison de cisplatine, methotrexate et vinblastine sont validés dans les essais randomisés néo-adjuvants. Dans le cancer urothélial métastatique, la combinaison gemcitabine cisplatine a été prouvée peu différente en terme de taux de réponses et de survie à la combinaison M-VAC. En revanche, la combinaison de docetaxel et de cisplatine a été prouvée inférieure au M-VAC. De même, le carboplatine ne peut remplacer le cisplatine qu'au prix d'une diminution du taux de réponses et de la survie.

LES INDICATIONS

TUMEURS SUPERFICIELLES :

Le traitement des TSV doit prendre en compte un certain nombre de facteurs de risque de récurrence et de progression ainsi que les effets secondaires et les coûts liés au traitement.

Les facteurs pronostiques : Les facteurs pronostiques de récurrence sont par ordre décroissant : le nombre de tumeurs, l'existence d'une récurrence à trois mois, la fréquence des récurrences, la taille de la tumeur, le grade. Le risque de progression est lié au grade et au stade tumoral. Selon ces facteurs, les TSV se présentent cliniquement en trois groupes à risque :

- faible risque : Ta unique, bas grade ou LMP (grade1), inférieur à 3 cm, non récidivé
- risque intermédiaire : Ta bas grade ou LMP multifocal et/ou récidivant, T1 bas grade ou LMP (grade 1-2)
- haut risque : Ta haut grade (grade 3), T1 récidivant, T1 haut grade (grade 3), CIS

Traitement conservateur :

- TSV à faible risque : RTUV complète, puis surveillance simple.
- TSV à risque intermédiaire : RTUV complète, éventuellement suivie d'une instillation post-opératoire précoce de chimiothérapie intra vésicale, et complétée d'instillations intra vésicales adjuvantes
- TSV à haut risque : RTUV complète suivie d'une immunothérapie par BCG intra vésical. Une réévaluation endoscopique est souhaitable en cas de résection incomplète, muscle non vu, tumeurs multifocales, tumeurs pT1 haut grade (G3) et/ou CIS, tumeurs du dôme et de la face antérieure. Cette réévaluation est effectuée au moyen de biopsies avec ou sans résection complémentaire environ un mois après la résection initiale, avant la mise en route du BCG. Dans tous les cas, le BCG ne sera débuté qu'au moins 20 jours après le dernier acte endoscopique. Le traitement d'entretien est souhaitable chez les répondeurs à condition qu'il ne pose pas de problème de tolérance. Une chimiothérapie endo-vésicale peut être indiquée chez certains patients.

Traitement radical pour TSV :

La chirurgie radicale d'exérèse sera indiquée face à :

- une tumeur superficielle à haut risque avec récurrence sur un mode infiltrant (T2 minimum).
- Une récurrence précoce de CIS ou de carcinome T1G3 malgré le BCG.

La chirurgie radicale pourra également être considérée face à une papillomatose récidivante symptomatique et résistante à l'immunothérapie et à la chimiothérapie endo-vésicale ou, exceptionnellement non réséquable.

TUMEURS INFILTRANTES T2, No, Mo

La cystectomie radicale est le traitement de référence.

Les contre-indications de la cystectomie deviennent de plus en plus rares. Il persiste l'âge très avancé, un déficit des fonctions supérieures ou une co-morbidité très importante. Dans ce cas on peut proposer une association radio chimiothérapie ou une RTU de vessie seule. Cette option ne doit être envisagée que pour des patients âgés, à espérance de vie courte et ASA ≥ 3 . La RTUV seule ne peut être envisagée que pour une tumeur unique \leq pT2b d'une taille \leq 3cm sans pTis à distance. Il faut s'assurer de l'absence de tumeur résiduelle par une RTUV itérative, emportant l'ensemble de la cicatrice.

TUMEURS T3 ou T4, Nx ou Tx, N1 ou N2 (tumeurs à haut risque de progression métastatiques)

Le diagnostic de tumeur de vessie à haut risque de progression peut être fait soit en préopératoire, soit pendant la chirurgie soit enfin seulement sur l'examen histologique

- N+ ou \geq T3b N0 sur le bilan d'extension:

- Chimiothérapie néo-adjuvante comprenant le Cisplatine;
- Réévaluation par imagerie et endoscopie
- Pour les patients répondeurs, Chirurgie élargie ou ARC.
- N+ ou ≥ T3b pN0 en per-opératoire:
 - Si l'exérèse complète est possible: chirurgie
- pN+ ou ≥ pT3b pN0 sur pièce:
 - Faut-il faire une chimiothérapie adjuvante ou attendre la récurrence ?
 - Pour toute chimiothérapie adjuvante, privilégier une dérivation urinaire en cas d'IR par obstruction, pour permettre l'administration de cisplatine.

TUMEURS M+

Il est recommandé de pratiquer une chimiothérapie chez les patients en bon état général, dont la fonction rénale est normale en utilisant des protocoles de chimiothérapie validés (à base de cisplatine). Il est recommandé d'effectuer une dérivation urinaire si elle est nécessaire pour l'administration de cisplatine

TUMEURS RARES de l'adulte :

Les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les formes sarcomateuses ou pseudo sarcomateuses relèvent d'indications chirurgicales radicales. Toutefois la radiothérapie et la chimiothérapie systémique peuvent être discutées. En cas de carcinome à petites cellules, la chimiothérapie est recommandée.

RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI DES TUMEURS DE VESSIE

Le suivi est différent selon que la tumeur est considérée : - superficielle (et la vessie préservée), - infiltrante, la vessie ayant été, soit enlevée, soit préservée (résection radicale, cystectomie partielle, radio chimiothérapie).

TUMEURS SUPERFICIELLES DE VESSIE

Les moyens de surveillance sont : la cystoscopie, l'échographie, l'urographie intraveineuse ou l'uroscanner et la cytologie urinaire.

Le programme de suivi doit être adapté au risque de récurrence et de progression de la tumeur traitée et dans cet esprit il est fondamental d'avoir une démarche d'anticipation.

- *Tumeurs à faible risque* : La cystoscopie est recommandée à 3 mois et, en cas de normalité, à 6, 12 mois, puis une fois par an pendant au moins 15 ans, en cas de normalité.
- *Tumeurs à risque intermédiaire* : Cystoscopie et cytologie à 3 mois, 6 mois, 12 mois, puis en cas de normalité une fois par an pendant au moins 15 ans. Une UIV ou un uroscanner est souhaitable chaque fois qu'apparaît une récurrence ou en cas de cytologie positive inexpliquée.
- *Tumeurs à haut risque* : Cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 1 an (éventuellement biopsie / résection vésicale à 3 mois si anomalie endoscopique de la muqueuse ou cytologie urinaire anormale), puis tous les 6 mois la deuxième année, puis une fois par an pendant au moins 15 ans avec une UIV tous les 2 ans ou si la cytologie reste positive.
- Des biopsies vésicales à 3 mois seront effectuées en cas d'anomalies vésicales évocatrices de récurrence ou de cytologie urinaire positive.

Tumeurs superficielles de vessie : Evolution selon le risque

	Progression à 5 ans	Décès par tumeur à 10 ans
Faible risque	7 %	4 %
Risque intermédiaire	17 %	13 %

TUMEURS INFILTRANTES

Après cystectomie et remplacement de vessie ou dérivation urinaire, le suivi est axé sur : la recherche d'une récurrence néoplasique et l'évaluation de l'appareil urinaire.

Le suivi repose sur : l'examen physique avec touchers pelviens, l'uro-TDM, la radio du thorax, la bactériologie urinaire, la créatinémie. Ces contrôles seront effectués environ 2 à 3 mois après l'intervention, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an pendant 15 ans. Au bout de 5 ans, une alternance uro-TDM-échographie urinaire peut être proposée.

Pour les patients ayant eu une préservation de l'urètre, une surveillance fibroscopique de celui-ci avec cytologie de lavage doit être réalisée tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an : le risque de récurrence urétrale est de 5 à 13%.

La durée du suivi ne peut être précisée en l'état actuel des connaissances.

RECOMMANDATIONS POUR LES TUMEURS DU HAUT APPAREIL URINAIRE

Les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure représente entre 2 et 8 % des tumeurs urothéliales.

Les tumeurs de la voie excrétrice sont découvertes, soit devant des signes cliniques, soit dans le cadre d'une tumeur de vessie : 2 à 4 % des patients ayant une tumeur de vessie développent une tumeur de la voie excrétrice supérieure de façon synchrone ou métachrone mais certaines études font état de pourcentage plus important jusqu'à 20 %. Cela justifie une surveillance du haut appareil urinaire par urographie intraveineuse dans le suivi des tumeurs de vessie traitées, soit en fonction de la cytologie, soit lors de chaque récurrence, soit de façon systématique tous les 2 ans dans les tumeurs de haut grade.

Les tumeurs bilatérales de la voie excrétrice urinaire supérieure sont rares, 1 % de découverte synchrone, 2,5 % de survenue secondaire.

Les tumeurs du bassinet sont plus fréquentes (4 % des tumeurs urothéliales) que les tumeurs de l'uretère (3 %).

Les tumeurs de l'uretère surviennent dans 75 % des cas au niveau pelvien, 20 % au niveau iliaque et 5 % au niveau lombaire.

Le risque d'une tumeur vésicale synchrone d'une tumeur de la voie excrétrice supérieure est de 13 %.

Le risque de récurrence vésicale après traitement d'une tumeur de la voie excrétrice supérieure est compris entre 15 et 35 %.

Classification TNM 2003

T Tumeur primitive

Ta	Carcinome de type papillaire non infiltrant
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur atteignant le tissu conjonctif sous épithélial
T2	Tumeur atteignant la musculature
T3	Bassinets et calices : tumeur dépassant la musculature atteignant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal Uretère : tumeur dépassant la musculature pour atteindre la graisse péri urétérale
T4	Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri rénale à travers le rein, pour les lésions du bassinet

N Ganglions régionaux

Nx	Statut ganglionnaire inconnu
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Ganglion unique ≤ 2 cm
N2	Ganglion unique de 2 à 5 cm ou ganglions multiples tous ≤ 5 cm
N3	Ganglion(s) > 5 cm

M Métastases à distance

Mx	Métastases non évaluables
M0	Absence de métastase
M1	Métastase à distance

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

LE MINIMUM REQUIS

Le diagnostic de tumeur de la voie excrétrice supérieure repose habituellement sur l'urographie ou l'uro-TDM.

- cytologie urinaire (évocatrice si positive alors que la cystoscopie est normale)
- L'UIV permet la visualisation de la lésion mais n'exclut pas certains diagnostics différentiels.
- L'uro-TDM remplace l'UIV, il est plus spécifique mais peut parfois être mise en défaut pour les tumeurs de petite taille, cet examen permet également un bilan locorégional.
- La cystoscopie vérifie l'absence de tumeur vésicale associée.
- L'UPR est nécessaire lorsque les cavités ou la cause de la dilatation ne sont pas visibles à l'UIV ou l'uroTDM.

LES EXAMENS OPTIONNELS

- L'urétéroscopie est indiquée :
 - o en cas de doute diagnostique,
 - o si l'on souhaite une biopsie avant décision thérapeutique. Les biopsies sont contributives pour déterminer le grade cellulaire, pas le stade,
 - o si un traitement conservateur est envisagé.

Dans le cadre du bilan d'extension (tumeur T1 ou plus) : examens identiques au bilan des tumeurs de vessie.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement de référence d'une tumeur de la voie excrétrice supérieure est la néphro-urétérectomie avec exérèse d'une collerette vésicale.

Le traitement conservateur avec un haut appareil controlatéral sain n'est pas recommandé pour les lésions de haut et moyen grade quelle que soit la localisation. Pour les lésions de bas grade, un traitement conservateur est possible, en particulier pour le tiers distal de l'uretère sous couvert d'une surveillance régulière, relativement invasive, dont le patient doit être prévenu au préalable. Selon les cas :

- soit traitement endo-urologique au niveau des calices, du bassinnet ou de l'uretère,
- soit résection chirurgicale segmentaire de l'uretère, avec réimplantation

Un traitement conservateur de nécessité est proposé pour les tumeurs sur rein unique, les tumeurs bilatérales, les patients en mauvais état général ou en insuffisance rénale.

Des instillations de BCG ou mitomycine dans la voie excrétrice supérieure sont envisageables en traitement adjuvant après traitement conservateur ou en traitement d'un CIS avec des résultats équivalents aux tumeurs superficielles de vessie.

Devant une tumeur localement avancée ou métastatique on peut proposer une réduction tumorale chirurgicale si elle est réalisable, puis une radiothérapie et/ou une chimiothérapie adjuvante. Pas de bénéfice à une exérèse chirurgicale isolée y compris à titre palliatif. La chimiothérapie donne un taux de réponse jusqu'à 50% mais sans amélioration de la survie.

La place de la laparoscopie dans le traitement chirurgical du carcinome urothélial est en évaluation.

RECOMMANDATIONS DE SUIVI

- **APRES NEPHRO-URETERECTOMIE :**
 - o cystoscopie à trois mois, puis une fois tous les six mois pendant deux ans, puis une fois par an pendant 5 ans ;
 - o urographie tous les deux ans ;
 - o créatinémie à un mois, trois mois, six mois, puis en fonction du terrain.

- **APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE**

- La surveillance est identique avec de plus le suivi de l'arbre urinaire du côté traité à adapter en fonction de l'agressivité de la lésion initiale, au maximum :
 - cytologie mictionnelle à chaque contrôle ;
 - urographie intraveineuse à trois mois, puis tous les six mois, pendant un an, puis une fois par an ;
 - pour les lésions de l'uretère : UPR avec cytologie (si possible urétéroscopie) à trois mois.

TUMEURS DU TESTICULE

Les tumeurs germinales du testicule représentent 1 à 2 % des cancers chez l'homme, 3,5 % des cancers urologiques et 95 % des cancers du testicule.

Ces tumeurs sont rares avant 15 ans et après 50 ans. Elles concernent l'adulte jeune de 20 à 35 ans où elles représentent près de 12 % des cancers.

L'incidence annuelle des cancers du testicule dans les pays industrialisés est de 3 à 6 / 100 000 habitants. Cette incidence est en augmentation dans tous les pays.

CLASSIFICATION TNM 1997

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur non évaluable (en l'absence d'orchidectomie, Tx est utilisé)
- T0 Absence de tumeur primitive évidente (par ex. simple cicatrice résiduelle)
- Tis Carcinome in situ
- T1 Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, sans invasion vasculaire ni lymphatique : la tumeur peut envahir l'albuginée, mais pas la vaginale
- T2 Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, avec invasion vasculaire ou lymphatique, ou tumeur étendue à l'albuginée avec envahissement de la vaginale
- T3 Tumeur envahissant le cordon spermatique, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique
- T4 Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique

N Ganglions régionaux

- Nx Ganglions régionaux non évaluables
- N0 Absence d'adénopathie métastatique régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm de plus grande dimension ou multiples ganglions métastatiques < 2 cm de plus grande dimension
- N2 Métastase unique de 2 à 5 centimètres de plus grande dimension ou multiples ganglions positifs < 5 cm de plus grande dimension
- N3 Métastase > 5 cm de plus grande dimension

M Métastases à distance

- Mx Métastases non évaluables
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase à distance
 - M1a Métastase ganglionnaire non régionale ou pulmonaire
 - M1b Métastase à distance autre que ganglionnaire non régionale et pulmonaire

S Marqueurs sériques

- Sx Marqueurs non évalués
- S0 Marqueurs normaux
- S1 LDH < 1.5 x N et HCG < 5.000 et α -FP < 100
- S2 LDH 1.5-10 x N ou HCG 5.000-50.000 ou α -FP P 1.000-10.000
- S3 LDH > 10 x N ou HCG > 50.000 ou α -FP > 10.000

CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES FORMES METASTATIQUES

Etablie par l'«International Germ Cell Cancer Collaborative Group»

- **Pour les Tumeurs non séminomateuses**
 - Groupe de « bon pronostic » : survie sans récurrence à 5 ans = 89%
 - Marqueurs S1
 - Et absence de métastase viscérale non pulmonaire
 - Et primitif = tumeur testiculaire ou lésion rétro péritonéale
 - Groupe de « pronostic intermédiaire » : survie sans récurrence à 5 ans = 75%
 - Marqueurs S2
 - Et absence de métastase viscérale non pulmonaire
 - Et primitif : testicule ou lésion rétro péritonéale
 - Groupe de « mauvais pronostic » : survie sans récurrence à 5 ans = 41%
 - Primitif = toute localisation y compris médiastin
 - Et / Ou marqueurs S3
 - Et présence de métastases viscérales extra pulmonaire
- **Pour les Tumeurs séminomateuses**
 - Groupe de « bon pronostic » : survie sans récurrence à 5 ans = 90%
 - Tumeur primitive : toute localisation
 - Et quelque soit stade des marqueurs
 - Et absence de métastase viscérale non pulmonaire
 - Groupe de « pronostic intermédiaire » : survie sans récurrence à 5 ans = 67%
 - Tumeur primitive : toute localisation
 - Et quelque soit stade des marqueurs
 - Et présence de métastases viscérales non pulmonaires

RECOMMANDATIONS

L'analyse anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie occupe une place fondamentale dans le bilan initial de la prise en charge des tumeurs germinales du testicule.

Au stade précoce, les options thérapeutiques reposent sur la notion de facteurs de risque.

Les lésions métastatiques justifient une thérapeutique adaptée aux groupes pronostiques.

La prise en charge ultérieure (surveillance ou chirurgie complémentaire) repose également sur des critères actuellement bien définis.

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

LE MINIMUM REQUIS

- **L'examen clinique**
 - Il comprend l'examen du testicule tumoral et du testicule controlatéral, la recherche d'une masse abdominale palpable (adénopathies de plus de 5 cm de diamètre, " bulky disease " des anglo-saxons), d'une gynécomastie et la palpation des aires ganglionnaires sus claviculaires.
- **Les marqueurs tumoraux.**
 - Le dosage sérique préopératoire concerne l'HCG totale avec fraction β libre dont l'élévation peut apparaître isolément, l'alpha foeto protéine (α -FP) et la LDH. L'importance de l'élévation initiale constitue un critère pronostique, leur décroissance sera suivie après l'orchidectomie.
- **La tomographie thoraco-abdomino-pelvienne.**
 - elle doit prendre en compte le siège, la taille et le nombre d'adénopathies rétro péritonéales rencontrées. Une évaluation volumétrique de ces adénopathies ou la mesure du plus grand diamètre constitue le critère de référence permettant de déterminer, sur une même coupe, l'importance de la régression après chimiothérapie.
 - Le siège, le nombre et la taille des localisations secondaires viscérales seront également précisés.

- **L'échographie scrotale.**
 - Elle précise le siège et l'aspect de l'induration scrotale suspecte. Elle apporte un élément d'orientation en cas de kyste épidermique en présence d'une image parfois typique en pelures d'oignon.
 - Elle permet de vérifier le parenchyme testiculaire controlatéral pour les rares tumeurs bilatérales synchrones.

LES EXAMENS OPTIONNELS

- **L'imagerie par résonance magnétique.** L'IRM permet de mieux préciser les rapports avec les gros vaisseaux. Elle peut être utile après chimiothérapie en précisant les difficultés opératoires susceptibles d'être rencontrées.
- **La tomographie par émission de positron (TEP)** peut être utile dans la localisation des métastases en complément de la TDM et/ou de l'IRM. Une fixation intense correspondrait à la présence de tissu résiduel actif. Cette technique est intéressante pour évaluer les masses résiduelles des séminomes.
- **L'échographie abdominale.** Elle garde une place dans la précision des localisations secondaires hépatiques pour lesquelles elle reste plus performante en cas de nodules hypodenses non spécifiques à la tomodensitométrie.
- **L'IRM cérébrale.** Elle est réalisée en présence de métastases viscérales ou de symptômes neurologiques.

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

Il constitue l'élément déterminant dans le choix des attitudes thérapeutiques en fonction du bilan d'extension. La fiche anatomopathologique de compte-rendu type permet de recueillir les données nécessaires à la détermination du stade pathologique (pT) de la classification TNM 1997.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

CONSERVATION DU SPERME

Ayant une valeur médico-légale, elle est proposée systématiquement avant l'orchidectomie pour au moins l'un des prélèvements. Le reste des prélèvements peut être réalisé après l'orchidectomie avant de débiter le traitement complémentaire.

Deux recueils sont en général suffisants, le CECOS peut en fonction de la qualité du sperme recueilli souhaiter un prélèvement supplémentaire.

L'ORCHIDECTOMIE

Réalisée impérativement par voie inguinale, elle nécessite un abord premier du cordon permettant en cas de doute ou lorsqu'une orchidectomie partielle est envisagée, un clampage provisoire. La ligature ou le clampage sont effectués avant extériorisation de la glande.

Une prothèse testiculaire est mise en place en l'absence de suspicion d'infection, en fonction du souhait du patient.

LES TUMEURS GERMINALES NON SÉMINOMATEUSES

Les options thérapeutiques visent à assurer le meilleur pronostic tout en conservant la meilleure qualité de vie.

L'évolution post-opératoire des marqueurs tumoraux doit être prise en compte. Le dosage sera effectué en tenant compte de leur demi vie (α -FP : 5 à 6 jours, HCG totale : 1 à 2 jours). Le taux d' α -FP doit diminuer de moitié toutes les semaines, le taux d' HCG de moitié toutes les demi semaines. Une non normalisation ou une décroissance anormalement lente conduit à adopter l'attitude thérapeutique d'un stade métastatique biologique.

Stade pT1 à pT4, N0, M0 (marqueurs normalisés)

Les facteurs de mauvais pronostic sont essentiellement représentés par la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques. L'existence d'un carcinome embryonnaire majoritaire n'est plus un facteur de risque discriminatif majeur.

On distingue donc :

- Le risque faible = pas d'embolies (ET PAS de carcinome embryonnaire)
- Le risque intermédiaire = Embolies OU Carcinome embryonnaire majoritaire
- Le risque élevé = embolies ET carcinome embryonnaire majoritaire

MODALITES THERAPEUTIQUES :

SURVEILLANCE

- Elle repose sur le schéma suivant :
 1. *Dosage des marqueurs tumoraux* : Il est réalisé la première année tous les mois, puis tous les deux mois la deuxième année, les trois mois la troisième année, puis deux fois par an les deux années suivantes.
 2. *TDM thoraco-abdomino-pelvienn*e : Elle est réalisée tous les trois mois la première année, tous les quatre mois la deuxième année, tous les six mois les trois années suivantes.
 3. *Echographie scrotale* : Elle est réalisée de façon optionnelle chez les patients à haut risque de tumeur controlatérale (antécédents de cryptorchidie, micro lithiases diffuses).

CURAGE GANGLIONNAIRE RÉTRO PÉRITONÉAL UNILATÉRAL

- d'un curage modifié qui intéresse la zone de drainage du testicule concerné et comporte une préservation nerveuse :
 1. à gauche, les limites du curage sont: le pédicule rénal en haut, l'uretère en dehors, l'artère iliaque primitive en bas, et comporte toutes les régions suivantes: inter-aortico-cave en dessus de l'artère mésentérique inférieure, pré-, para- et rétro aortique. avec exérèse du cordon.
 2. à droite, les limites du curage sont: le pédicule rénal en haut, l'uretère en dehors, l'artère iliaque primitive en bas, et emporte toutes les régions suivantes: inter-aortico-cave, rétro-, pré- et latéro-cave avec exérèse du cordon.
- Une chimiothérapie est indiquée (2 BEP séparés de 21 jours) si l'examen anatomopathologique définitif montre une atteinte ganglionnaire AVEC plus de 6 ganglions touchés OU un ganglion de plus de 2 cm, OU une rupture capsulaire.
- Une surveillance stricte peut être proposée en cas d'atteinte ganglionnaire intéressant moins de 6 ganglions infra centimétriques avec chimiothérapie en cas de rechute.

CHIMIOTHÉRAPIE

- repose sur deux cures de Bléomycine, Etoposide, Cisplatine (BEP) séparées de 21 jours.

INDICATIONS

Bas risque =

Patient compliant : surveillance.

Patient non compliant : curage

Risque intermédiaire =

Surveillance (patient compliant) OU curage OU chimiothérapie

Haut risque =

Chimiothérapie

Téatome mature majoritaire =

Discuter curage

<ul style="list-style-type: none">• Stade pT1 à pT4, N1 à N3 ou M1a, M1b ou N0, M0 à marqueurs non normalisés
--

- **Classification pronostique des tumeurs non séminomateuses métastatiques :**

- Groupe de « bon pronostic » : survie sans récurrence à 5 ans = 89%
 - LDH < 1.5 x N et HCG < 5.000 UI/ml et α -FP < 1.000 mg/ml
 - Et absence de métastase viscérale non pulmonaire
 - Et tumeur testiculaire ou lésion rétro péritonéale
- Groupe de « pronostic intermédiaire » : survie sans récurrence à 5 ans = 75%
 - LDH 1.5-10 x N ou HCG 5.000-50.000 UI/ml ou α -FP P 1.000-10.000 mg/ml
 - Et absence de métastase viscérale non pulmonaire
 - Et primitif : testicule ou lésion sous péritonéale
- Groupe de « mauvais pronostic » : survie sans récurrence à 5 ans = 41%
 - Primitif : médiastin
 - Et / Ou LDH > 10 x N ou HCG > 50000 UI/ml ou α -FP > 10.000 mg/ml
 - Et / Ou présence de métastase viscérale extra pulmonaire
- LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHÉRAPIE :
 - Il est fonction de groupes pronostiques définis par la classification internationale. Le taux de marqueur pris en compte sera celui réalisé immédiatement avant le début de la chimiothérapie (la classification S1 à S3 reposant sur le dosage réalisé avant l'orchidectomie).
 1. **bon pronostic** : 3 BEP tous les 21 jours.
 2. **pronostic intermédiaire** : 4 BEP tous les 21 jours
 3. **mauvais pronostic** :

Protocole d'essai clinique d'emblée

Ou 1 BEP, une réévaluation, puis 3 BEP si réponse, ou protocole en l'absence de réponse.

- LE BILAN DE RÉÉVALUATION

Il est effectué à quatre semaines du dernier cycle de chimiothérapie. Il comprend un dosage des marqueurs tumoraux et une tomographie thoraco-abdomino-pelvienne. Il n'y a pas de place pour la réalisation d'une TEP au 18FDG.

Si les marqueurs tumoraux sont normalisés ou en cas de persistance de faibles taux résiduels (après une décroissance importante) la chirurgie des masses résiduelles est nécessaire quelle que soit leur taille. Si les marqueurs ne sont pas normalisés, une chimiothérapie de rattrapage par 4 cycles de VeIP est indiquée.

Dans la mesure où il n'existe pas de critère prédictif de leur nature histologique, la chirurgie de toutes les masses résiduelles doit être systématique

La chirurgie des masses résiduelles rétro péritonéales:

C'est une chirurgie régionale qui intéresse l'aire de drainage du testicule tumoral comprenant l'exérèse des masses résiduelles. Le geste comporte un curage ganglionnaire qui est bilatéralisé dans les cas suivants:

- adénopathie en dehors du territoire du curage modifié sur le scanner initial,

- découverte d'une adénopathie palpable en per-opératoire en dehors du territoire du curage modifié

- présence de tératome ou de tissu tumoral actif lors de l'examen extemporané dans le territoire du curage modifié.

Les limites du curage bilatéral sont les suivantes: en haut : le pédicule rénal (sauf en cas de lésion supra hilaire), en bas: les vaisseaux iliaques primitifs, en dehors les uretères. Le cordon spermatique doit être enlevé en totalité. L'exérèse des masses résiduelles doit être complète, quelles que soient les résections viscérales et / ou vasculaires associées nécessaires.

La chirurgie des autres masses résiduelles doit être systématique quelle que soit la nature des masses rétro péritonéales compte tenu des risques de discordance histologique dans 30 à 50% des cas. Elle doit être complète et peut nécessiter la participation de plusieurs spécialités chirurgicales différentes au sein de centres experts.

La persistance de tissu tumoral actif impose une chimiothérapie complémentaire (2 cycles de Ve I P) (niveau de preuve IV).

LES SÉMINOMES

Quel que soit le stade évolutif, la présence dans le bilan initial d'une élévation faible ou modérée de l'HCG ne modifie en rien l'attitude thérapeutique.

Le séminome spermatocytaire constitue une entité à part, rencontré essentiellement chez le sujet âgé. Sa filiation avec le séminome reste encore controversée. Cette tumeur ne présente jamais de métastase et son traitement se limite à l'orchidectomie.

• Stade pT1 à pT4, N0, M0

L'invasion du rete testis et la taille de la tumeur au-delà de 4 cm sont des facteurs de moins bon pronostic (pas les emboles) qui peuvent influencer la prise en charge thérapeutique. On peut ainsi individualiser 3 groupes de risque :

Faible risque = rete testis normal et tumeur de moins de 4 cm.

Risque intermédiaire = invasion du rete testis ou tumeur de plus de 4 cm.

Haut risque = invasion du rete testis et tumeur de plus de 4 cm.

Méthodes :

- La *radiothérapie* reste le traitement de référence à la dose de 20 Grays. elle intéresse uniquement la région lombo-aortique.
- La chimiothérapie, basée sur un seul cycle de carboplatine peut être proposée.
- Le principe de la surveillance active repose sur le fait que seule 20% de ces tumeurs récidiveront. Elle suppose un patient compliant qui se soumettra à un contrôle clinique, biologique (marqueurs tumoraux) et tomodensitométrie tous les 6 mois les 2 premières années puis tous les ans entre 2 et 5 ans.

Indications :

Patient compliant de risque faible : surveillance

Patient compliant de risque intermédiaire : surveillance ou radiothérapie ou chimiothérapie

Patient non compliant ET/OU à haut risque : radiothérapie ou chimiothérapie.

• Stade pT1 à pT4, N1 ou N2, M0

- La *radiothérapie* est le traitement standard. Elle concerne la région lombo-aortique et la branche iliaque homolatérale avec une dose de 25 Grays plus un surdosage de 5 à 10 Grays sur les aires ganglionnaires suspectes à la tomodensitométrie.
- L'irradiation prophylactique médiastinale est abandonnée n'apportant pas un bénéfice supplémentaire sur la survie tout en augmentant le risque de complications radio induites.

• Stade pT1 à pT4, N3, M1a ou M1b

- La *chimiothérapie* est actuellement le traitement de référence en présence d'un

séminome de stade avancé. Sont préconisées 3 BEP ou 4 EP associant Etoposide et Cisplatine (Etoposide + Ifosfamide + Cisplatine pour les pronostics intermédiaires).

- *Le bilan de réévaluation.* Il repose un TDM TAP réalisée à quatre semaines et l'attitude ultérieure dépendra de la taille de la masse résiduelle :
 - inférieure à 3cm de diamètre= surveillance.
 - supérieure à 3 cm : TEP, et chirurgie des masses résiduelles si tumeur active au TEP. Sinon surveillance.

Une radiothérapie ou une chimiothérapie complémentaire peut être discutée devant du tissu tumoral actif résiduel en présence de masses inextirpables.

Il n'existe pas de standard pour la chirurgie des masses résiduelles séminomateuses ou pour le traitement d'un tissu tumoral actif au sein de masses inextirpables.

CAS PARTICULIER du TESTIS UNIQUE

La découverte d'une tumeur testiculaire chez un patient porteur d'un testicule unique peut conduire dans certaines situations particulières à proposer une chirurgie conservatrice (niveau de preuve: III-1). Cette chirurgie qui est optionnelle ne s'adresse qu'aux patients avec un bilan hormonal pré opératoire normal (Testostérone, LH), une tumeur de moins de 2 cm de diamètre et la possibilité de conserver au moins la moitié du volume testiculaire. Cette chirurgie répond à des règles techniques très strictes. Si il existe autour de la tumeur des lésions de NIT qui seront systématiquement recherchées, une radiothérapie scrotale ou une totalisation de l'exérèse seront discutés (niveau de preuve: III-1). Une orchidectomie radicale de rattrapage est indiquée en cas d'exérèse en marges positives.

En présence d'une tumeur bilatérale lors du diagnostic, une chirurgie conservatrice unilatérale pourra se discuter du coté où elle techniquement réalisable.

RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Quel que soit le type de tumeur germinale, une information sur le risque de tumeur testiculaire controlatérale asynchrone est nécessaire :

- sensibilisation du patient à l'autopalpation,
- examen systématique du testicule controlatéral lors des visites de suivi,
- réalisation d'échographie testiculaire controlatérale périodique.

Le rythme et les modalités du suivi sont basés sur une évaluation de la fréquence et du siège de ces récidives.

LES TUMEURS GERMINALES NON SÉMINOMATEUSES

TGNS de stade localisé

- Le suivi des patients placés sous *surveillance* a été évoqué précédemment.
- En cas de *chimiothérapie*, chez les patients présentant des facteurs de risque de reprise évolutive, un contrôle biannuel comprenant examen clinique, marqueurs et TDM thoraco-abdominopelvienne est nécessaire pendant deux ans, puis annuellement.
- En cas de *curage de stadification* ne montrant pas d'envahissement ganglionnaire, un contrôle annuel identique est également nécessaire en simplifiant la TDM au seul contrôle thoracique.

TGNS métastatique

- Le suivi après chimiothérapie des tumeurs métastatiques, que l'on ait réalisé ou pas une chirurgie des masses résiduelles, dépendra du groupe pronostique initial, il repose sur :
 - **bon pronostic :**
 - dosage des marqueurs tous les 3 mois pendant deux ans, puis une fois par an.
 - TDM thoraco abdomino-pelvienne tous les 6 mois pendant un an, puis une fois par an.
 - **pronostic intermédiaire et mauvais pronostic :**
 - dosage des marqueurs tous les mois pendant un an, tous les deux mois la deuxième année, tous les six mois la troisième année, puis une fois par an.
 - TDM thoraco abdomino-pelvienne tous les trois mois la première année, tous

- les six mois la deuxième année, puis une fois par an.
- Il faut en principe prolonger ce suivi au delà de dix ans actuellement par TDM, probablement ultérieurement par IRM (dose cumulée d'irradiation liée à la répétition des TDM de contrôle).
 - Le risque de rechute tardive rétro péritonéale est relativement faible évalué entre 2 et 5%, il justifie le plus souvent une nouvelle chirurgie d'exérèse permettant d'obtenir une survie dans 30% des cas.

SÉMINOMES PURS

Le risque de récurrence est globalement plus faible que dans les tumeurs germinales non séminomateuses.

- Après *radiothérapie* des stades localisés et N1-N2, un bilan de réévaluation annuel est nécessaire pendant trois ans comprenant un examen clinique et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Après *chimiothérapie* pour une forme avancée, un examen clinique et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne doivent être réalisés tous les six mois pendant trois ans.
- L'échographie à long terme du testicule controlatéral est nécessaire dans toutes les situations.

CONCLUSIONS

La prise en charge des tumeurs germinales du testicule permet d'obtenir une guérison chez plus de 90% des patients. Quel que soit le stade de la maladie, la démarche thérapeutique repose sur la prise en compte de facteurs prédictifs ou pronostiques qui permettent d'optimiser les résultats tout en minimisant la toxicité. Les modalités thérapeutiques sont parfaitement codifiées. Tout écart lors de leur déroulement expose les patients à une perte des chances de guérison.

TUMEURS DU REIN

L'incidence du CCR est en augmentation constante dans les pays industrialisés. Elle est en Europe de 12.2/100 000 chez l'homme et de 5.7/100 000 chez la femme, soit 2% de l'ensemble des cancers. Le CCR représente chez l'homme le 7ème cancer en terme de fréquence (dont le 3ème cancer urologique après prostate et vessie), et le 9ème chez la femme (dont le 2^{ème} cancer urologique après le cancer de vessie).

CLASSIFICATION TNM 2002

La classification TNM 2002 est actuellement la classification de référence, pour les adénocarcinomes uniquement.

Tx : tumeur primitive non évaluable

T0 : absence de tumeur primitive

T1 : tumeur inférieure ou égale à 7 centimètres, limitée au rein

T1a : tumeur inférieure ou égale à 4 centimètres, limitée au rein

T1b : tumeur comprise entre 4 et 7 centimètres, limitée au rein

T2 : tumeur supérieure à 7 cm, limitée au rein

T3 : envahissement de la graisse péri rénale, de la surrénale ou de la veine cave :

T3a : envahissement de la graisse péri rénale ou de la surrénale

T3b : envahissement de la veine rénale ou de la veine cave inférieure sous diaphragmatique

T3c : envahissement de la veine cave inférieure sus diaphragmatique

T4 : tumeur franchissant le fascia de Gerota

Nx : adénopathies régionales non évaluables

N0 : absence de métastase ganglionnaire

N1 : métastase au niveau d'un ganglion unique

N2 : métastase de plusieurs ganglions

Mx : métastases non évaluables

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance.

Le CCR se développe à partir des cellules épithéliales tubulaires. La classification histologique est actuellement basée sur des critères morphologiques et génétiques permettant d'isoler cinq groupes de cancer du rein :

1. Carcinome rénal conventionnel ou carcinome à cellules claires (75%)

2. Carcinome tubulo-papillaire (10%) avec une sous classification en type 1 (petites cellules basophiles)

et type 2 (grandes cellules éosinophiles)

3. Carcinome à cellules chromophobes (5%)

4. Carcinome des tubes collecteurs ou carcinome de Bellini (1%)

5. Carcinome du rein non classé (5%)

Le grade nucléaire de FUHRMAN est actuellement adopté par la grande majorité des équipes distinguant 4 grades selon la taille du noyau et du nucléole des cellules carcinomateuses.

Le diagnostic différentiel concerne l'angiomyolipome et les adénomes oncocytaire, papillaire et métanéphrique qui sont des tumeurs bénignes.

FACTEURS DE RISQUES

a) Tumeurs du rein natif et insuffisance rénale

Le risque de cancer sur rein natif est augmenté chez le patient dialysé et augmente avec la durée de dialyse. De même, ce risque augmente chez le sujet transplanté.

b) Maladies héréditaires

- Mutation du gène Von Hippel-Lindau situé sur le chromosome 3, qui favorise la survenue de tumeurs volontiers bilatérales, multifocales, synchrones ou différées. Outre les tumeurs rénales qui peuvent s'associer à des kystes, la mutation favorise la survenue d'hémangioblastomes du cervelet de la rétine, de tumeurs et kystes du pancréas, de phéochromocytomes, de tumeurs du sac endolymphatique. On parle de maladie de VHL quand s'associent la mutation du gène VHL et un syndrome clinique. Le diagnostic est évoqué devant l'association de 2 localisations ou devant une seule localisation associée à un antécédent familial. On distingue cette maladie du cancer du rein commun familial également lié à cette mutation, caractérisé par une survenue précoce (avant 45 ans), la bilatéralité et la multifocalité et l'absence des autres localisations.

- autres syndromes : des cancers du rein et d'autres tumeurs rénales peuvent faire partie du tableau clinique de la sclérose tubéreuse de Bourneville, du Syndrome de Birt-Hogg-Dube et de la léiomyomatose cutanée familiale. Ces syndromes, une fois reconnus, nécessitent une prise en charge spécialisée.

- Il existe des formes familiales de carcinome tubulopapillaire dont le gène est situé sur le chromosome 7.

c) obésité

d) HTA

e) Tabagisme

DEPISTAGE

Pas de dépistage conseillé pour la population générale

Mais dépistage individuel recommandé pour les sujets à risque :

- Un dépistage génétique est indispensable en cas de sujets apparentés à un patient VHL, mais aussi en cas de tumeur rénale bilatérale et/ou multiple, de tumeur rénale avant 45 ans ou de tumeur rénale familiale avec au moins 2 cas.
- Il est recommandé de dépister les tumeurs des reins natifs chez les patients en insuffisance rénale terminale, dialysés ou transplantés. On recommande au minimum une échographie rénale annuelle.

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

La majorité des CCR est découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan échographique demandé pour diverses raisons.

1. La **tomodensitométrie (TDM)**

est l'examen de référence pour caractériser la tumeur et pour effectuer le bilan d'extension.

La caractérisation de la tumeur est au mieux effectuée par une TDM rénale sans puis avec injection en coupes fines en phase corticale, en phase tubulaire et en phase tardive. Le CCR dans sa forme typique est une lésion bien limitée, hétérogène avec une composante tissulaire hyper vascularisée et une composante nécrotico-hémorragique avasculaire. La composante vasculaire se rehausse précocement et intensément après injection de produit de contraste. Les plages hypo vasculaires de nécrose sont disposées de façon irrégulière. La présence, inconstante, de calcifications intra

tumorales ou d'un envahissement veineux est quasi-pathognomonique d'un CCR. La présence d'une ou plusieurs tumeurs, sa taille, sa localisation, enfin, l'aspect du rein controlatéral est essentiel à la prise en charge thérapeutique.

La visualisation des voies excrétrices supérieures est indispensable en cas de doute avec un carcinome urothélial.

La présence de graisse au sein de la tumeur sur la TDM doit faire évoquer systématiquement un angiomyolipome en sachant qu'il existe des tumeurs malignes avec des contingents graisseux.

La présence d'une tumeur à développement centrorénal prenant faiblement le produit de contraste doit faire évoquer, surtout en présence de ganglions, le diagnostic de lymphome, de métastase ou de carcinome de Bellini. Une biopsie à visée diagnostique est alors souhaitable, la prise en charge thérapeutique étant évidemment distincte selon les cas.

L'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée aussi sur la TDM :

o L'infiltration péri rénale est parfois difficile à affirmer et doit atteindre un centimètre au moins pour être significative ;

o L'extension veineuse se traduit du côté de la lésion par une augmentation du diamètre ou une modification de forme de la veine rénale et de la veine cave inférieure dans son segment inter rénal ou sus rénal. L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoquent la présence d'un thrombus. Pour des raisons anatomiques, l'étude de la veine rénale gauche est facile, celle de la veine rénale droite beaucoup plus aléatoire, en raison de son trajet court et vertical. L'I.R.M. ou la TDM multibarrette sont les examens de choix pour préciser la limite supérieure d'un thrombus cave, par rapport aux veines sus-hépatiques et à l'oreillette droite.

o Une extension ganglionnaire est suspectée quand la taille des ganglions se situe entre 1 et 1.5 cm. Au-delà, l'envahissement ganglionnaire est probable. L'extension lymphatique est évoquée avec une sensibilité comparable en TDM et en I.R.M. par la mise en évidence d'images ganglionnaires siègeant par ordre de fréquence dans la région du hile, puis sur les chaînes latéro et interaorticocaves.

Une possible atteinte médiastinale est possible par l'intermédiaire du canal thoracique. Les adénopathies sont considérées comme significatives quand leur diamètre atteint ou dépasse 10 mm. En TDM comme en I.R.M., il n'existe pas de critère morphologique ou structural spécifique d'un envahissement ganglionnaire métastatique et l'on retrouve 40 % de ganglions métastatiques pour des adénopathies comprises entre 10 et 20 mm. Par contre les ganglions régionaux dont le diamètre est supérieur à 20 mm sont presque toujours métastatiques.

L'analyse structurale des ganglions lymphatique par scanner ou IRM ne permet pas de préjuger de leur atteinte métastatique. Seuls des critères de taille permettent de suspecter leur envahissement.

o Les métastases sont à rechercher par ordre de fréquence au niveau du poumon (50 à 60 % des formes métastatiques), du médiastin, de l'os, du foie, du rein, de la surrenale et du cerveau. Une acquisition TDM au niveau du thorax est souhaitable dans le cadre du bilan préopératoire bien que ne modifiant pas la prise en charge initiale. L'existence de localisations prévalentes osseuses n'est pas exceptionnelle en particulier chez l'adulte jeune. Lorsqu'une immunothérapie est envisagée, un bilan TDM de l'encéphale est nécessaire. Des localisations secondaires au niveau de la graisse rétro péritonéale, du pancréas et, d'une façon plus exceptionnelle au niveau de la thyroïde ou du sein ont aussi été décrites. L'aspect des lésions secondaires rénales peut être variable. Bien souvent elles reproduisent l'aspect tomodensitométrique et le comportement hémodynamique de la lésion primitive.

2. L'IRM rénale

est effectué en cas de contre-indications à la TDM (insuffisance rénale), ou dans les formes atypiques (petite taille, kystique, hémorragique, hypo vasculaire, infiltrant, multifocal...) ou dans les formes de diagnostic difficile ou en cas d'extension veineuse.

3. Les autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale...) ne sont utiles qu'en cas de signes d'appel clinique.

L'utilisation de la médecine nucléaire (TEP-FDG) ne fait pas encore l'objet d'un consensus dans le cadre du cancer du rein, notamment pour caractériser la tumeur elle-même, et en apprécier l'extension.

Elle peut être indiquée pour la recherche de récurrences locales ou de métastases à distance (valeur prédictive positive élevée) lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, images douteuses visualisées sur les examens morphologiques). Cependant, une TEP-FDG négative ne permet pas d'éliminer une récurrence tumorale (valeur prédictive négative faible)

4. La biopsie percutanée des tumeurs du rein

est recommandée pour :

- les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extra rénal connu (métastases, lymphome)
- une suspicion de cancer rénal non extirpable
- les masses rénales des sujets à haut risque
- les masses rénales justifiant un traitement mini invasif (radiofréquence, cryoablation)

est contre-indiquée en cas :

- d'angiomyolipome (risque hémorragique)
- de suspicion de carcinome urothélial (risque de dissémination)
- de tumeur kystique

est optionnelle pour les équipes où la prise en charge d'une tumeur du rein est liée à la connaissance de son type histologique et de son grade.

5. Le bilan sanguin préopératoire standard est nécessaire. On évaluera la fonction rénale (clairance de la créatinine). Aucun examen biologique n'est actuellement retenu comme facteur pronostique. Une hypercalcémie et une augmentation des phosphatases alcalines et plus généralement du bilan hépatique, peuvent être l'expression d'un syndrome paranéoplasique ou d'extension métastatique. Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur reconnu et validé pouvant être utilisé de manière routinière comme marqueur tumoral.

6. évaluation de l'état général

Il est nécessaire d'apprécier l'état général du patient. Ainsi, on évalue le « performance status » (PS) selon la classification ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ou le score ASA (American Society of Anesthesiology) :

- ASA :

- I = patient en bonne santé,
- II = maladie systémique modérée,
- III = maladie systémique,
- IV = maladie systémique invalidante imposant une sédentarité,
- V = patient moribond dont l'espérance de vie est de l'ordre de 24 heures avec ou sans intervention.

- ECOG :

- 0 = activité normale
- 1 = patient restreint dans son activité physique mais restant ambulatoire
- 2 = patient alité moins de 50% du temps
- 3 = patient complètement alité

7. formes atypiques ou de diagnostic difficile :

- Carcinomes de petite taille (< 3 cm) :

Ils représentent 80% des petites tumeurs du rein, les 20% restant étant bénignes, souvent homogènes (rarement hémorragiques ou nécrotiques) et de niveau de rehaussement variable, pouvant en imposer pour une tumeur bénigne pauvre en graisse.

- Carcinomes solides, hypo vasculaires :

Se traduisent par un rehaussement peu intense et tardif, d'où l'intérêt de coupes tardives après l'injection de contraste, et l'apport de l'IRM dont la sensibilité est supérieure à la TDM pour détecter une prise de contraste faible.

- Carcinomes kystiques :

Ils appartiennent aux types III ou IV de la classification de Bosniak.

Les kystes de type IV correspondent à des carcinomes kystiques ou à des carcinomes massivement nécrosés.

Les kystes multiloculaires de type III correspondent de façon presque formelle à un carcinome kystique quand ils sont vascularisés. Les seuls critères d'imagerie ne permettent pas alors d'écarter une tumeur bénigne (néphrome kystique multiloculaire) mais le doute doit conduire à un geste d'exérèse.

Les kystes uniloculaires de type III peuvent correspondre à un authentique cancer kystique, mais aussi à un kyste bénin remanié par des phénomènes inflammatoires, notamment s'il survient au

décours d'un épisode aigu, infectieux ou inflammatoire. C'est là l'intérêt d'une imagerie 3 à 6 mois après pour juger de l'évolution et de l'opportunité d'un geste chirurgical si le doute persiste (plutôt IRM que TDM car cette dernière visualise mieux les prises de contraste)

- **Carcinome hémorragique** :

L'évoquer devant une hémorragie spontanée, qui peut masquer une petite lésion tumorale.

- **Carcinomes multiples et bilatéraux** :

Penser à une forme familiale, à des métastases ou un lymphome. Biopsie.

- **Carcinomes infiltrants** :

Peuvent correspondre à un CCR de haut grade, à une variante sarcomatoïde de CCR, à un carcinome de Bellini ou de la médullaire, ou à un sarcome rénal primitif. Doivent faire envisager le diagnostic différentiel de lymphome, de métastases ou de tumeur urothéliale. L'envahissement de la veine rénale évoque fortement une tumeur rénale primitive. La biopsie est à éviter en cas de doute avec une tumeur urothéliale.

- **Exceptionnel carcinome à composante graisseuse** :

À évoquer devant certains éléments : calcifications intra tumorales, grosse tumeur massivement nécrotique, grosse tumeur infiltrant le sinus ou la graisse péri rénale, grosse tumeur homogène hypo vasculaire, adénopathies suspectes ou envahissement veineux.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

1. Néphrectomie partielle

Il s'agit de la tumorectomie ou de la néphrectomie polaire vraie.

La néphrectomie partielle est recommandée dans les tumeurs inférieures ou égales à 4 cm sauf en situation sinusale où elle est optionnelle.

Elle est optionnelle pour les tumeurs entre 4 et 7 cm en situation exophytique.

Elle n'est pas recommandée pour les tumeurs de plus de 7 cm sauf cas exceptionnel de rein unique.

2. Néphrectomie élargie

Elle est recommandée pour les tumeurs rénales ne répondant pas aux indications de traitement conservateur et également chez les patients d'emblée métastatique en bon état général (ECOG 0 à 2).

Pour les tumeurs T3 No Mo, elle doit se placer en intention de traitement curateur et assurer des marges chirurgicales négatives.

3. Extension veineuse

L'exérèse complète du thrombus chez les patients NoMo est indispensable en terme d'intention de traitement curatif. La détermination du niveau supérieur du thrombus conditionne le geste :

En cas de thrombus sous hépatique, un contrôle axial et latéral de la veine cave inférieure (VCI) est suffisant.

Si le sommet du thrombus est situé au dessus de l'abouchement des veines sus-hépatiques, un contrôle du pédicule hépatique doit être réalisé.

En cas d'extension sus diaphragmatique, il est recommandé d'effectuer une circulation extracorporelle.

4. Surrénalectomie

Elle est souhaitable pour les tumeurs de taille supérieure à 8cm quelle que soit leur topographie, pour les tumeurs du pôle supérieur accolées à la surrénale ou en cas d'anomalie surrénalienne à la TDM préopératoire.

5. Curage

L'intérêt thérapeutique du curage sur la survie à 5 ans n'est pas prouvé chez les patients No.

Chez les patients N+, aucune recommandation forte ne peut être faite. Le curage permet une stadification plus précise mais sa valeur éventuellement curative est controversée.

6. Traitements ablatifs :

On dispose de la cryoablation (CA) (destruction par congélation) et de la radiofréquence (RFA) (nécrose de coagulation d'origine thermique) La sonde de CA ou l'électrode de RFA est introduite au centre de la tumeur par voie percutanée ou par voie chirurgicale (laparoscopique) Les critères d'efficacité, définis radiologiquement, sont plus probants après CA qu'après RFA.

Ces techniques s'adressent aux petits cancers (< 40 mm), prouvés histologiquement (biopsie) et survenant sur des terrains particuliers :

- patients ayant des comorbidités importantes, ou une espérance de vie courte
- patient de plus de 70 ans
- patient à risque néphrogénique
- récurrence rénale
- nouvelle localisation dans le cadre d'une maladie de VHL

Certaines localisations rendent ces traitements difficiles : proximité de la tumeur avec la voie excrétrice ou le pédicule rénal ou les organes de voisinage (colon), localisation sinusale, antérieure ou polaire supérieure. Il faut alors recourir à des artifices techniques et/ou privilégier la laparoscopie.

Les taux de complications sont faibles.

Les taux de succès sont de l'ordre de 90 %, mais avec des suivis courts et des cohortes limitées.

7. Métastases

La prise en charge des patients métastatiques a été bouleversée depuis 3 ans par l'arrivée de nombreux nouveaux traitements, comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de m-TOR.

L'immunothérapie exclusive (interféron alpha et / ou interleukine 2) n'est presque plus utilisée ; elle reste toutefois une option pour les patients de « très bon pronostic » (en pratique les patients jeunes, en très bon état général, avec uniquement des métastases pulmonaires).

La place de la néphrectomie avant le traitement général, est discutée ; dans l'attente de données plus fiables en provenance d'essais thérapeutiques, elle reste recommandée sauf pour les patients altérés et / ou poly métastatiques.

Par ailleurs, en cas de métastase unique, la chirurgie d'exérèse de la métastase, lorsqu'elle est réalisable, reste indiquée.

Médicaments disponibles :

- 1) SUTENT® (sunitinib) : anti-angiogénique oral de type « inhibiteur de tyrosine kinase »
- 2) NEXAVAR® (sorafenib) : anti-angiogénique oral de type « inhibiteur de tyrosine kinase »
- 3) AVASTIN® (bevacizumab) : anti-angiogénique IV (anticorps anti VEGF)
- 4) TORISEL® (temsirolimus) : inhibiteur de m-TOR, IV
- 5) RAD001 (everolimus) : inhibiteur oral de m-TOR

Indications :

Elles dépendent des critères pronostic selon Motzer 2002.

1^{ère} ligne :

- patients de bons pronostic ou de pronostic intermédiaire : SUTENT® ou AVASTIN® + ROFERON® (option : immunothérapie exclusive, voir précédemment patients de « très bon pronostic »)
- patients de mauvais pronostic : TORISEL®

2^{ème} ligne :

- après cytokines : NEXAVAR® ou SUTENT®
- après AVASTIN® : SUTENT®
- après inhibiteurs de TK : autre inhibiteur de TK ou anti m-Tor
- après TORISEL® : ?

Pour les histologies autres que « cellules claires », on peut utiliser le Torisel mais aussi les inhibiteurs de TK.

8. Voie d'abord laparoscopique

L'approche laparoscopique (rétro ou transpéritonéale) est un standard pour la pratique de la néphrectomie élargie. Elle doit être réservée aux stades T 1-T2, sans limite stricte de taille tumorale pourvu que le pédicule ne soit pas infiltré par le processus tumoral ou ganglionnaire. Elle n'est pas recommandée pour les tumeurs T3. Les premiers résultats comparatifs ne montrent pas de différence

significative en terme de survie sans récurrence et de survie spécifique entre néphrectomie chirurgicale et laparoscopique.

La néphrectomie partielle peut être réalisée pour des tumeurs exophytiques de moins de 4 cm. Néanmoins, les taux de complications per-opératoires et de marges lésionnelles sont plus importants que par voie chirurgicale. Le niveau de difficulté technique de cette intervention représente une limite à sa diffusion et empêche d'en faire une recommandation en dehors d'équipes très entraînées.

RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Le suivi d'un patient opéré d'un CCR doit être prolongée puisque des récurrences même tardives ont été rapportées. Il répond à l'objectif de détecter des récurrences locales ou métastatiques, qui doivent faire l'objet d'un traitement chirurgical ou général.

Le taux de survie à 5 ans pour les tumeurs T1 inférieures à 4 cm est de l'ordre de 90% et pour les tumeurs T1 supérieures à 4 cm de l'ordre de 80% comme pour les tumeurs T2.

Pour les tumeurs T3 avec extension à la graisse péri-rénale, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 70% et de 60% en cas d'extension veineuse. Pour les tumeurs T4, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 30%. En cas de métastase unique, le traitement chirurgical peut permettre d'atteindre des taux de survie de l'ordre de 30 à 50% en fonction du site métastatique.

En cas de récurrence locale sans autre localisation métastatique, une exérèse chirurgicale est recommandée.

Les facteurs pronostiques actuellement reconnus et validés par des études d'analyses multi variées restent le stade, le grade, le type histologique et l'état général.

Concernant le CCR métastatique, les facteurs pronostiques clairement identifiés sont le nombre et la localisation des sites métastatiques, le délai d'apparition des métastases, la possibilité d'une métastasectomie chirurgicale curative et la néphrectomie première.

De plus le risque d'insuffisance rénale après néphrectomie est élevé et justifie une surveillance appropriée, a fortiori en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Les recommandations de suivi sont optionnelles en raison des faibles niveaux de preuve. On peut proposer un protocole basé sur les groupes de risque établis selon le score UISS.

- les patients N+ forment un groupe à part.
- les patients T1 No, ECOG 0 avec un grade 1 ou 2 appartiennent à un groupe de faible risque.
- les patients T4 No, ou T3 No, ECOG>0 avec un grade>1 forment un groupe de risque élevé.
- Tous les autres appartiennent au groupe de risque intermédiaire.

La surveillance dépendra de ces groupes :

- faible risque : examen clinique et biologique avec TDM tous les ans pendant 5 ans puis à 7ans et 9 ans.
- risque intermédiaire : comme précédemment en ajoutant TDM thoracique tous les 6 mois les 3 premières années.
- risque élevé : comme précédemment en ajoutant TDM abdo. tous les 6 mois les 2 premières années.
- patients N+ : comme précédemment en ajoutant un contrôle complet à 3 mois.

TUMEURS MALIGNES du PENIS

Epidémiologie des tumeurs malignes du pénis

Les tumeurs du pénis sont rares. Leur incidence est variable selon les pays. En Europe, elles représentent environ 0,6 % des cancers de l'homme, contre 17 % au Brésil. C'est une pathologie qui touche habituellement les sujets âgés.

Des facteurs de risque sont connus, en particulier l'absence de circoncision néonatale et les défauts d'hygiène locale. Les lésions précancéreuses et les infections virales de type HPV jouent également un rôle.

La localisation au gland est la plus fréquente (près de la moitié des localisations).

L'évolution des cancers du pénis est lente. Elle est initialement locale, puis ganglionnaire inguinale. Les localisations métastatiques sont peu fréquentes et tardives.

Anatomo-pathologie des tumeurs malignes du pénis

Conditions précancéreuses (lésions fréquemment associées à un carcinome du pénis) : le lichen scléro-atrophique chez le sujet âgé, et les condylomes vénériens à HPV.

Lésions précancéreuses : elles évoluent vers un carcinome pénien en l'absence de traitement. Il s'agit de lésions de carcinome in situ. On regroupe ainsi l'Erythroplasie de Quérat et la maladie de Bowen. La maladie de Paget extra mammaire est à classer à part.

Les carcinomes du pénis :

- Le carcinome épidermoïde est la forme habituelle (95 %), siégeant principalement au niveau du gland, du prépuce et de la couronne du gland. Il en existe 2 formes principales :
 - ulcéro-infiltrante qui sera rapidement associée à un envahissement ganglionnaire, et
 - exophytique qui entraîne une évolution ganglionnaire tardive et rare.Le pronostic de ce carcinome est conditionné par sa profondeur d'infiltration, son grade d'histopronostic et l'existence éventuelle d'embolies sanguines ou lymphatiques.
- 2 autres formes de carcinome particulières méritent d'être citées :
 - le carcinome basaloïde qui touche des hommes plus jeunes, est une forme agressive, souvent liée à HPV.
 - Le carcinome verruqueux est une lésion à malignité locale exclusive.

Stadification du carcinome du pénis

CLASSIFICATION pTNM 2002

(AJCC Cancer Staging Manual. Sixth ed. Springer New York 2002. pp 303 – 308)

pTx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
Ta	Carcinome verruqueux non infiltrant
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial
T2	Tumeur envahissant le corps spongieux ou caverneux
T3	Tumeur envahissant l'urètre ou la prostate
T4	Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes
NX	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
N0	Pas de signes d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion inguinal superficiel
N2	Métastases multiples ou bilatérales au niveau des ganglions inguinaux superficiels
N3	Métastases au niveau des ganglions inguinaux profonds ou au niveau des ganglions pelviens, unilatérales ou bilatérales
MX	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
LX	Impossible d'évaluer l'invasion lymphatique
L0	Absence d'invasion lymphatique
L1	Présence d'invasion lymphatique
VX	Impossible d'évaluer l'invasion veineuse
V0	Absence d'invasion veineuse
V1	Invasion veineuse microscopique
V2	Invasion veineuse macroscopique

Diagnostic des tumeurs malignes du pénis

Lésion primitive

Le diagnostic de cancer du pénis doit être histologiquement confirmé, par une circoncision si la lésion est limitée au prépuce, ou par biopsie chirurgicale réalisée à la jonction peau saine / peau pathologique.

L'examen clinique doit déterminer :

- le siège exact de la tumeur ;
- la taille de la tumeur ;
- l'extension locale (infiltration caverneuse, urétrale). Déterminer l'existence ou non d'une infiltration est fondamental pour la prise en charge thérapeutique au niveau ganglionnaire.
- la longueur de pénis sain en amont de la tumeur.

Une échographie, et/ou une IRM du pénis peuvent être utiles en cas de difficulté d'évaluation clinique.

Evaluation ganglionnaire

Elle repose sur l'examen clinique bilatéral des aires inguinales sans omettre la région obturatrice et rétro crurale. Un examen normal n'exclut pas l'atteinte ganglionnaire (20 % faux négatifs). La présence d'adénopathie(s) palpable(s) conduit à répéter l'examen après traitement de la lésion primaire et antibiothérapie à large spectre.

Une TDM inguino-pelvienne est recommandée en cas d'examen difficile ou en cas d'atteinte ganglionnaire inguinale clinique.

Le risque d'envahissement ganglionnaire dépend :

- du type histologique de la tumeur primitive,
- du stade tumoral,
- du grade lésionnel, et
- de la présence d'une invasion lymphatique ou vasculaire.

On définit ainsi des tumeurs à risque d'envahissement ganglionnaire faible (pTis, carcinome verruqueux, pTaG1-3, pT1G1), à risque intermédiaire (pT1 G2), à haut risque (\geq pT2 ou pT1G3).

Seule l'histologie permet de connaître la nature des adénopathies. La recherche du ganglion sentinelle selon Cabanas ne doit pas être effectuée. La lymphoscintigraphie est prometteuse mais avec 16 % de faux négatifs, elle ne peut être recommandée en routine.

Evaluation métastatique

Un scanner thoraco abdomino pelvien est recommandé s'il existe des adénopathies inguinales palpables.

Une scintigraphie osseuse est recommandée en cas de symptômes osseux ou d'hypercalcémie.

Un dosage du SCC est recommandé en cas de maladie métastatique.

Un dosage de la calcémie doit être systématique en cas de lésion évoluée (hypercalcémie paranéoplasique ou secondaire à une atteinte osseuse).

Traitement local de la lésion primitive

Modalités

La chirurgie conservatrice

- *la circoncision* : traitement des tumeurs limitées au prépuce n'atteignant pas la couronne du gland. La pièce doit être présentée, orientée au pathologiste pour une étude fiable des marges chirurgicales.

- *Laser Yag et CO2* : lésions superficielles Ta ou Cis
- *la biopsie exérèse* La technique chirurgicale n'est pas standardisée. Deux principes doivent cependant être respectés :
 - o Le grand axe de l'incision cutanée qui circonscrit la lésion doit être perpendiculaire à l'axe de la verge si la lésion siège sur le fourreau.
 - o La marge de sécurité péri tumorale doit être d'au moins 8 mm

Les amputations du pénis

- *L'amputation partielle* : pour les tumeurs infiltrantes du gland ($\geq T2$), pour les tumeurs non infiltrantes si la taille est supérieure à 20 mm, ou en cas de récurrence locale (ou de complication) d'un traitement conservateur. Elle doit comporter une marge de sécurité minimum de 5-10mm. Si la longueur restante des corps caverneux est ≥ 12 cm, les rapports sexuels restent possibles. Pour permettre d'uriner en station verticale, la longueur du pénis restant doit être au moins de 3 cm. Dans le cas contraire, il faudra proposer la réalisation d'une urétrostomie périnéale (dans le même temps opératoire ou secondairement).
- *L'amputation totale est d'indication rare* : tumeur du corps pénien, lésion très évoluée du gland.

La chirurgie d'exérèse, par son efficacité (récurrence < 4%), représente le traitement de référence des CE de la verge. Néanmoins, son impact psychologique et sexuel reste important.

La curiethérapie

Une circoncision préalable sous couvert d'une antibiothérapie est indispensable.

La curiethérapie interstitielle (seule utilisée en France) est réservée aux tumeurs du gland situées à distance de l'urètre et de son méat, sans envahissement de l'albuginée des corps caverneux, d'une taille n'excédant pas 30 mm. Les complications sont les sténoses du méat (15 %), les télangiectasies (90 %). Les récurrences sont d'environ 20 %. La fonction sexuelle est conservée dans 70 à 80 % des cas, mais la conservation du gland à distance n'est que de 60 %.

Indications pour les tumeurs du gland

- **Lésions Ta-T1, G1-2 :**
 - o Chez les patients compliants pour une surveillance régulière et prolongée, un traitement conservateur doit être proposé. Les modalités de ce traitement seront fonction du choix du patient, et des techniques disponibles. Le taux de récurrences locales semble être similaire entre les différentes techniques de traitement conservateur.
 - o Chez les patients non compliants pour une surveillance régulière, il est recommandé de faire une amputation partielle du pénis ou une curiethérapie.
- **Lésions T1 G3 :**
 - Chez les patients compliants et informés, un traitement conservateur peut être proposé en cas de lésion de moins de 3 cm de diamètre (moins de la moitié du gland). L'obtention de marges négatives est un impératif absolu (niveau III)
 - Dans les autres cas il est recommandé de faire une curiethérapie pour les lésions distales de moins de 8 cc ou une amputation pénienne partielle ou totale (selon la topographie tumorale et la longueur pénienne résiduelle). (niveau III)
- **Lésions $\geq T2$:**
 - La pénectomie partielle avec marges d'exérèses négatives est le traitement standard. L'obtention de marges négatives peut conduire à une imagerie pénienne spécifique au mieux par IRM. Il faut réaliser un examen extemporané de la tranche de section en cas de doute. Elle ne dispense pas d'une surveillance locale, compte tenu de taux de récurrence locale pouvant aller jusqu'à 10% pour des lésions T1, T2. (niveau III)
 - En cas de lésion T2 chez des patients très motivés et compliants, et en cas de lésion du gland de moins de 3 cm, une chirurgie conservatrice peut être discutée (résection + laser, ou glandulectomie partielle ou totale). L'obtention de marges négatives est un impératif absolu. La curiethérapie représente une alternative conservatrice fiable pour des lésions de moins de 8 cc situées sur le gland (voire à la partie distale du pénis).

- La pénectomie totale vit des contre indications fonctionnelles (longueur pénienne restantes < 3 cm) ou tumorales (impossibilité d'obtenir des marges négatives d'au moins 15 mm, envahissement caverneux ou spongieux d'amont) des pénectomies partielles. (niveau III).

Prise en charge des aires ganglionnaires

Les cancers épidermoïdes de la verge peuvent être classés en trois groupes en fonction du risque de métastases ganglionnaires inguinales :

- Tumeur à faible risque : pTis, pTa G1-G2, pT1 G1-G2 Lo et Vo
- Tumeur à risque intermédiaire : pTa G3, pT1 G1-G2 L1 ou V1
- Tumeur à haut risque : \geq pT2 quelque soit le grade, pT1 G3

Evaluation ganglionnaire

La biopsie à l'aiguille peut s'avérer utile. Elle trouve sa place en cas d'adénopathie palpable, avant même le traitement antibiotique d'épreuve qu'elle permet d'éviter en cas de positivité. De même, en l'absence d'adénopathie palpable, la ponction écho guidée à l'aiguille fine des adénopathies échographiquement suspectes simplifie la prise en charge en cas de positivité, en conduisant directement au curage radical sans faire d'examen extemporané. La vraie difficulté vient de l'évaluation ganglionnaire des patients ayant eu des ponctions négatives.

Lympho-scintigraphie : L'utilisation de la lympho-scintigraphie pour diriger la biopsie des ganglions sentinelles est une technique en cours d'évaluation dont les résultats sont très prometteurs dans certains centres référents, mais qui doivent encore être confirmés. Son intérêt est de limiter l'indication du curage aux seuls patients présentant un envahissement du ganglion sentinelle; dans les autres cas, le curage et sa morbidité associée seraient évités.

Le curage inguinal modifié est la technique de référence. Il peut être superficiel (uniquement en avant du fascia superficialis), modifié selon Catalona (respect de la grande veine saphène, et ablation uniquement des ganglions superficiels et profonds situés en dedans de la crosse de la grande veine saphène et des vaisseaux fémoraux) ou radical (ablation des ganglions superficiels et profonds avec résection de la grande veine saphène). Leur morbidité est croissante avec leur extension.

Indications

Dans les tumeurs du pénis à haut risque, la lymphadénectomie inguinale a montré son intérêt sur la survie globale et spécifique des patients à condition que la maladie soit minimale au niveau inguinal, en l'absence d'extension iliaque.

Les indications sont fonction :

- de l'existence ou non d'adénopathies palpables ;
- des groupes pronostiques au niveau de la tumeur primitive.

Si un curage inguinal est nécessaire, il est toujours bilatéral, mais son type est adapté au risque et au résultat histologique.

Patients avec régions inguinales cliniquement normales N0

Lésion pénienne de faible risque : surveillance des aires inguinales chez les patients compliants, sinon curage inguinal modifié bilatéral.

Lésions péniennes de risque intermédiaire :

En l'absence d'invasion vasculaire ou lymphatique : surveillance chez les patients compliants.

Si invasion vasculaire ou lymphatique OU patient non compliant : curage inguinal modifié bilatéral

Lésions péniennes \geq pT2 ou G3 :

Lymphadénectomie inguinal modifié bilatéral + extemporané

Si extemporané négative : surveillance

Si extemporané positive : lymphadénectomie radicale homolatérale

Si on retrouve plus de 2 ganglions métastasés, ou un ganglion avec effraction capsulaire, un curage pelvien homolatéral aux métastases doit être réalisé, ce d'autant que la tumeur est de haut grade.

Patients avec ganglions inguinaux cliniquement palpables, mobiles

Réévaluation des aires ganglionnaires après traitement de la tumeur primitive et antibiothérapie. La durée de l'antibiothérapie est variable en fonction du nombre d'adénopathies palpables :

- * en cas de N1 : il s'agit certainement d'une métastase, et une antibiothérapie courte (2 semaines après traitement de la tumeur primitive) permet de réévaluation clinique précoce ne retardant pas la chirurgie inguinale ;
- * en cas de N2 : il s'agit dans plus de 50% des cas d'adénomégalie, et une antibiothérapie de 4 à 6 semaines est recommandée.

La réévaluation clinique montre la :

- Disparition des ganglions palpables : voir précédemment
- Persistance de ganglion(s) palpable(s) mobile(s) : Confirmation histologique si nécessaire, puis :
 - o Si adénopathie(s) palpable(s) et tumeur de faible risque évolutif : lymphadénectomie inguinale modifiée bilatérale + ex temporané
 - o Si extemporané négative : surveillance
 - o Si extemporané positive : lymphadénectomie radicale homolatérale.
 - o Si adénopathies palpables et tumeur de risque intermédiaire ou élevé : lymphadénectomie radicale homolatérale au coté atteint, et modifiée en controlatérale avec extemporané. Totalisation en cas d'extemporané positive.

La réalisation d'un curage pelvien homolatéral est proposée en cas de rupture capsulaire, ou si plus de 2 ganglions inguinaux sont envahis. De même si l'imagerie est positive au niveau pelvien.

Ganglions inguinaux fixés, ganglions pelviens métastasés

Chimiothérapie première. Pas de standard (Bléomycine, Etoposide et Cisplatine ou Taxol, Ifosfamide et Cisplatine ou Paclitaxel – carboplatine)

En cas de réponse : chirurgie à discuter selon l'état général.

Dans les autres cas (stabilisation, progression) : soins palliatifs

BIBLIOGRAPHIE

Voir

PROGRES en UROLOGIE

RECOMMANDATIONS 2007 en ONCO-UROLOGIE
AFU, SFRO,GETUG, SFP

(Volume 17, novembre 2007, n°6)