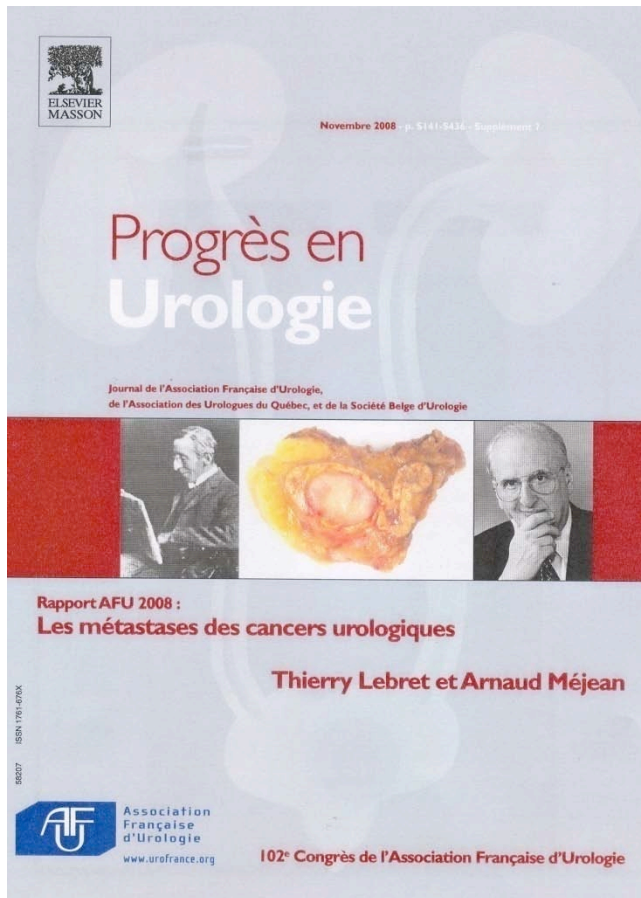




Les métastases des cancers urologiques

Rapport du 102^e congrès français d'urologie

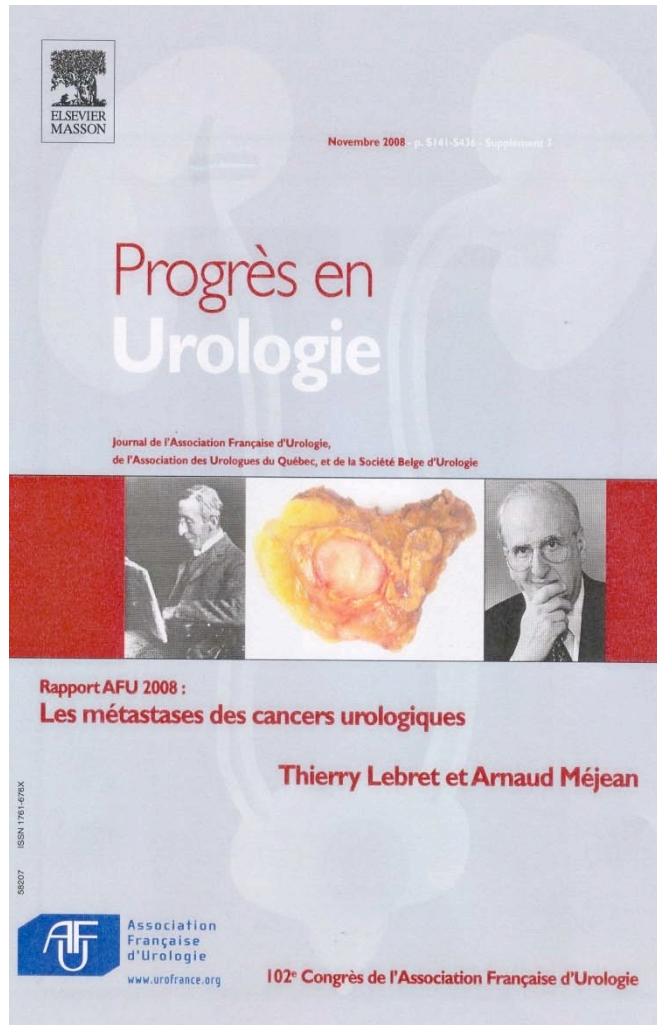
Thierry LEBRET et Arnaud MEJEAN



RETOUR



Les métastases des cancers urologiques



La métastasogénèse

Le diagnostic

Les armes thérapeutiques

Les différents cancers urologiques

- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis

Le patient métastatique



La métastasogénèse

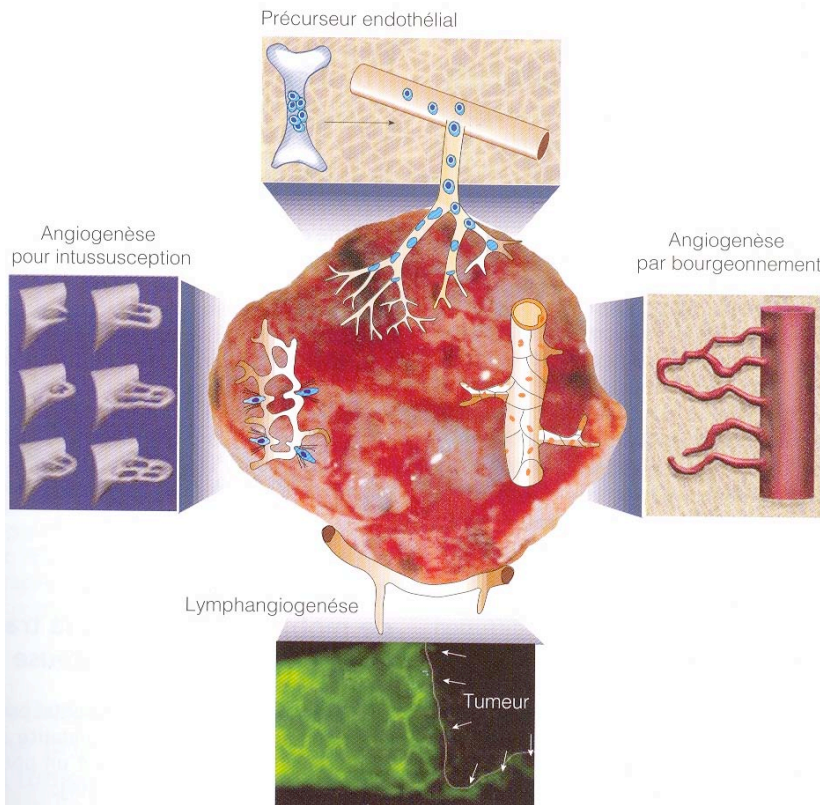
Le diagnostic des métastases

Les armes thérapeutiques

Les cancers urologiques

- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis

Le patient métastatique



Métastase (μεθίστημι) : je change de place



Stephen Paget (1855-1926)

« *Seed and soil* »

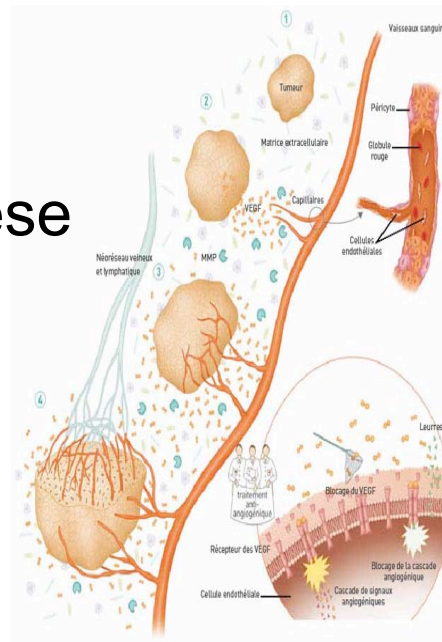
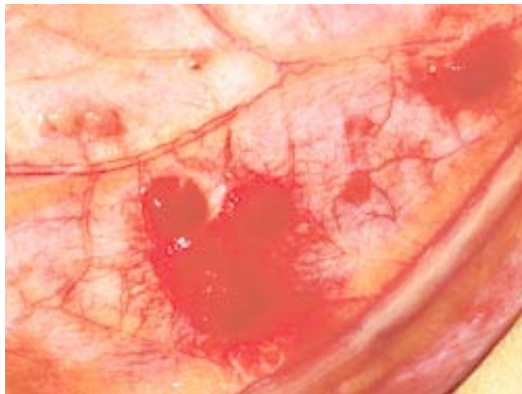


Terreau : environnement tissulaire

Graine : cellule cancéreuse



Angiogénèse



◀ RETOUR ▶



Judah Folkman (1933-2008)

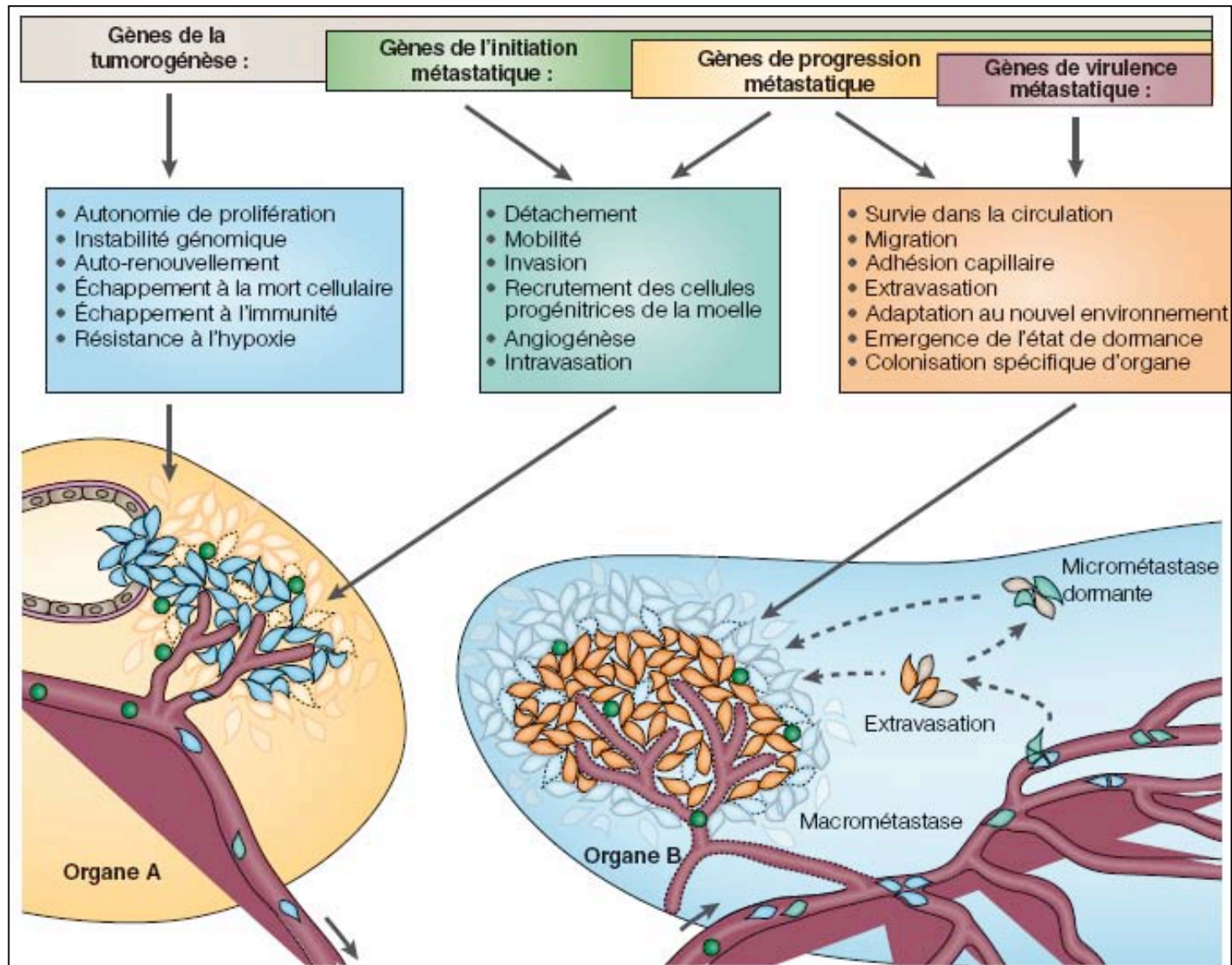
Détermination génétique : 5 théories



Joan Massagué MSKCC

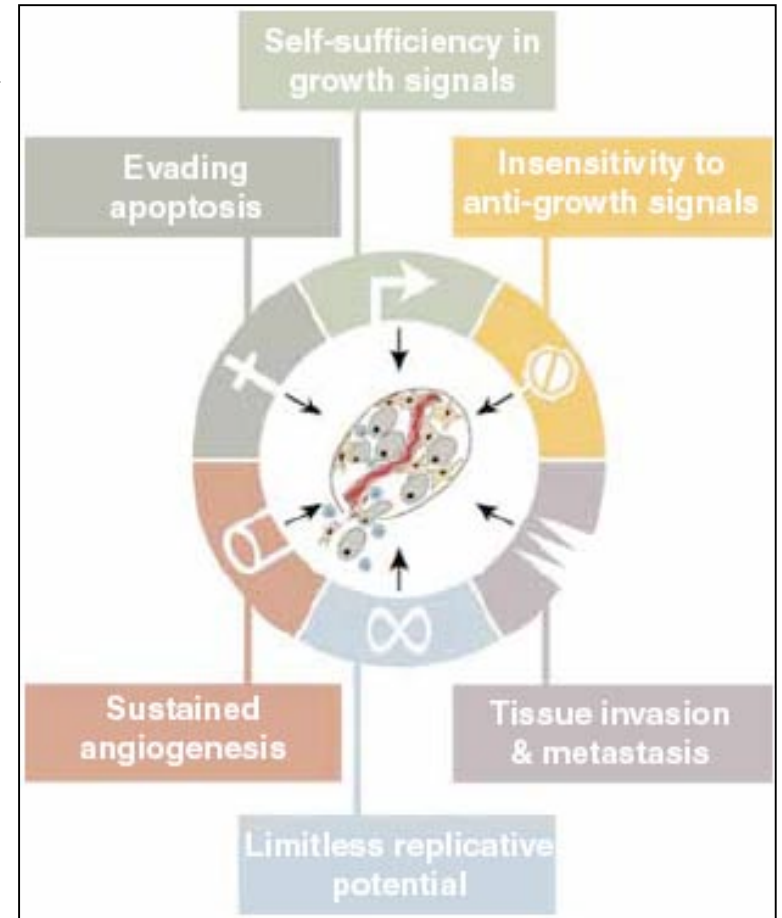
1. Graine et sol
2. Morphologie
3. Sélection clonale
4. Signature moléculaire
5. Predisposition génétique de l'hôte

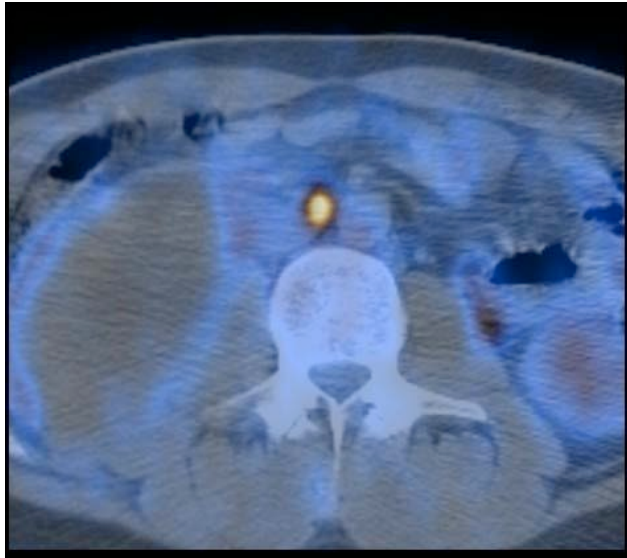
Classification des gènes de métastases



6 concepts de Hanahan et Weinberg

- Indépendance vis à vis des signaux de prolifération
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- Pouvoir d'invasion et de dissémination
- Stimulation de l'angiogénèse
- Potentiel illimité de réplication
- Acquisition d'une résistance à l'apoptose





La métastasogénèse



Le diagnostic des métastases

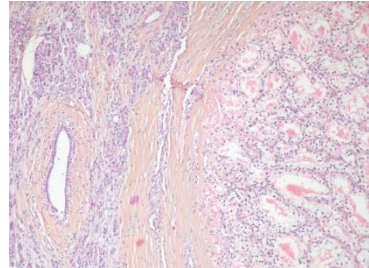
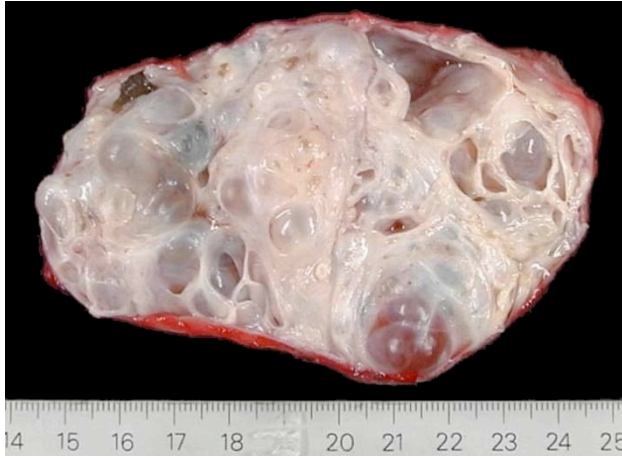
Les armes thérapeutiques

Les cancers urologiques

- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis

Le patient métastatique

Rôle du pathologiste



2/3 des cas morphologie

Adénocarcinome : 65 %

C. épidermoïde : 10%

C.inclassable : 5 %

C. peu différencié : 20 %

1/3 des cas : origine ?

AC anti-pancytokeratine : **KL1**
Ag pan-leucocytaire commun : **CD 45**
Ag mélanique : **PS 100**

*KL1 +
CD 45 -, PS 100 -*

Carcinome

*PS100 +
KL 1 -, CD 45 -*

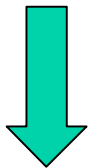
Mélanome

*CD45 +
KL 1 -, PS 100 -*

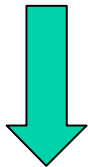
Lymphome

Carcinome KL1 +

Antécédent
Site de prélèvement



Approche diagnostique



Profil d'immunomarquage

CK7 CK20

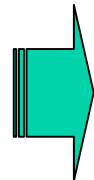


Tableau 2. Stratégie diagnostique en fonction de l'expression des marqueurs épithéliaux CK 7 et CK 20.

1. CK7-, CK20- :

Carcinome hépatocellulaire (α -FP, Glypican, HepPar1, p504s, ACE polyclonal)

Carcinome rénal (Vimentine, CD 10)

Carcinome prostatique (PSA, PSAP, p501s, PSAM)

Carcinome épidermoïde

Carcinomes neuro-endocrines (Chromo A, CD 56, Synaptophysine, Leu 7)

2. CK7-, CK 20+ :

Carcinomes colorectaux (ACE)

Carcinome à cellules de Merkel (Chromo A, CD 56, Synaptophysine, Leu 7)

3. CK7+, CK20- :

ADK pulmonaire (TTF1)

ADK mammaire (EMA, GCDFP, RE et RP)

ADK endomètre (RE et RP)

ADK non mucineux de l'ovaire (WT1, CA 125)

Carcinomes de la thyroïde (TTF1, HBME1, CK 19)

Cholangiocarcinome (CK19, ACE)

4. CK7+, CK20+ :

ADK pancréas, estomac, biliaire (ACE)

ADK mucineux de l'ovaire

Carcinome urothélial (Uroplakin)

Métastase d'origine rénale

Tableau 6. Principales caractéristiques des principaux marqueurs utilisés en pathologie tumorale rénale (liste des anticorps et sources données à titre indicatif et non limitatives).

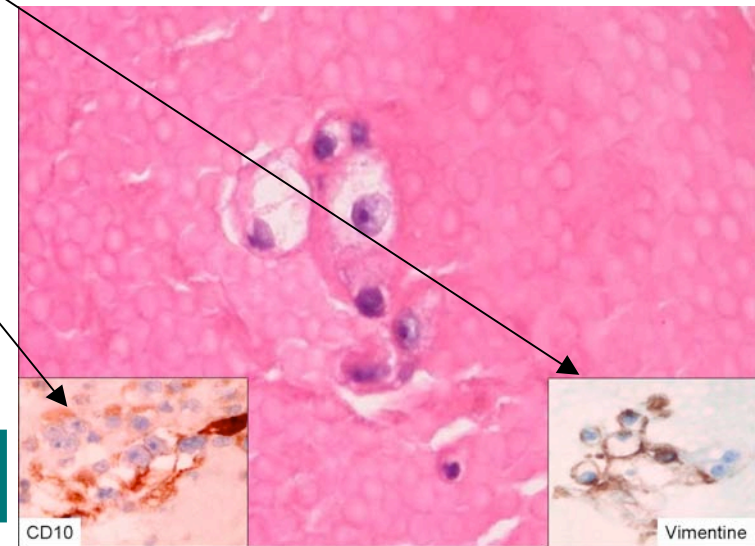
Anticorps	Carcinome papillaire	Carcinome à cellules claires	Carcinome à cellules chromophobes	Oncocytome	Carcinome lié à une translocation MIF/TFE
CK 7	+++	-	+++	-/+	-
p504s	+++	-/+	-	-	-
Vim	+++	+++	-	-	-
CD10	+	+++	-	-	-
CD117	-	-	+++	-	-
TFE3	-	-	-	-	+++

Femme de 48 ans

Biopsie d'un ganglion médiastinal.

Prolifération épithéliale à cellules claires

Métastase d'un carcinome à cellules claires du rein.





Imagerie



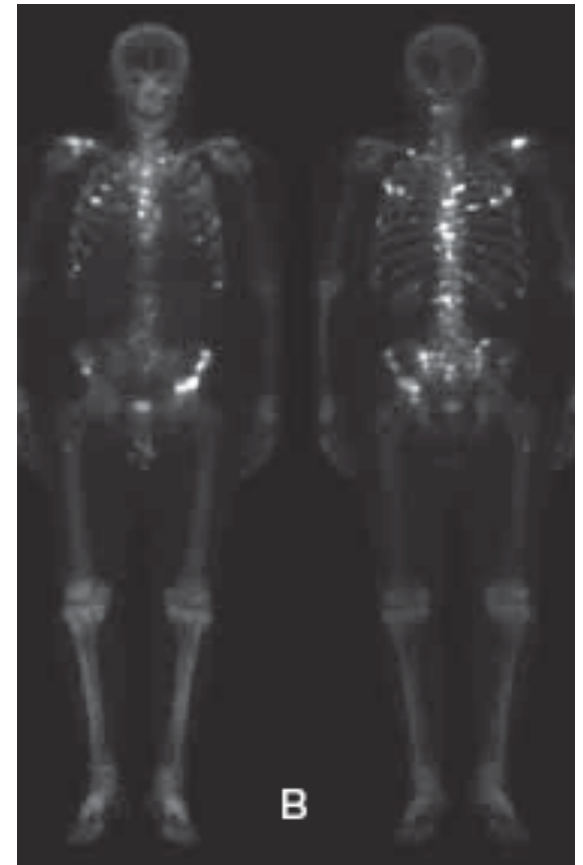
- TDM multidétecteurs (irradiation et toxicité)
- IRM :
 - 3D
 - lymphoIRM
 - IRM corps entier (sup à la scinti / méta os ?)
- Echo de contraste

Critères de réponse

- **RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
somme des diamètres max de chaque lésion
 - Réponse complète si tumeur(s) invisible(s)
 - Réponse partielle si réduction $> 30\%$
 - Progression si augmentation $> 20\%$
 - Stable entre les 2
- Nouveaux traitements, nouveaux critères :
paramètres de perfusion +++

Scintigraphie

- Reste l'examen de 1^{ère} intention
- Composante ostéoblastique (méta ostéocondensantes)
- Peut être couplée à une TDM (TEMP-TDM) :
↗ spécificité et sensibilité



TEP - FDG

- 18-FDG : cellules consommatrices de glucose (cellules cancéreuses)
- Excrétion urinaire du FDG
- Cancer
 - Vessie : non recommandé
 - Rein : non recommandé
 - Prostate : non recommandé
- Séminome après chimioT : masses résiduelles



L'annonce du DG : moment primordial +++

Cancer

≠

Métastase



Traumatisme

Expérience non symbolisable (Lacan)

Panique

Intensité variable

Sidération : contact= 0



Nécessité d'un échange patient-médecin +++

Évaluer l'intensité du traumatisme
Évaluer la dénégaration



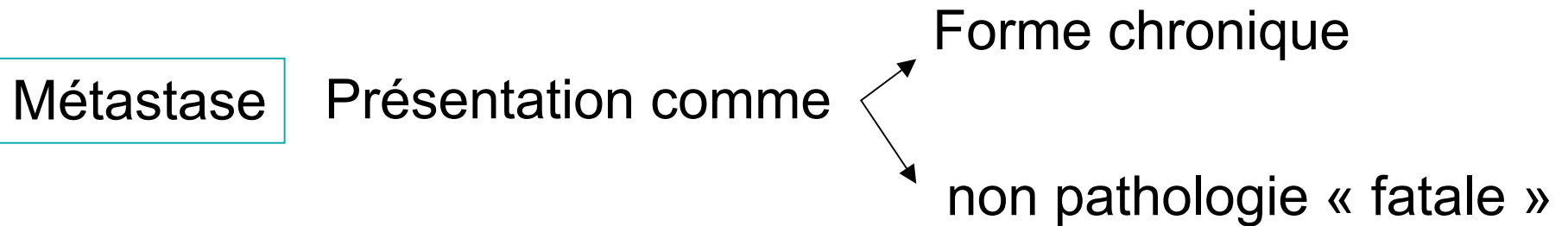
Effet dépressif

État antérieur *K prostate*

Fragilité narcissique *Défense du moi*

L'annonce du DG : moment primordial +++

Empathie : Éviter que le patient se mette à distance de lui-même



Injonction de « garder le moral »

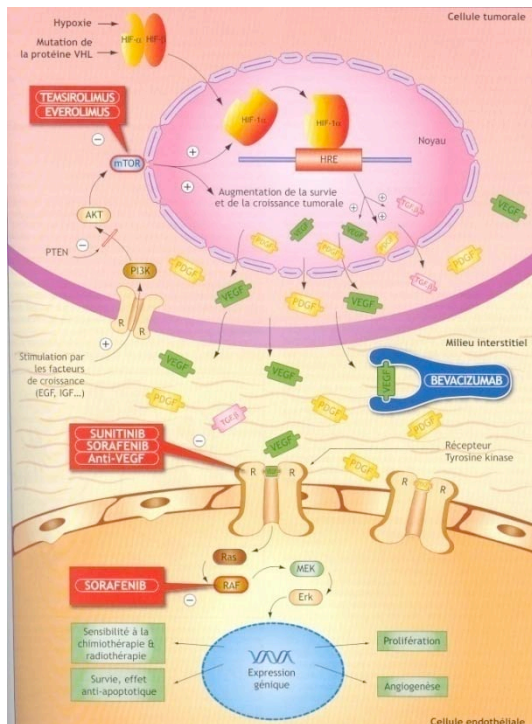
Toute baisse = dégradation physique

Cercle vicieux

Moral = efficacité du tt



Sentiment de culpabilité



La métastasogénèse

Le diagnostic des métastases



Les armes thérapeutiques

Les cancers urologiques

- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis

Le patient métastatique

Chimiothérapie

- Rarement curative (méta TG testis)
- Doit prendre en compte :
 - Etat général
 - Extension de la maladie
 - Facteurs de comorbidité
 - Histologie
- Objectifs : ↗ Survie globale ou Survie sans progression sans ↘ qualité de vie

Différentes familles

Alkylants	cyclophosphamide
Bloqueurs du fuseau Poisons Taxanes	vinblastine taxotère
Antimétabolites	gemcitabine
Inhibiteurs topo-isomérase 2	étoposide
Intercalants	doxorubicine
Autres : Bléomycine Sels de platine	bléomycine cisplatine

Radiothérapie

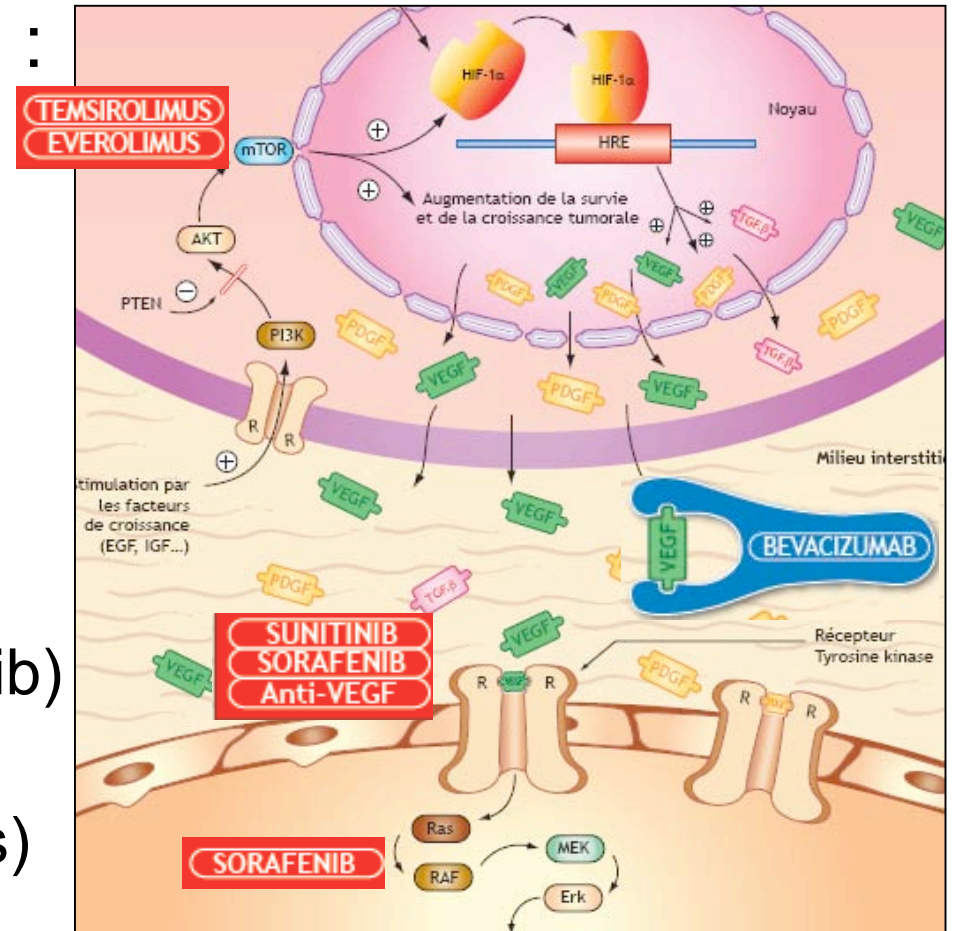
- Symptômes (+++)
 - Douleurs
 - Saignement
 - Compression
- Pas de symptôme
 - Méta cérébrales
 - Méta vertébrales
- Doit prendre en compte :
 - Etat général
 - Extension de la maladie
 - Facteurs de comorbidité
 - Histologie

Cahier des charges

- Rapidité de mise en route (< 8 j)
- Durée totale courte
- Action la plus complète sur le symptôme
- Action la plus longue dans le temps
- Réduction max des effets indésirables

Thérapies ciblées

1. Processus métastatique : description de cibles
2. Famille de molécules bloquant ces cibles :
 - Anticorps monoclonaux (bevacizumab)
 - Inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib)
 - Inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, everolimus)

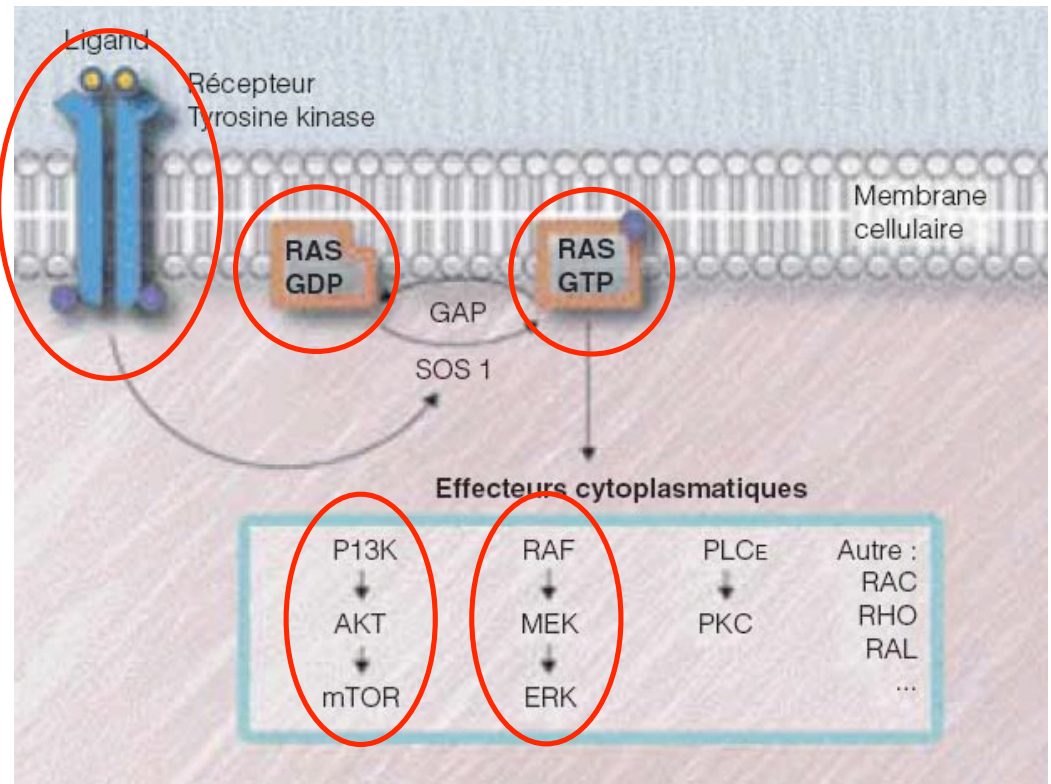


Propriétés des thérapies ciblées

1. Antiangiogéniques
2. Apoptose des cellules endothéliales tumorales
3. Inhibition du recrutement des cellules souches de la moelle (niche pré-métastatique)
4. Normalisation de la vascularisation tumorale
5. Augmentation de la réponse immunitaire via les cellules dendritiques

Cibles et voies

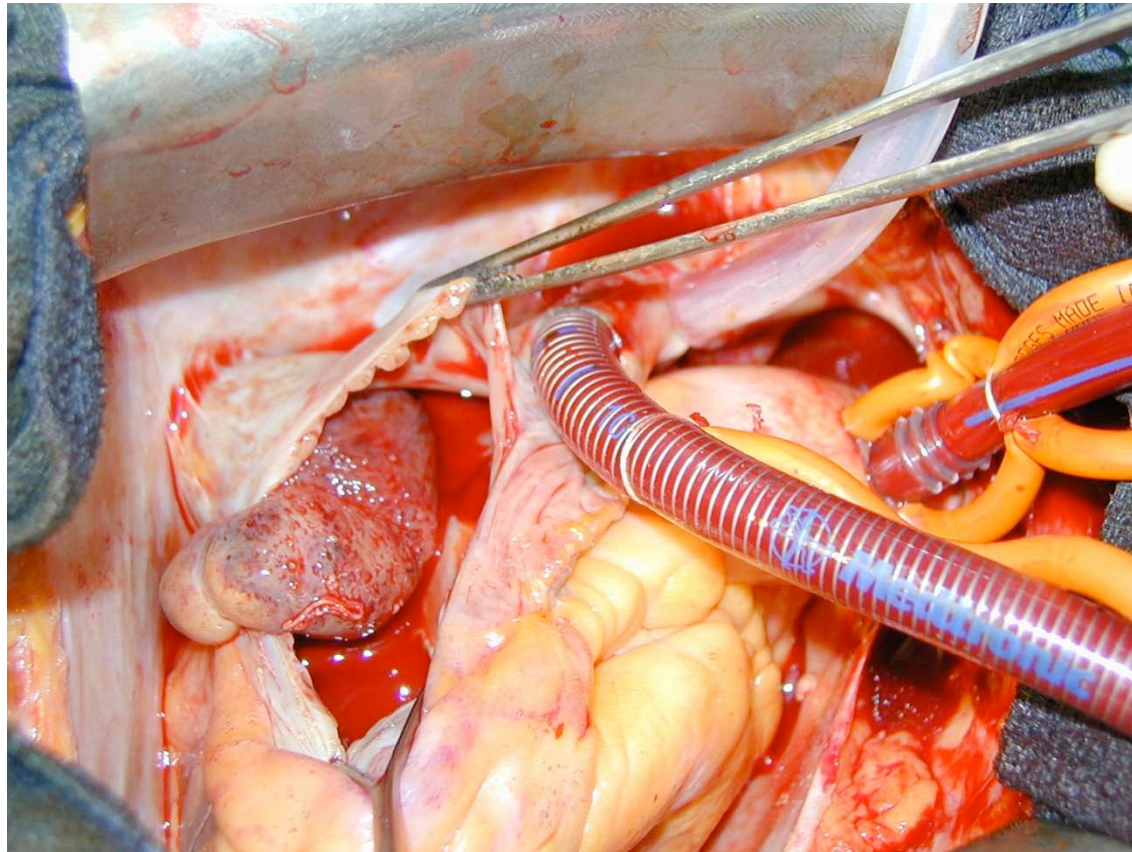
- Cibles membranaires : récepteurs (VEGFR, PDGFR, ...)
- Cibles cytoplasmiques
 - Ras
 - Voie RAF/MEK/ERK
 - Voie PI3K/AKT/mTOR
- Cibles noyau cellulaire



Chirurgie

Localisation sur un site

Métastasectomie



Métastase cérébrale

Crise comitiale

HTIC

Déficit neurologique progressif

...

Tableau 1. Origine des métastases cérébrales. Analyse de la littérature : 4 374 cas [3].

Cancer Primitif	%
Poumon	30
Sein	23
Tube Digestif	7
Rein	7
Mélanome	6
Autres	7
Inconnu	20

Tableau 2. Fréquence des métastases cérébrales par cancer primitif (autopsies) [3].

	Possner [4] (n = 572) (%)	Takakura [5] (n = 860) (%)
Poumon	34	41
Sein	30	51
Appareil digestif	7	8
Appareil Urinaire	19	21
Mélanome	72	65

Le plus souvent unique



IRM +++

Quel est le risque de développer une métastase intracrânienne quand on présente tel ou tel type de cancer ?

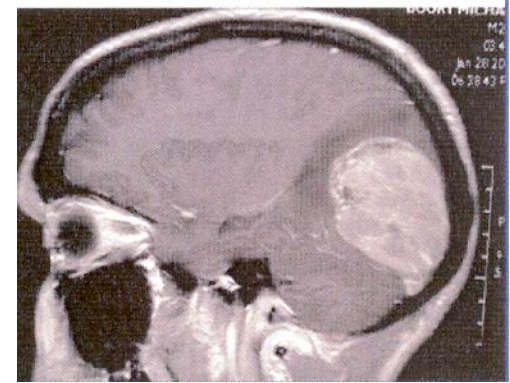
Quel primitif est le plus probable devant une métastase cérébrale ?

Mélanome	70 %	Poumon	30 %
Choriocarcinome	40 %	Sein	23 %
Poumon	30-50 %	Digestif	7 %
Sein	30-50 %	Urinaire	6 %
Rein	20 %	Mélanome	5 %
Digestif	8 %	Inconnu	21 %

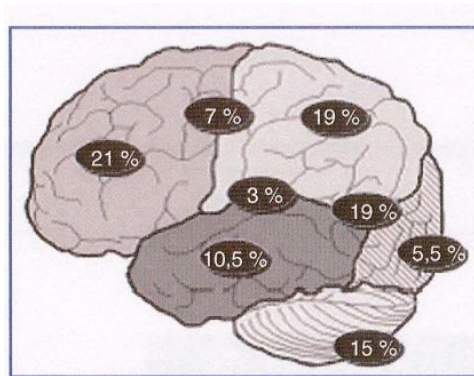
Métastase cérébrale : traitements

Médical Solumédrol ...240 mg/j

Nombre de méta
Localisation
Taille
Retentissement clinique
Risque neurologique
Pronostic carcino du patient



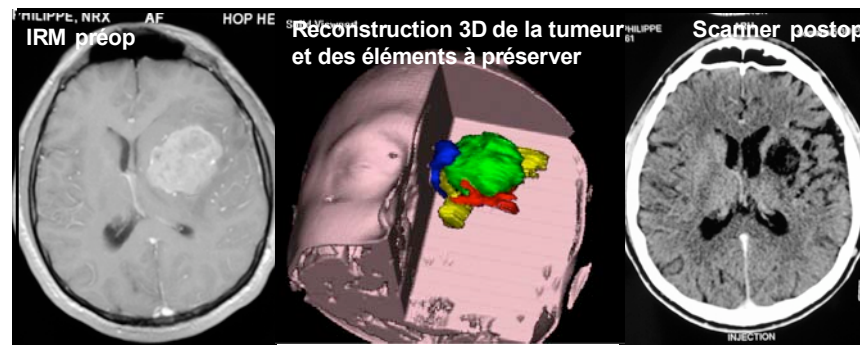
Chirurgie



Souvent exérèse simple (jonction cortex et substance blanche)

Radiothérapie

Taille < 30 mm
RadioS (kyste --)



Métastase « profonde » - Exérèse sous neuronavigation

Chimiothérapie

Barrière Hémato-encéphalique

Métastase cérébrale : traitements

Cancer primitif contrôlé

Chirurgie

- ✓ Exérèse possible / risque neuro
- ✓ Taille > 3cm
- ✓ Peu RadioS (ex : rein)
- ✓ Déficit neuro
- ✓ Hydrocéphalie
- ✓ HTIC

Radiothérapie

- ✓ Zone inopérable
- ✓ Taille < 3cm
- ✓ HTIC = 0
- ✓ Hydrocéphalie = 0

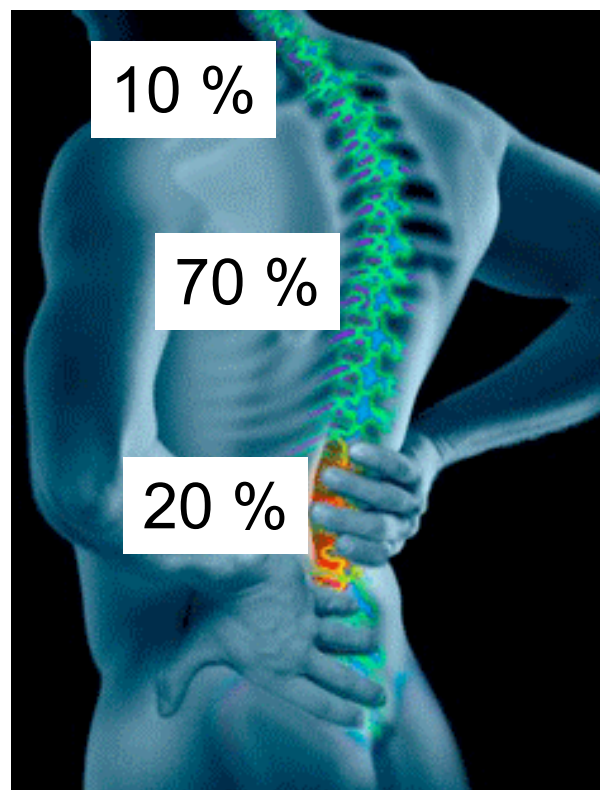
Cancer primitif non contrôlé

En attendant le traitement carcinologique
En fonction de l'espérance de vie

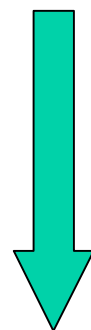
Métastases vertébrales

Cancer de la prostate +++

Cancer du rein : +



Protéger la fonction neurologique



Garder ambulateur
Antalgique

Traitement fonctionnel

Métastases vertébrales : traitements

Indications

- Compression médullaire / déficit neuro
- Fracture pathologique
- Instabilité rachidienne, risque neurotoxique
- Douleur rachidienne

Tableau 1. Le score pronostic de Tokuhashi [10, 11].

Indice de Karnofski	10 - 40 %	0
	50 - 70 %	1
	80 - 100 %	2
Nbre de Métastases Osseuses Extra-rachidiennes	≥ 3	0
	1 - 2	1
	0	2
Nbre de Métastases Osseuses Vertébrales	≥ 3	0
	1 - 2	1
	0	2
Métastases Viscérales	Exérèse impossible	0
	Exérèse possible	1
	Pas de métastase	2
Cancer Primitif	Poumon, Oesophage, Vessie,....	0
	Vésicule, inconnu	1
	Autre	2
	Rein, utérus	3
	Rectum	4
	Prostate, Thyroïde, Sein,....	5
Déficit Neurologique	Frankel A B	0
	Frankel C D	1
	Frankel E	2

Score < 6 ➡ Pronostic réservé

Chirurgie
peu indiquée

Score > 8 ➡ Chirurgie

Chirurgie des os longs

- 30 % des cancers uro
- S'intègre dans stratégie thérapeutique
 - Bisphosphonates
 - Exérèse carcino ou simple synthèse avec cimentoplastie
 - Embolisation souvent avant
 - Radiothérapie souvent après

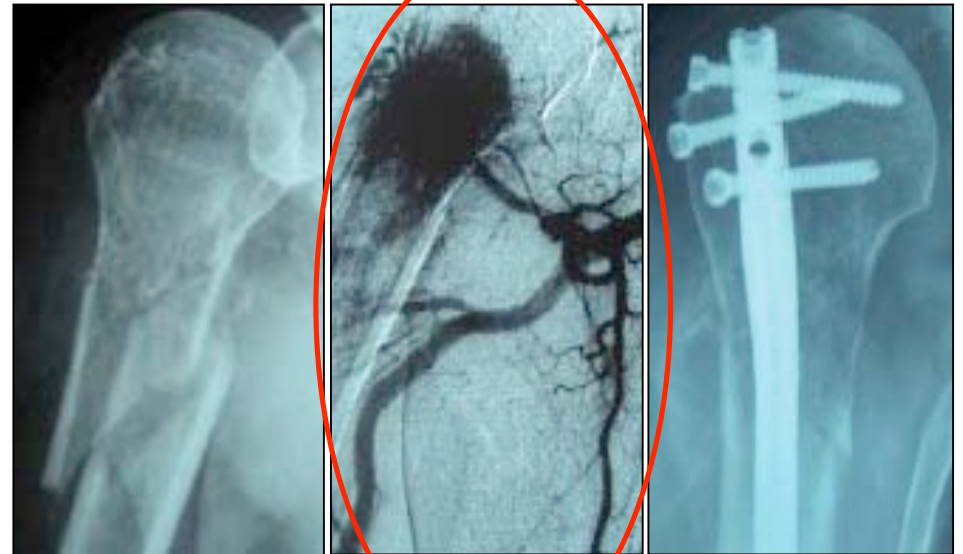


Tableau 1. Score de Mirels.

Score	Localisation	Aspect radiologique	Taille/diamètre	Douleur
1	Membre supérieur	Condensant	< 1/3	faible
2	Membre Inférieur	Mixte	1/3-2/3	modérée
3	Région trochantérienne	Lytique	> 2/3	importante

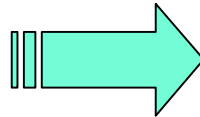
Métastase thoracique

TGNS

Masses résiduelles
intra-thoraciques

Rein

Poumon

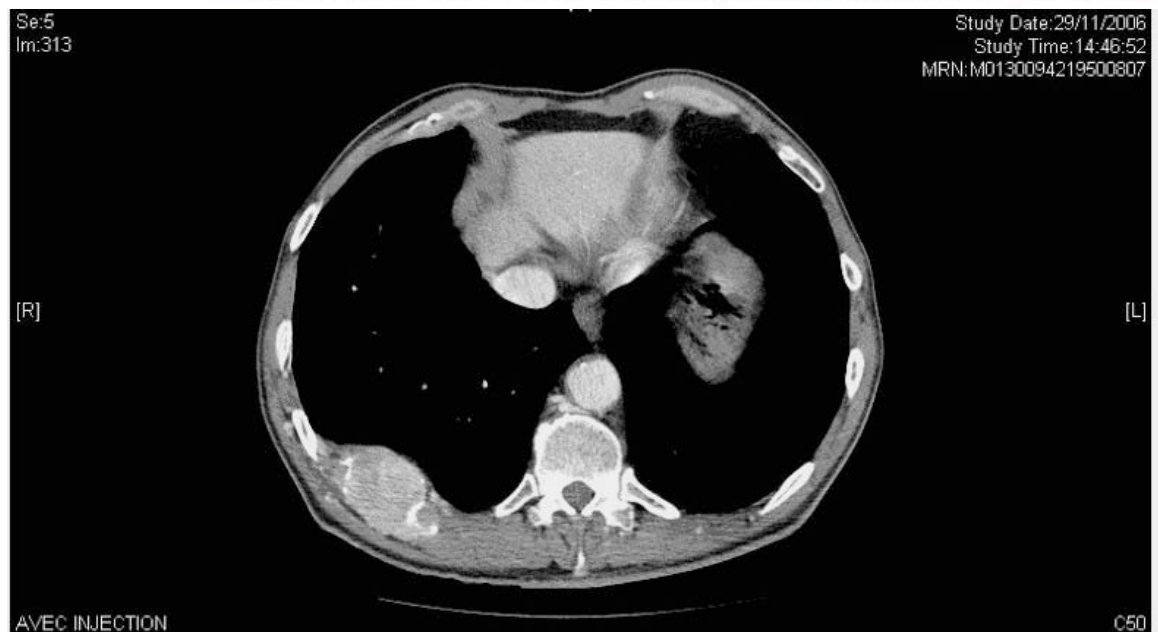


Paroi thoracique

Lytiques
Vascularisées

Tableau 1. Survie à 5 ans après métastasectomie(s) pulmonaire(s) d'un cancer du rein.

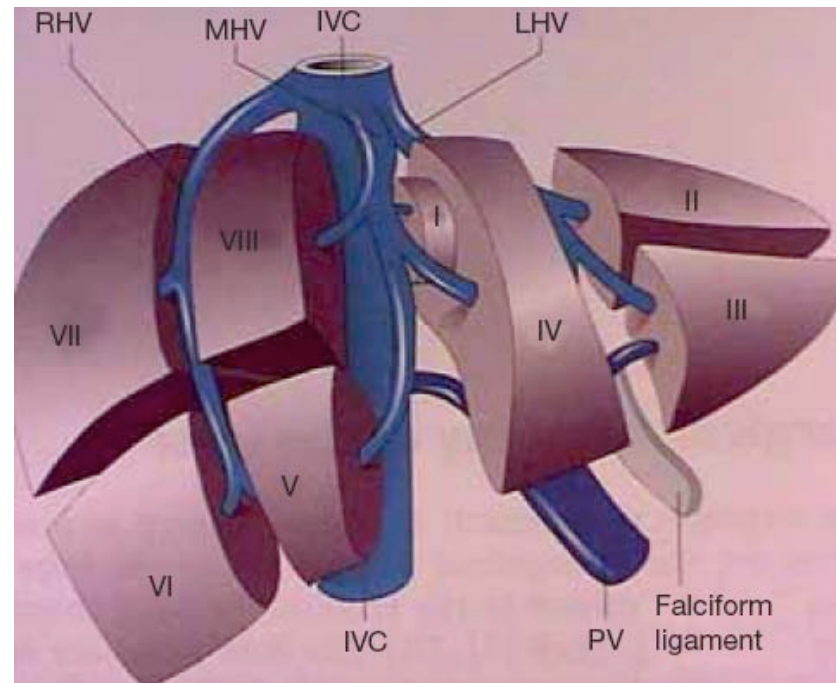
Année	Auteur	Nombre de patients	Survie à 5 ans	
			Exérèse complète	Exérèse incomplète
2002	Pfannen-schmidt	191	41,5	22
2002	Pilz	105	40	0
2005	Murthy	92	42	8
2007	Assouad	65	37	Non précisé

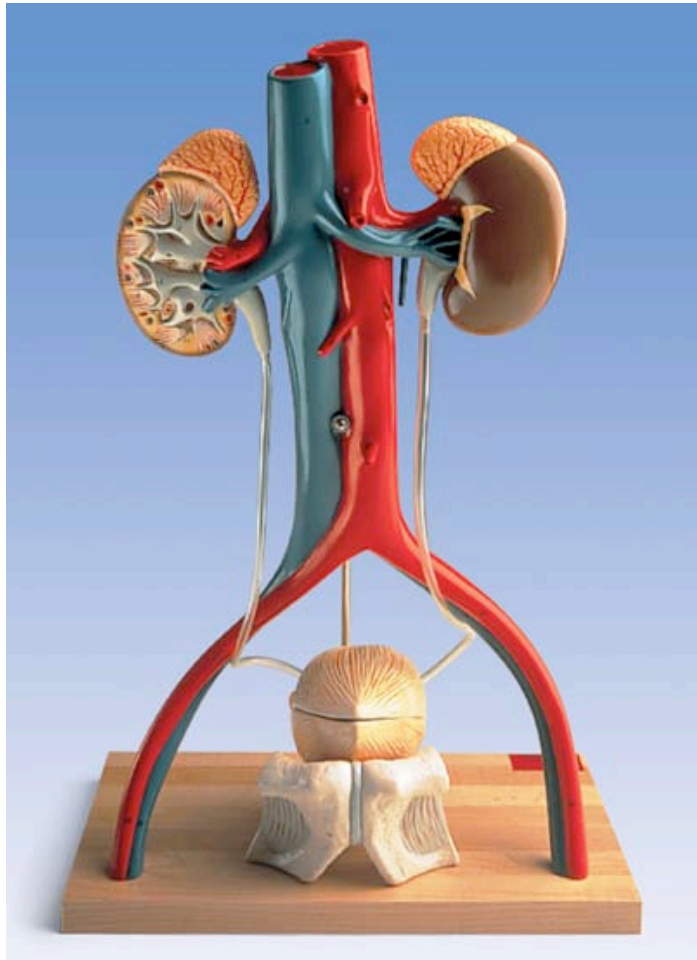


RETOUR

Chirurgie du foie

- 3^{ème} localisation après les poumons et l'os
- Progrès chirurgicaux hépatectomie
- Résécabilité dépend :
 - De la localisation
 - Des sacrifices vasculaires
 - Du % de foie restant





La métastasogénèse

Le diagnostic des métastases

Les armes thérapeutiques

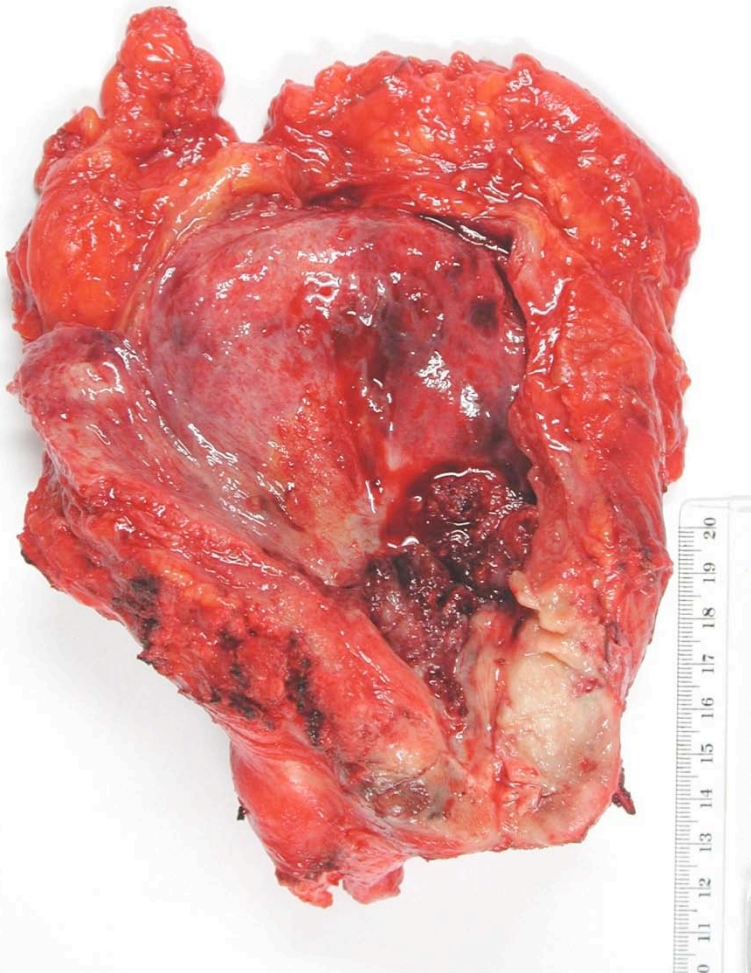


Les cancers urologiques

- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis

Le patient métastatique

Métastases des Carcinomes Urothéliaux



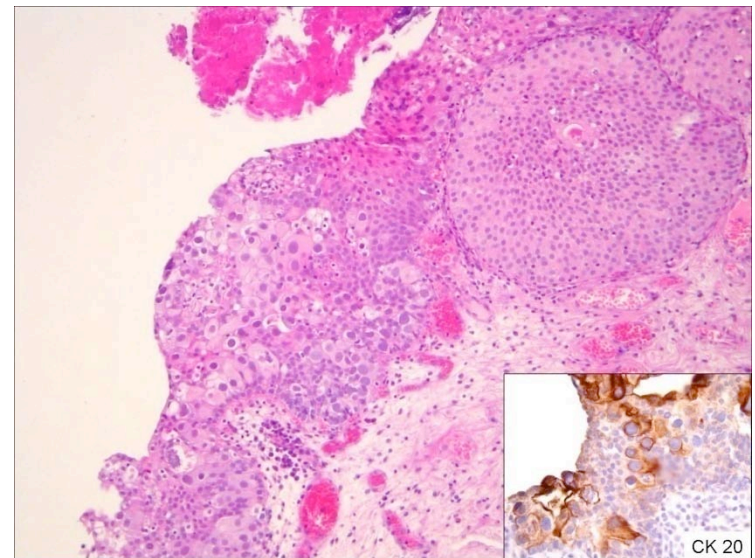
➤ **Vessie**

➤ Rein

➤ Prostate

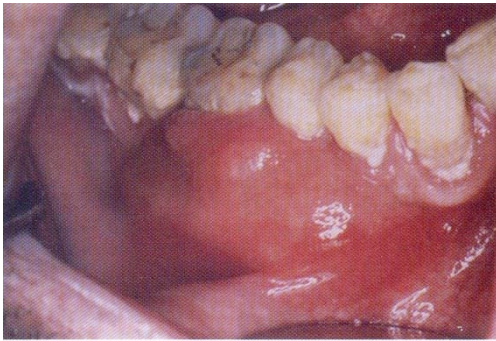
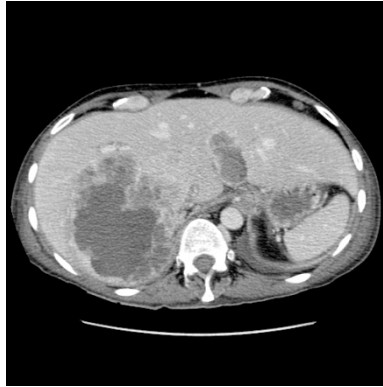
➤ Testicule

➤ Pénis



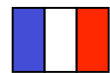
Métastases des Carcinomes Urothéliaux

Foie, poumon, os...



...Tête et cou, Thorax, Périnée, Abdomen, Cutanée,
...Greffes par dissémination.

- 10 % des tumeurs urothéliales sont M+ au moment du diagnostic
- ? % de micro-métastases... se révélant dans les 3 ans
- 15 à 20 % décèderont de leur métastases



: 1 700 Dc/an de Méta de Kc de vessie

- Survie M+ : entre 7 et 20 mois en moyenne (*14,8 mois*)

Métastases des Carcinomes Urothéliaux

Chimiothérapie : Cisplatine

M-VAC
M-VAC-HD
Gemcitabine Cisplatine

M-VAC

- Taux de survie à 5 ans : 17 %
- 9 à 25 % de réponse complète (Taux survie à 5 ans : 40 %)
- 40 % de réponse partielle



Groupes pronostics de Bajorin

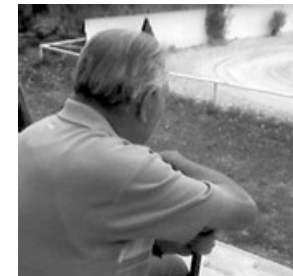
PS : 80%
Métastase viscérale

Contre indications

- Insuf. Rénale
- Age
- PS faible

Effets secondaires

- Neutropénie
- Fatigue
- Néphrotoxicité
- Alopécie...



Métastases des Carcinomes Urothéliaux

M-VAC – HD

Facteur de croissance (G-CSF)
4 cures (↗ dose de M et C)
Moins de toxicité hémato et digestive
A 2 ans : 35% vs 25% de survie
Pas de différence entre médiane de survie

G C

Moins de toxicité
Efficacité similaire (tx de réponse, temps sans progression, survies)
Taux de survie moyen : 13,8 mois (GC) et 14,8 mois (M-VAC)



Mais aussi

Les taxanes
Ifosfamide
Pemetrexed

- Gemcitabine – Paclitaxel
- Gemcitabine – Oxaliplatine (GEMOX)
- Gemcitabine – Carboplatine
- Gemcitabine - Taxane
- Paclitaxel-Carboplatine
- Docetaxel-Cisplatine ...

Patients « unfit »

M-VAC
M-VAC-HD
G C

- Insuf. Rénale
- Age
- PS faible

Morbidité

Bénéfice

2 è ligne

Traitement de seconde ligne. : Après échec des traitements de première ligne à base de Cisplatine (M-VAC ou de GC), les séries publiées sont petites et ne permettent pas d'espérer un taux de réponse pour moins d'un patient sur trois.

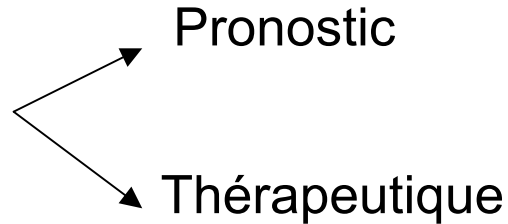
Traitement	N	Taux de réponse	Survie (mois)
Paclitaxel ¹²²	31	10 %	7,2 mois
Docetaxel ⁷⁴	30	13 %	9 mois
Docetaxel + ifosfamide ¹²³	20	30 %	
Pemetrexed ¹²⁴	31	35 %	
Vinflunine ¹²⁶	51	18 %	6,6 mois

Carboplatine : peu efficace
Docetaxel + gemcitabine ??
GEMOX ??
Gemcitabine + ifosfamide ??

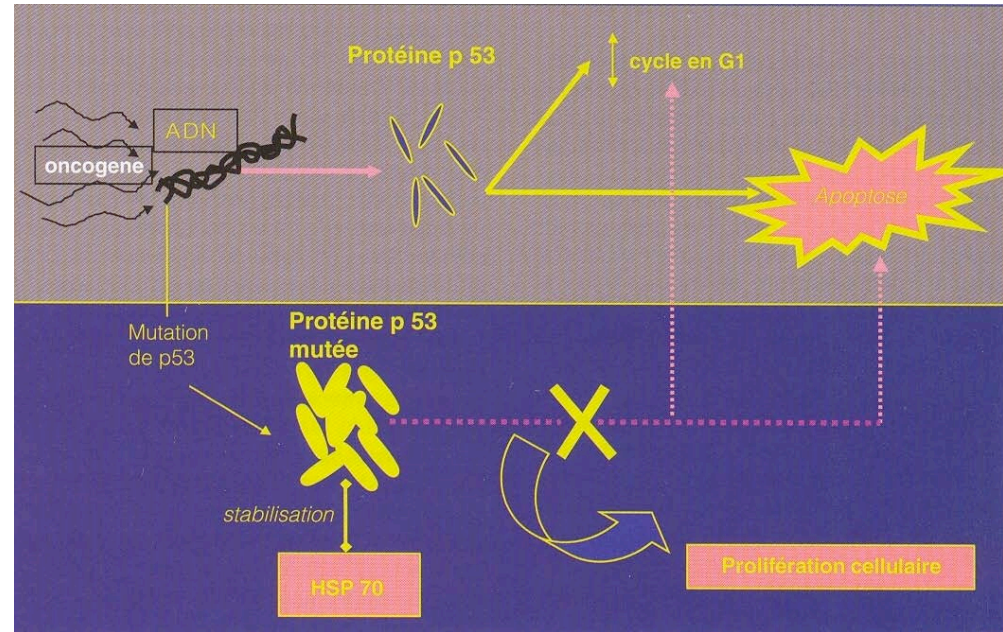


Etude EORTC (clearance < 40ml/mn)

p53 et pRB



Restauration de la fonction p53 ...

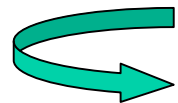


Oncogène Ras

Farnésylation : bloque f° Ras : Tipifarnib°, Lonafarnib°

EGFR

EGFR (+): accélération des processus de prolifération (M+)



AC

Trastuzumab

Cetuximab, Matuzumab, Pertuzumab

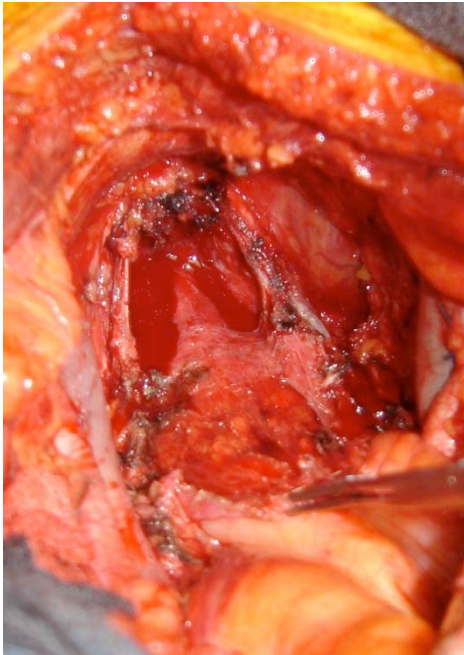
TKi

Gefitinib, Erlonitib

Sunitibib, Sorafenib...

Place de la chirurgie

Cystectomie



M + : pas de cystectomie sauf si :

- ➡ Patient très symptomatique
- ➡ Réponse complète à la chimiothérapie

Expérience du John Hopkins : médiane de survie 46,5 mois

Métastasectomie

Réponse chimio et récurrence sur le site unique de méta

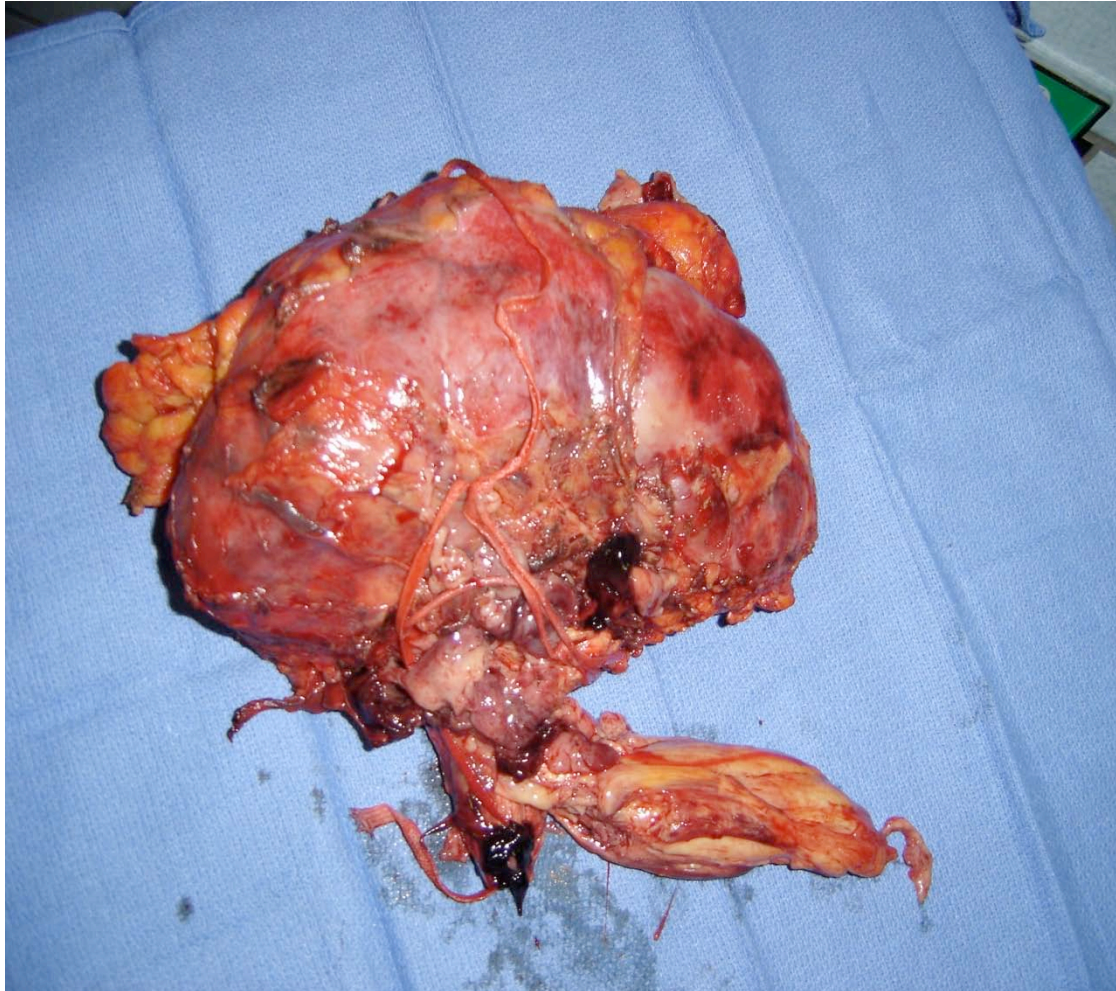
MD Anderson : surtout pour poumon

Après chimio (quelque soit la réponse)

MSKCC : surtout pour poumon

Chez les non répondeurs à la chimio

Métastases des Carcinomes Rénaux



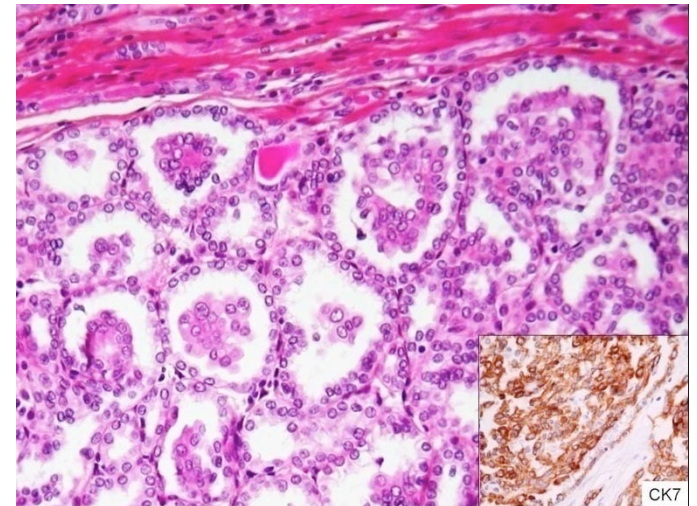
➤ Vessie

➤ **Rein**

➤ Prostate

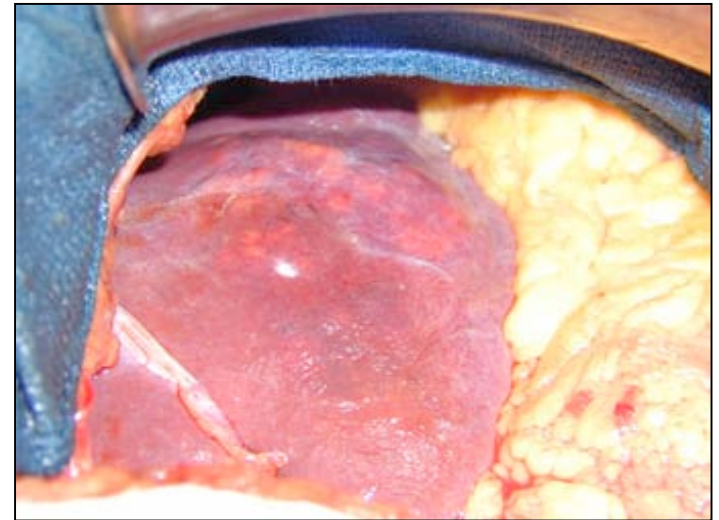
➤ Testicule

➤ Pénis



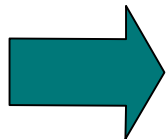
Cancer du rein métastatique

- 10 à 40 % d'emblée métastatiques
- 10 à 30 % le deviennent
- Délai moy d'apparition : 36 mois
- > 90 % cancer à cellules claires
- # 3600 décès / an



Cancer du rein : sites et classification

- Poumons : 50 à 80 %
- Foie : 10 à 35 %
- Os : 10 à 35 %
- Cerveau : 3.5 à 7 %
- Surrénales : 2 à 5 %
- Motzer (MSKCC)
 - Karnovski < 80 %
 - Intervalle < 1 an
 - Hb < nle
 - Ca corrigée < 10 mg/dl
 - LDH > 1.5 x nle
- GFI, UISS

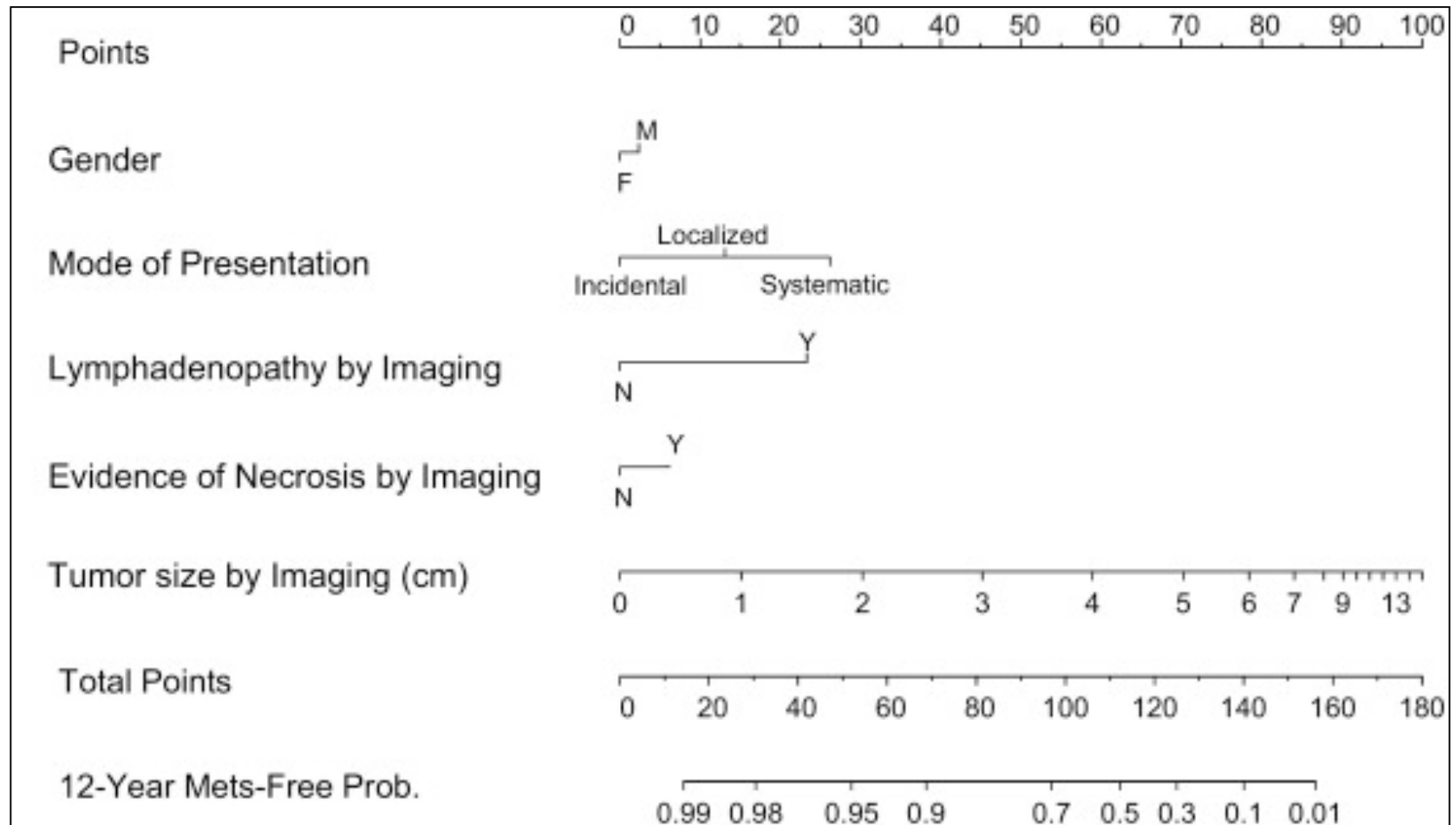


Bon pronostic

Pronostic intermédiaire

Mauvais pronostic

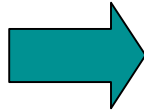
Nomogramme PRE-OP prédictif à 12 ans



Métastase unique du cancer du rein



- Chirurgical +++
- Critères favorables :
 - Bon état général
 - 1^{ère} méta
 - Atteinte d'un seul organe
 - Résection complète
 - Délai > 1 an
 - Caractère asynchrone



Taux de survie à 5 ans après chirurgie

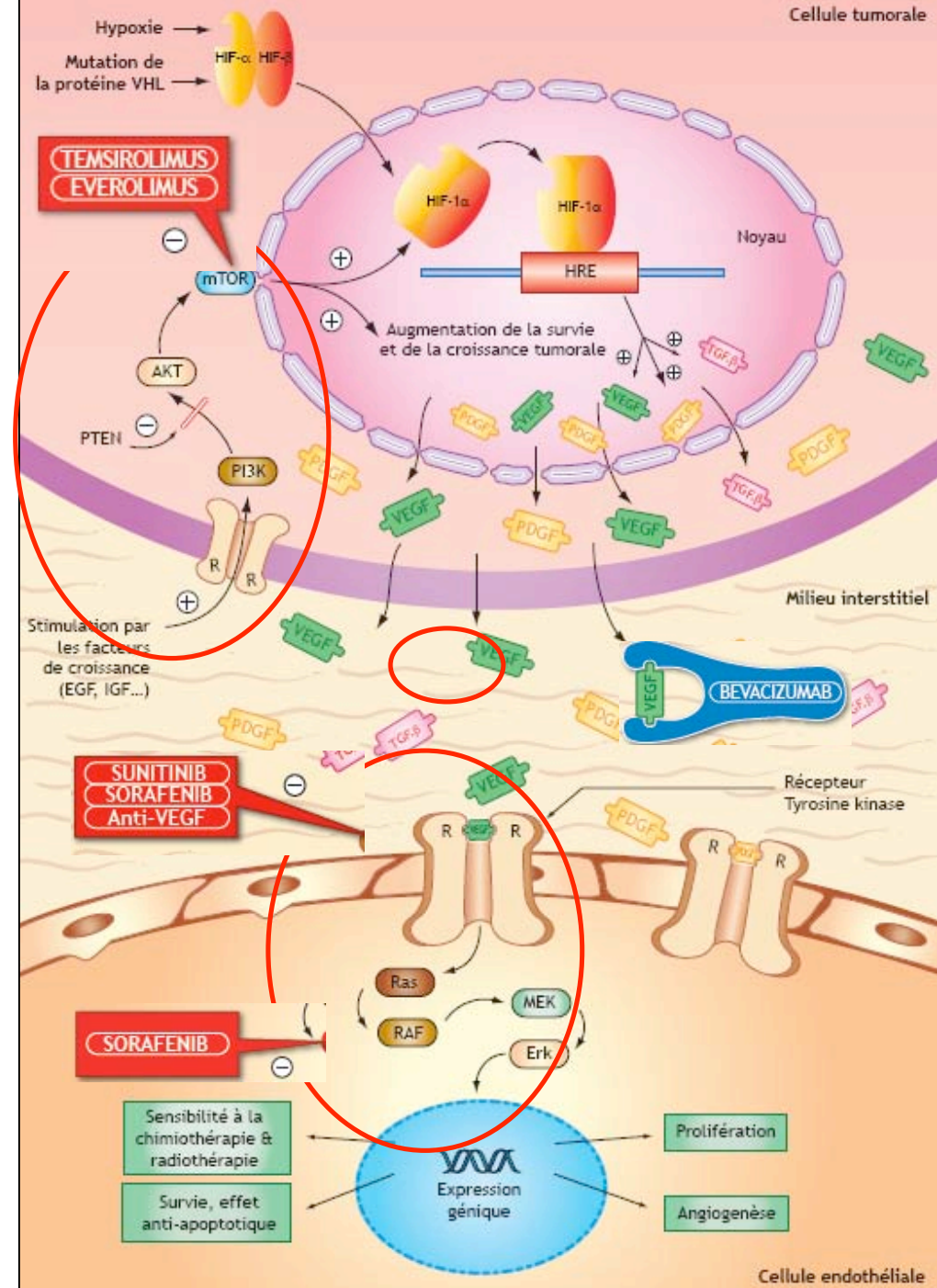
- Poumons : 40 %
- Foie : 12 %
- Os : 15 %
- Cerveau : 12 %
- Surrénale : 61 %

Métastases multiples du cancer du rein

- Chimiothérapie inefficace
- Radiothérapie inefficace
- Immunothérapie :
 - Taux de réponse 11.4 %
 - Médiane de survie 13.3 mois

Antiangiogéniques

- Inhibiteurs proximaux :
inhibiteurs de mTOR
(mammalian Target Of Rapamycin)
- Inhibiteurs distaux :
 - Inhibiteurs de tyrosine kinase
 - Anticorps monoclonaux

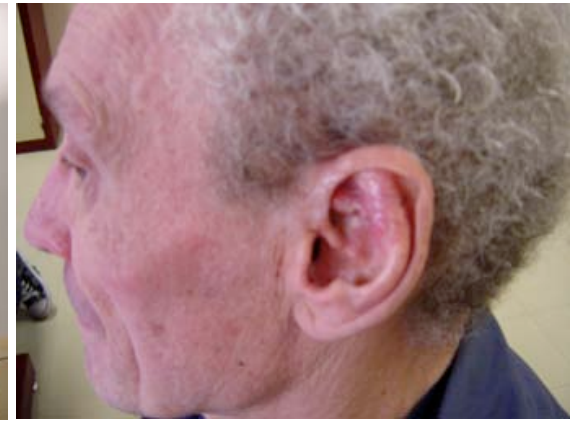


Efficacité des antiangiogéniques

Essai	Ligne	PFS (mois)	p
Temsirolimus vs Temsirolimus + IFN vs IFN	1 ^{ère} ligne de mauvais pronostic	10.9 vs 8.4 vs 7.3	$p < 0.001$
Everolimus vs placebo	2 ^{ème} ligne	4 vs 1.9	$p < 0.001$
Sunitinib vs placebo	1 ^{ère} ligne	11 vs 5	$p < 0.001$
Sorafenib vs placebo	2 ^{ème} ligne	5.5 vs 2.8	$p < 0.01$
Bevacizumab + IFN vs placebo + IFN	1 ^{ère} ligne	10.2 vs 5.4	$p < 0.0001$

Toxicités des antiangiogéniques

- HTA
- Troubles cutanés
- Hypothyroïdie
- Diarrhées
- Hémorragies et thromboses
- Toxicités hématologiques



Molécules ciblées dans le cancer du rein métastatique

Molécule	Bévacizumab	Sorafénib	Sunitinib	Temsirolimus	Everolimus (RAD001)	Axitinib (AG013736)	Pazopanib (GW786034)
Nom commercial	Avastin	Nexavar	Sutent	Torisel	Afinitor		
Laboratoire	Roche	Bayer	Pfizer	Wyeth	Novartis	Pfizer	GSK
Action	Anticorps monoclonal antiVEGF	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de mTOR	Inhibiteur de mTOR	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de tyrosine kinase
Voie	IV	Per os	Per os	IV	Per os	Per os	Per os
Dosage	10 mg/Kg toutes les 2 semaines	400 x 2 mg/j	50 mg / j, 4 semaines / 6	25 mg/semaine	10 mg/j	-	-
Indication	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique en association avec interféron	2 ^{ème} ligne cancer du rein métastatique	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique chez les patients de mauvais pronostic	AMM en attente. L'indication attendue est une 2 ^{ème} ligne après échec d'une 1 ^{ère} ligne	Inhibiteur de VEGFR-1, 2 et 3, de PDGFR. Essai de phase II très prometteur	Inhibiteur de VEGFR-1, 2 et 3, de PDGFR. Essai de phase II très prometteur, phase III en attente

Algorithme décisionnel en 1^{ère} et 2^{ème} ligne métastatique

	Patients	Traitement	Alternative thérapeutique
1 ^{ère} ligne	Bon pronostic ou pronostic intermédiaire	Cytokines (bon pronostic + loc pulmonaires) Sunitinib Bevacizumab + IFN	Sorafenib Essai clinique
	Mauvais pronostic	Temsirolimus	Sunitinib Essai clinique
2 ^{ème} ligne	Echec cytokines	Sorafenib	Sunitinib Bevacizumab + IFN
	Echec molécules ciblées	Everolimus (AMM en attente) Essai clinique	

Faut-il faire une Nx
en situation métastatique ?

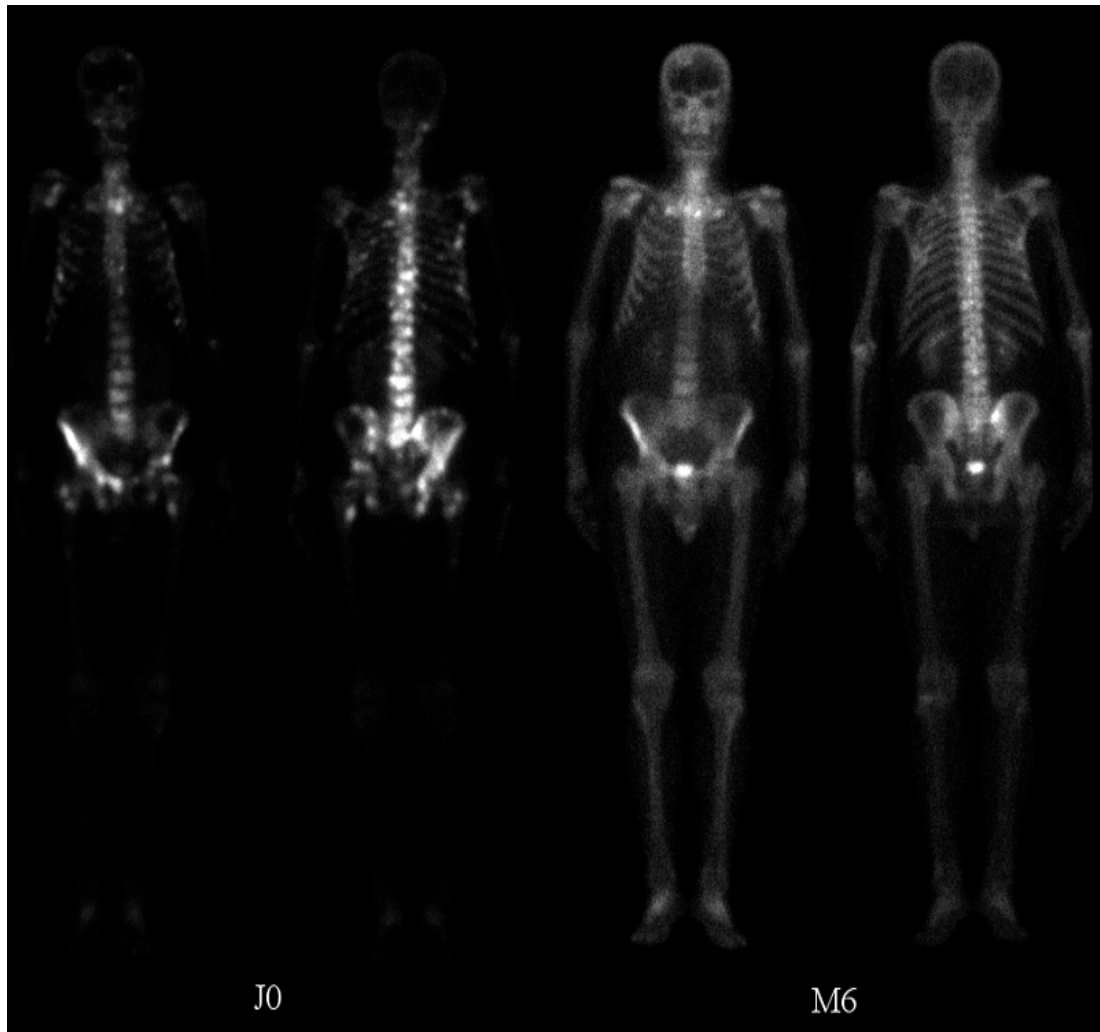


	Néphrectomie + IFN (mois)	IFN (mois)	P
SWOG (n = 246)	11,1	8,1	0,05
EORTC (n = 85)	17	7	0,03
Combinée (n = 331)	13,6	7,8	0,002

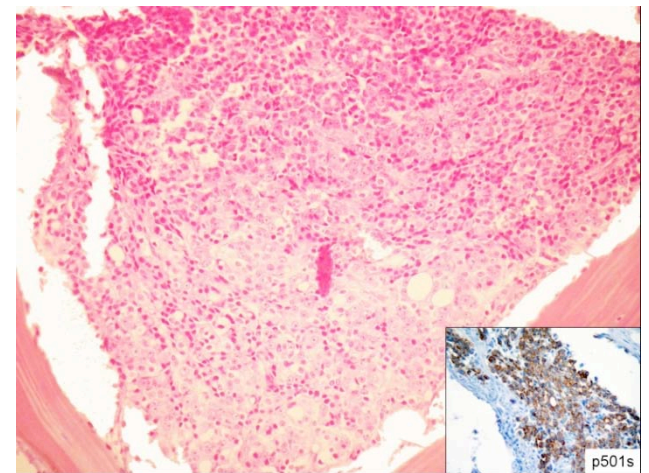
Avec les antiangiogéniques ?

→ CARMENA

Métastases des Carcinomes Prostatique



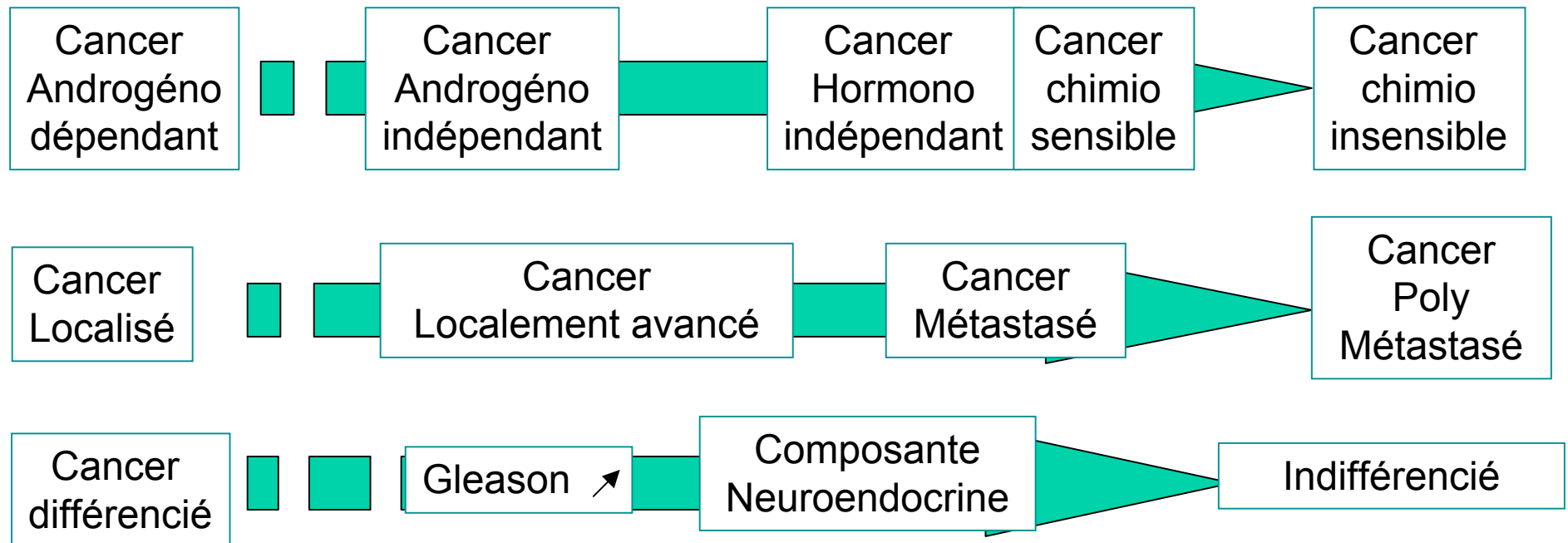
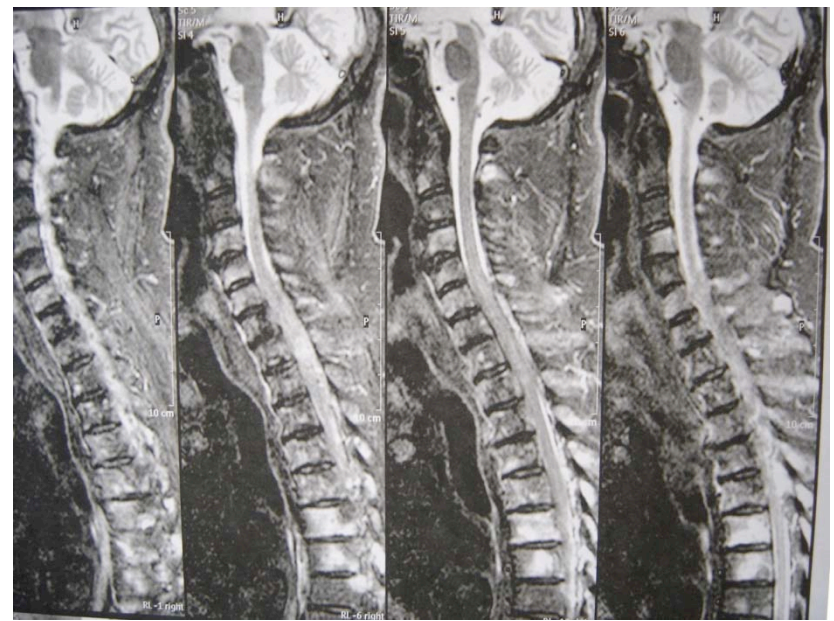
- Vessie
- Rein
- **Prostate**
- Testicule
- Pénis



Métastases des Carcinomes Prostatiques

Os dans + de 90 % des cas

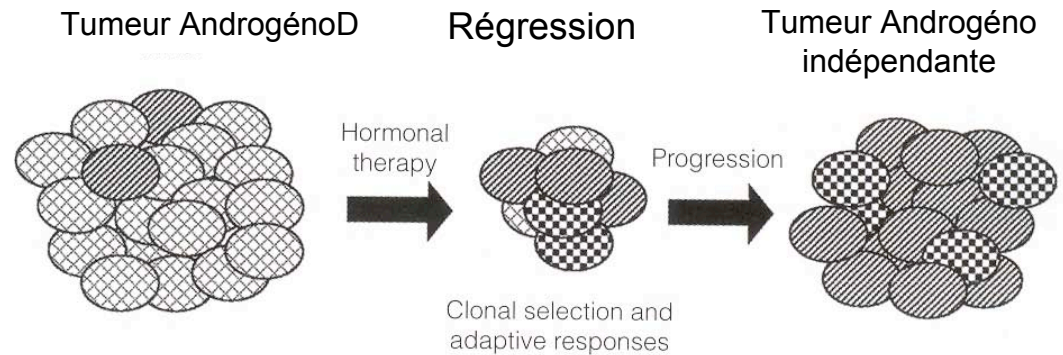
...Tête et cou, ORL, Oculaire, Thyroïde, Périnée,
...thorax, digestif, cutanées...



Métastases des Carcinomes Prostatiques

L'androgéno-dépendance

Récepteurs aux androgènes



++ PSA
++ AR
- BCL2
- Clusterin
- IGFBP-5
- YB1
++ Survivin
- HSP27

- PSA
- AR
++ BCL2
+++ Clusterin
++++ IGFBP-5
+ YB1
- Survivin
+ HSP27

++ PSA
++ AR
++ BCL2
+++ Clusterin
++ IGFBP-5
++ YB1
++ Survivin
+++ HSP27

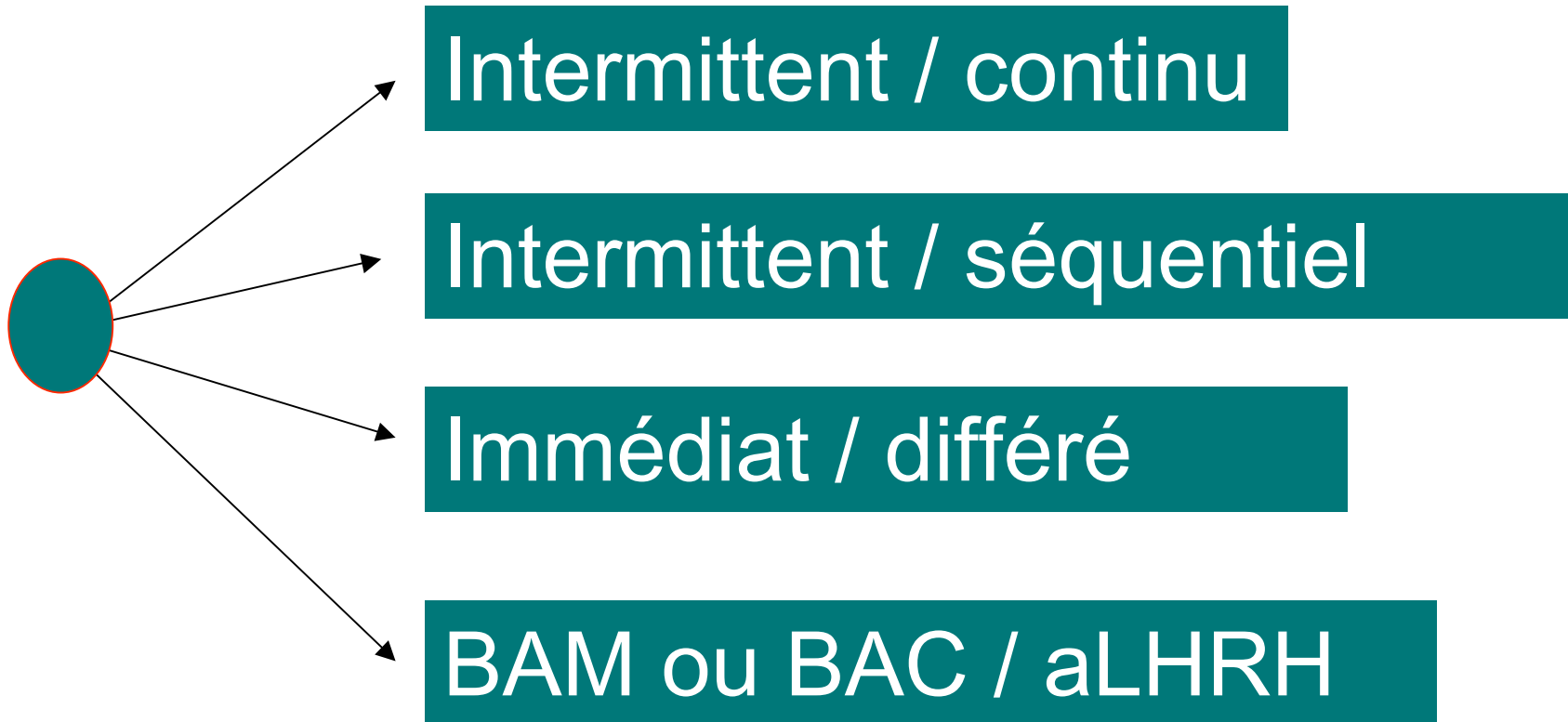
Privation hormonale : Castration

aLHRH (testostéronémie < 0,2ng/ml)
pulpéctomie
anti-Androgène
oestrogène

Gestion des effets secondaires

Bouffées de chaleur
Syndrome métabolique
Ostéopénie
Fonte musculaire
Trouble de l'humeur
Dysfonction sexuelle...

Modalités de traitement



Traitement hormonal de 1ere ligne aLHRH

18 mois en moyenne

Androgéno-indépendance

Asymptomatique
Agé
Gleason <8

Traitement hormonal de 2è ligne
+ aLHRH

Blocage Androgénique
Maximum : aLHRH + AA

Retrait des AA

Symptomatique
Plutôt jeune
Gleason > 7

Chimiothérapie
docetaxel

Inhibiteur sécrétions
androgènes surrénaliens

Ketoconazole, corticostéroïdes

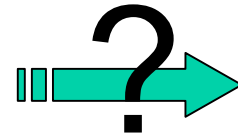
Oestrogènes

Nouvelle drogue
Inhibiteur endothéline ?

Protocoles

◀ RETOUR ▶

Tropisme pour la moelle osseuse



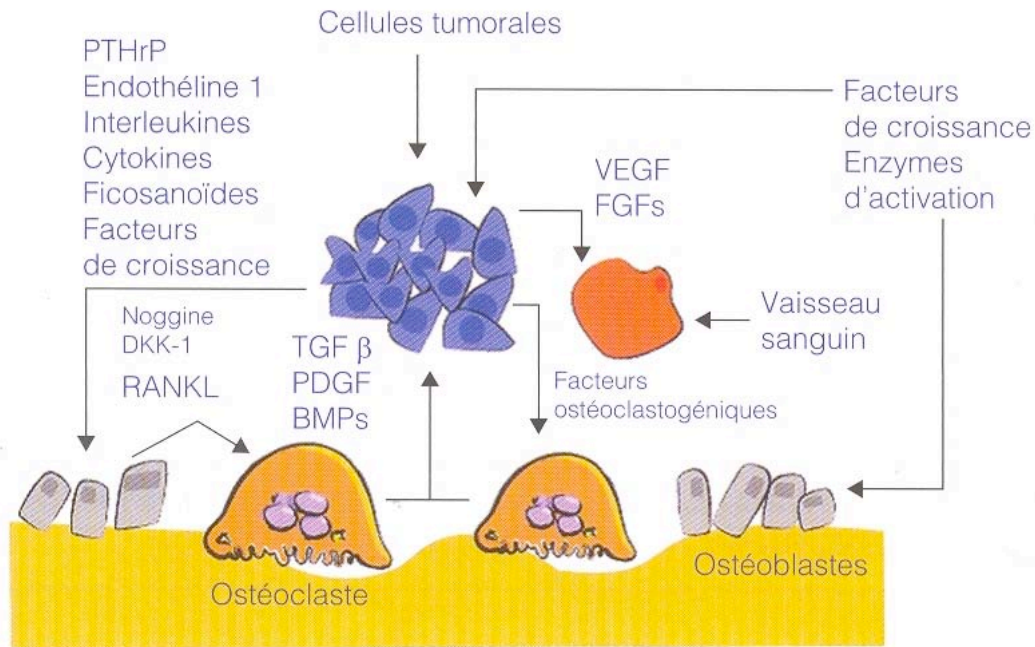
Tissu osseux



Lésion mixte
ostéocondensante



Squelette axial

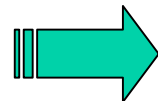


Formation osseuse

Résorption osseuse

PhAI totale
PhAI osseuse
PINP

NTx
CTx
CPT1



Prédire le devenir des M os

Métastase osseuse



Traitement hormonal

x 9 la perte osseuse
+ 21 % risque fracturaire
+ 70 % fracture du col



Mesure de densité osseuse

Non recommandée
T-score

Tableau 1. Interprétation de la mesure de densité osseuse (remboursé SS si prescrite au cours du traitement hormonal). Attitude pratique proposée par les auteurs.

T-score	Lésions osseuses	Conseil	Traitement
≥ 1	Normal	Exercice physique (Ep) + Ca + Exposition soleil (ExS) + Vit D (Ep+Ca+ExS+VitD)	
$-2,5 \leq 1$	Ostéopénie	(Ep+Ca+ExS+VitD) Traitement oral proposé	Fosamax® 10 : 1 cp/j Ou Actonel® 35 : 1/sem
$\leq -2,5$	Ostéoporose	(Ep+Ca+ExS+VitD) Traitement oral Ou IV (hors AMM)	Fosamax® ou Actonel® Zométa® (injection trimestrielle ?)
	M+ Hormono Sensible	Bisphosphonate (protocoles)	Zométa® Injection trimestrielle ?
	M+ Hormono Sensible	Traitement IV	Zométa® Injection / 3 semaines.

Traitements des Métastases osseuses

Traitement hormonal: antalgique

Bisphosphonate Forme IV (acide zolédronique)
Diminution du risque d'évènement osseux
Quand débiter ? Quel schéma thérapeutique ?

Radiothérapie Efficace pour 3 patients / 4 pendant 6 mois en moyenne
1 seule fraction de 6-8 Gy

Radio-isotope Métastron[®] (demi vie de 50j)
EORTC : pas de gain / radiothérapie

Chirurgie Antalgique et évite la sédentarité

Le futur Inhibiteur de l'endothéline (spécifique de ET_A)

Astrasentan[®]
ZD4054
YM 598

Chimiothérapie des cancers de prostate M+

Morbidité

Tx de réponse <10 % Mitoxantrone + corticoïde

Bénéfice

Docetaxel : gain médian de survie de 2,4 mois et 1,9 mois

Comment évaluer les résultats d'une chimiothérapie ?

- Décroissance de 50 % du tx de PSA
- RECIST

- Douleur
- QdV

- Effets secondaires
- Morbidité

Le futur des traitements du cancer de prostate M+

Essai de phase II / III

Satraplatin

Ixabepilone

Anti-angiogénique

Bevacizumab

Inhibiteurs de mTor

Sorafenib

Vatalanib

Inhibiteur du R endothéline

Immunothérapie (vaccin)

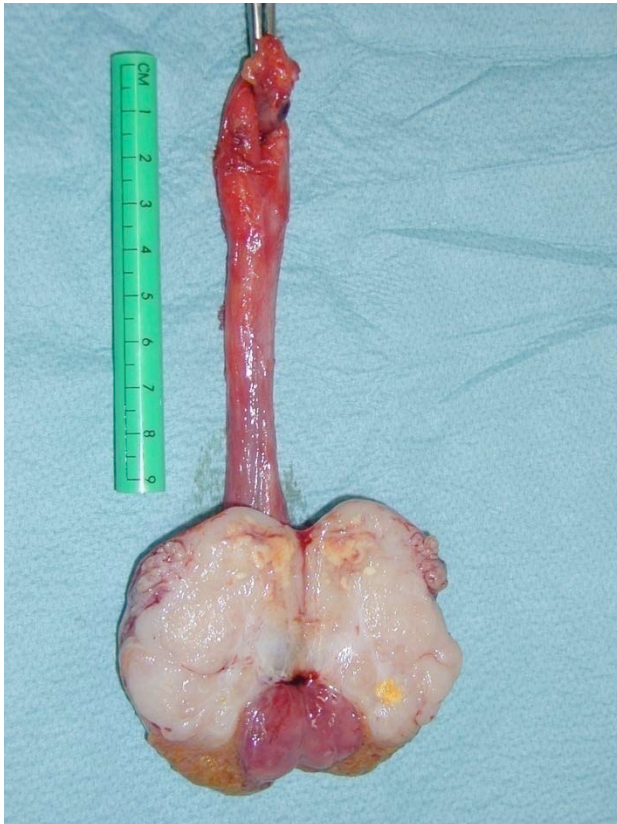
Recepteur de la vit D

Oligonucléotide antisens...

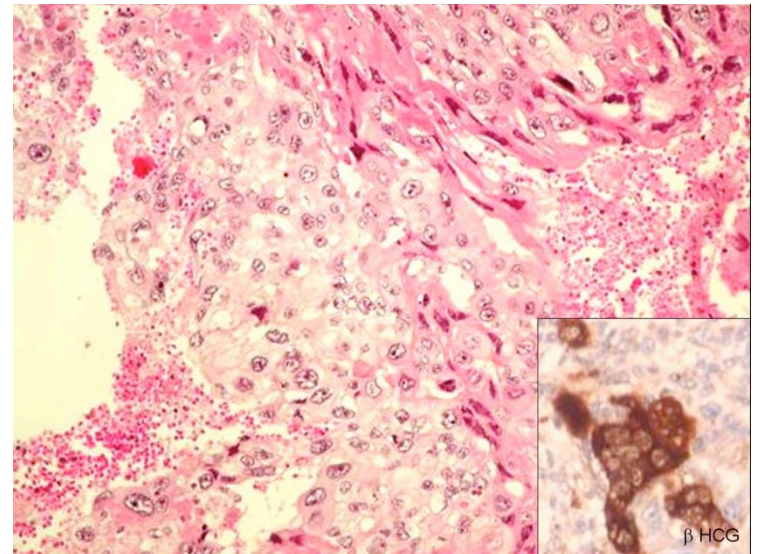
Demain, après demain...



Métastases des Cancers du Testicule



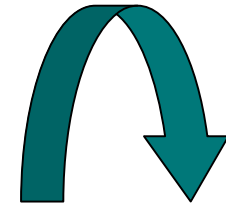
- Vessie
- Rein
- Prostate
- **Testicule**
- Pénis



Tumeurs germinales du testicule M+

Classification IGCCCG

Groupe	Tumeurs non séminomateuses	Survie à 5 ans	Séminomes	Survie à 5 ans
Bon pronostic	Tumeur primitive : testiculaire ou rétropéritonéale Métastases : non (sauf pulmonaires) Marqueurs S1 : AFP < 1 000 ng/ml et HCG < 5 000 UI/l et LDH < 1,5 × N	Sans récidive : 89 % Globale : 92 %	Tumeur primitive : toutes localisations Métastases : non (sauf pulmonaires) Marqueurs : tous stades	Sans récidive : 82 % Globale : 86 %
Pronostic intermédiaire	Tumeur primitive : testiculaire ou rétropéritonéale Métastases : non (sauf pulmonaires) Marqueurs S2 : 1 000 < AFP < 10 000 ng/ml 5 000 < HCG < 50 000 UI/l ou 1,5 × N < LDH < 10 × N	Sans récidive : 75 % Globale : 80 %	Tumeur primitive : toutes localisations Métastases : autres que pulmonaires Marqueurs : tous stades	Sans récidive : 67 % Globale : 72 %
Mauvais pronostic	Tumeur primitive : médiastinale Ou Métastases : autres que pulmonaires Ou Marqueurs S3 : AFP > 10 000 ng/ml HCG > 50 000 UI/l LDH > 10 × N	Sans récidive : 41 % Globale : 48 %		



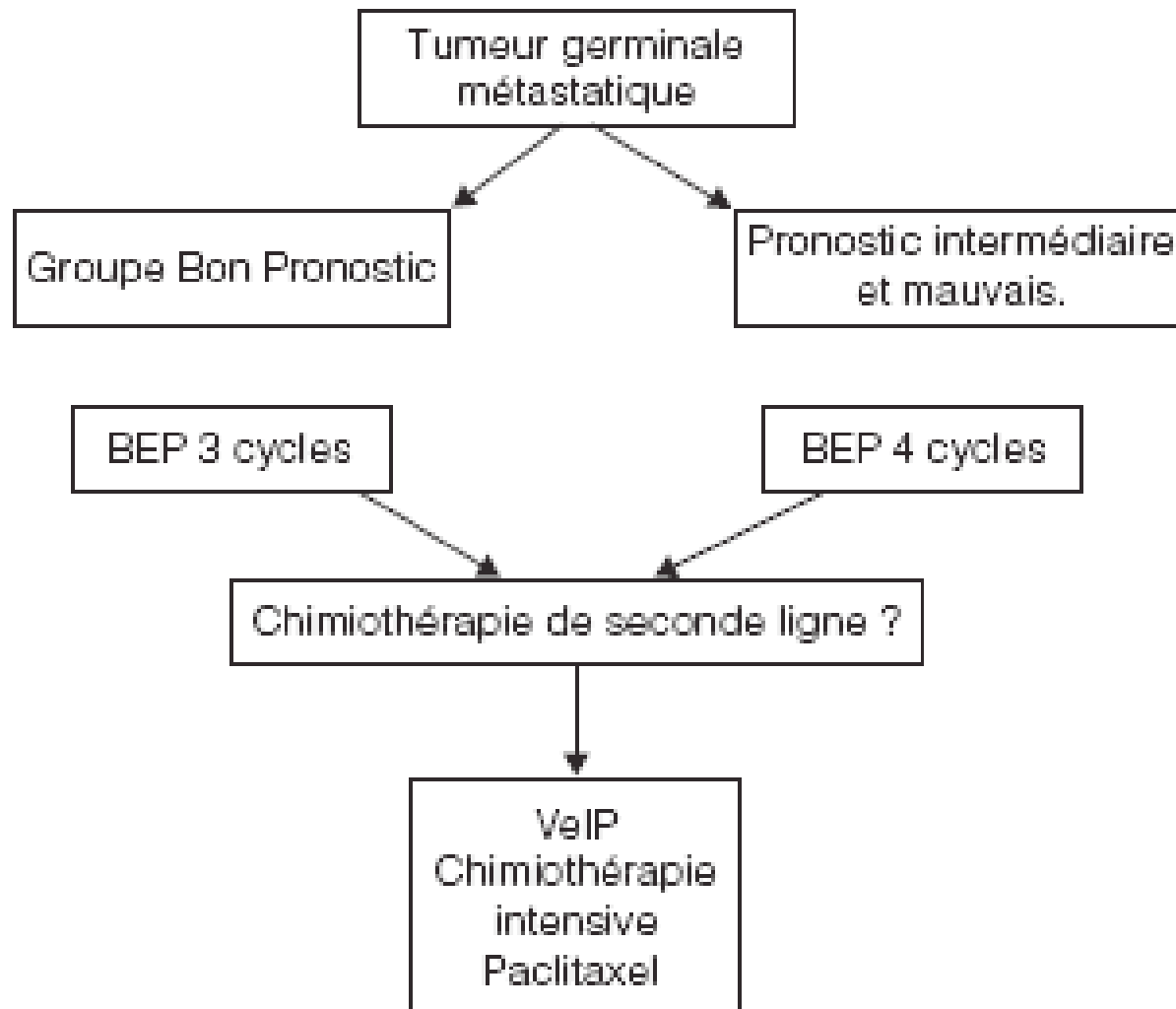
BEP :
Bléomycine
Etoposide
CisPlatine

Chimiothérapie de 2^{ème} ligne

- Essais ???
- Indications ??
- TGNS : > 10 % de tissu tumoral après chir
(Ifosfamide - CisPlatine - Vinblastine ou
Etoposide)
- TGS : contrôle de la regression > 1 an (TEP-FDG)

Algorithme décisionnel

Tumeurs germinales métastatiques



Chirurgie des masses résiduelles des TGNS

- Fondamentale, thérapeutique ++
- Indication : TGNS méta, après 1^{ère} chimio, MT nuls ou faibles, **quelle que soit la taille du tissu résiduel**
- Quel geste et quelles limites ?
 - Curage complet bilatérale
 - Curage modifié unilatéral

Quel curage dans les TGNS ?

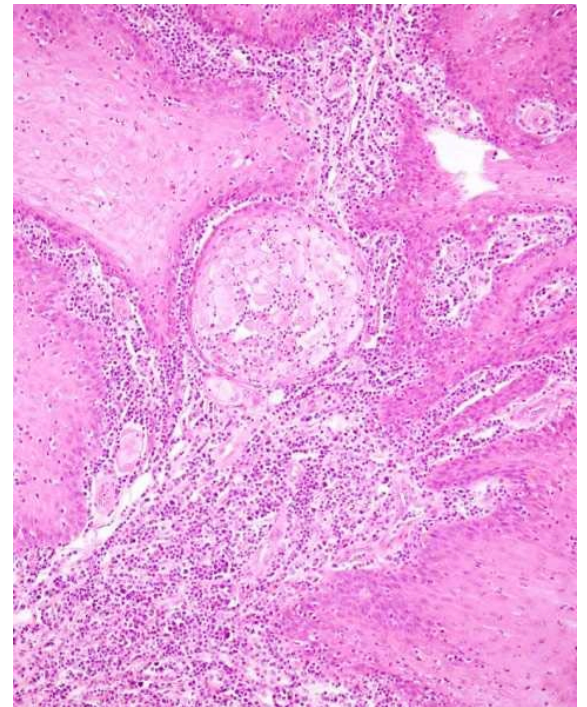
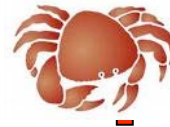
- Curage modifié unilatéral si GG < 2 cm dans l'aire normale de drainage
- Curage bilatéral complet
- Exérèse des autres masses résiduelles



Métastases des Cancers du Penis

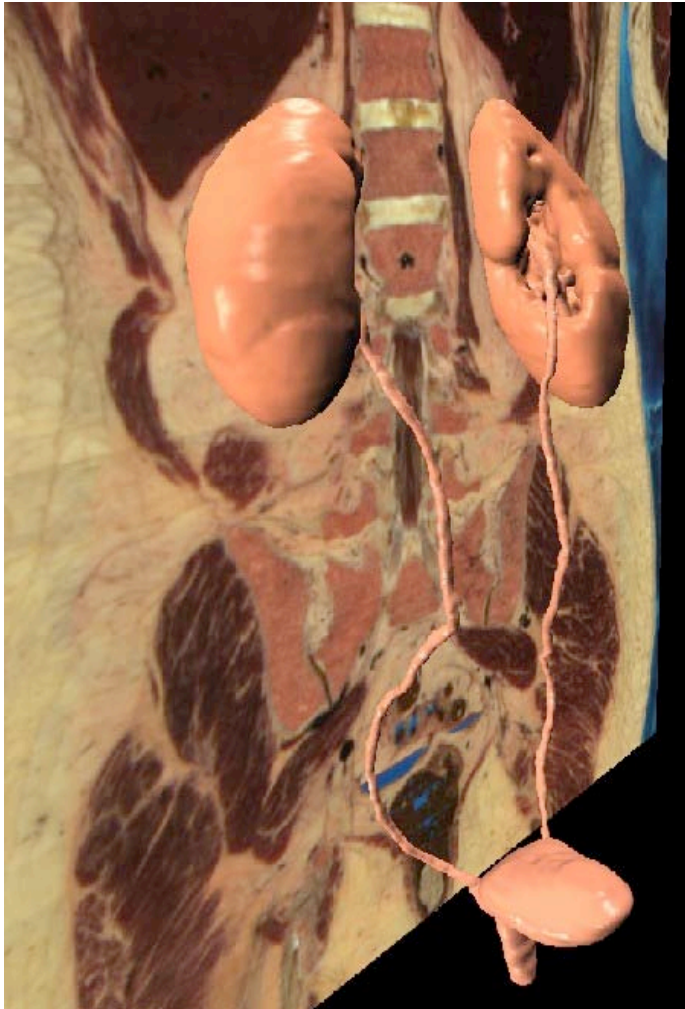


- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- **Pénis**



Métastases du cancer du pénis

- Rare, 0.2 % des cancers de l'homme
- Carcinome épidermoïde > 95 %
- Métastases ganglionnaires, 1^{er} relai étant toujours inguinal
- Chimiothérapie première intention :
 - Bléomycine – CisPlatine – Méthotrexate ou Etoposide
- CAVER



La métastasogénèse

Le diagnostic des métastases

Les armes thérapeutiques

Les cancers urologiques

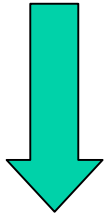
- Vessie
- Rein
- Prostate
- Testicule
- Pénis



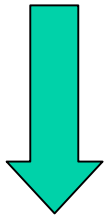
Le patient métastatique

Douleurs et métastases

Comprendre



Evaluer



Traiter

Questionnaire concis sur les douleurs

Nom : _____ Date et heure : _____

1. Au cours de votre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs "familières" aujourd'hui ?
☐ Oui ☐ Non

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en notifiant la zone. Mettez sur le dessin un 'X' à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.

Face

Droite Gauche

Dos

Gauche Droite

3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer.

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer.

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer.

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer.

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point NON = 0 point **Score du Patient : /10**

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Date : _____ Institution : _____

Initiales : _____ N° du dossier médical : _____

N° d'ordre : _____

Questionnaire d'évaluation des symptômes - Centre M. D. Anderson

1^{ère} Partie : Quelle est la gravité des symptômes ?

Certaines maladies ou traitements sont causes de symptômes. Nous vous demandons d'évaluer l'importance de ces derniers si vous y avez été confrontés au cours des dernières 24 heures. Pour chaque élément ci-dessous, cochez un cercle, de 0 (absence de symptômes) à 10 (le pire qu'on puisse imaginer).

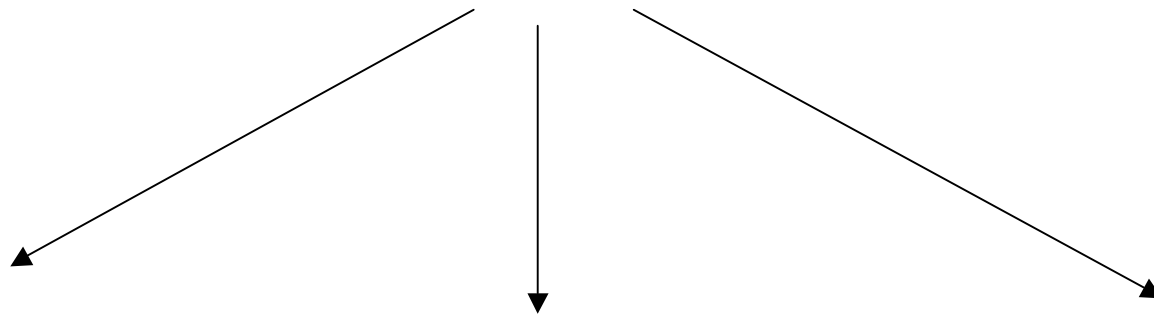
	Absence de symptômes 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Le pire qu'on puisse imaginer 10
1. La douleur la plus intense ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. La fatigue la plus importante ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Les nausées les plus sévères ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Les troubles du sommeil ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Le degré d'inquiétude ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. L'essoufflement le plus marqué ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. L'importance des troubles de mémoire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. L'importance de la perte d'appétit ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. L'importance de la somnolence ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. L'importance de la sécheresse de bouche ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Copyright 1999 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
All rights reserved.
Special thanks to Centre d'évaluation et de Traitement de la douleur, Hôpital Antoine Poincaré 92104 Boulogne
for their assistance in the French translation.

Page 1

Les soins de supports

Tous les soins et les aides mis à la disposition des patients pour mieux les accompagner au cours de leur maladie



Aides médicales

Traitement de la douleur
Soins palliatifs
Tt des effets secondaires..

Aides psychologique

Aides paramédicales

Dietétique
Kinésithérapie
Sophrologie...

Aides matérielles

Services sociaux
Aides à domicile
Adaptation au travail



Calcul du score de Lee :



Age, (0 à 7)

Sexe, (0 ou 2)

Indice de masse corporelle, (0 ou 2)

Diabète, (0 ou 1)

Cancer, (0 ou 2)

Pathologie respiratoire, (0 ou 2)

Insuffisance cardiaque, (0 ou 2)

Tabagisme, (0 ou 2)

Difficulté pour se laver, (0 ou 2)

Marcher, (0 ou 2)

Gérer ses finances, (0 ou 2)

Déplacer des objets lourds (0 ou 1)

Tableau 14. Corrélation du score de Lee à la mortalité à 4 ans [55].

Score de Lee	Estimation de la mortalité à 4 ans
0	0 % à 1 %
1	1 % à 2 %
2	1 % à 2v %
3	3 % à 4 %
4	4 % à 6 %
5	5 % à 8 %
6	9 %
7	12 % à 15 %
8	19 % à 20 %
9	20 % à 24 %
10	27 % à 28 %
11	43 % à 45 %
12	44 % à 48 %
13	54 % à 59 %
≥ 14	64 % à 67 %



Peur de mourir et angoisse de mort



Conclusions

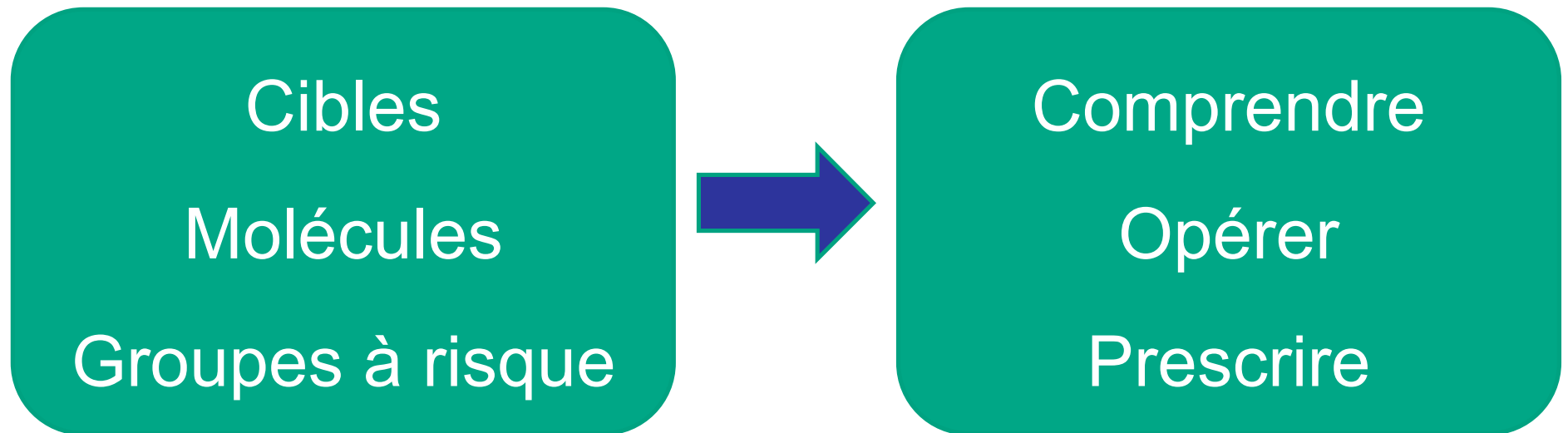
- Le processus métastatique dépend des propriétés de la cellule tumorale et des réponse de l'hôte
- Il est extrêmement sélectif
- Les métastases sont spécifiques d'organes

« Les métastases émergent de l'évolution somatique d'une population de cellules cancéreuses génétiquement variée sous les pressions sélectives d'un environnement qui impose des règles étroites sur le comportement cellulaire »

Joan Massagué, MSKCC

L'avenir ?

- Le cancer métastatique : palliatif
- Le cancer localisé : curatif / chirurgie



CA de l'AFU

Remerciements aux auteurs

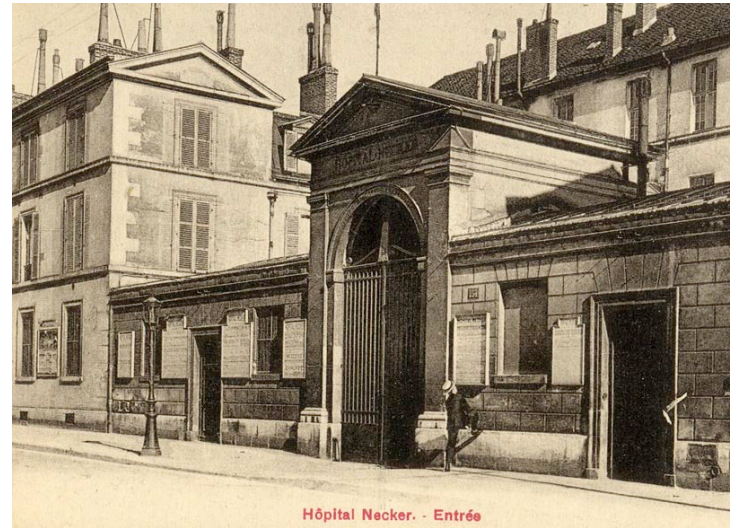
Christine Sempé
Marie Sadoux
Noëlle Croisat

- Francois Radvanyi
- Vincent Molinié
- Jean Michel Correas
- Didier Vilain
- Pierre Labarthe
- Alain Bouregba
- Christine Théodore
- Tran Dat N'Guyen
- Stéphane Gaillard
- Aurore Debet-Méjean
- Myriam Dallaserra-Lebret
- Alain Chapelier
- Laurence Chiche
- Marc-olivier Timsit
- Alain Houlgatte
- Francois Iborra
- Joelle Wassermann
- Yann Neuzillet

Remerciements

- Marc Olivier Timsit
- Service d'Urologie de Necker
- Bernard Escudier
- Bertrand Dufour

Aurore, Elvire, Baptiste



Remerciements très chaleureux

A ceux qui m'ont libéré du temps pour ce rapport:



Henry Botto

Jean Marie Hervé
Laurent Yonneau
Martine Butreau
Pierre-Marie Lugagne
François Saporta
Denis Bohin
Stéphane Elard
Jean-Luc Orsoni
Georges Dabrovski
Andréas Andreou
Pierre Labarthe
Yann Neuzillet

Christine Théodore
Vincent Molinié

Myriam, Solenn, Louise et Maëlle

A tous nos patients