HAL open science

Actualités dans le traitement à la rechute des patients atteints de tumeurs germinales

Mélodie Carbonnaux, Armelle Vinceneux, Patrice Peyrat, Aude Fléchon

To cite this version:

Mélodie Carbonnaux, Armelle Vinceneux, Patrice Peyrat, Aude Fléchon. Actualités dans le traitement à la rechute des patients atteints de tumeurs germinales. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.912 - 924. 10.1016/j.bulcan.2020.03.012 . hal-03491324

HAL Id: hal-03491324

https://hal.science/hal-03491324v1

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000745512030196X
Manuscript_79a8f526f59d5a503b8a2021578e04b0

Actualités dans le traitement à la rechute des patients atteints de tumeurs germinales.

Treatment of testicular germ cell tumors relapse

Mélodie Carbonnaux[1]*, Armelle Vinceneux[1], Patrice Peyrat[2], Aude Fléchon[1]

[1]Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec. 69337 Lyon cedex 08, France.

[2]Département de chirurgie, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec. 69337 Lyon cedex 08, France

* Auteur correspondant : Mélodie Carbonnaux
Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec. 69337 Lyon cedex 08, France.
E-mail : melodie.carbonnaux@unicancer.lyon.fr

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) et non séminomateuses (TGNS) sont rares mais leur incidence est en augmentation. Nous détaillerons les stratégies thérapeutiques en situation de rechute : • En cas de tumeur germinale de stade I, le pronostic est excellent puisque le taux de guérison est de 98-99 %. Le risque évolutif est de 20 % en cas de TGS de stade I ou TGNS en l'absence d'emboles vasculaires et de 50 % en cas d'emboles. Le traitement repose sur le groupe pronostic de la classification internationale de consensus pour les TGS et les TGNS à faible risque naïves de chimiothérapie. Après un traitement adjuvant des TGNS, le protocole sera adapté au nombre de cycle réalisé en adjuvant et au groupe pronostic à la rechute. •Cinq à 50 % des patients rechutent après une première ligne de chimiothérapie métastatique selon leur groupe pronostic initial. En cas de TGNS de mauvais pronostic avec mauvaise décroissance des marqueurs, la chimiothérapie dose-dense (protocole GETUG13) permet de diminuer le risque de rechute par rapport au traitement standard de 4 BEP. Le pronostic des tumeurs réfractaires ou en rechute après une première ligne est plus péjoratif, seule la moitié d'entre eux sera guérie par un traitement de rattrapage par chimiothérapie standard. La chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques est en cours d'évaluation en situation de premier rattrapage (étude TIGER). La prise en charge en centre expert et l'accès à l'innovation thérapeutique sont des éléments clés à une meilleure stratégie de soins pour ces patients au pronostic péjoratif.

Mots-clés: cancer testicule, séminome, tumeur non séminomateuse, chimiothérapie, rattrapage

Abstract

Seminomatous (SGCT) and non-seminomatous (NSGCT) germ cell tumors (GCT) are rare but their incidence are increasing. We will discuss differents therapeutic strategies in relapse disease : •Patients with stage I germ cell tumor have an excellent prognosis with a cure rate approaching 98-99 %, whatever the histology and the chosen treatment (surveillance strategy or adjuvant treatment). Relapses are observed among 20 % of patients with stage I SGCT or low risk NSGCT and 50 % of patients with high risk NSGCT. Patients are treated according to the international prognosis group (IGCCCG) for SGCT and low risk NSGCT, naïve of chemotherapy. After an adjuvant treatment, the protocol must be adapted to the number of previous cycles (1 or 2 BEP) and to the prognosis group. •Five to 50 % of patients relapse after a first line of metastatic chemotherapy according to initial prognosis group. Dose-dense chemotherapy according to the GETUG13 protocol reduce the risk of relapse for the patients with poor-risk group NSGCT and unfavorable tumor marker decline. The prognosis of patients with relapsed or refractory GCT after a first line is more negative since only half of them will be cured by salvage standard chemotherapy. An international therapeutic trial (TIGER) is ongoing in first line salvage treatment evaluating high-dose chemotherapy (HDCT) with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Finally, developing biomarkers for predicting clinical relapse, the management in expert centers of these patients and participation in therapeutic innovation are important perspectives for a better understanding and treatment of these patients with a poorer prognosis.

Keywords: testicular cancer, seminoma, non-seminoma, chemotherapy salvage therapy

Introduction

Les tumeurs germinales sont des tumeurs rares, puisqu'elles représentent moins de deux pour cent des cancers masculins diagnostiqués, mais sont les plus fréquentes des tumeurs solides de l'homme entre 15 et 35 ans (35 % des cancers). L'incidence en France est de six pour 100 000 hommes, l'incidence mondiale a plus que doublé en 40 ans et la survie à cinq ans est de 96 % tous stades confondus (1).

On distingue deux types de tumeurs germinales testiculaires : a) les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) ou séminome pur, représentent 59 % des tumeurs germinales testiculaires et ont deux pics de fréquence : 20 ans et 35-45 ans. Il peut s'y associer des cellules syncytiotrophoblastiques, sans que cette constatation remette en cause le diagnostic de séminome pur ; b) les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS), surviennent entre 15 et 35 ans et se composent de pourcentages variables de sous-types tumoraux : carcinome embryonnaire, tératome, choriocarcinome (association de cellules syncytiotrophoblastiques et cytotrophoblastiques), tumeur du sinus endodermique (tumeur vitelline ou yolk sac) (2).

Trois marqueurs sont essentiels au suivi des patients atteints d'une tumeur germinale : l'alphafoetoprotéine (AFP), l'hormone chorionique gonadotrophine totale (hCGT) et la lactate déshydrogénase (LDH). Les carcinomes embryonnaires peuvent sécréter de l'hCG et/ou de l'alpha-foetoprotéine (AFP). Les choriocarcinomes purs sont très rares (1 %), fréquemment diagnostiqués au stade métastatique et sécrétant de l'hCGT. Les tumeurs du sinus endodermique miment l'histologie des tumeurs vitellines embryonnaires et sécrètent de l'AFP, elles sont exceptionnellement pures chez l'homme adulte (1 %). Les tératomes sont composés de dérivés des trois feuillets de l'embryon : ectoderme, endoderme et mésoderme. Ces contingents peuvent être plus ou moins matures.

La stadification des tumeurs germinales repose sur la pièce opératoire de l'orchidectomie (pT) et le bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien (extension ganglionnaire et métastatique à distance). La stadification des formes métastatiques repose sur la classification de l'IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*) qui prend en compte le dosage des marqueurs tumoraux sériques au nadir après l'orchidectomie. La détection anormale de l'un des marqueurs (hCG et/ou AFP) avec ou non une maladie visible à l'imagerie implique la présence d'une maladie active et nécessite un traitement après

orchidectomie. Les marqueurs doivent décroître suivant leur demi-vie (sept jours pour l'AFP et 30 heures pour l'hCGT).

La prise en charge thérapeutique va ainsi reposer sur la stadification pTNM et la classification biologique de l'IGCCCG. Les recommandations de prise en charge sont bien codifiées pour les patients atteints d'une tumeur germinale de stade I et permettent d'aboutir à un taux de guérison proche de 100 %, mais le risque de rechute est non négligeable et la qualité du traitement sera cruciale sur la survie des patients. De même, en situation métastatique de novo, la stratégie thérapeutique recommandée en première ligne est bien établie afin de lutter contre les situations de maladie réfractaire ou de rechute qui nécessitent indéniablement une centralisation de ces patients en milieu expert afin d'aboutir à une prise en charge optimale et d'accès à l'innovation thérapeutique.

Traitement des rechutes d'une tumeur germinale de stade I

Au diagnostic plus de 60 % des patients ont une tumeur localisée (stade I), dont la majorité correspond à une TGS de stade I. Le taux de guérison de ces patients est proche de 98-99 % et ceci grâce aux progrès diagnostiques (sensibilité des techniques d'imagerie avec l'apparition de scanners spiralés de dernière génération) et thérapeutiques (prise en charge en centre expert, protocoles de chimiothérapie à base de cisplatine, qualité des techniques chirurgicales et surveillance active des marqueurs tumoraux).

La définition du stade I repose sur l'analyse de la pièce d'orchidectomie réalisée par voie inguinale (pT), sur la décroissance jusqu'à la normalité des marqueurs tumoraux post-orchidectomie et sur la normalité du scanner thoraco-abdomino-pelvien. Celle-ci est définie par l'absence de lésions ganglionnaires de plus de dix millimètres dans la région de drainage testiculaire (latéro ou préaortique pour les lésions gauches, ou inter-aortico, latéro ou pré-cave pour les lésions droites) (3). La présence d'adénopathies proches de dix millimètres dans une zone de drainage doit conduire à la réalisation d'un contrôle scannographique six à huit semaines plus tard, afin de permettre de reclasser éventuellement les lésions en stade II (4).

Le TEP scanner au FDG n'a pas de place en stadification dans ces situations précoces. En effet, il n'a pas démontré d'avantage par rapport au scanner dans le bilan des stades I. Il n'est pas considéré comme utile dans les situations précoces d'imagerie par scanner normal et marqueurs positifs.

Le dosage sérique de micro ARN (miR), ARN non codant de petite taille d'environ vingt paires de bases impliquée dans l'épigénétique et relargués par les cellules tumorales germinales, pourrait être corrélé au stade, volume tumoral et réponse au traitement. Le miR-371a-3p est spécifique des tumeurs germinales. Il est corrélé au stade tumoral. Dans les stades I, le taux sérique de miR-371a-3p est corrélé à la taille tumorale et se normalise en post-opératoire, avec une sensibilité de 81,4 % et une spécificité de 92,5 %. Ainsi, un taux supra normal en post-opératoire d'une TG de stade I pourrait être un facteur prédictif intéressant de rechute (5).

Tumeurs germinales non seminomateuses de stade I

Les patients atteints d'une TGNS de stade I ont un risque évolutif de l'ordre de 30 %. La présence d'emboles vasculaires au sein de la tumeur primitive testiculaire est le facteur de risque évolutif le plus important, puisque la moitié de ces patients vont présenter une évolution tumorale dans les six mois.

La prise en charge thérapeutique repose sur : a) une surveillance en l'absence d'embole vasculaire, après information du patient du risque évolutif et la nécessité d'une surveillance active, ou b) la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante en présence d'emboles vasculaires, par un cycle (nouveau standard) de bléomycine, l'étoposide et le cisplatine (BEP). Il n'y a donc plus d'indication de curage de stadification (curage rétropéritonéal en l'absence de lésions visibles au scanner).

TGNS en rechute après une attitude de surveillance

En cas de rechute, celle-ci s'observe durant les deux premières années dans 85 % des cas et seulement dans 15 % des cas lors de la troisième année de surveillance. Les rechutes sont rares après trois ans. Il est très rare au décours de la surveillance, si celle-ci a été réalisée de façon régulière, de voir évoluer la maladie vers une tumeur de mauvais pronostic.

En cas d'évolution métastatique, s'agissant de patients naïfs de chimiothérapie, le traitement repose sur les recommandations internationales des TGNS métastatiques. Ainsi, le nombre de cycles de chimiothérapie est adapté au groupe pronostic de la classification internationale de consensus IGCCG (tableau 1) (6). Le traitement repose sur le protocole associant la bléomycine, l'étoposide et le cisplatine (BEP) (7). Les recommandations sont (figure 1a) :

- Trois cycles de BEP en cas de tumeur de bon pronostic
- Quatre cycles en cas de tumeur de pronostic intermédiaire ou mauvais pronostic en

cas de bonne décroissance des marqueurs (tableaux 2 et 3). Selon les résultats du GETUG 13 (8), les malades doivent recevoir une chimiothérapie dose-dense en cas de mauvaise décroissance des marqueurs au J1 du deuxième cycle théorique de BEP.

- Les patients ne pouvant recevoir de la bléomycine en raison d'une contre-indication recevront quatre cycles d'EP (etoposide, cisplatine) à la place de trois cycles de BEP pour ceux atteints d'une tumeur de bon pronostic et quatre cycles de VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatine) en cas de pronostic intermédiaire ou mauvais (9,10).

TGNS □n r□chut□ après un□ chimiothérapi□ adjuvant□

Pour les malades qui auraient reçu un cycle de chimiothérapie adjuvante par un cycle de BEP (nouveau standard) ou deux cycles de BEP (8), le risque évolutif est inférieur à trois pour cent et les malades devront en cas d'évolution être traités par une chimiothérapie de première ligne métastatique (11).

Les TGNS à haut risque (présence d'emboles vasculaires) étaient historiquement traités par deux cycles de BEP. Cependant, Tandstad et al. ont observé que le risque de rechute après l'administration d'un cycle de BEP chez les patients à haut risque de rechute était de 3,2 %, soit légèrement supérieur aux patients ayant bénéficié de deux cycles de BEP, après une médiane de suivi de 4,7 ans (12). Plus récemment, Cullen et al. (13) ont confirmé dans une étude de phase III simple bras l'efficacité comparable d'un cycle de BEP chez ces patients (1,3 % et 1,8 % de rechute à deux et quatre ans respectivement), avec de moindres toxicités à court terme (moins de sept pour cent de neutropénie fébrile grade 3-4) et plus long terme (moins de trois pour cent de toxicités tardives de grade 3-4).

Une seule étude randomisée a comparé chez les patients atteints d'une TGNS de stade I un cycle de BEP à un curage lombo-aortique. Les auteurs ont démontré que la réalisation d'un cycle de BEP permettait de réduire le risque de rechute de façon significative par rapport au curage (14).

Peu de données dans la littérature sont finalement disponibles concernant le traitement à réaliser dans la situation de rechute après un traitement adjuvant. Fischer et al. (15) ont récemment décrit que 67 % de ces patients n'ont pas présenté de rechute à cinq ans avec une survie globale de 81 %, après un suivi de 96 mois. Les rechutes tardives (au-delà de deux ans) étaient de moins bon pronostic. Les traitements réalisés à la rechute étaient : chimiothérapie seule (24 %), chirurgie seule (29 %), chimiothérapie suivie de la chirurgie (29 %), chirurgie puis chimiothérapie (16 %). La chimiothérapie de rattrapage reposait essentiellement sur le protocole BEP ou TIP. Un seul patient avait reçu une chimiothérapie haute dose.

Ainsi, les recommandations suivantes peuvent être proposées (figure 1a) :

- Pour les tumeurs de bon pronostic :
- Après un cycle de BEP en adjuvant, le consensus est la réalisation de trois cycles de BEP.
- Après deux cycles de BEP en adjuvant, le traitement de rattrapage reposera sur quatre cycles de velbé ou paclitaxel associé à l'ifosfamide et cisplatine (VeIP ou TIP), du fait du risque pulmonaire induit par l'accumulation de la bléomycine (dose > 360 mg) et du risque leucémogène de l'étoposide (dose > 2 g/m²).
- Pour les tumeurs de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic,
  le traitement de rattrapage reposera également sur les quatre cycles de velbé ou paclitaxel associé à l'ifosfamide et cisplatine (VeIP ou TIP).

À l'issue des trois ou quatre cycles de chimiothérapie, une chirurgie de toutes les masses résiduelles supérieures à un centimètre, visibles sur scanner de fin de traitement devra être réalisée, la maladie étant par ailleurs non-progressive et les marqueurs normalisés. Le curage se justifie par la présence de cellules tumorales viables dans cinq à dix pour cent des cas, ou de tératome dans 45 % des cas environ. Dans 45 % des cas sera retrouvée de la fibrose ou nécrose. Les cellules viables résiduelles après chimiothérapie nécessitent d'être réséqués ainsi que le tératome du fait de son risque évolutif (augmentation de taille ou cancérisation). Les règles de la chirurgie sont parfaitement codifiées, répondent au grand curage rétropéritonéal bilatéral en cas d'atteinte bilatéral et doivent être adaptées en cas d'atteinte unilatérale par la réalisation de curages modifiés unilatéral droit ou gauche afin de limiter le risque d'éjaculation rétrograde, La voie d'abord est habituellement une laparotomie médiane, la voie cœlioscopique peut être réalisée dans les équipes entraînées. Il a été montré qu'un curage incomplet a un impact négatif sur la survie des patients (16). Cela souligne encore l'importance que la prise en charge globale et notamment chirurgicale soit réalisée en centre expérimenté afin de répondre à des critères impactant sur la survie des patients, tels que : l'indication du geste chirurgicale, le timing après la chimiothérapie et le type de procédure (17).

Tumeur germinale séminomateuse de stade I

La prise en charge du seminome de stade I a considérablement évolué au cours de ces dernières années et pose la question de la nécessité d'un traitement adjuvant.

Ces tumeurs sont caractérisées par une très grande radio et chimio-sensibilité. Les patients ont la possibilité entre trois attitudes qui toutes permettent d'obtenir une guérison voisine

de 99 % : la surveillance active, une cure de carboplatine AUC7 adjuvante et la radiothérapie adjuvante para-aortique. Les options reposeront donc sur les modalités pratiques, leurs avantages et inconvénients respectifs. La stratégie thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, le patient doit connaître l'ensemble des alternatives thérapeutiques après présentation des bénéfices et risques de chacune d'entre elles. Le choix sera issu d'une décision partagée avec le patient.

Le risque évolutif est évalué à 20 % chez les patients ayant une TGS pure de stade I.
Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence des facteurs de risque de récidive sur la pièce d'orchidectomie. Warde et al. avaient suggéré que la taille tumorale de plus de quatre centimètres et l'envahissement du *rete testis* étaient deux facteurs indépendants de récidive (18). Mais ces données ont plusieurs limites : elles n'ont jamais été validées de façon indépendante, et surtout elles sont peu discriminantes puisque seuls 30 % des patients récidivent à cinq ans quand les deux facteurs sont présents. Mortensen et al. ont aussi retrouvé en analyse multivariée que la taille tumorale de plus de quatre centimètres (HR : 1,55. p = 0,007), le taux d'HCG > 200 UI/l (HR : 3,27. p = 0,0096) et la présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires (HR : 1,97. p = 0,003) étaient des facteurs de risque de récidive. Mais ni l'envahissement du *rete testis*, ni celui de l'albuginée ou de l'épididyme n'avaient d'impact (19).

Historiquement, la radiothérapie lombo-aortique représentait le standard de traitement durant les années 80 et 90. Les modalités de traitement se sont considérablement précisées tant dans les dosimétries que les champs d'irradiation. Dès 1999, une désescalade de dose a été approuvée par l'essai du *Medical Research Council* (MRC) TE18 et de *l'European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial* (EORTC) 30 942, qui comparait pour des volumes semblables une dose de 30 Gy en quinze fractions à une dose de 20 Gy en dix fractions. L'efficacité en termes de rechute était similaire : de 3,2 % (30 Gy) et 2,5 % (20 Gy) avec un suivi de quatre ans. La toxicité aiguë était réduite dans le bras 20 Gy en dix fractions. De plus, le MRC avait montré que la radiothérapie lombo-aortique seule était équivalente à celle d'un champ incluant une branche iliaque homolatérale ("dog leg") (20,21). De plus le caractère exceptionnel des récidives ultérieures dans le champ de la radiothérapie permet de ne plus surveiller le rétropéritoine, limitant ainsi les TDM de surveillance. Malgré ces excellents résultats, des données de toxicité à long terme sont venues semer le doute sur l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante systématique. En effet, les

toxicités aiguës comme les nausées et vomissements, survenant principalement lors des premières séances, sont de faible grade. Ce sont surtout les toxicités tardives après dix à vingt ans qui sont problématiques. Certaines ne devraient plus se voir avec la réduction des champs et des doses (toxicités cardiaques, rénales, digestives, endocriniennes) (22). La question principale concerne le risque de seconds cancers, avec un risque relatif variant de 1,1 à 3,55. La cohorte la plus récente et la plus large, concernant 40 576 patients guéris et suivis plus de dix ans, retrouve un sur-risque de deux, avec des cancers bronchiques, rectaux, gastriques et rénaux (23). Le risque à 60 ans est d'autant plus important que les patients ont été traités jeunes. Même s'il n'existe pas de données pour les patients traités selon les modalités actuelles (20 Gy, en lombo-aortique) et les accélérateurs modernes, ce risque à long terme chez des patients jeunes, retrouvé constamment dans toute la littérature a conduit au développement d'alternatives thérapeutiques comme la chimiothérapie adjuvante par carboplatine AUC7 et la surveillance (24).

Un essai randomisé de non-infériorité (MRC TE19 / EORTC 30982) a comparé la radiothérapie (30 Gy en quinze fractions, ou 20 Gy en dix fractions) à un cycle de chimiothérapie (carboplatine, dose unique AUC = 7)(25). La question principale était la survie sans récidive à deux ans. Mille quatre cent soixante-dix-sept patients ont été inclus : 573 patients traités par le carboplatine et 904 patients dans le bras radiothérapie. Après un suivi médian de 6,5 ans, 29 récidives ont été observées après chimiothérapie (5,1 %) contre 37 après radiothérapie (4,1 %), avec un HR = 1,25 (0,83 – 1,89. p = 0,37), confirmant la non-infériorité d'une injection de carboplatine. La survie globale était voisine de 99 %. Dix patients sont décédés après la radiothérapie (dont un de séminome et trois d'autres cancers) et six patients après carboplatine (dont deux d'autres cancers). Cette attitude est donc une alternative validée à la radiothérapie adjuvante, en ayant le bénéfice d'un traitement simple (une seule injection IV en hôpital de jour), d'une toxicité modérée et d’une guérison de plus de 99 % des patients également.

Malgré le caractère faiblement discriminant des facteurs de récidive (taille tumorale supérieure à quatre centimètres et invasion du *rete testis*), Aparicio et al., ont inclus une série de 314 patients dans un algorithme décisionnel (26). En l'absence de facteur de risque, une surveillance était réalisée, alors que la présence d'un ou de deux facteurs conduisait à une chimiothérapie par deux cures de carboplatine AUC7. Avec un suivi médian de 34 mois, la survie globale est de 100 % et la survie sans récidive à cinq ans de 93,4 % pour les patients

en surveillance, et de 96,2 % pour ceux ayant reçu le carboplatine. Cette étude confirme l'importance de la surveillance, y compris après chimiothérapie adjuvante.

Tandstad et al. ont publié plus récemment les résultats d'une étude prospective réalisée entre 2007 et 2010 chez des patients opérés d'une TGS du testicule de stade I ayant été soit surveillés, soit traités en adjuvant par un cycle de carboplatine AUC7 dans une population non sélectionnée (12). Ils ont analysé le risque évolutif en fonction des facteurs de risque (taille de la tumeur supérieure à quatre centimètres et/ou envahissement du *rete testis*). Chez les patients n'ayant aucun facteur de risque, 4 % ont évolué lors de la surveillance *versus* 2,2 % après un traitement adjuvant. En présence d'un ou deux facteurs de risque, 15,5 % des patients ont évolué lors du suivi contre 9,9 % après chimiothérapie adjuvante.

Simultanément au développement de la chimiothérapie, la surveillance active s'est développée, afin de limiter le risque de toxicités tardives chez ces patients guéris par l'orchidectomie. Les principales séries de surveillance comprennent des cohortes de l'ordre de 2 900 patients, avec des reculs médians d'une cinquantaine de mois. Les survies spécifiques sont voisines de 100 %, avec des taux de récidive toujours inférieurs à 20 %. La série la plus récente publiée en 2014 par Kollmansberger et al. (27), évalue 1 344 patients de stade I surveillés, avec un suivi médian de 15,5 ans. Cent soixante-treize patients (13 %) ont évolué, dans une médiane de quatorze mois (2-84 mois), dont 92 % observés durant les trois premières années de surveillance. Le diagnostic de l'évolution est fait dans la majorité des cas (>80%) par l'imagerie et rarement par l'élévation des marqueurs (<5%). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des patients avaient une tumeur de bon pronostic selon la classification IGCCCG, traitée par chimiothérapie de rattrapage ou radiothérapie, menant à une survie de 99 % après une médiane de suivi de 52 mois.

Plus récemment, une étude rétrospective a évalué l'efficacité des traitements de rattrapage chez les patients évoluant après un cycle de carboplatine AUC 7 en adjuvant. Le pronostic reste excellant puisque 94 % des malades ne présentaient pas de signes évolutifs, avec un suivi médian de 53 mois, après un traitement de rattrapage correspondant le plus souvent à une chimiothérapie (28).

En effet, le traitement des rechutes ou des TGS métastatiques d'emblée repose sur le stade et le volume tumoral, les marqueurs tumoraux étant souvent normaux (figure 1b) :

- En cas de TGS métastatiques de faible volume (stade IIA-IIB < 3 cm), la radiothérapie est recommandée (30 gy en « crosse de hockey » pour les stades II A, et 30 Gy en « crosse de hockey » intégrant les adénopathies pathologiques avec marge de sécurité de 1-1,5 cm et *boost* sur la zone pathologique). La chimiothérapie (trois BEP ou quatre EP si contre-indication à la bléomycine) est une alternative. Aucune étude randomisée n'a comparé chimiothérapie et radiothérapie dans cette indication. Le taux de survie sans récidive est supérieur à 90 % et le profil de toxicités est différent.

- Le traitement des TGS métastatiques de haut volume (IIB ≥ 3 cm – IIC et III) repose sur le groupe pronostic IGCCCG (Trois ou Quatre BEP pour les groupes pronostiques bon et intermédiaire respectivement), selon les mêmes modalités que les TGNS par extrapolation, malgré l'absence d'essai randomisé dans cette situation.

Rechutes après une première ligne de chimiothérapie en phase métastatique

Le traitement des TG métastatique *de novo* repose sur le groupe pronostic de la classification internationale de consensus IGCCG (tableau 1) (6). Les patients reçoivent trois cycles de BEP en cas de tumeur de bon pronostic, quatre cycles en cas de tumeur de pronostic intermédiaire ou mauvais pronostic et bonne décroissance des marqueurs, une chimiothérapie dose-dense en cas de mauvais pronostic et mauvaise décroissance des marqueurs au J1 du deuxième cycle théorique de BEP (tableaux 2 et 3, figure 1c).

Une mise à jour de cette classification pour les TGNS a été présentée à l'ESMO 2019. L'âge, la présence de métastases pulmonaires et le taux de LDH à 2,5 N sont de nouveaux facteurs pronostiques. Cet algorithme dynamique, bientôt disponible en ligne (*IGCCCG Update calculator*) permet de distinguer huit groupes pronostiques et pourrait permettre une meilleure prédiction du pronostic et une prise en charge plus personnalisée (29).

Les séminomes ont fait également l'objet d'une remise à jour récente devant une grande hétérogénéité de pronostic. Le principal facteur pronostic est le taux de LDH à 2,5N. Ainsi une nouvelle classification des TG de bon pronostic pourrait être prochainement proposée sur ce critère biologique pour aboutir à une meilleure caractérisation pronostique et thérapeutique des séminomes (*IGCCCG Update Consortium) (*30).

Le risque de rechute après la prise en charge d'une tumeur métastatique de bon pronostic est de l'ordre de 5 %, 15-20 % pour les tumeurs de pronostic intermédiaire et plus de la moitié pour ceux ayant une maladie de mauvais pronostic. Dans ce dernier groupe de

malades, la première ligne de traitement n'a pas permis le plus souvent d'obtenir une normalisation des marqueurs ni rendu possible une chirurgie de l'ensemble des masses résiduelles.

Il est crucial d'identifier des biomarqueurs permettant d'aider à déterminer les patients à risque de développer une maladie réfractaire ou à haut risque de rechute après une première ligne métastatique. En effet, les marqueurs tumoraux (LDH, AFP, bHCG et tHCG) sont exprimés dans 10 % des TGS et 60 % des TGNS. Ils peuvent être normaux en présence d'une rechute précoce ou de faible volume tumoral. Le miR-371a-3p décrit dans les cellules germinales, a récemment fait l'objet d'étude démontrant sa valeur prédictive de cellules viables sous chimiothérapie (maladie réfractaire) ou en rechute après une première ligne de chimiothérapie, avec une sensibilité et une spécificité à hauteur de 93.3 et 100 % respectivement ainsi qu'une valeur prédictive négative de 100 % et positive de 92 % (31). Cette année à l'ASCO GU a également été décrit l'intérêt du dosage sérique du miR-375 pour l'identification de tératome avec une sensibilité de 78 % (taux corrélé à la taille tumorale) et une spécificité de 80 %, pouvant ainsi permettre de distinguer une maladie active avec cellules viables d'un tératome. Il s'agit de biomarqueurs intéressant dans ces situations de progression sous chimiothérapie ou de rechute afin d'aider à une détection précoce et à la meilleure stratégie thérapeutique selon le sous-type histologique attendu (chirurgie ou chimiothérapie de rattrapage).

Nous distinguons les rechutes précoces survenant dans les deux ans suivant la fin de la chimiothérapie et les rechutes dites tardives survenant à plus de deux ans de la fin de la chimiothérapie.

Aucune étude en rechute n'a jusqu'à ce jour montré un impact sur la survie globale.

Rechute précoce

Entre 20 et 30 % des patients traités par une première ligne de chimiothérapie en phase métastatique va recevoir un traitement de rattrapage soit pour une rechute après une rémission complète clinique et/ou chirurgicale, soit pour une maladie progressive après une première ligne de traitement n'ayant pas permis le contrôle de la maladie (maladie réfractaire au cisplatine) ou chez des patients inopérables en raison du nombre de sites métastatiques et de la reprise évolutive de la maladie dans le même temps. Il est fondamental que le traitement en première ligne métastatique ait été réalisé selon les recommandations avec le nombre et la régularité (tous les 21 jours) des cycles adéquats selon la classification de l'IGCCGC (tableau 1). La chirurgie des masses résiduelles doit être

réalisée dans les suites afin de ne pas laisser en place de contingent de tératome ou de tumeur active qui pourrait se développer secondairement.

Afin de diminuer le risque de rechute des TGNS de mauvais pronostic, l'équipe du Professeur Fizazi a développé, il y a quelques années le protocole GETUG 13 (8), récemment actualisé après cinq ans de suivi . Cette étude a comparé à l'issue d'un cycle de BEP une chimiothérapie dose-dense (Paclitaxel BEP Oxaliplatine / Cisplatine Ifosfamide Bléomycine) à trois cycles standards de BEP supplémentaires en première ligne métastatique chez les malades de mauvais pronostic, basé sur la décroissance des marqueurs au jour 1 du second cycle (32).

La survie sans progression à cinq ans dans le groupe de décroissance défavorable passe de 47 % dans le bras standard à 60 % dans le bras dose-dense (HR = 0,65 ; p=0,037). Dans le groupe décroissance rapide, la survie sans progression à cinq ans est à 71 %.

L'analyse de la survie globale chez les patients ayant une décroissance lente ne montre pas de différence significative avec une survie globale à cinq ans de 70,4 % dans le bras dose-dense *versus* 60,8 % dans le bras standard (HR = 0,69 ; p=0,12). La survie globale des patients ayant une décroissance rapide des marqueurs traités par quatre BEP est de 78 % à cinq ans, elle est significativement différente des patients ayant une décroissance lente des marqueurs.

Chez les patients avec une décroissance lente des marqueurs ayant eu un traitement de rattrapage, huit pour cent des patients traités dans le bras dose-dense ont reçu une chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques contre 17 % dans le bras BEP.

En raison de l'ensemble de ces résultats, il est indispensable de calculer la décroissance des marqueurs entre le J1 et le J21 du premier cycle de chimiothérapie chez ce groupe de patients et de proposer un traitement dose-dense aux patients présentant une décroissance lente (selon formule accessible sur le site de l'IGR https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/NSGCT.html). Cela permet d'éviter à un nombre significatif de patients un traitement de rattrapage. Devant la complexité du protocole il est important que ces patients puissent être traités dans les centres ayant une expertise dans le traitement des tumeurs germinales pour pouvoir limiter les situations de rechute ou de maladie réfractaire.

La prise en charge d'une récidive tumorale précoce après chimiothérapie ou d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie de première ligne repose donc sur une chimiothérapie de

rattrapage. Une étude internationale rétrospective a permis d'établir une classification Internationale des facteurs pronostiques à la rechute (tableau 4) à partir de 1 594 patients traités en première ligne de rattrapage soit par HDCT, soit par un traitement standard, répartissant ainsi ces patients en cinq groupes (6) dont le taux de survie à deux ans varie de 75 % (« *very low risk* ») à 6 % (« *very high risk* »). Ces facteurs pronostiques sont les suivants : la localisation de la tumeur primitive, la réponse tumorale à la première ligne, l'intervalle libre avant la rechute, la présence et site métastatique à la rechute et le taux des marqueurs tumoraux à la rechute.

Plusieurs combinaisons de chimiothérapie sont recommandées à l'heure actuelle dans cette situation de premier rattrapage. Les premiers protocoles de rattrapage associaient une chimiothérapie comprenant du cisplatine, de l'ifosfamide et de la vinblastine ou de l'étoposide (VeIP, VIP) (33). Le taux de réponse complète est de 50 % et le taux de survie sans événement est de 23 %. Le MSKCC a publié des résultats de phase II de l'association paclitaxel, ifosfamide et cisplatine (TIP) qui permettent d'obtenir chez les patients avec une rechute de bon pronostic, 70 % de réponse complète et 63 % de réponse complète durable (34). Le Groupe d'Etude des Tumeurs Urologiques (GETUG) français a développé une association de gemcitabine, ifosfamide et cisplatine (GIP) chez les patients en rechute de bon pronostic montrant des résultats tout à fait similaires au protocole TIP (35). Le tableau 5 regroupe les protocoles recommandés par l'ESMO.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie à haute dose (HDCT) avec support de cellules souches hématopoïétiques (CSHP) ont été évalués dans cette situation afin d'augmenter les chances de guérison. L'HDCT permet d'obtenir des réponses durables entre 30-60 %.
Un essai randomisé conduit par le groupe allemand des tumeurs germinales a évalué un cycle d'HDCT par carboplatine, cyclophosphamide et étoposide en situation de rattrapage après trois cycles de VIP ou un cycle de VIP suivi de trois cycles de HDCT par carboplatine et étoposide. Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'une toxicité importante dans le bras comportant un seul cycle d'HDCT (36).
Une seule étude randomisée (IT94) réalisée par le GETUG et l'EORTC a évalué en 1er rattrapage l'apport de trois cycles de chimiothérapie de rattrapage standard suivi d'un cycle de chimiothérapie intensive par carboPEC (carboplatine, etoposide et cyclophosphamide) avec support de cellules souches hématopoïétiques par rapport à un traitement standard par quatre cycles de VIP ou VeIP (37). Cette étude n'a pas permis de montrer une différence

significative en termes de survie globale.

Dans les formes les plus graves, une intensification séquentielle avec support de cellules souches hématopoïétiques a été étudiée dont la plus récente étant celle évaluant un traitement par epirubicine et paclitaxol (Epi-Tax) suivi de trois HDCT consécutives (un cycle de paclitaxel-thiotepa puis deux cycles d'Ifosfamide–Carboplatin–Etoposide). Ce protocole a mené à un taux de réponse de 48.8 % dont 15,5 % de réponse complète. 4,4 % de décès toxique ont été rapportés (38,39), ce protocole n'est donc pas recommandé.

Ces dernières années, Beyer et al. ont réalisé un travail rétrospectif sur les traitements de rattrapage après une première ligne métastatique et ont évalué l'impact de la chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques par rapport au traitement standard par une méthode d'analyse *matched pair* (40). Cette étude montre un bénéfice de dix pour cent sur la survie sans maladie et sur la survie globale à deux ans avec l'HDCT (41).

Einhorn a rapporté de façon rétrospective le traitement de 184 malades traités à l'Université d'Indianapolis par HDCT associant l'étoposide au carboplatine. Soixante-trois pour cent des patients ont obtenu une rémission durable. L'analyse multivariée a retenu comme facteur de mauvais pronostic : une maladie de mauvais pronostic selon la classification internationale, une maladie réfractaire au cisplatine en première ligne, une troisième ligne de traitement ou plus (42).

Enfin, le groupe du MSKCC a évalué le protocole TICE reposant sur la succession de trois intensifications successives par carboplatine et étoposide avec support de CSHP précédées d'un ou deux cycles de l'association paclitaxel ifosfamide afin de recueillir les cellules souches après mobilisation par facteurs de croissance (43). Cent sept patients ont été traités dans cette étude de phase I/II. Il s'agissait d'une population ayant des critères de gravité (tumeur médiastinales primitives, patients réfractaires au cisplatine). Une rémission durable a été observée chez 47 % des patients avec 52 % de patients en vie à cinq ans.
De façon très récente une étude de phase II réalisée par Chevreau et le GETUG a évalué le protocole TICE, dans une population lourdement prétraitée (troisième ligne de traitement) ou réfractaire au cisplatine après une première ligne. Cette étude évaluait également la dose de carboplatine à adapter au J3 de chaque cycle d'HDCT par analyse pharmacocinétique

(44).

Entre mars 2009 et novembre 2015, 101 patients ont été inclus, 60 ont été traités en première rechute (34 classifiés en haut et très haut risque selon la classification des rechutes) et 41 en seconde rechute. Trente-cinq patients sur 79 (44,3 %) avec une maladie évaluable ont obtenu une réponse complète, 19 patients (24 %) une réponse partielle avec des marqueurs normaux. L'HDCT est associée à une amélioration de la survie sans progression à deux ans (50 % *vs*. 28 %, p <0,001) et une survie globale à cinq ans (53 % *vs*. 41 %, p <0,001). La modification de la dose totale de carboplatine a varié de -33 % à +44 %. Les résultats montrent la faisabilité du calcul et de la meilleure adaptation de la dose de carboplatine au J3 de chaque cycle d'intensification.

Le tableau 5 regroupe les protocoles de HDCT recommandés par l'ESMO.

Devant les différents résultats contradictoires mais des études rétrospectives plutôt en faveur de l'HDCT en rattrapage, une étude internationale via le groupe américain Alliance, l'EORTC (Europe) et l'UNICANCER (France) a été initiée ces dernières années et est actuellement en cours. Il s'agit de l'étude TIGER qui randomise et compare chez les patients atteints d'une tumeur germinale en première ligne de rattrapage, le traitement standard par quatre cycles de TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatine) au protocole TICE (Paclitaxel ifosfamide un à deux cycles pour le recueil des CSHP suivi de trois cycles d'HDCT par carboplatine AUC 24 et étoposide 1 200 mg/m² répartis sur trois jours, suivi de la réinjection des CSHP à J5). Les patients sont stratifiés en fonction du groupe pronostic de la classification internationale de rechute. Il est très important que cette étude puisse aboutir afin de confirmer ou non le rôle de la chimiothérapie intensive en rattrapage chez les patients ayant une tumeur germinale métastatique en rechute.

En cas de seconde rechute, aucune étude n'a permis de mettre en évidence de bénéfice en survie. Plusieurs protocoles de monothérapies ou de combinaison de chimiothérapies peuvent être proposés selon l'état général du patient et des toxicités résiduelles des traitements précédents (tableau 6).

Rechute tardive

Celle-ci est définie par une rechute survenant après plus de deux ans de rémission, décrit dans deux à trois pour cent des cas, favorisée par un volume tumoral ganglionnaire majeur initialement ou la présence de tératome lors du curage des masses résiduelles. Les histologies des rechutes tardives sont généralement peu sensibles à la chimiothérapie :

growing teratoma ou rechute avec marqueurs négatifs dans 60 % des cas, transformation somatique maligne du tératome (sarcome, adénocarcinome) dans 20 % à 70 % des cas et enfin tumeur germinale viable. Toutes ces situations, dont le pronostic est plus sombre, nécessitent une discussion au cas par cas en centre expert. La chirurgie nécessite le plus souvent des gestes associés, néphrectomie et gestes de remplacement vasculaires en particulier. Lorsque la chirurgie est réalisée après chimiothérapie de rattrapage la fréquence de cellules tumorales viables est plus fréquentes (20 à 40 % des cas).

Même si le rétropéritoine est le site le souvent atteint, 40 % des patients présentent des masses résiduelles extrapéritonéales. Généralement la chirurgie concerne en premier lieu le rétropéritoine mais il faudra également discuter l'exérèse de l'ensemble des masses résiduelles si elle est techniquement faisable.

Growing teratoma

Le *growing teratoma* est une évolution tumorale avec des marqueurs normaux. Il s'agit le plus souvent de lésions lentement évolutives chez un patient ayant un contingent de tératome au sein de la tumeur primitive qui nécessite exclusivement une prise en charge chirurgicale. Ces formes évolutives ont la particularité d'être métaboliquement inactives en imagerie telle qu'en TEP scanner. N'étant ni chimio ni radiosensible, la stratégie thérapeutique repose uniquement sur la chirurgie qui doit être complète étant donné la forte probabilité de chimiorésistance et le risque de transformation somatique.

Perspectives

Le pronostic des patients présentant une tumeur germinale métastatique réfractaire reste sombre. Différentes stratégies thérapeutiques ont été testées telles que : les thérapies ciblées notamment anti-angiogéniques et inhibiteurs de la voie mTOR, seules ou en association avec la chimiothérapie. Ces études décevantes n'ont pas permis d'améliorer le pronostic de ces patients. Plus récemment ont été publiés des données d'immunothérapie, notamment l'étude de phase II APACHE évaluant l'efficacité de l'association durvalumab (anti-PD-L1) et trémélimumab (anti-CTLA-4) chez les patients atteints d'une tumeur germinale progressive après au moins deux lignes de chimiothérapie. Bien que plus de 50 % des patients surexpriment PDL1 et que 40-50 % présentent un infiltrat lymphocytaire T au niveau micro-environnemental, cette étude randomisant le durvalumab (bras arrêté pour futilité) *versus* l'association durvalumab+ tremelimumab fut en faveur d'un bénéfice très modeste avec un taux de RO de 13,7 % et une médiane de survie globale de 5,25 mois. D'autres essais d'immunothérapie en monothérapie ou en association sont en cours mais

paraissent confirmer que les tumeurs germinales réfractaires sont peu immunosensibles.
Le cabazitaxel, nouvelle génération de taxanes ayant l'avantage d'un meilleur passage de la barrière hémato-méningés et une moindre neurotoxicité est en cours d'analyse dans une étude française de phase II prospective chez les hommes atteints de tumeurs germinales non séminomateuses avancées pré-traités par chimiothérapie.

La participation dans les essais thérapeutiques en centre expert permet également d'étudier des stratégies de désescalade thérapeutique, comme très récemment décrit dans l'étude SEMITEP cohorte II. Il s'agit d'une étude française évaluant la possibilité de réduire les toxicités tardives en desescaladant les traitements des TGS selon la réponse après deux cures d'EP évaluée par TEP scanner. En cas de normalisation du TEP scanner (cohorte I), les patients recevaient une cure de CARBOPLATINE AUC7 et en cas de persistance d'un hypermétabolisme au TEP scanner (cohorte II), deux cycles supplémentaires d'EP étaient réalisés. Plus de 70 % des patients avaient un TEP scanner normal à l'issue de deux cycles d'EP. Aucune différence de SSP à trois ans n'est décrite. La réalisation d'un PET scanner précoce ne modifie pas le taux de rechute, la survie reste de 100 % dans les deux groupes, mais une neurotoxicité moindre à long terme dans le groupe avec désescalade thérapeutique.

Conclusion

En conclusion, le pronostic des tumeurs germinales est excellent pour les stades localisés qui présentent une évolution tumorale même après un traitement adjuvant, il est important d'adapter le traitement à la situation des malades, de ne pas les sur-traités ce qui pourrait compromettre les chances de survie.
Le pronostic des patients en rechute d'une première ligne métastatique est tout autre et varie en fonction du groupe pronostic à la rechute.
Il est important que ces malades soient traités dans des structures ayant l'expertise de la prise en charge des tumeurs germinales. Il faut aujourd'hui privilégier l'inclusion de ces malades dans un essai thérapeutique en situation de premier rattrapage.

Référ?nc?s

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_1.html

2. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: possible origin, clinical significance, and diagnostic methods. Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer. 1991;123:21-36.

3. Fléchon A, Mottet N. Les tumeurs germinales du testicule de stade I. Oncologie. 1 avr 2014;16(4):154-60.

4. Stephenson AJ, Aprikian AG, Gilligan TD, Oldenburg J, Powles T, Toner GC, et al. Management of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of testis: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. Urology. oct 2011;78(4 Suppl):S444-455.

5. Dieckmann K-P, Radtke A, Spiekermann M, Balks T, Matthies C, Becker P, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol. févr 2017;71(2):213-20.

6. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 nov 2010;28(33):4906-11.

7. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med. 4 juin 1987;316(23):1435-40.

8. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. déc 2014;15(13):1442-50.

9. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mai 2007;18(5):917-24.

10. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer. sept 1998;78(6):828-32.

11. Durand X, Fléchon A, Murez T, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on testicular germ cell tumors]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. nov 2016;27 Suppl 1:S147-65.

12. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2009;27(13):2122-8.

13. PubMed entry [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31901440

14. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 nov 2002;20(22):4448-52.

15. Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Thibault C, Vincenzi B, Klingbiel D, et al. Outcome of Men With Relapses After Adjuvant Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Clinical Stage I Nonseminoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 26 déc 2019;JCO1901876.

16. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2018;29(8):1658‑86.

17. Thibault C, Fizazi K, Barrios D, Massard C, Albiges L, Baumert H, et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mai 2014;50(7):1284‑90.

18. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz H-U, Dieckmann K-P, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2008;26(18):2966‑72.

19. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol. déc 2014;66(6):1172‑8.

20. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. avr 1999;17(4):1146.

21. Chan R. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Trial 309 942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 sept 2005;23(27):6806; author reply 6806-6807.

22. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2010;28(30):4649‑57.

23. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst. 21 sept 2005;97(18):1354‑65.

24. Chung P, Warde P. Stage I seminoma: adjuvant treatment is effective but is it necessary? J Natl Cancer Inst. 2 févr 2011;103(3):194‑6.

25. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 0 mars 2011;29(8):957‑62.

26. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 déc 2005;23(34):8717‑23.

27. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2015;33(1):51‑7.

28. Fischer S, Tandstad T, Wheater M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 janv 2017;35(2):194‑200.

29. Gillessen S, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Tryakin A, Albany C, et al. 903ORedefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. Ann Oncol [Internet]. 1 oct 2019 [cité 11 oct 2019];30(Supplement_5). Disponible sur:

https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz249.002/5578347

30. Beyer J, Collette L, Daugaard G, De Wit R, Tryakin A, Albany C, et al. Prognostic factors in advanced seminoma: An analysis from the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol. 20 févr 2020;38(6_suppl):386-386.

31. Circulating miR-371a-3p for the detection of low volume viable germ cell tumor: Expanded pilot data, clinical implications and future study. | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4549

32. Gustave Roussy [Internet]. Gustave Roussy. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: https://www.gustaveroussy.fr/fr

33. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juill 1998;16(7):2500-4.

34. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 sept 2005;23(27):6549-55.

35. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. m ai 2014;25(5):987-91.

36. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IGH, Berdel WE, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juill 2007;25(19):2778-84.

37. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. juill 2005;16(7):1152-9.

38. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, Bajorin DF, Macapinlac HA, Bains M, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. m ars 2000;18(6):1173-80.

39. Selle F, Wittnebel S, Biron P, Gravis G, Roubaud G, Bui BN, et al. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the Multicentric TAXIF II study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2014;25(9):1775-82.

40. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. avr 2002;13(4):599-605.

41. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juin 2011;29(16):2178-84.

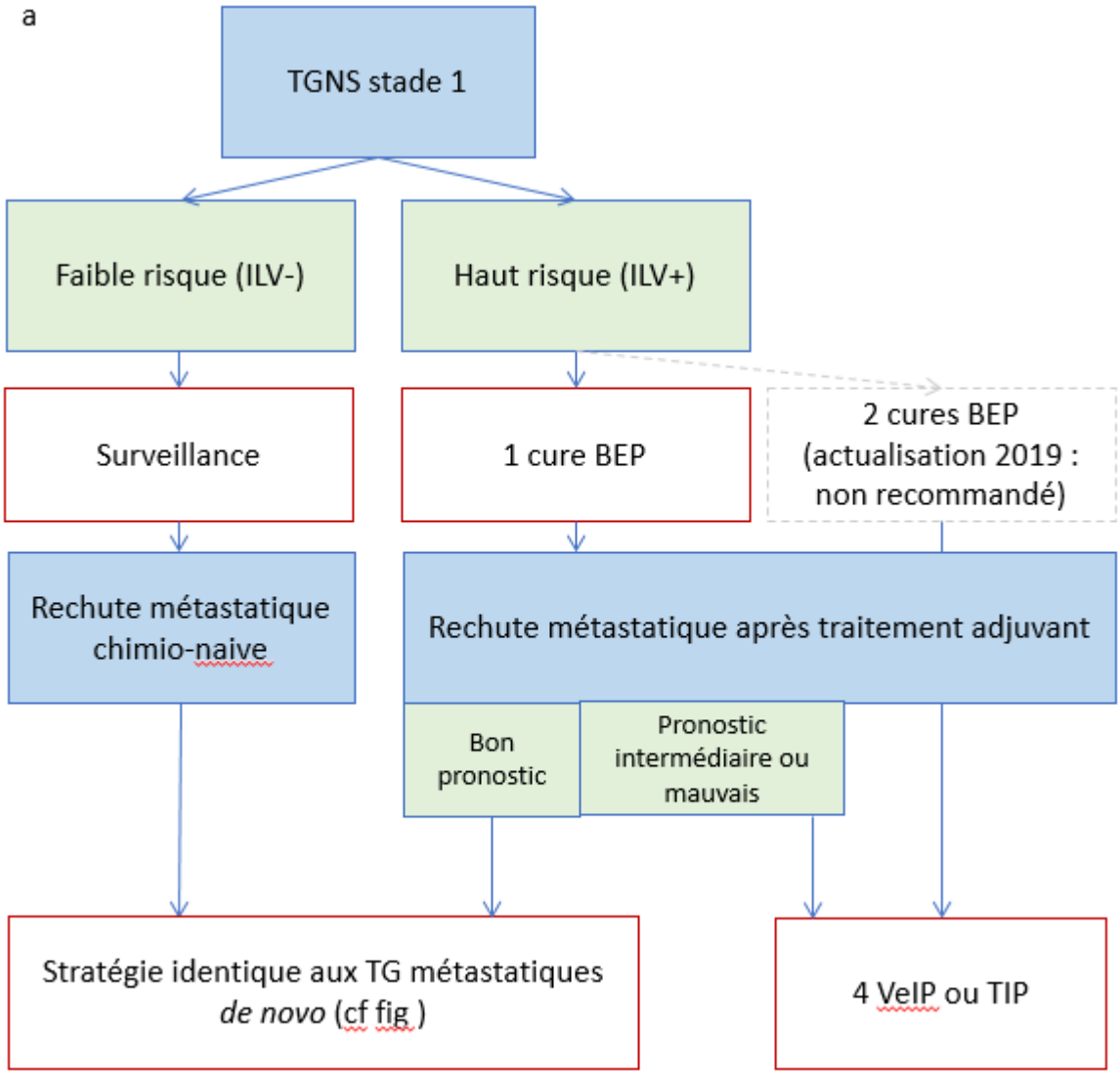
42. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med. 26 juill 2007;357(4):340-8.

43. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol

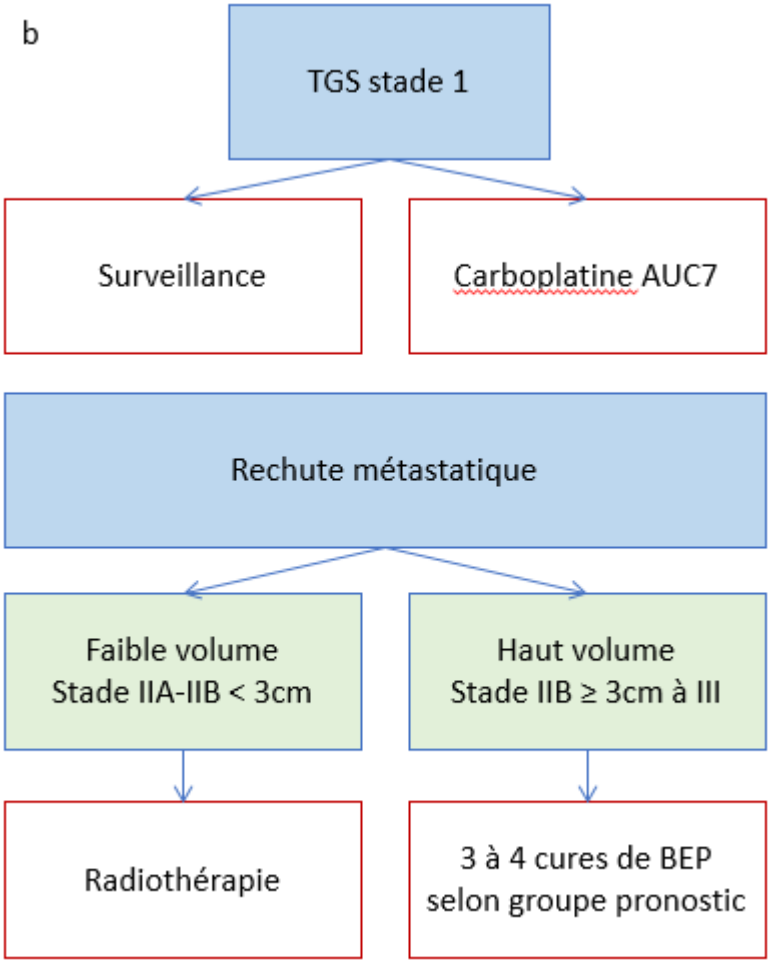
Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2010;28(10):1706‑13.

44. Chevreau C, Massard C, Flechon A, Delva R, Gravis G, Lotz J-P, et al. Phase II trial of TI-CE high dose chemotherapy (HDCT) with drug monitoring for individual carboplatin dosing in patients with relapsed advanced germ cell tumors: A multicentric prospective GETUG trial. J Clin Oncol. 20 févr 2017;35(6_suppl):401‑401.

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des rechutes des TGNS stade I (fig 1a), des TGS stade I (fig 1b) et des TG métastatiques *de novo* (fig 1c)



b


TGS stade 1
Surveillance
Carboplatine AUC7
Rechute métastatique
Faible volume
Stade IIA-IIB < 3cm
Haut volume
Stade IIB ≥ 3cm à III
Radiothérapie
3 à 4 cures de BEP
selon groupe pronostic

c

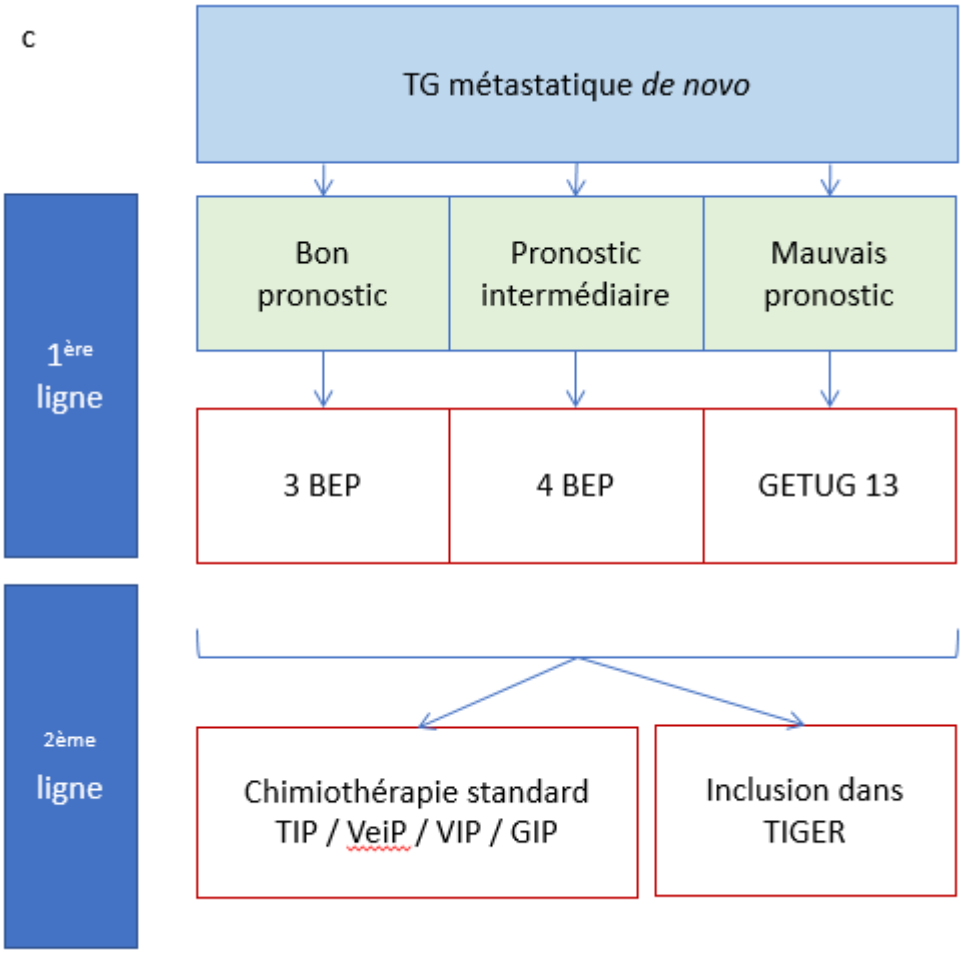

TG métastatique *de novo*
1ère ligne
Bon pronostic
Pronostic intermédiaire
Mauvais pronostic
3 BEP
4 BEP
GETUG 13
2ème ligne
Chimiothérapie standard
TIP / VeiP / VIP / GIP
Inclusion dans TIGER

Tableau 1 Classification internationale de l'IGCCCG

TUMEUR DE BON PRONOSTIC		
	Séminome	***Non séminome****
Site de la tumeur	Quel que soit le site primitif	Site primitif testicule ou rétropéritoine
Sites métastatiques	Absence de métastases viscérales non pulmonaire	Absence de métastase viscérale non pulmonaire Actualisation ESMO 2019 Localisations pulmonaires
Taux des marqueurs	AFP normal Quels que soient le taux de l'hCG totale Actualisation 2020 : Bon pronostic et LDH ≤ 2.5	N < AFP ≤ 1000 ng/ml OU N < hCG ≤ 5000 UI/L OU N < LDH ≤ 1.5N
PRONOSTIC INTERMEDIAIRE		
	Séminome	**Non séminome**
Site de la tumeur	Quel que soit le site primitif	Site primitif testicule ou rétropéritoine
Sites métastatiques	Métastase viscérale non pulmonaire	Absence de métastase viscérale non pulmonaire
Taux des marqueurs	AFP normal Quels que soient le taux de l'hCG totale Actualisations 2020 : LDH > 2.5	1000 < AFP ≤ 10 000 ng/ml OU 5 000 < hCG ≤ 50 000 UI/L OU 1.5N < LDH ≤ 10N
MAUVAIS PRONOSTIC		
	Séminome	***Non séminome***
Site de la tumeur	_	*Site primitif testicule ou rétropéritoine et médiastin*
Sites métastatiques	_	*Présence de métastases viscérales non pulmonaire*
Taux des marqueurs	_	*10000 ng/ml < AFP OU* *50 000 UI/L < hCG OU* *10 N < LDH*

*Actualisation 2019 concernant de nouveaux facteurs pronostiques :
- âge
- présence ou non de métastase pulmonaire
- taux LDH > 2.5 ou ≤ 2.5

Tableau 2 : Traitement des tumeurs germinales séminomateuses métastatiques

Traitement des seminomes de stade IIB ≥ 3cm et plus		
	Traitement	***Options***
Bon pronostic	*BEP 3 cycles*	*EP 4 cycles si CI bléomycine*
Pronostic intermédiaire	*BEP 4 cycles*	*VIP si CI bléomycine*

BEP : Bléomycine, Etoposide, Cisplatine

EP : Etoposide, Cisplatine

VIP : Etoposide, Ifosfamide, Cisplatine

Tableau 3 : Traitement des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques

Tumeurs germinales non séminomateuses		
	Traitement	**Options**
Bon pronostic	BEP 3 cycles	EP 4 cycles si CI bléomycine
Pronostic intermédiaire	BEP 4 cycles	VIP si CI bléomycine
Mauvais pronostic	Bonne décroissance : BEP 4 cycles Mauvaise décroissance bras intensifié Getug 13 : 1 BEP + 2 T-BEP oxali + 2 BIP	VIP si CI bléomycine

T-BEP : Paclitaxel- BEP

Oxali : Oxaliplatine

Tableau 4 : Classification à la rechute

Points	**0**	**1**	**2**	**3**
Primitif	Gonadique	Extra gonadique	-	TGNS médiastin
Type de réponse	CR/PRm-	PRm+/SD	PD	-
PFI (mois)	>3	≤3	-	-
Taux AFP rechute	N	≤1000	>1000	-
Taux HCG rechute	≤1000	>1000	-	-
COF	Non	Oui	-	-

- *CR (réponse complète), PRm- (réponse partielle, marqueurs négatifs), PRm+ (réponse partielle, marqueurs positifs), SD (maladie stable), PD (maladie progressive)*
- *C: cerveau, O : os, F : foie*
- *Séminome = -1 ; TGNS = 0*
- *5 groupes*
    - *Très bas risque : -1*
    - *Bas risque : 0*
    - *Intermédiaire : 1*
    - *Haut risque : 2*
    - *Très haut risque : 3*

Tableau 5 : Principaux types de protocole de chimiothérapie conventionnelles et HDCT en première rechute (adapté des recommandations ESMO)

Protocole de chimiothérapies conventionnelles en première rechute

VIP		Quatre cycles, espacés de 3 semaines
Etoposide	100 mg/m^2	J1-5
Cisplatin	20 mg/m^2	J1-5
Ifosfamide	1.2 g/m^2	J1-5
TIP		Quatre cycles, espacés de 3 semaines
Paclitaxel	250 mg/m^2	J1
Cisplatine	25 mg/m^2	J1-5
Ifosfamide	1.5 g/m^2	J1-5

Protocole de HDCT

TI-CE		Deux cycles de « TI » espacés de 14 jours
Paclitaxel	200 mg/m^2	J1
Ifosfamide	2 g/m^2	J 2–4
		Suivi de 3 cycles de « CE »
Carboplatine	AUC 8	J 1–3
Etoposide	400 mg/m^2	J 1–3
VIP-CE		Un cycle de VIP initial
Cisplatine	20 mg/m^2	J 1–5
Etoposide	100 mg/m^2	J 1–5
Ifosfamide	1.2 g/m^2	J 1–5
		Suivi de 3 cycles toutes les 3 semaines
Carboplatine	500 mg/m^2	J 1–3
Etoposide	500 mg/m^2	J 1–3
Indiana-CE		Deux cycles
Carboplatine	700 mg/m^2	J 1–3
Etoposide	750 mg/m^2	J 1–3

Tableau 6 : Principaux types de protocole de chimiothérapie pour les rechutes ultérieures
(adapté des recommandations ESMO)

Monothérapie

Gemcitabine	1000 mg/m^2	J1, 8, 15 (J1=J21)
	1200 mg/m^2	J1, 8, 15 (J1=J21)
Oxaliplatine	60 mg/m^2	J1, 15 (J1=J28)
	85 mg/m^2	J1, 15 (J1=J28)
Paclitaxel	170 mg/m^2	J1 (J1=J21)
	225 mg/m^2	J1 (J1=J21)
	250 mg/m^2	J1 (J1=J21)
Etoposide oral	50 mg/m^2	En continu

Combinaison de deux chimiothérapies

Gemcitabine	1000 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
	1250 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
Oxaliplatine	130 mg/m^2	J1 (J1=J21)
Gemcitabine	1000 mg/m^2	J1, 8, 15 (J1=J28)
Paclitaxel	100 mg/m^2	

Combinaison de trois chimiothérapies

Gemcitabine	800 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
Oxaliplatine	130 mg/m^2	J1 (J1=J21)
Paclitaxel	80 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
Gemcitabine	800 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
Cisplatine	50 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)
Paclitaxel	80 mg/m^2	J1, 8 (J1=J21)