



LES ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS GERMINALES DU TESTICULE

DR NOUHA AMMAR

Service carcinologie médicale

Hopital Farhat Hached Sousse, TUNISIE

INTRODUCTION

- Les tumeurs germinales sont rares.
- Représente 98 % des tumeurs du testicule.
- Sont réparties en séminome pur et tumeur non séminomateuses dans 55 et 45 % des cas .
- Une des plus belles réussites de la cancérologie du XX siècle

Pronostic des tumeurs germinales

Formes localisées

- 99%

Formes métastatiques IGCCCG

- Bon pronostic: 95%
- Risque intermédiaire: 80%
- Mauvais pronostic: 50%

Situation de rattrapage

- Bon pronostic: > 50%
- Mauvais pronostic: 10%

Pronostic des tumeurs germinales

**Formes
localisées**

99% •

**Formes
métastatiques
IGCCCG**

- Bon pronostic: **95%**
- Risque intermédiaire: **80%**
- Mauvais pronostic: **50%**

**Situation de
rattrapage**

- Bon pronostic: **> 50%**
- Mauvais pronostic: **10%**

Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES];
```

**Séminome
STADE I**

**TGNS STADE
I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATRAPAGE**

Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATTRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES];
```

**Séminome
STADE I**

**TGNS STADE
I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATTRAPAGE**

Séminomes de stade 1: Éléments nécessaires pour la décision

- Evaluation de risque de rechute
- Connaissance des effets secondaires
- L'avis du patient

Séminomes de stade 1: Risque de rechute

■ Etude de surveillance simple après orchidectomie:

- Rechutes = **18%**
- Guérison = 99,3%

■ Facteurs de risque de rechute:

- Taille > 4 cm
- Atteinte de rété testis

■ Taux de rechute :

- **12-16 %** si 0-1 facteur
- **32%** si 2 facteurs

Séminomes de stade 1

- **Trois traitements évalués :**
 - Radiothérapie prophylactique
 - Chimiothérapie prophylactique
 - Surveillance avec traitement si rechute
- **Types d'études:**
 - Une seule étude randomisée (RT vs Carboplatine)
 - Grandes études non randomisées

Séminomes de stade 1: Surveillance simple

Reference	Number of patients	Median follow-up in months	Relapse (%)	Cause-specific survival
Horwich 1991	103	62	17 (16.5%)	100%
Daugaard 2003	394	60	69 (17.5%)	100%
Choo 2005	88	121	17 (19.3%)	100%
Warde 2005	421	97	64 (15.2%)	99.7%
Aparicio 2005	100*	34	6 (6%)	100%

*Only patients selected with tumor < 4 cm and no rete testis invasion

J Clin Oncol 2006, 24: 5482-92

Séminomes de stade 1: Carboplatine adjuvant

Reference	Number of patients	Median follow-up in months	Relapse (%)	Cause-specific survival
<i>1 course of carboplatin</i>				
Dieckmann 2000	93	48	8 (8.6%)	100%
Oliver 2001	146	52	1 (0.7%)	100%
Oliver 2005	560	48	27 (4.8%)	100%
<i>2 courses of carboplatin</i>				
Krege 1997	43	28	0	100%
Dieckmann 2000	32	48	0	100%
Reiter 2001	107	74	0	100%
Oliver 2001	57	128	2 (3.5%)	100%
Steiner 2002	108	60	2 (1.8%)	100%
Aparicio 2003	60	52	2 (3.3%)	100%
Aparicio 2005*	204	34	7 (3.3%)	100%

J Clin Oncol 2006, 24: 5482-92

Séminomes de stade 1: phase III RT versus carboplatine

Essai MRC/EORTC

Suivi médian: 4 ans

	RT 20/30 Gy	Carbo. AUC7
N° pts	904	573
Rechutes	32	27
Survie sans récidive	96.7%	97.7%

Oliver, Lancet 2005; 366: 293-300

Effets secondaires

- **Immédiats :**

- Ceux de l'irradiation abdominale et de la chimiothérapie.
- Plus de fatigue et retard au retour à la vie active si RT par rapport à la carboplatine (Oliver 2005).

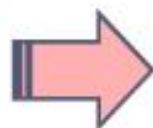
- **Retardés :**

- Seconds cancers post Radiothérapie (**RR=2**)
- Rechute si surveillance simple

Traitement des Séminomes Stade I

NEW

Haut Risque



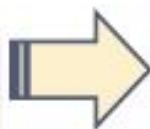
Chimiothérapie
1Carbo AUC7

ou

Surveillance



Faible Risque



Surveillance

Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES];
```

**Séminome
STADE I**

**TGNS STADE
I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATRAPAGE**

TGNS de stade 1: risque de rechute

- ❑ Risque de rechute : **30%**
- ❑ Survie: 99 %
- ❑ Facteurs de risque : (Euro J CANCER 2001)
 - ✓ **Emboles vasculaires ++**
 - ✓ **Absence de tératome**

Facteurs de risque	0	1	2
Taux de rechute	10%	29%	61%

TGNS de stade 1: option surveillance

- **Protocolisée:**

- Marqueurs / Mois
- Scanner / 3 Mois

- **Avantages :**

- **Faible morbidité!**

- **Inconvénients :**

- Traumatisme de la rechute
- Traitement plus lourd (3BEP) si rechute

TGNS stade 1: chimiothérapie

Author	Patients	Regimen	MedFu (range)	Relapses	Died of disease or toxicity
Cullen 1996	114	2 BEP	48	2 (2%)	2 (2%)
Oliver 2004	46 28 74	1 BEP 2 BEP 2 BOP	33 (1-165)	3 (7%) 1 (4%) 2 (2%)	0 1 (4%) 1 (1%)
Klepp 1997	32	3 BEP	40 (7-68)	1	0
Klepp 2003	57 71 42	2 PVB 1 BEP 2 BEP	40	1 (2%) 3 (4%) 0	0 0 0
Madej 1991	30	2PVB	(12-60)	0	0
Chevreau 2004	40	2 BEP	113 (63-189)	0	0
Pont 1996	29	2 BEP	79 (27-119)	2 (7%)	1 (3%)
Amato 2004	68	2 CEB	38 (9-69)	1 (2%)	0
Pectasides	52	2 CEB	112	2 (4%)	2 (4%)
Bohlen 1999	59	2 PVB/2 BEP	93 (32-146)	1 (2%)	0
Dearnaley 2005	115	2 BOP	70	2 (2%)	1 (1%)

J Clin Oncol 2006, 24: 5482-92

TGNS stade 1

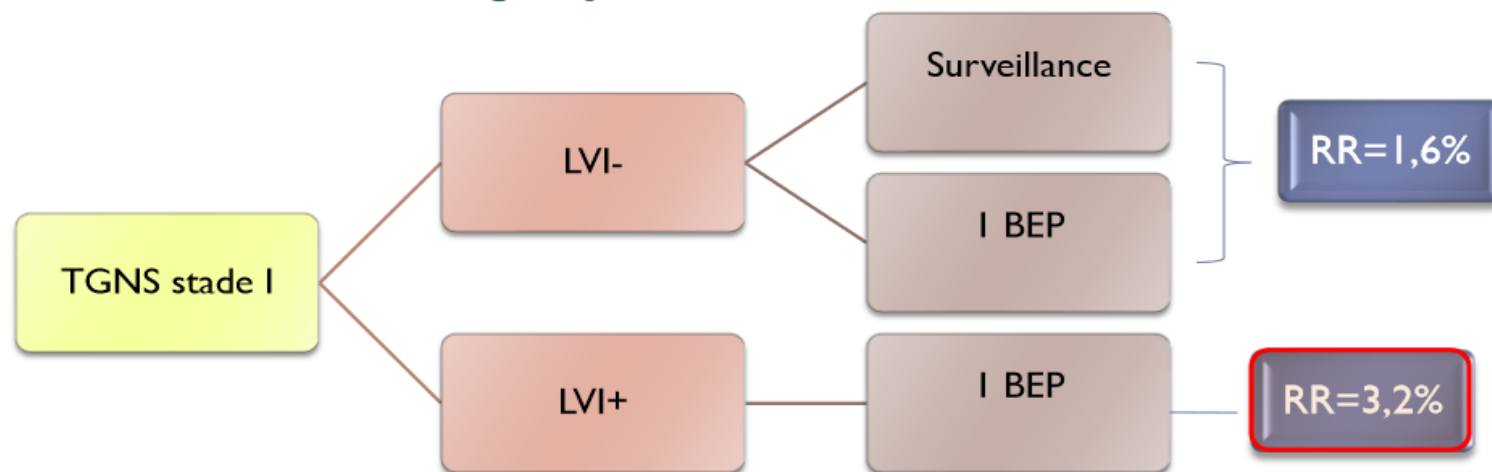
Chimiothérapie

2 BEP pour les HR

Survie 99%, Risque de récurrence 2,7%

Actualité: 1 BEP suffit!

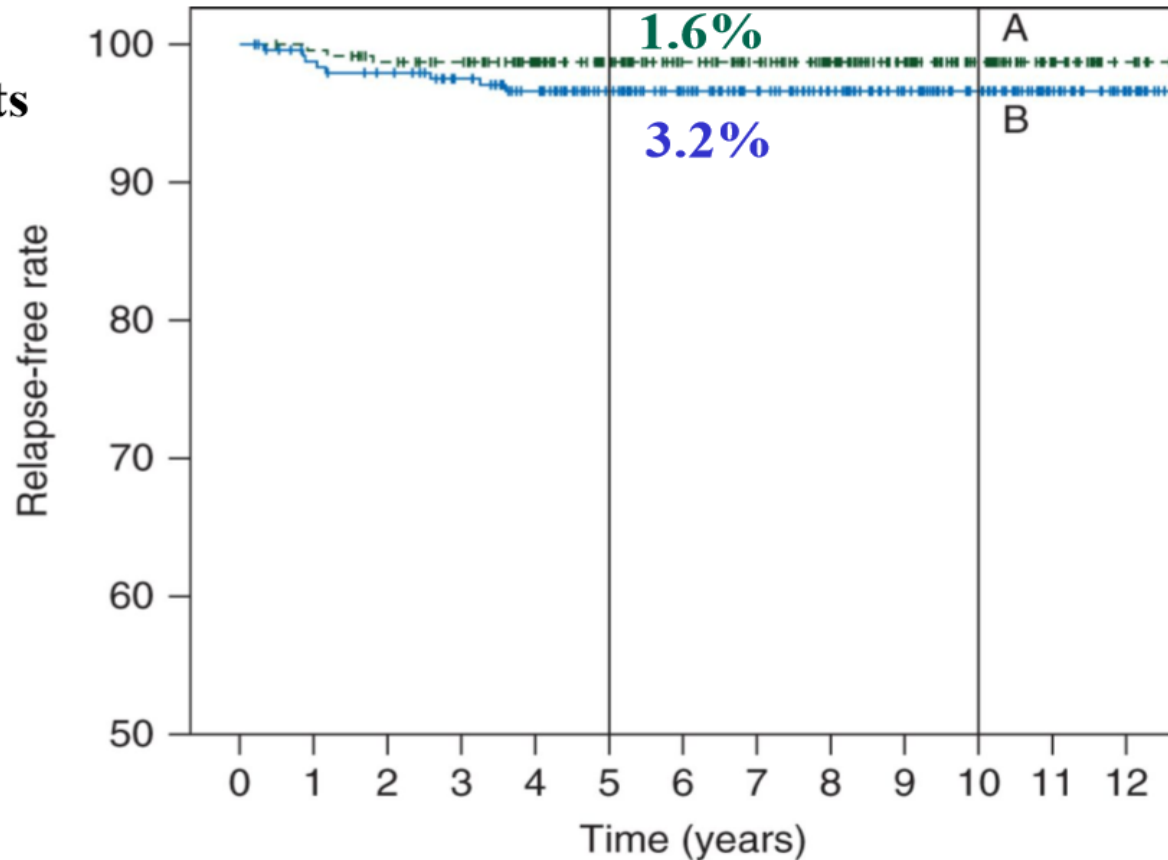
One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group



T Tandstat et al, Ann Oncology 2014: 25

Relapse-free survival after 1 BEP for stage 1 NSGCT

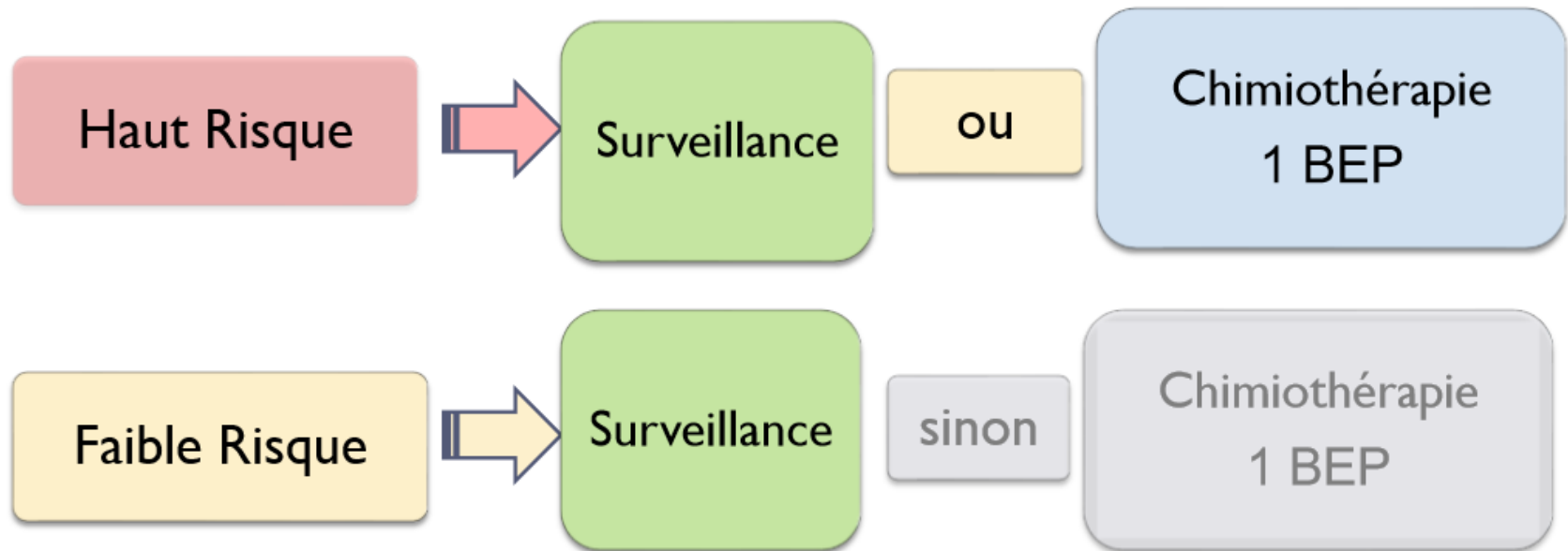
n=517 pts



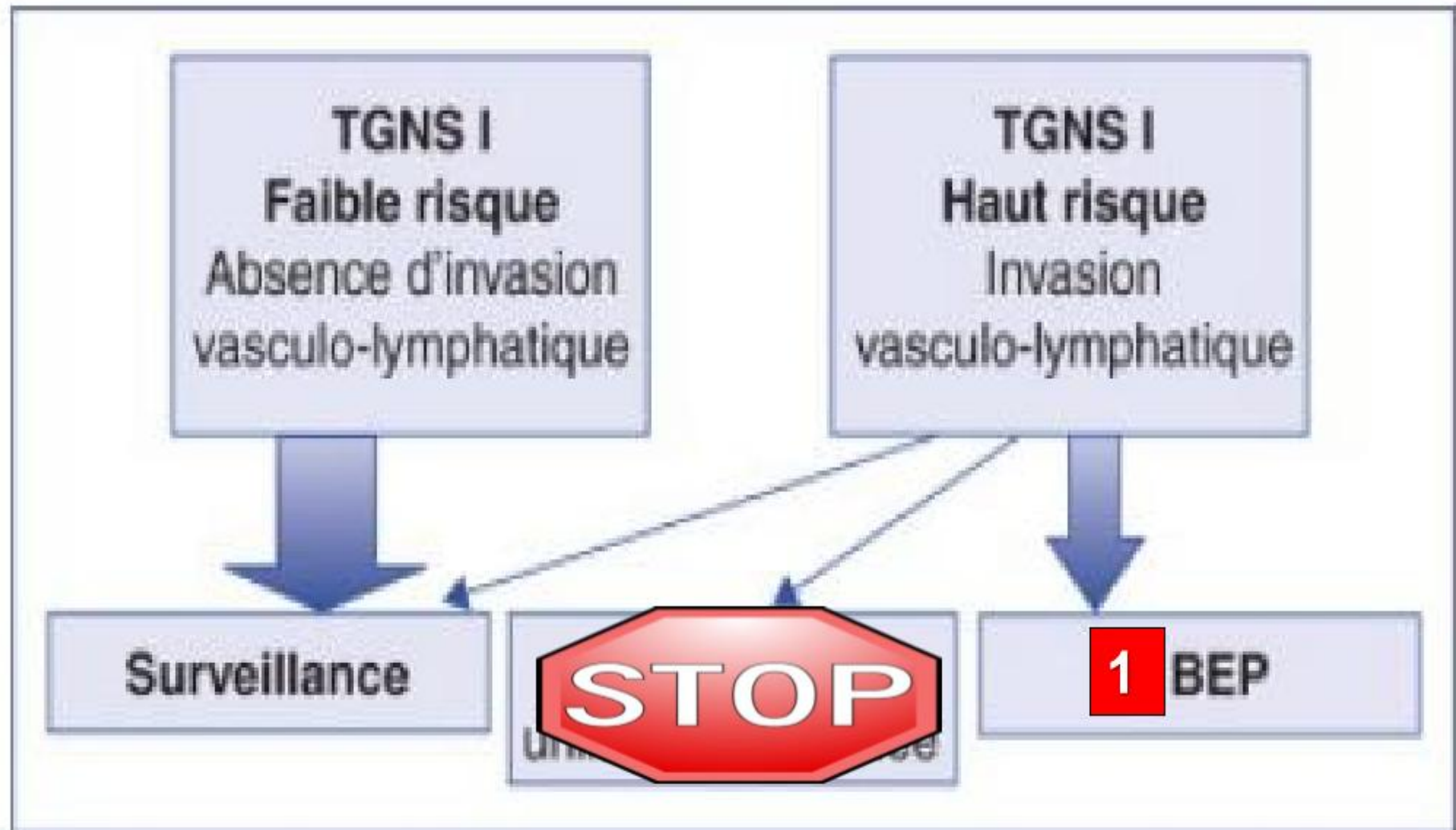
(A) patients without lymphovascular invasion; (B) patients with lymphovascular invasion.

T. Tandstad et al. Ann Oncol 2014;25:2167-2172

Recommandations TGNS stade 1:



TGNS Stade I



Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES];
```

**Séminome
STADE I**

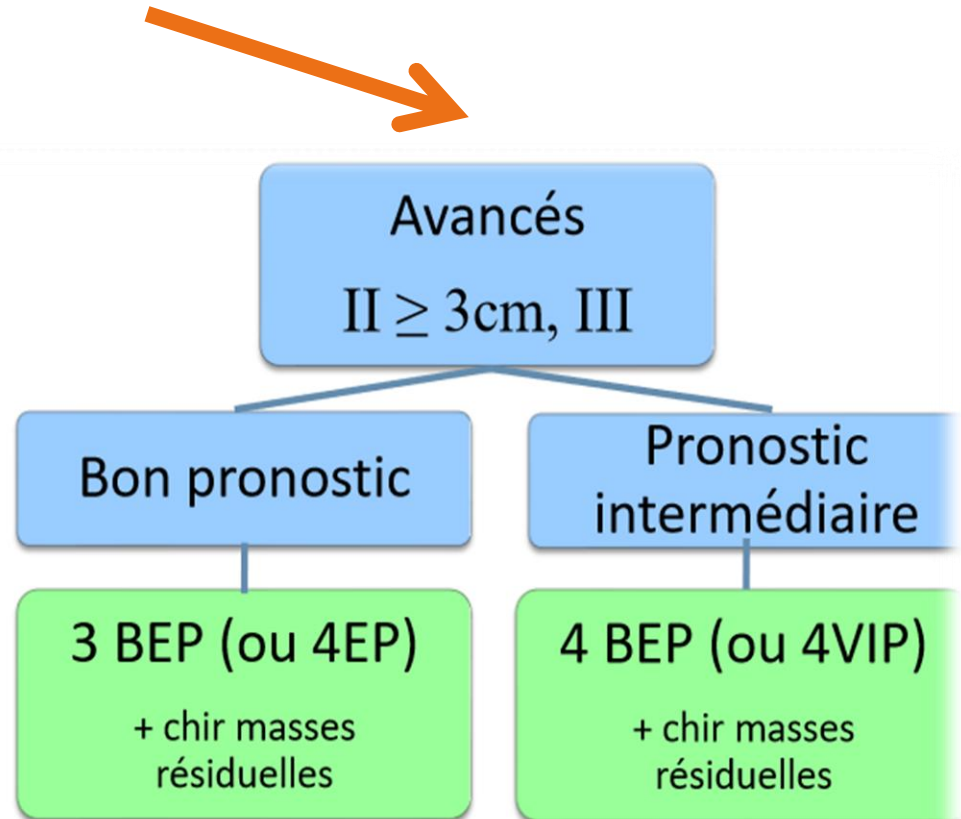
**TGNS
STADE I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATRAPAGE**

Séminome métastatique



Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES]; D --> G[ ];
```

**Séminome
STADE I**

**TGNS STADE
I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATRAPAGE**

TGNS : Classification pronostique internationale

- 3 types de paramètres indépendants :
 - Taux des marqueurs (HCG, LDH, α FP)
Bon, intermédiaire, mauvais
 - α FP: 5000-50000
 - HCG: 1000- 10000
 - LDH : 1,5- 10x normale
 - Site de primitif: TGNS médiastinale primitive :
Mauvais pronostic
 - Métastases viscérales extra-pulmonaires :
Mauvais pronostic

Pronostic des tumeurs germinales: 1997

**Formes
localisées**

99% •

**Formes
métastatiques
IGCCCG**

- Bon pronostic: **90%**
- Risque intermédiaire: **80%**
- Mauvais pronostic: **50%**

**Situation de
rattrapage**

- Bon pronostic: **> 50%**
- Mauvais pronostic: **10%**

**NEW**

REACTUALISATION DE LA SSP ET SG : ESMO 2019

Classification IGCCCG : pronostic	SSP à 5 ans 1997	SSP à 5 ans actualisée	SG à 5 ans 1997	SG à 5 ans actualisée
Bon	89 % (87 – 91 %)	90 % (89 – 91 %)	91 % (89 – 93 %)	96 % (95 – 96 %)
Intermédiaire	75 % (71 – 79 %)	77 % (75 – 79 %)	79 % (75 – 83 %)	88 % (87 – 90 %)
Mauvais	41 % (35 – 47 %)	54 % (52 – 56 %)	48 % (42 – 54 %)	67 % (65 – 69 %)

Les objectifs de ce travail présentés cette année en Esmo 2019 étaient de valider les facteurs pronostiques et de mettre à jour les données de survie, mais aussi de valider de nouveaux critères afin d'homogénéiser les groupes pronostiques. 4 903 patients porteurs d'une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) ont été inclus. **La nouvelle analyse de la survie montre une nette amélioration de la SSP et de la SG.**

Pronostic des tumeurs germinales: 2019

**Formes
localisées**

99% •

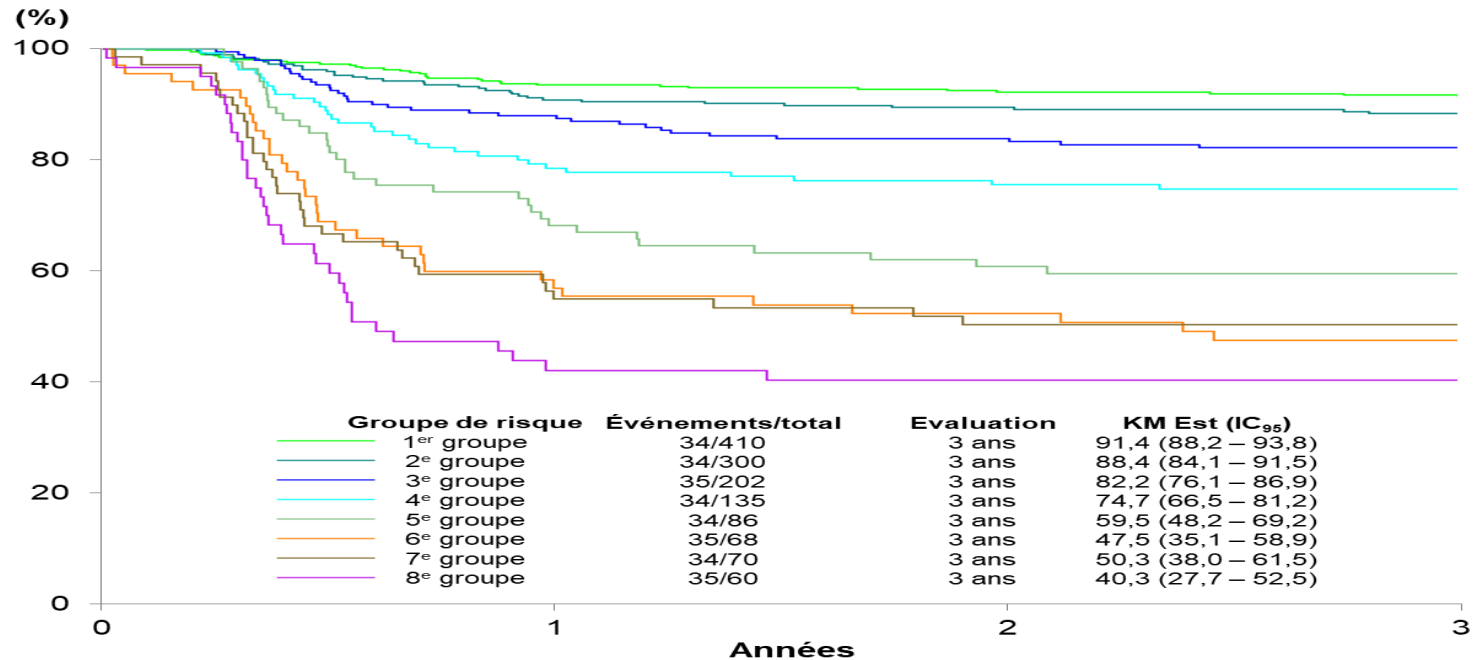
**Formes
métastatiques
IGCCCG**

- Bon pronostic: **96%**
- Risque intermédiaire: **88%**
- Mauvais pronostic: **67%**

**Situation de
rattrapage**

- Bon pronostic: **> 50%**
- Mauvais pronostic: **10%**

Survie sans progression



Recommandations en Onco-Urologie

ESMO 2019 – D'après Gillissen S et al., abstr. 9030, actualisé

- Cette nouvelle classification permet de distinguer 8 groupes pronostiques. avec émergence de nouveaux facteurs pronostique qui **sont L'âge, la présence de métastases pulmonaires et le taux de LDH à 2,5 N**

Final Model



IGCCCG Update

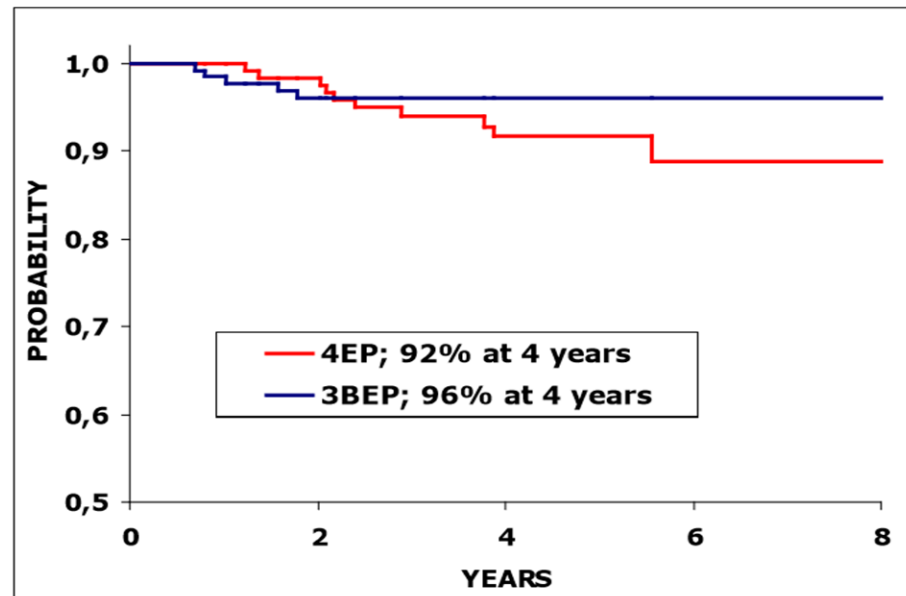
Parameter	Estimate	SE	DF	P-value
Age (years) by 1 y	0.020	0.004	1	<.0001
Lung mets	0.465	0.090	1	<.0001
LDH >2.5xULN	0.564	0.108	1	<.0001
Extra-pulmonary visceral mets	1.965	0.290	1	<.0001
Mediastinal primary	1.061	0.141	1	<.0001
AFP normal	-0.041	0.119	2	0.0006
Log2(AFP) if abnormal	0.042	0.013		
HCG normal	0.534	0.172	2	<.0001
Log2(HCG) if abnormal	0.087	0.013		
Extra-pulmonary visceral mets & LDH > 2.5xULN	-0.550	0.189	1	0.0039
Extra-pulmonary visceral mets & AFP normal	0.357	0.196	2	0.1022
Extra-pulmonary visceral mets & Log2(AFP) if abnormal (by log2(AFP))	-0.006	0.020		
Extra-pulmonary visceral mets & HCG normal	-0.549	0.321	2	0.0002
Extra-pulmonary visceral mets & Log2(HCG) abnormal (by log2(HCG))	-0.077	0.020		

ces facteurs vont apparaître dans ce qui constituera la future nouvelle classification pronostique de L'IGCCCG, permettant d'affiner le pronostic et éventuellement d'envisager des désescalades pour des groupes intermédiaires favorables par exemple, ou au contraire de permettre des stratégies d'intensification pour un sous-groupe de très mauvais pronostic identifié par la nouvelle classification

TGNS métastatique : Bon pronostic

Good prognosis NSGCT 3 BEP vs 4 EP (T93 trial)

Overall survival



BEP:
5 deaths
EP:
12 deaths

Logrank
p=0.14

Median follow-up = 51 months

Culine et al., Ann Oncol 2007

TGNS métastatiques: risque Intermédiaire

4 BEP vs 4 T-BEP in Intermediate-prognosis metastatic GCT: EORTC Phase III trial

n= 337/498 planned

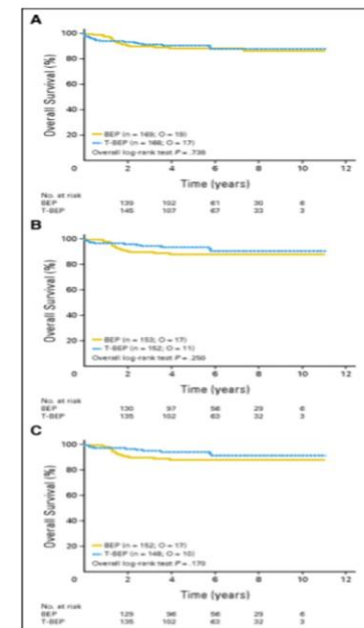
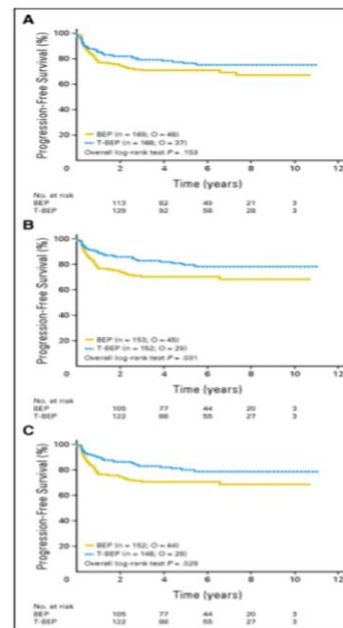
Intent to treat $p=0.15$

Eligible population $p=0.03$

Per protocol

PFS

OS (NS)



de Wit R et al. JCO 2012;30:792-799

Poor prognosis metastatic NSGCT

- Definition: any of:
 - Primary tumor site: **Mediastinal**
 - Extra-pulmonary visceral mets: **Yes**
 - Tumor marker before chemo:
 - hCG: **> 50 000**
 - AFP **> 10 000**
 - LDH **> 10 x norm**
- 15% of metastatic NSGCT
- Cure rate: **50%**

J Clin Oncol 1997, 15: 594-603

TGNS mauvais pronostic : un standard depuis 1987!!!

Vol. 316 No. 23

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

1435

TREATMENT OF DISSEMINATED GERM-CELL TUMORS WITH CISPLATIN, BLEOMYCIN, AND EITHER VINBLASTINE OR ETOPOSIDE

STEPHEN D. WILLIAMS, M.D., ROBERT BIRCH, PH.D., LAWRENCE H. EINHORN, M.D., LINDA IRWIN, F. ANTHONY GRECO, M.D., AND PATRICK J. LOEHRER, M.D.

- 4 BEP > 4 PVB:
 - DFS ($p < 0.05$) and OS ($p < 0.05$)
 - Better tolerance (neurotoxicity)

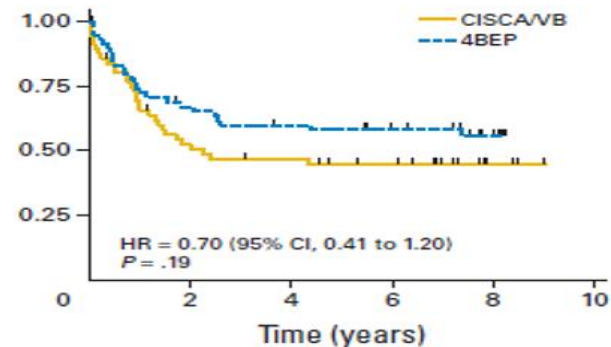
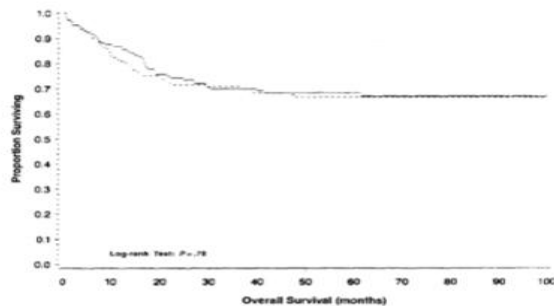


4 BEP= standard

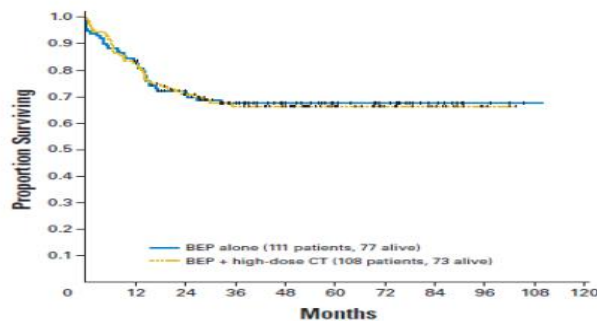
TGNS mauvais pronostic : études phase III négatives depuis 25 ans

phase 3 trials

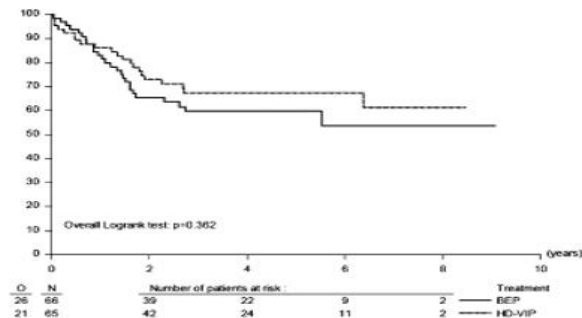
VIP: Nichols, J Clin Oncol 1998;16:1287-93 CISCA/VB: Culine, J Clin Oncol 2007;26:421-



HD: Motzer, J Clin Oncol 2007; 25: 247-256



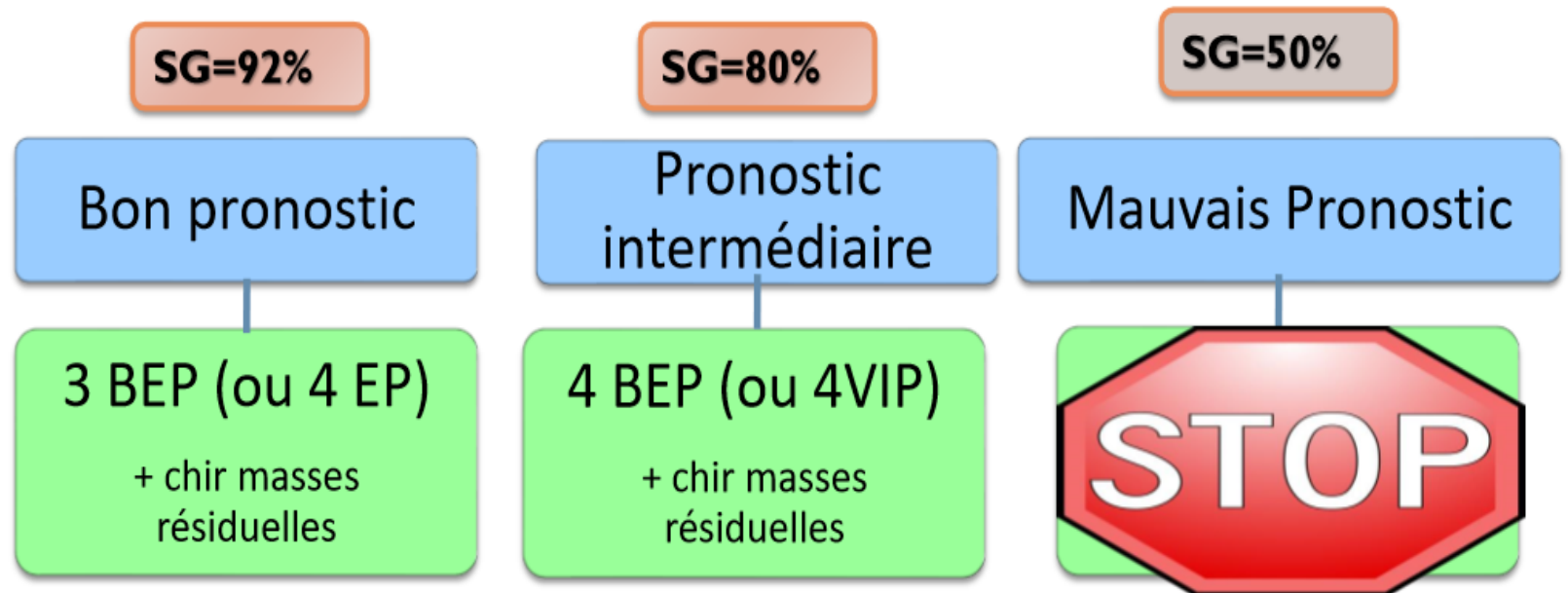
HD: Daugaard, Ann Oncol 2011; 22: 1054-61



TGNS de mauvais pronostic: comment sortir du standard actuel?

- Mieux comprendre la biologie de la tumeur ?
- Utiliser des médicaments non chimiothérapie ?
- Sélectionner plus vite les patients qui ne guériront pas ?

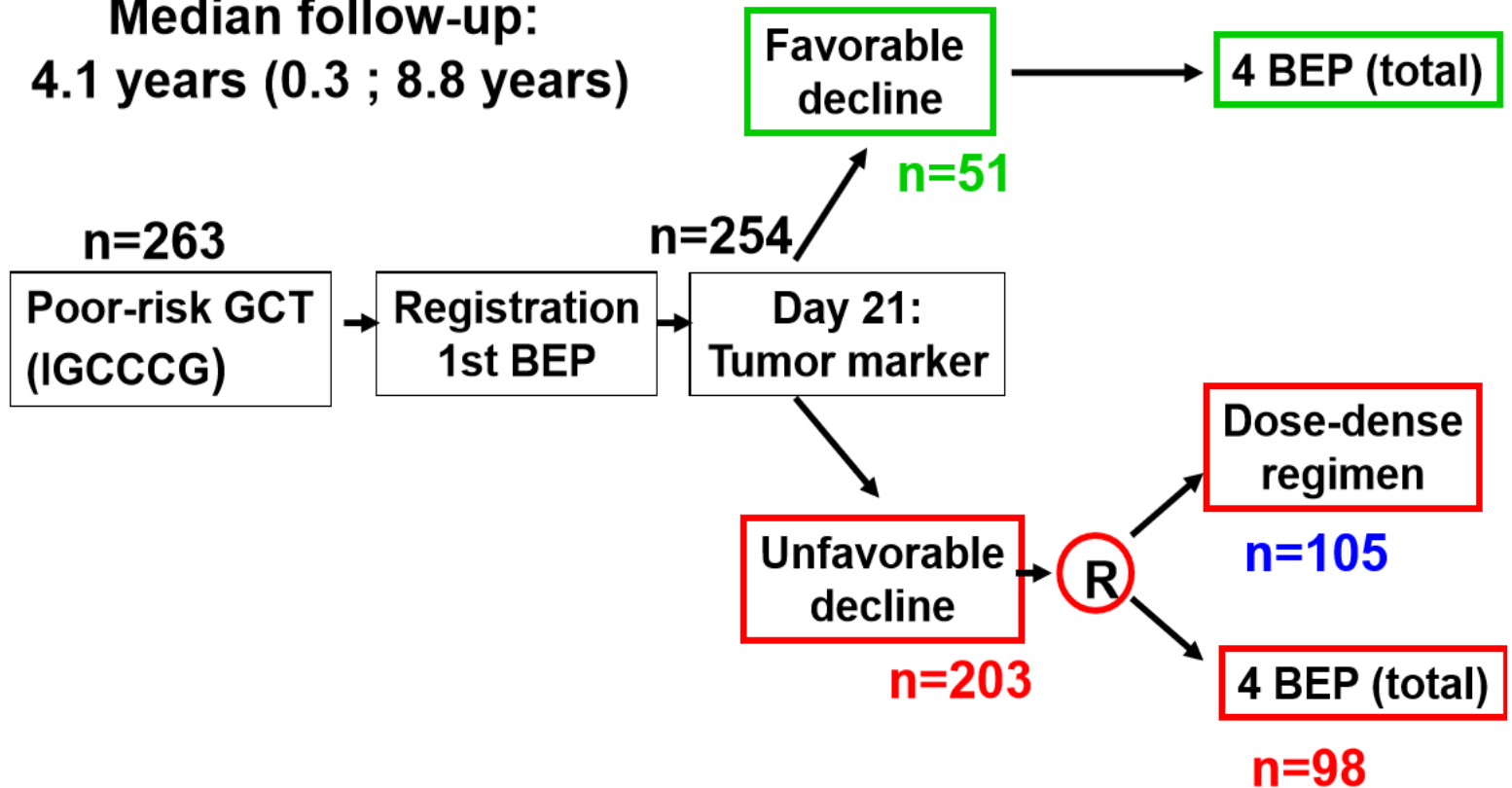
TGNS métastatiques: Jusqu'en 2013



Dans tous les cas: exérèse des masses résiduelles

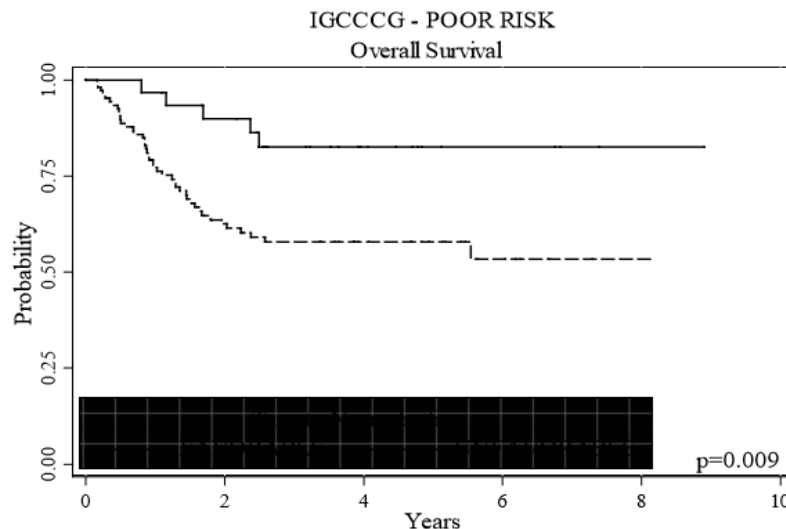
GETUG 13 Phase III design

Median follow-up:
4.1 years (0.3 ; 8.8 years)



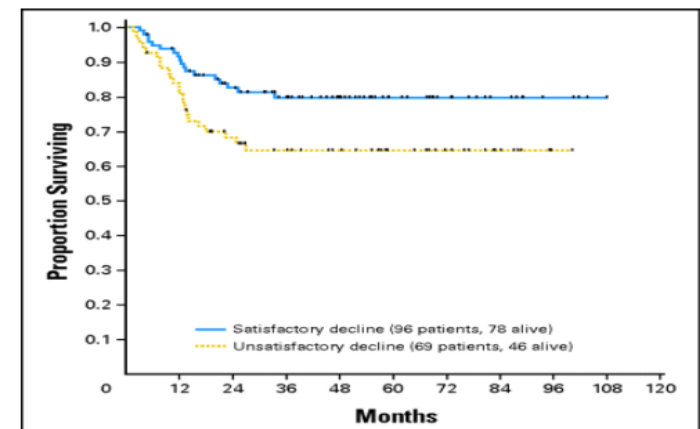
Survival according to tumor marker decline in Poor-prognosis GCT

Tumor markers assessed at Day 21



Fizazi, J Clin Oncol 2004; 22: 3868-76

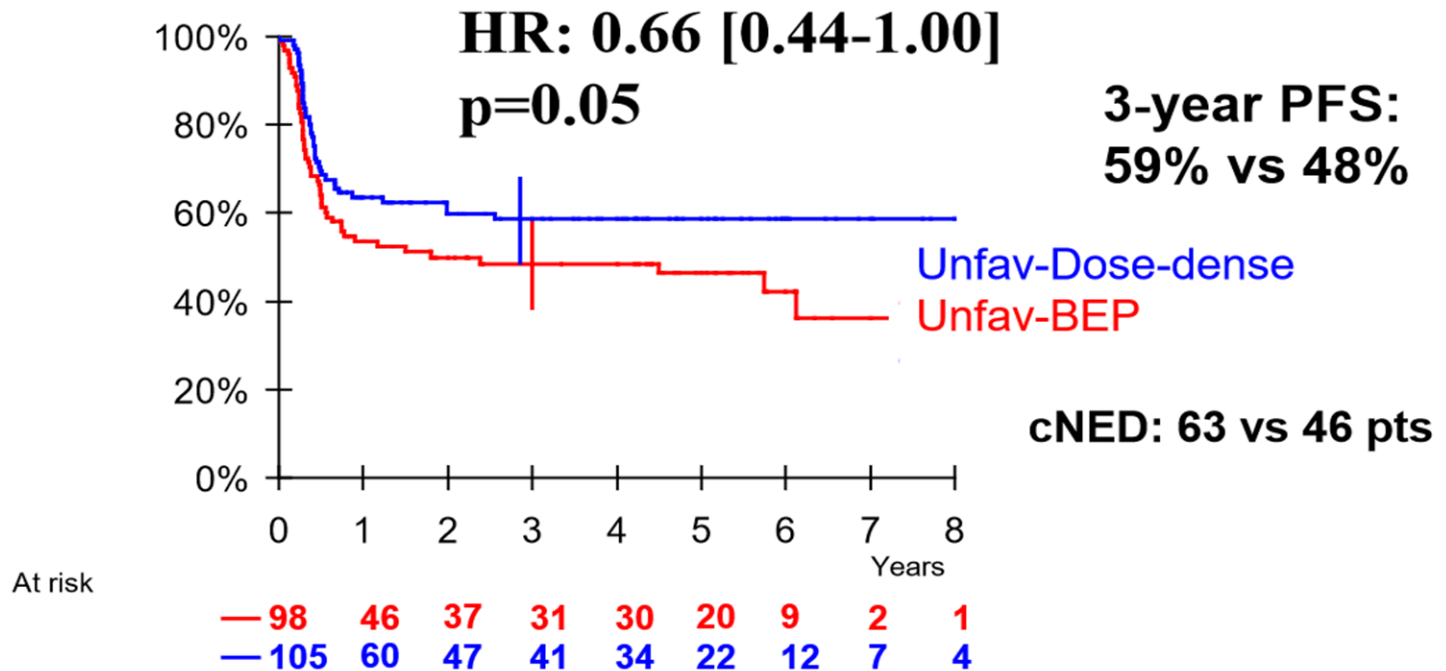
Tumor markers assessed at Day 42



Motzer, J Clin Oncol 2007; 25: 247-256

Presented by: Karim Fizazi

Primary endpoint: PFS in randomized patients with an unfavorable decline

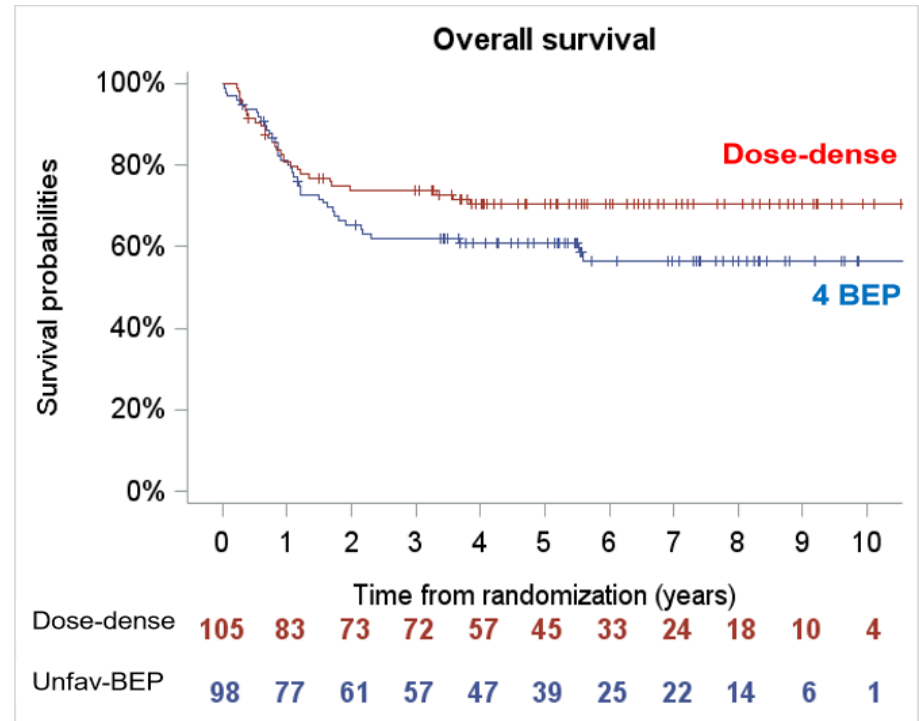


➤ **Amélioration significative de la survie sans progression (59 % vs 48 %, entre le bras intensifié et 4 BEP** Fizazi K, Lancet Oncol 2014; 15: 1442-50

Results (2016): OS in patients with an unfavorable tumor marker decline (Secondary endpoint)

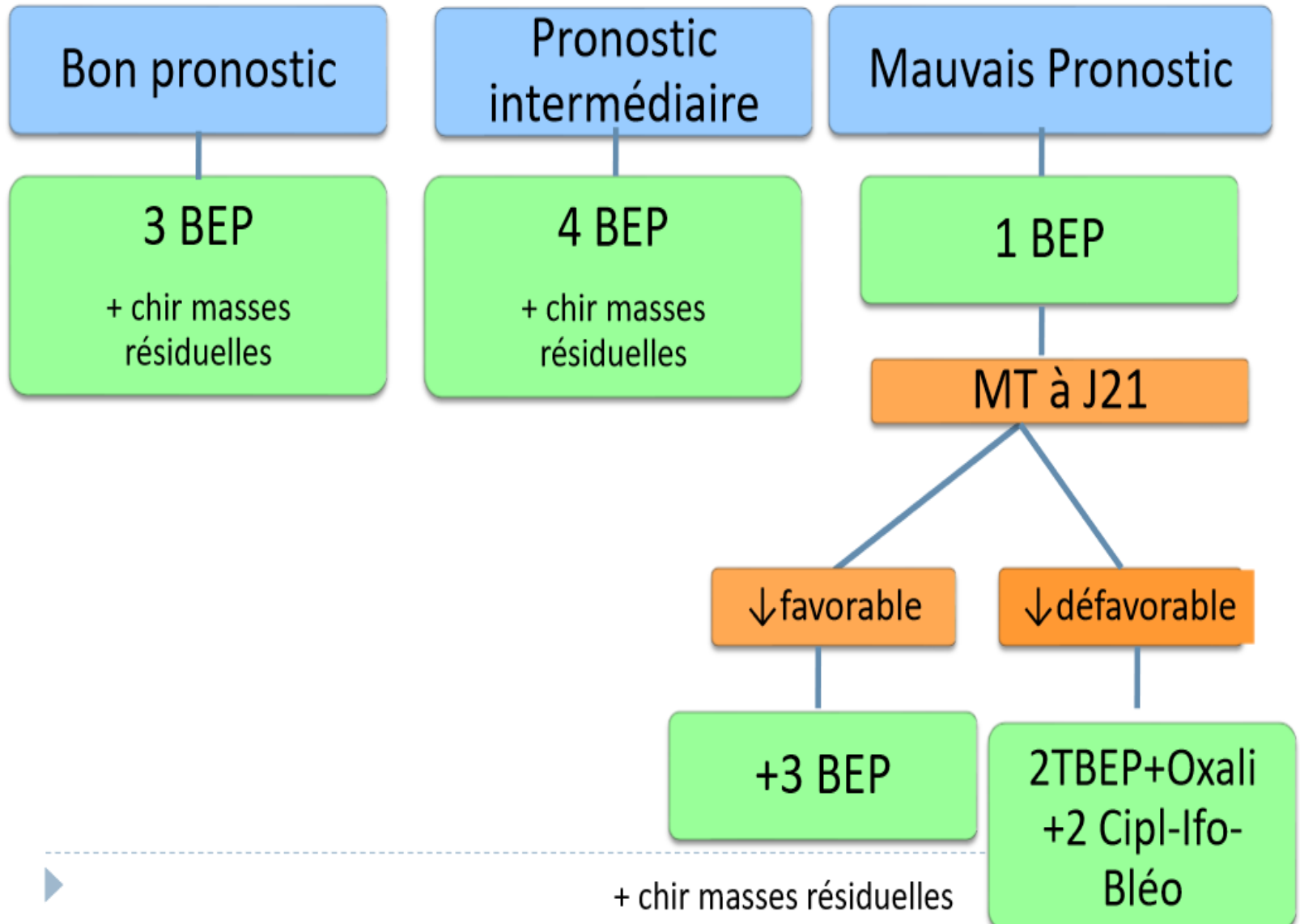
5-year OS: 70.4% vs 60.8%
HR: 0.69 [0.43-1.11]
p=0.12

**75 vs 59 pts alive
at last follow-up**



Presented by: Karim Fizazi (ASCO 2016)

➤ Avec une tendance à l'amélioration de la survie globale et surtout à une nette diminution du traitement de rattrapage par chimiothérapie intensive.



Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule

```
graph TD; A[Actualités thérapeutiques dans les tumeurs germinales du testicule] --> B[Séminome STADE I]; A --> C[Séminome STADES MÉTASTATIQUES]; A --> D[SITUATION DE RATRAPAGE]; B --> E[TGNS STADE I]; C --> F[TGNS STADES MÉTASTATIQUES];
```

**Séminome
STADE I**

**TGNS
STADE I**

**Séminome STADES
MÉTASTATIQUES**

**TGNS STADES
MÉTASTATIQUES**

**SITUATION
DE
RATRAPAGE**

Pronostic des tumeurs germinales

Formes localisées

- 99%

Formes métastatiques IGCCCG

- Bon pronostic: 95%
- Risque intermédiaire: 80%
- Mauvais pronostic: 50%

Situation de rattrapage

- Bon pronostic: > 50%
- Mauvais pronostic: 10%

Situation de rattrapage après chimiothérapie

- Traitement standard:
 - 4 cycles de chimiothérapie
 - Triplet comprenant cisplatine et ifosfamide
 - 3^e anticancéreux: vinblastine (VeIP), étoposide (VIP), paclitaxel (TIP), gemcitabine (GIP)
 - Chirurgie masses résiduelles
- Place de l'intensification discutée

TG M+ 2^{ème} ligne

CT dose standard

CT Haute dose+
autogreffe de CSP

Chemotherapy agents	
PEI/VIP Cisplatine* Etoposide Ifosfamide†	+GCSF
TIP Paclitaxel Ifosfamide† Cisplatine*	+GCSF
GIP Gemcitabine Ifosfamide Cisplatine	+GCSF



Essai TIGER

Randomisé international
TIP vs TICE

En cours...

TIGER. A randomised phase III trial comparing conventional-Dose chemotherapy using paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) with high dose chemotherapy using mobilizing paclitaxel followed by High-dose carboplatin and etoposide (TI-CE) as first salvage treatment in relapsed or refractory germ cell tumours

CONCLUSIONS

- **Formes localisées:** le moins de chimiothérapie et/ou de radiothérapie possible
- **Formes métastatiques de bon répondeurs :**
3 BEP ni plus ni moins
- **Formes métastatiques de mauvais répondeurs:**

Nouveau standard = schéma dose dense si décroissance défavorable des marqueurs (GETUG 13)

- **Rattrapage :**

-Essai TIGER en cours?

Merci Pour votre attention !!

