



HAL
open science

Tumeurs germinales non séminomateuses de mauvais pronostic et adaptation de la chimiothérapie à la décroissance des marqueurs tumoraux : étude en vie réelle

Sara Faouzi

► **To cite this version:**

Sara Faouzi. Tumeurs germinales non séminomateuses de mauvais pronostic et adaptation de la chimiothérapie à la décroissance des marqueurs tumoraux : étude en vie réelle. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02148275

HAL Id: dumas-02148275

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02148275>

Submitted on 5 Jun 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

Thèse d'état de docteur en médecine

DES Oncologie médicale

N° 2018-160

**Tumeurs germinales non séminomateuses
de mauvais pronostic et adaptation de la
chimiothérapie à la décroissance des
marqueurs tumoraux: Etude en vie réelle**

Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2018 par

Sara FAOUZI

Sous la présidence de Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Les membres du jury :

- Monsieur le Professeur Mohamed HEBBAR
- Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Le directeur de thèse :

- Monsieur le Professeur Karim FIZAZI

Remerciements du Jury

Au Président du Jury, Monsieur Le Professeur Bruno CHAUFFERT

Cher Professeur, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre encadrement tout au long de l'internat. Vous nous avez enseigné l'oncologie médicale, mais aussi beaucoup de leçons de vie. Vous nous avez conseillé avec une disponibilité et une bienveillance permanentes. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Claude KRZISCH

Cher Professeur, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour le savoir que vous nous avez transmis durant l'internat, et pour m'avoir permis d'être éditorialiste pour la première fois (la méthode SEREN). Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de ma grande gratitude et de ma sincère admiration pour votre travail.

A Monsieur Le Professeur Mohamed HEBBAR

Cher Professeur, Parfois les vocations naissent grâce aux professeurs. Vous m'avez inspiré le métier de médecin, et la belle spécialité d'oncologie médicale. J'espère devenir une aussi bonne oncologue plus tard, Veuillez trouver en ces quelques mots, qui ne sauraient suffire, l'expression ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur Le Professeur Fabien SAINT

Vous avez spontanément accepté de participer à ce jury de thèse. Mon sujet touche à l'onco-urologie, c'est un honneur de bénéficier de votre regard de chirurgien-expert. Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

Au Directeur de Thèse, Monsieur Le Professeur Karim FIZAZI

Cher Professeur, vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de diriger ma thèse. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet fort intéressant et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Vous avez été disponible, (très) patient, et toujours bienveillant. J'en profite également pour vous exprimer toute ma gratitude pour le semestre passé à Gustave Roussy, que j'aurai volontiers prolongé. Cela a été un honneur d'apprendre à vos côtés. J'admire – comme tous vos patients - votre sagesse, votre humanité et votre professionnalisme. Je vous témoigne toute ma reconnaissance et ma profonde estime.

Résumé

Introduction

La chimiothérapie utilisant le protocole BEP (cisplatine, etoposide et bléomycine) suivie d'une résection chirurgicale des masses résiduelles permet d'obtenir la guérison d'environ 50% des patients atteints d'une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) disséminée de mauvais pronostic. En 2014, l'étude de phase III GETUG13 a établi la valeur pronostique de la cinétique de décroissance des marqueurs tumoraux et montré qu'une chimiothérapie intensifiée en cas de décroissance lente des marqueurs tumoraux après une cure de BEP améliorerait la survie sans progression, et de manière numérique mais non significative la survie globale. Cette stratégie est devenue depuis un nouveau standard de traitement. L'objectif de cette étude était d'analyser pour la première fois la reproductibilité de ces résultats dans la vie réelle.

Patients et méthodes

Cette étude rétrospective observationnelle a inclus les patients traités à Gustave Roussy pour une TGNS de mauvais pronostic entre juin 2013 et novembre 2017. Les patients éligibles étaient majeurs et présentaient au moins un critère de mauvais pronostic selon l'IGCCCG. Après un cycle de BEP, les marqueurs tumoraux hCG et AFP étaient mesurés à J18-J21. En cas de décroissance favorable (rapide), les patients recevaient 3 cures supplémentaires de BEP (groupe FAV-BEP) tandis que les patients avec une décroissance défavorable des marqueurs recevaient une chimiothérapie dose-dense selon le protocole GETUG 13 (groupe DEFAV dose-dense). Les caractéristiques des patients, des traitements administrés et les résultats oncologiques ont été recueillis. La survie sans progression et la survie globale ont été décrites.

Résultats

Entre juin 2013 et novembre 2017, 35 hommes ont été inclus (25 patients dans le groupe DEFAV-dose-dense et 10 patients dans le groupe FAV-BEP) avec une médiane de suivi de 2.41 ans [95% IC : 0.52 - 5.19]. Le groupe DEFAV-dose-dense dans notre étude était comparable au bras correspondant dans l'essai GETUG13 concernant l'âge médian (33 vs 29 ans), l'élévation des marqueurs tumoraux selon l'IGCCCG (76% vs 80%), le site primitif médiastinal (28% vs 30%) mais la fréquence de métastases viscérales extra-pulmonaires était plus importante (92% vs 56%) et l'état général légèrement plus altéré (44% des patients ECOG 2-4 vs 21%).

Tous les patients dans le groupe DEFAV-dose-dense ont reçu 5 cycles de chimiothérapie, avec des effets secondaires limitant l'administration d'un anticancéreux dans 42% des cas (vs 57% dans GETUG13). Parmi les effets secondaires précoces liés à la chimiothérapie dose-dense, nous avons observé 48% de neutropénie de grade 4 (vs 43% dans GETUG13), associée à une fièvre dans 28% des cas (vs 17%), 36% de neuro-toxicité de grade supérieur ou égal à 2 (vs 23%), pas de décès toxique (vs 1%). Une neuro-toxicité résiduelle a été observée chez 48% des 25 patients, toutes de grade 1-2 (44%). Seul un patient a présenté un effet secondaire au long terme de grade 3 (auditif). L'exérèse chirurgicale des masses résiduelles après la chimiothérapie a pu être réalisée chez 80% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 70% dans GETUG 13). La chimiothérapie de rattrapage avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques était requise chez 24% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 8% dans GETUG 13).

Dans le groupe DEFAV-dose-dense, la SSP et la SG à un an étaient de 64% [44.52-79.75] et 80.8% [59.25-92.43] versus une SSP de 60% et une SG de 70.4% à 5 ans dans le bras dose-dense du GETUG13. Dans le groupe FAV-BEP, la SSP et la SG à un an étaient de 70% [39.7-89.2] et 80% [49-94] vs respectivement, 70% et 84% à 3 ans dans GETUG13.

Conclusion

Cette étude vérifie pour la première fois la reproductibilité des résultats du GETUG13 dans la vie réelle, concernant la tolérance et les résultats de la chimiothérapie adaptée à la décroissance des marqueurs tumoraux. Une étude multicentrique prospective française est prévue à partir de 2019.

TABLE DES MATIERES

Résumé	
Table des matières.....	
Acronymes.....	
1 INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE.....	9
2 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	12
2.1 Objectif principal.....	
2.2 Objectifs secondaires.....	
3 PATIENTS ET METHODES.....	13
3.1 Critères d'inclusion.....	
3.2 Critères de non inclusion.....	
4 TRAITEMENTS.....	14
4.1 Schéma thérapeutique	
4.2 Les protocoles de chimiothérapie.....	
4.3 Modalités de préparation et d'administration des produits.....	
4.4 Règles d'utilisation des cytotoxiques, arrêt prématuré des traitements.....	
4.5 Contextes médicaux particuliers imposant une prise en charge spécifique.....	
4.6 Soins de soutien au cours de la chimiothérapie.....	
4.7 Attitude thérapeutique après la fin de la chimiothérapie.....	
5 BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	19
5.1 Données recueillies à l'inclusion.....	
5.2 Evaluation au cours de la chimiothérapie	
5.3 Bilans de fin de chimiothérapie	
5.4 Evaluation de la réponse en fin de traitement.....	
5.5 Calendrier et modalités de surveillance après la fin du traitement	

6 RESULTATS	21
6.1 Caractéristiques de la population incluse.....	
6.2 Chimiothérapie administrée.....	
6.3 Toxicité aigue.....	
6.4 Chirurgie des masses résiduelles	
6.5 Critère principal : survie sans progression.....	
6.6 Survie globale.....	
6.7 Toxicité résiduelle.....	
6.8 Chimiothérapie de rattrapage et lignes ultérieures	
7 DISCUSSION	29
7.1 Rappels des principaux résultats du GETUG13.....	
7.2 Comparaison du GETUG13 à notre étude en vie réelle.....	
7.3 Autres stratégies thérapeutiques adaptées à la décroissance des marqueurs tumoraux.....	
7.4 Traitements de rattrapage.....	
7.5 Pistes pour les futurs thérapies.....	
7.5.A Les immunothérapies.....	
7.5.B Les thérapies ciblées.....	
7.5.C Les autres polychimiothérapies.....	
7.5.D La prophylaxie anti-thrombotique.....	
7.6 Marqueurs pronostiques dans les TGNS.....	
7.6.A Le NLR.....	
7.6.B Les microARN.....	
7.6.C Les mutations génétiques.....	

7.6.D La radiomique.....	
7.7 Surveillance et toxicités tardives.....	
8 CONCLUSION.....	38
9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39
10 TABLEAUX ET FIGURES.....	42
<i>ANNEXE 1 Calcul délai théorique de normalisation des marqueurs tumoraux</i>	
<i>ANNEXE 2 Evaluation de l'état général selon l'échelle de valeur de l'ECOG.....</i>	
<i>ANNEXE 3 Classification des tumeurs germinales selon l'IGCCCG.....</i>	
<i>ANNEXE 4 Extrait de critères de toxicité (CTC–NCI) Version du 30/04/99.....</i>	

ACRONYMES (mettre par ordre alphabétique)

AFP : alpha-fœtoprotéine

ALAT : alanine aminotransférases

ASAT : aspartate aminotransférases

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CV : capacité vitale

DLCO : diffusion du monoxyde de carbone

GETUG : Groupe d'étude des tumeurs urogénitale

GGT gamma-glutamyl transférase

hCG : Human chorionic gonadotropin hormone

IGCCCG : International Germ Cell Cancer Consensus Group

LDH : lactate deshydrogénase

NLR : ratio neutrophil-to-lymphocyte

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TGNS : tumeurs germinales non séminomateuses

VA : volume alvéolaire

vs : versus

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE

Environ 80% des patients présentant une TGNS disséminée sont guéris par la chimiothérapie à base de platine et la chirurgie^{1,2,3}.

Dans la classification établie par l'International Germ-Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG), on distingue 3 groupes pronostiques en fonction de 3 critères : la localisation de la tumeur primitive, la présence de métastases extra-pulmonaires, et les taux sanguins de marqueurs tumoraux.

Si les patients appartenant aux groupes de bon pronostic et de pronostic intermédiaire obtiennent le plus souvent la guérison (respectivement >95% et 81%), la probabilité de survie à 3ans est uniquement de 50% pour les patients du groupe de mauvais pronostic^{4,5}.

Différents schémas thérapeutiques ont été testés pour tenter d'améliorer la curabilité dans ce sous-groupe de patients. Jusque 2014, le traitement standard des TGNS de mauvais pronostic était composé de 4 cycles de BEP (CISPLATINE, BLEOMYCINE, ETOPOSIDE), le gain en survie étant supérieur au protocole PVB (CISPLATINE, VINBLASTINE, BLEOMYCINE) dans un essai randomisé avec analyses en sous-groupes⁶.

Les efforts se sont poursuivis pour améliorer les résultats du BEP. Vu la très haute chimio-sensibilité des TGNS, le rationnel pour augmenter la dose-intensité était fort.

-La première stratégie consiste à **augmenter la dose de chimiothérapie en conservant un intervalle de temps fixe**. Pour augmenter le pic d'intensité de dose, des essais ont testés l'augmentation des doses de CISPLATINE et ETOPOSIDE⁷ ou du CISPLATINE seul⁸ ; l'usage de la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques^{9,10,11} ; l'ajout d'une drogue unique ayant montré une activité dans les TGNS réfractaires : l'IFOSFAMIDE¹² le PACLITAXEL¹³⁻¹⁷, la GEMCITABINE^{18,19}, l'OXALIPLATINE²⁰⁻²² ; l'usage de combinaisons alternatives^{23,24} de manière séquentielle ou non²⁵. Dernièrement, un essai de phase 2 randomisé (NCT01873326) n'a retrouvé aucun bénéfice au TIP par rapport au BEP (ASCO 2018, Dr Feldmann). Ces approches n'ont donc pas prouvé leur bénéfice sur la survie globale, et se sont même parfois compliquées de décès précoces, en partie d'origine toxique⁷⁻²⁵.

-Une autre approche pour **augmenter la dose-intensité consiste à réduire l'intervalle entre les cures tout en conservant les mêmes doses**. Cette stratégie a déjà été employée dans la prise en charge d'autres cancers solides²⁶. L'actualisation des données de surveillance d'un essai de phase II australien testant 4 cures de BEP tous les 15 jours au lieu

de 21 jours sur un petit effectif de patients atteints de tumeur germinale de mauvais pronostic retrouvait une survie globale de 92% (IC à 95% : 54-99) à 5 ans²⁷. Suite à ces résultats encourageants, un essai de phase III comparant 4 BEP accélérés à 4 BEP standards a été ouvert (NCT02582697) et les résultats devraient être disponibles en 2022.

- Une variante prometteuse est d'allier ces stratégies en administrant une **poly-chimiothérapie de manière séquentielle à un rythme intensif** (c'est le concept de protocoles doses-denses en alternance). Le protocole dose-dense BOP-CISCA-POMB-ACE, où 8 cytotoxiques comprenant la BLEOMYCINE, la VINCRISTINE, le CISPLATINE, le CYCLOPHOSPHAMIDE, la DOXORUBICINE, l'ETOPOSIDE, la DACTINOMYCINE et le METHOTREXATE sont délivrés à doses actives sur une courte période, a permis d'obtenir une survie globale à 3 ans de 67 % (IC à 95 % : 53-84) chez les patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic (contre 50 % avec le traitement standard). Néanmoins, la toxicité limitante imposait une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'un schéma dose-dense²⁸.

De nombreux travaux ont identifié **la décroissance lente des marqueurs tumoraux hCG et AFP comme facteur pronostique péjoratif et facteur prédictif** d'absence de réponse complète aux thérapies conventionnelles²⁹⁻³⁴.

Un groupe collaborateur composé du M.D. Anderson Cancer Center, de Gustave Roussy et du Groupe d'Etude des Tumeurs Urologiques et Génitales (GETUG) français a exprimé le délai théorique de normalisation des marqueurs tumoraux à l'aide d'une formule logarithmique prenant en compte les taux sériques de marqueurs avant chimiothérapie et à 3 semaines (**cf annexe 1**). Parmi les patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic, l'analyse en sous-groupe retrouvait une moindre survie sans progression (46%) et survie globale (59%) chez les patients avec une décroissance défavorable des marqueurs selon cette formule, comparativement aux patients avec une baisse favorable des marqueurs (SSP à 76%, SG à 81%, $p=0,02$)³⁵. De manière cohérente, l'analyse rétrospective de la survie globale dans l'étude de Phase III menée par Motzer a retrouvé une survie globale à 8 ans de 81% dans le sous-groupe de patients ayant présenté une décroissance favorable des marqueurs, contre 60% dans le sous-groupe avec décroissance défavorable¹⁰.

Dans ce contexte, l'équipe de Gustave Roussy a formulé l'hypothèse que l'intégration plus précoce des médicaments (PACLITAXEL, OXALIPLATINE, IFOSFAMIDE) dans un protocole dose-dense pourrait améliorer les résultats thérapeutiques chez les patients présentant une décroissance lente des marqueurs tumoraux, et a mis en place **l'essai GETUG13** coordonné par le Professeur FIZAZI³⁶.

Au vu de l'absence de données sur la polychimiothérapie comprenant de la GEMCITABINE, et de la possible majoration de sa toxicité pulmonaire en cas d'administration concomitante à la BLEOMYCINE, la GEMCITABINE n'a pas été intégrée au schéma dose-dense. Le bénéfice de l'emploi des GCSF dans des TGNS étant démontré, leur usage était systématique³⁷.

Dans cette étude de phase III, multicentrique, internationale (NCT00104676 ; EU-20502), menée de 2011 à 2013, 263 patients présentant une TGNS de mauvais pronostic (IGCCCG) recevaient tous un premier cycle de BEP (CISPLATINE 20 mg/m²/jour × 5 jours, ETOPOSIDE 100 mg/m²/jours × 5 jours et BLEOMYCINE 30 mg/semaine).

Le taux de décroissance des marqueurs AFP et hCG était mesuré entre le J18 et le J21 :

- les 51 patients avec une décroissance favorable des marqueurs recevaient 3 cycles supplémentaires de BEP (bras *fav-standard*).
- Parmi les 203 patients avec une décroissance défavorable :
 - 98 ont été randomisés pour poursuivre avec 3 cycles de BEP supplémentaires (bras *defav-standard*)
 - 105 ont été randomisés pour recevoir un schéma dose-dense (bras *defav-dose-dense*) comprenant du PACLITAXEL (175 mg/ m² jour 1)-BEP plus OXALIPLATINE (130 mg/ m² jour 10) (2 cycles), suivis de CISPLATINE (100 mg/ m² jour 1), IFOSFAMIDE (2 g/ m² jour 10, 12, 14 + MESNA), et BLEOMYCINE (25 unités/jour, par perfusion intraveineuse continue pendant 5 jours de J10 à J14) (2 cycles), avec un support par GCSF.

L'analyse se faisait en intention de traiter, avec pour critère de jugement principal la survie sans progression, et comme critères de jugement secondaires la survie globale et la toxicité au long terme. A trois ans de suivi, les patients dans le bras *defav-dose-dense* présentaient par rapport aux patients dans le bras *defav-standard* une survie sans progression significativement plus élevée [59% (IC à 95% : 49-68) vs 48% (IC à 95% : 57-81) respectivement], une toxicité neurologique de grade 3-4 plus fréquente (7% vs 1% respectivement), et étaient moins sujets à une chimiothérapie de rattrapage à haute dose suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (6% vs 16% respectivement, p=0.015).³⁶

En 2014, à partir des résultats du GETUG13, **la chimiothérapie dose-dense est devenue un traitement standard des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic avec décroissance défavorable des marqueurs après 1 cure de BEP.**

A l'ASCO 2016, les résultats actualisés et matures de l'étude ont été publiés, confirmant que les patients atteints de TGNS de mauvais pronostic avec une décroissance défavorable des

marqueurs après un BEP et traités selon le protocole dose-dense avaient, à cinq ans, une survie sans progression significativement plus longue [60% vs 47% (HR: 0.65 [0.43-0.97]; p=0.037], une meilleure survie globale [70.4% vs 60.8%, respectivement [HR: 0.69 [0.43-1.11]; p=0.12], une toxicité au long terme minime (pas de toxicité ≥ grade 2 après deux ans), et requéraient moins d'une chimiothérapie de rattrapage à haute dose avec autogreffe (8 vs 17%, p=0.035). La valeur pronostique de la décroissance des marqueurs était confirmée : 70% vs 47% pour la survie sans progression à 5ans (p=0.006), et 78% vs 61% pour la survie globale (p=0.02).

Cette thèse a pour objectif de vérifier l'application des recommandations et la reproductibilité des résultats du GETUG13 à Gustave Roussy.

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1 Objectif principal

Décrire la survie sans progression des patients atteints de TGNS de mauvais pronostic et présentant une décroissance défavorable (lente ou nulle) du taux sérique des marqueurs tumoraux après 1 cycle du protocole BEP, traités par le protocole dose-dense GETUG13 appelé T-BEP-Oxali/cisplat-Ifo-Bléo (groupe DEFAV-dose-dense).

La survie sans progression correspond au temps écoulé entre la date de début de diagnostic jusqu'à la date de la progression ou de la rechute, ou la date du dernier suivi.

La progression était définie par :

- une élévation confirmée de l'hCG et/ou de l'AFP sériques (excepté au cours des deux premières semaines de chimiothérapie),
- ou par l'apparition de nouvelles lésions,
- ou par une augmentation unidimensionnelle de 25 % de la taille des lésions tumorales, à condition que soit écartée la possibilité d'un phénomène de « growing teratoma syndrome » si le tableau clinique est compatible avec celui-ci.

2.2 Objectifs secondaires

- Décrire les taux de réponse, la survie globale, la toxicité, le recours éventuel à une seconde ligne de traitement chez les patients présentant une décroissance lente des taux sériques

des marqueurs tumoraux traités selon le protocole dose-dense.

- Evaluer la survie sans progression et la survie globale chez les patients présentant une décroissance rapide des taux sériques des marqueurs tumoraux.

La rémission complète était définie par une normalisation des marqueurs tumoraux et l'absence de masse résiduelle à l'imagerie.

La rémission biologique était définie par une normalisation des marqueurs tumoraux et la persistance de masses résiduelles à l'imagerie (sans que leur nature histologique, tumorale ou cicatricielle, ne soit définie).

La progression biologique était définie par une élévation des marqueurs tumoraux.

La progression radiologique était définie par l'apparition ou la progression des lésions tumorales à l'imagerie.

3 PATIENTS ET METHODES

Cette étude rétrospective observationnelle intéressait tous les patients traités à Gustave Roussy pour une TGNS de mauvais pronostic entre juin 2013 et novembre 2017. Le recueil des données s'est terminé en avril 2018.

3.1 Critères d'inclusion

- 1-Patients ayant un âge supérieur ou égal à 18ans
- 2-Pris en charge à Gustave Roussy entre juin 2013 et novembre 2017 à partir d'au moins la seconde cure de chimiothérapie et traités selon le protocole du schéma GETUG13
- 3-TGNS prouvée soit par l'examen histologique soit par une élévation pathognomonique des taux sériques d'hCG ou AFP
- 4-Localisation de la tumeur primitive: testiculaire, rétropéritonéale ou médiastinale.
- 5-Preuve de maladie disséminée (stades cliniques II ou III) en cas de primitif testiculaire ou rétropéritonéal, ou TGNS médiastinale de tout stade (par définition de mauvais pronostic)
- 6-Maladie classée comme ayant un mauvais pronostic selon les critères de l'IGCCCG :
TGNS médiastinale primitive (quel que soit le stade),
ou Métastases viscérales extra-pulmonaires,
ou hCG > 50 000 UI/l,
ou AFP > 10000 ng/ml,
ou LDH > 10 fois la limite supérieure de la normale.
- 7-Pas de chimiothérapie antérieure.
- 8-Absence d'antécédent de tumeur maligne (sauf carcinome basocellulaire de la peau)

3.2 Critères de non inclusion

1. Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (infection connue au moment de l'inclusion)
2. Patients ne satisfaisant pas aux critères d'inclusion.

4 TRAITEMENTS

4.1 Schéma thérapeutique

Les patients éligibles ont tous reçus le premier cycle de BEP. Les marqueurs tumoraux étaient évalués dans tous les cas à avant chimiothérapie et à J18-J21 du premier cycle de BEP. Le profil favorable ou défavorable de la décroissance des taux sériques des marqueurs tumoraux était définie à l'aide de la même formule logarithmique du GETUG13 (**cf annexe1**)

Les patients avec un profil favorable recevaient 3 cycles supplémentaires de BEP (4 cycles au total, groupe FAV-BEP).

Les patients avec un profil défavorable recevaient le protocole séquentiel dose-dense T-BEP-Oxali/cisplat-Ifo-Bléo (groupe DEFAV-dose-dense).

4.2 Les protocoles de chimiothérapie

Le cycle 1 de la chimiothérapie consistait en l'administration du protocole BEP :

CISPLATINE 20 mg/m²/jour IV x 5 jours,
ETOPOSIDE 100 mg/m²/jour IV x 5 jours,
BLEOMYCINE 30 mg/j IV/IM J1, J8 et J15.

L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) était systématique.

En cas de contre-indication à la BLEOMYCINE, le protocole VIP était administré :

CISPLATINE 20 mg/m²/jour IV x 5 jours,
ETOPOSIDE 75 mg/m²/jour IV x 5 jours,
IFOSFAMIDE 1200mg/m²/jour IV x 5 jours.

Le protocole T-BEP-Oxali / Cisplat-Ifo-Bléo est constitué de la manière suivante :

- Cycle 2 : T-BEP-Oxali (à débiter à J21 après le cycle 1) + G-CSF :
 - TAXOL (PACLITAXEL) 175 mg²/m IV sur 3 h à J1, avant le protocole BEP.
 - BEP (CISPLATINE 20 mg/m²/jour IV x 5 jours, ETOPOSIDE 100 mg/m²/jour IV x 5 jours, BLEOMYCINE 30 mg/j IV/IM J1, J8 et J15).
 - OXALIPLATINE 130 mg/m², IV sur 3 heures, J10.

-G-CSF quotidien, débuté un jour après la chimiothérapie et arrêté un jour avant la prochaine chimiothérapie prévue (J6-J7, J9, J11-J14, J16-J20).

- Cycle 3 : T-BEP-Oxali (à débiter à J21 après le cycle 2) + G-CSF
- Cycle 4 : Avant de débiter ce cycle, la fonction pulmonaire était évaluée par explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comportant une étude de la diffusion libre du CO (DLCO) afin de définir si la BLEOMYCINE pouvait être utilisée en toute sécurité (voir les critères d'utilisation de la bléomycine). Le cycle 4 débutait 21 jours après le cycle 3 et comportait :

-CISPLATINE 100 mg/m² IV sur 2 heures à J1.

-BLEOMYCINE 25 unités/jour, par perfusion IV continue sur 24 heures de J10 à J14.

-IFOSFAMIDE 2 g/m² IV sur 3 heures à J10, J12 et J14.

-MESNA 500 mg/m² IVPB à H0, H3, H7 et H11 les jours d'administration de l'IFOSFAMIDE (éventuellement par voie orale si l'ifosfamide est administré en ambulatoire).

-G-CSF en injection SC quotidienne à J2-J9 et J16 à J20 (arrêté un jour avant la chimiothérapie suivante programmée).

- Cycle 5 : avant la mise en route de ce cycle, la fonction pulmonaire était évaluée par EFR avec DLCO afin de poursuivre ou non la BLEOMYCINE. Le cycle 5 débutait 21 jours après le cycle 4 et comportait cisplat-Ifo-Bléo + G-CSF.

4.3 Modalités de préparation et d'administration des produits

Les produits étaient préparés selon les Bonnes Pratiques en Chimiothérapie.

BEP : l'ETOPOSIDE était dilué dans 500 ml de soluté glucosé à 5 % (ou G5 %) et perfusé en perfusion de 60-90 min. Le CISPLATINE était délivré sur une période de 2 heures. La BLEOMYCINE était administrée sous forme de perfusion en bolus IV ou en injection IM (seulement si le taux de plaquettes est $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$). L'injection de BLEOMYCINE était précédée d'une injection de corticoïde (soit DEXAMETHASONE soit PREDNISONE) et d'antihistaminique H1.

L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) était systématique.

T-BEP-oxali : le PACLITAXEL était administré à J1 sous forme d'une perfusion IV de 3 heures, avant la mise en route du protocole BEP. La perfusion de PACLITAXEL était précédée d'une prémédication par corticoïde et antihistaminique H1. L'OXALIPLATINE était dilué dans du soluté glucosé à 5 % (ou G5 %) sans sodium et perfusé sur 3 heures.

Cisplat-Ifo-Bléo : le CISPLATINE était délivré en perfusion sur une période de 2 heures. L'IFOSFAMIDE était administré sous forme d'une perfusion de 3 heures avec hydratation par du sérum physiologique à raison de 100 ml/h. Une protection urinaire était assurée au moyen de l'administration de MESNA 500 mg/m² IVPB à H0, H3, H7 et H11, les jours de perfusion de l'IFOSFAMIDE. La BLEOMYCINE était administrée sous forme d'une perfusion continue de 24 heures, précédée d'une injection de corticoïde (soit DEXAMETHASONE soit PREDNISONNE) et d'un antihistaminique H1.

Le G-CSF était injecté par voie sous-cutanée et tous les jours conformément au schéma décrit ci-dessus.

4.4 Règles d'utilisation des cytotoxiques – arrêt prématuré des traitements

Les règles d'utilisation des cytotoxiques autres que la BLEOMYCINE (CISPLATINE, ETOPOSIDE, IFOSFAMIDE, PACLITAXEL, OXALIPLATINE) :

Chaque cycle était débuté si l'état clinique du patient le permettait, ainsi que le bilan biologique : plaquettes >100 000 mm³ ; la neutropénie était tolérée s'il n'y avait aucun point d'appel infectieux à l'examen clinico-biologique et si le patient était apyrétique.

Si la chimiothérapie ne pouvait pas être reprise en raison d'une toxicité, elle était retardée jusqu'à la disparition de la toxicité limitante. Si la toxicité limitante était de nature hématologique, une numération sanguine était réalisée au moins tous les 2 jours.

A propos des réductions de doses des chimiothérapies : Les tumeurs germinales ayant un taux élevé de guérison, les réductions de doses des chimiothérapies sur la base du grade de toxicité pourraient compromettre le taux de guérison.

La neurotoxicité et la toxicité auditive étaient évaluées mais n'étaient pas limitantes. En cas de toxicité rénale et si la clairance de la créatinine était inférieure à 60 ml/min, les doses de CISPLATINE et d'IFOSFAMIDE étaient adaptées, et la BLEOMYCINE éventuellement arrêtée. Dans tous les autres cas, les patients recevaient la chimiothérapie à dose pleine.

Les règles d'utilisation de la BLEOMYCINE étaient :

- l'absence de toxicité pulmonaire avec répercussions cliniques,
- l'absence d'une diminution de la capacité vitale forcée >10 % par rapport à la valeur initiale,
- un rapport DLCO/VA supérieur à 65%.

Si l'un de ces critères n'était pas respecté, la BLEOMYCINE était supprimé du protocole. La BLEOMYCINE était administrée indépendamment de la numération de formule sanguine, puisque ce médicament ne provoque pas de toxicité hématologique.

L'arrêt prématuré des traitements se justifiait les cas suivants :

- réactions allergiques sévères (grade 3 ou 4) à l'un quelconque des agents cytotoxiques, qu'il n'était pas possible de contrôler à l'aide d'une prémédication par corticoïdes et/ou antihistaminiques.

- progression de la maladie.

4.5 Contextes médicaux particuliers imposant une prise en charge spécifique

-Les patients ayant une atteinte pulmonaire majeure du fait du cancer (par exemple les patients qui présentent le "syndrome du choriocarcinome" avec un choriocarcinome pur et des hCG très élevés) ne recevaient pas la BLEOMYCINE et ne recevaient pas la dose pleine du BEP au cours du premier cycle de chimiothérapie afin d'éviter la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Ces patients étaient traités selon les recommandations, uniquement par CISPLATINE et ETOPOSIDE pendant 3 jours pour le premier cycle, puis par la chimiothérapie à dose pleine au cours du second cycle si leur fonction pulmonaire le permettait. Ces patients pouvaient également recevoir le cycle 2 à partir de J18.

-Les patients ayant des métastases cérébrales pouvaient être traités par corticoïdes en association à la chimiothérapie.

4.6 Soins de soutien au cours de la chimiothérapie

Les anti-émétiques

Une corticothérapie (en bolus), un setron associé à un antagoniste des récepteurs 5HT3 étaient administrés avant la chimiothérapie (la BLEOMYCINE n'ayant qu'un léger potentiel émétique ; pas d'anti-5HT3 les jours où seule la BLEOMYCINE était administrée). En cas d'IFOSFAMIDE, l'ondansetron était associé au métoclopramide et l'anti-5HT3 n'était pas utilisé. En cas de nausées ou vomissements persistants, la chlorpromazine pouvait être associée.

Neutropénie fébrile

Après un bilan systématique (hémocultures différentielles, ECBU, radiographie thoracique),

une antibiothérapie à large spectre était instaurée conformément aux recommandations de bonne pratique. Des soins buccaux intensifs ainsi qu'un traitement par antifongiques topiques et aciclovir étaient recommandés en cas de stomatite sévère.

Support transfusionnel

La transfusion de culots plaquettaires était systématique en cas de thrombopénie < 20000/mm³ et réalisée en cas de geste invasif ou en cas de lésion à risque hémorragique si les plaquettes étaient < 50 000/mm³.

La transfusion en culots globulaires était utilisée en cas d'anémie inférieure à 7g/dL ou en cas d'anémie < 8g/dL dans un contexte de coronaropathie.

4.7 Attitude thérapeutique après la fin de la chimiothérapie

En cas de rémission complète, une surveillance sans traitement complémentaire était débutée.

En cas de masse résiduelle décelable au scanner avec des marqueurs tumoraux normaux, une chirurgie exploratoire était réalisée afin d'éliminer toute masse résiduelle conformément aux critères de Steyerberg³⁸⁻⁴⁰. Tous les efforts possibles étaient mis en œuvre pour réaliser une résection chirurgicale complète de toutes les masses résiduelles, en particulier si la pièce opératoire révélait un tératome ou un cancer viable.

Les patients pour lesquels un carcinome viable avait été mis en évidence dans les masses totalement réséquées bénéficiaient d'une simple surveillance avec une chimiothérapie en cas de rechute, conformément aux recommandations en vigueur⁴⁰.

En cas de métastases cérébrales avec présence de masses résiduelles après la chimiothérapie, il était réalisé soit une simple surveillance, soit une résection neurochirurgicale, soit une radiothérapie stéréotaxique. L'option thérapeutique était choisie en fonction de l'extension des métastases, du sous-type histologique tumoral, et de la présentation clinique. En particulier, les patients avec des métastases cérébrales de choriocarcinome pur et une normalisation des taux sériques des marqueurs tumoraux ne subissaient pas de résection des masses cérébrales résiduelles, celle-ci étant associée à une majoration du risque de complications hémorragiques et à une probabilité importante de ne découvrir qu'une nécrose complète de la tumeur.

Les patients avec des signes de développement d'un tératome^{41,42} devaient bénéficier d'une résection complète des masses résiduelles.

Les patients avec des signes de progression tumorale recevaient une chimiothérapie

d'intensification à base de CARBOPLATINE ETOPOSIDE (protocole TICE) si cela était possible.

5 BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS

5.1 Données recueillies à l'inclusion :

- Examen clinique : état général estimé par l'échelle de l'ECOG
- Fonction rénale (urée, créatininémie, clairance de la créatinine)
- Marqueurs tumoraux : hCG total, AFP, LDH
- Testostéronémie si disponible
- Epreuves fonctionnelles respiratoires : DLCO, DLCO/VA
- Date et modalités de diagnostic : preuve histologique ou association du tableau clinique à une élévation pathognomonique des marqueurs tumoraux sanguins
- Sous-type histologique : séminome, carcinome embryonnaire, tumeur vitelline, choriocarcinome, tératome (mature ou immature), autre.
- Site primitif : médiastinal, testiculaire ou rétropéritonéal.
- Sites métastatiques déterminés par l'examen clinique, le scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (réalisé avant l'initiation de la chimiothérapie ou dans la semaine suivant le début de la chimiothérapie si celle-ci était débutée en urgence), et d'autres examens d'imageries selon l'indication clinique (scintigraphie osseuse, IRM cérébrale...). On distinguait les localisations ganglionnaires abdominales, médiastinales et cervicales, les métastases pulmonaires (à risque de détresse respiratoire ou non, avec réduction planifiée des doses à la première cure de chimiothérapie ou non), hépatiques, osseuses, cérébrales et autres.

5.2 Evaluation au cours de la chimiothérapie

A chaque cycle de chimiothérapie, étaient recueillis :

- Informations sur le cycle de chimiothérapie : date du J1, retard éventuel de la cure (absent, inférieur ou supérieur à 15jours), les produits de chimiothérapie administrés, la dose cumulative en mg et en mg/m² le cas échéant ;
- Poids, taille et surface corporelle du patient ;

- Les marqueurs tumoraux : au diagnostic et à J18-J21 de la première cure pour tous les patients, puis à J18-J21 de chacun des 5 cycles de chimiothérapie dans le groupe DEFAV-dose-dense ;
- Les toxicités évaluées selon les critères communs de toxicité (Common Toxicity Criteria [CTC]) du NCI, version 2.0. disponibles sur le site <http://ctep.info.nih.gov> et en annexe 4
 - o Générale : fatigue
 - o Cutanée : rash/desquamation
 - o Digestive : nausées/vomissement, diarrhée, mucite, toxicité hépatique
 - o Neurologique : neuropathie sensitive, neuropathie motrice, toxicité auditive,
 - o Cardio-respiratoire : dyspnée, événement thromboembolique
 - o Infectieuse : neutropénie fébrile
 - o Autre (infection sans neutropénie ...)
- Les EFR avec mesure du DLCO et du rapport DLCO/VA : avant chaque cycle au-delà du cycle 3 et dès que la présence de symptômes cliniques ou de signes radiologiques de toxicité pulmonaire le justifiait. La BLEOMYCINE n'était pas administrée si le rapport DLCO/VA était inférieur à 65% ou si la capacité vitale forcée était diminuée > 10%.
- Un scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien) visant à évaluer la réponse de la maladie étaient réalisés après le cycle 3 (afin de détecter le développement de tératomes) ainsi qu'à la fin de la chimiothérapie.

5.3 Bilan de fin de chimiothérapie

En cas de chirurgie des masses résiduelles, on reportait :

- La date de l'intervention, la valeur des marqueurs tumoraux avant intervention ;
- Le type de chirurgie : curage rétropéritonéal, chirurgie thoracique, hépatique, osseuse et/ou neurochirurgie ;
- Les complications éventuelles liées à la chirurgie ainsi que leur grade,
- Le type de résection : totale (R0 sans autre masse résiduelle ailleurs), résidu microscopique (R1) ou macroscopique (R2)
- L'histologie des masses résiduelles : tumeur viable, tératome (mature ou immature), nécrose.

En cas de radiothérapie des masses résiduelles, la date la localisation de celle-ci étaient reportées.

5.3 Evaluation de la réponse de fin de traitement

Après la séquence thérapeutique primaire, la réponse était évaluée avec une description pour chaque patient de :

- La date d'évaluation
- Le nombre de cycles délivrés, l'interruption éventuelle du protocole et la cause (EFR altérés, toxicité hématologique, toxicité non hématologique, association de plusieurs causes)
- Les marqueurs tumoraux
- Le type de réponse.

5.4 Calendrier et modalité de la surveillance après la fin du traitement

La surveillance était effectuée selon les recommandations de l'établissement : une fois tous les 2 mois pendant 2 ans, puis une fois tous les 4 mois au cours de la 3^e année, une fois tous les 6 mois au cours de la 4^e année, une fois par an après la 4^e année.

La surveillance comportait un examen clinique ; le dosage d'hCG, AFP, LDH, créatinine, une numération sanguine ; et une tomodensitométrie des localisations initiales tous les 4 mois pendant 2 ans, puis une fois par an au cours des 3 années suivantes.

En cas de progression : il était noté la date de progression, la nature (progression biologique et/ou radiologique), la valeur des marqueurs tumoraux, le(s) site(s) anatomique(s) de la progression, le recours ou non à une chimiothérapie de rattrapage avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et éventuellement à une seconde ligne de traitement.

En avril 2018, la date de la dernière consultation (ou du décès) était retenue, et les toxicités résiduelles séquellaires liées aux traitements étaient gradées : toxicité générale (fatigue), neurologique (sensitive, motrice, auditive, autre), rénale, cardio-respiratoire (dyspnée, thrombo-embolie), autre. La survenue d'un second cancer ou d'une paternité était également reportées.

6. RESULTATS

6.1 Caractéristiques de la population incluse CF Tableau 1

Entre juin 2013 et novembre 2017, 35 hommes ont été inclus : la décroissance des marqueurs tumoraux après un cycle de BEP était défavorable pour 25 patients (groupe DEFAV-dose-dense) et favorable pour 10 patients (groupe FAV-BEP).

➤ Caractéristiques de l'ensemble de la **population initiale** (n=35) :

Sites métastatiques dans toute la population initiale :

77,14% de patients présentaient des métastases pulmonaires (n=27), et 80% avaient des métastases viscérales extra-pulmonaires (n=28). Parmi ces dernières, on retrouvait 11,43%

de métastases cérébrales (n=4), 28,57% de métastases osseuses (n=10), 48,57% de métastases hépatiques (n=17), 14,29% de métastases ganglionnaires cervicales (n=5), 34,29% de métastases ganglionnaires médiastinales (n=12), 68,57% de métastases ganglionnaires abdomino-pelviennes (n=24) et 37,14% de métastases autres (n=13).

L'ensemble de la population incluse dans notre étude était comparable à celle du GETUG13 concernant les métastases hépatiques (48% vs 40% dans le GETUG13) et cérébrales (11% vs 10% respectivement). En revanche, les métastases osseuses étaient plus fréquentes dans notre étude (28% vs 9% dans le GETUG13).

Modalités de diagnostic :

Le diagnostic s'est fait sur preuve histologique pour 82,86% des patients (n=29) et uniquement sur l'association clinico-biologique pour 17,14% des patients (n=6).

Histologie dans toute la population initiale (n=27 car 6 patients pour lesquels il n'y pas eu d'histologie initiale, et 2 patients pour lesquelles les données sont manquantes) : 51,85% avec composante tératome (n=14), 37,04% de choriocarcinome (n=10), 33,33% de tumeur vitelline (n=9), 29,63% de carcinome embryonnaire (n=8) et 25,93% de composante séminomateuse (n=7).

➤ **Caractéristiques des patients du groupe DEFAV-dose-dense (n=25)**

Parmi les 25 patients présentant une TGNS de mauvais pronostic avec décroissance défavorable des marqueurs tumoraux après un cycle de BEP :

-**L'âge médian** était de 33ans (min: 19ans, max: 53ans).

-**Le siège de la tumeur primitive** était testiculaire dans 76% des cas et médiastinal dans 23%.

-**Des métastases pulmonaires** étaient retrouvées chez 80% des patients.

-**Les métastases ganglionnaires** étaient de siège rétropéritonéal dans 72% des cas, médiastinal dans 36% des cas et cervical dans 12% des cas.

-**Des métastases extra-pulmonaires** étaient présentes chez 92% des patients : 52% de métastases hépatiques, 28% de métastases osseuses, 12% de métastases cérébrales.

-**Les marqueurs tumoraux** au diagnostic étaient de mauvais pronostic selon les critères IGCCCG pour 40% des patients concernant hCG, 32% des patients concernant AFP et 4% des patients concernant les LDH.

-**L'état général** était conservé chez 56% des patients (16% ECOG0, 40% ECOG1), tandis que 44% des patients étaient ECOG2-4.

Le groupe DEFAV-dose-dense dans notre étude était comparable au bras correspondant dans GETUG13 concernant l'âge médian (33 vs 29ans respectivement), l'élévation des marqueurs tumoraux selon IGCCG (76% vs 80%), le site primitif médiastinal (28% vs 30%) mais la fréquence de métastases viscérales extra-pulmonaires était plus importante (92% vs 56%) et l'état général légèrement plus altéré (44% de patients ECOG 2-4 vs 21% respectivement).

➤ **Caractéristiques des patients dans le groupe FAV-BEP (n=10)**

L'âge médian était de 33ans (min 21, max 59), le siège tumoral primitif était médiastinal dans 30% des cas et testiculaires dans 70% des cas, avec des métastases pulmonaires dans 40% des cas et des métastases viscérales extra-pulmonaires dans 50% des cas. Les marqueurs tumoraux étaient de mauvais pronostic selon IGCCG chez 20% des patients. L'état général était conservé (ECOG0-1) chez 70% des patients.

6.2 Chimiothérapie administrée CF Tableau 2

➤ **Traitements reçus dans le groupe DEFAV-dose-dense (n=25)**

-Cycle 1 : 21 patients (84%) ont été traités selon le protocole BEP, 3 patients (12%) selon EP (protocole BEP sans BLEOMYCINE), et 1 patient (4%) selon BEC (protocole BEP avec CARBOPLATINE au lieu du CISPLATINE).

-Cycle 2 : 18 patients (72%) ont reçu la totalité du protocole T-BEP-Oxali, 4 patients (16%) n'ont pas reçu l'OXALIPLATINE, 1 patient (4%) n'a pas reçu le PACLITAXEL, 1 patient (4%) a été traité par CISPLATINE-ETOPOSIDE-PACLITAXEL, et 1 patient (4%) uniquement par CISPLATINE ETOPOSIDE.

-Cycle 3 : 18 patients (72%) ont reçu la totalité du protocole T-BEP-Oxali, 1 patient (4%) n'a pas reçu l'OXALIPLATINE, 2 patients (8%) n'ont pas reçu la BLEOMYCINE, 3 patients (12%) n'ont pas reçu l'OXALIPLATINE ni la BLEOMYCINE, et 1 patient (4%) n'a pas reçu le PACLITAXEL ni la BLEOMYCINE.

-Cycle 4 : 11 patients (44%) ont reçu la totalité du protocole cisplat-Ifo-Bléo, 12 patients (48%) n'ont pas reçu la BLEOMYCINE, et 2 patients (8%) ont reçu uniquement le CISPLATINE.

-Cycle 5 : 3 patients (12%) ont reçu la totalité du protocole cisplat-Ifo-Bléo, 17 patients (68%) n'ont pas reçu la BLEOMYCINE, et 5 patients (20%) ont reçu uniquement le CISPLATINE.

Tous les patients dans le groupe DEFAV-dose-dense ont reçu 5 cycles de chimiothérapie, avec une toxicité limitant l'administration d'une drogue dans 42% des cas (vs 57% dans GETUG13).

➤ Traitements reçus **dans le groupe FAV-BEP** (n=10)

-**Cycle 1** : les 10 patients ont été traités selon le protocole BEP,

-**Cycle 2** : 7 patients ont été traités selon le protocole BEP, 1 patient n'a pas reçu la BLEOMYCINE (protocole EP), 1 patient a reçu du CARBOPLATINE à la place du CISPLATINE (protocole BEC), et 1 patient a été traité par VIP.

-**Cycle 3** : 5 patients ont été traités selon le protocole BEP, 1 patient n'a pas reçu la BLEOMYCINE (protocole EP), 1 patient a reçu du CARBOPLATINE à la place du CISPLATINE (protocole BEC), et 3 patients ont été traités par VIP.

-**Cycle 4** : 4 patients ont été traités selon le protocole BEP, 1 patient n'a pas reçu la BLEOMYCINE (protocole EP), 1 patient a reçu du CISPLATINE seul, 4 patients ont été traités par VIP dont un patient sans ETOPOSIDE.

-**Cycle 5** : 1 patient a été traité par EP en attendant la chirurgie des masses résiduelles retardée en raison d'un événement thrombo-embolique.

6.3 Toxicité aigue **CF Tableau 3**

➤ Toxicité aigue dans **le groupe DEFAV-dose-dense** (n=25)

L'asthénie chimio-induite était retrouvée chez tous les patients : 24% de grade 1 (6 patients), 60% de grade 2 (15 patients) et 16% de grade 3 (4 patients).

La toxicité cutanée (rash/desquamation) touchait 24% des patients, de manière très modeste (20% de grade 1 soit 5 patients, 4% de grade 2 soit un patient).

La toxicité digestive la plus fréquente était la présence de **nausées et/ou vomissements** chez tous les patients, de grade 1 dans 24% des cas (6 patients), de grade 2 dans 48% des cas (12 patients), de grade 3 dans 24% des cas (6 patients) et de grade 4 pour un patient (4%). **Une mucite chimio-induite** a été présentée par 44% des patients (24% de grade 1 soit 6 patients, 12% de grade 2 soit 3 patients, et 2 patients de grade 3 soit 8%). **Une diarrhée** a été induite chez 36% des patients dont 20% de grade 1 (5 patients), 12% de grade 2 (3 patients) et 4% de grade 3 (un patient). Il n'y a pas eu de **toxicité hépatique**.

Sur le plan neurologique, **la neuropathie sensitive** était la plus fréquente puisque retrouvée chez 72% des patients, mais restait modérée (36% de grade 1 et 36% de grade 2, soit 9 patients respectivement). Il n'y a pas eu de **neuropathie motrice** induite.

La **toxicité auditive** attribuable au CISPLATINE était retrouvée chez 76% des patients, de grade 1 dans 48% des cas (12 patients), de grade 2 dans 20% des cas (5 patients) et de grade 3 dans 8% des cas (2 patients). Il s'agissait essentiellement d'acouphènes.

Concernant la toxicité cardio-respiratoire, 28% des patients ont présenté une **dyspnée**, de grade 1 dans 12% des cas (3 patients), de grade 2 dans 4% des cas (1 patient), de grade 3 dans 8% des cas (2 patients) et de grade 4 pour 1 patient. Un **événement thromboembolique** est survenu chez 20% des patients, de grade 1 pour l'un d'entre eux, et de grade 2 pour 4 patients.

Une **toxicité rénale** (insuffisance rénale aigue) a été observé chez 24% des patients : 8% de grade 1 (2 patients), 12% de grade 2 (3 patients) et 4% de grade 3 (un patient).

La toxicité hématologique a été marquée par une **neutropénie** de grade 4 chez 12 patients (48%). Celle-ci était accompagnée de fièvre chez 8 patients : l'infection était de grade 3-4 pour 4 patients. Une **thrombopénie** a été observée chez 13 patients (52%), de grade 4 pour 3 patients : 7 patients (28%) ont eu une transfusion en culots plaquettaires. L'**anémie** était quasiment constante (96% des cas), de grade 3-4 dans 56% des cas ; Une transfusion en culot globulaires a été réalisée chez 16 patients (64%).

Le profil de toxicité dans le groupe DEFAV-dose-dense était comparable au bras correspondant dans GETUG13 où il était retrouvé une neutropénie de grade 4 dans 43% des cas (vs 48% dans notre étude) avec une fièvre dans 17% des cas (vs 28%), 23% de neuro-toxicité de grade supérieur ou égal à 2 (vs 36%), 1% de décès toxique (vs pas de décès toxique dans notre étude).

➤ Toxicité aigue de la chimiothérapie **dans le groupe FAV-BEP** (n=10)

L'**asthénie** concernait tous les patients, de grade 3-4 pour 3 d'entre eux. Un seul patient a présenté une **rash cutané** de grade 1.

Les nausées/vomissements étaient présents chez 7 patients, de grade 3 pour deux d'entre eux, pas de grade 4. Un seul patient a présenté une **diarrhée** de grade 1. Une **mucite** chimio-induite a été décrite chez 5 patients, dont 3 cas de grade 1 et 2 cas de grade 2. Un seul patient a présenté une **toxicité hépatique** de grade 2.

Une **neuropathie sensitive** a été induite chez 2 patients, toujours de grade 1. Un patient a présenté une **neuropathie motrice** de grade 4, d'origine plurifactorielle dans un contexte d'hospitalisation en réanimation. Une **toxicité auditive** a été retrouvée chez 4 patients, il s'agissait d'acouphènes de grade 1. Un seul patient a présenté une **insuffisance rénale**

aigue, de grade 4, plurifactorielle (iatrogène avec le CISPLATINE, syndrome de lyse tumoral, part obstructive sur des adénopathies rétropéritonéales compressives).

Le traitement s'est compliqué d'une **dyspnée** pour 3 patients, de grade 3-4 pour deux d'entre eux, de grade 5 pour un patient. Dans le cas précis du décès toxique, la dyspnée était plurifactorielle avec une part secondaire à l'hyperhydratation (surcharge cardiovasculaire, œdème aigu pulmonaire), une part infectieuse (pneumopathie bilatérale non documentée ou toxicité de la BLEOMYCINE) et une part cardiaque (ACFA, torsade de pointe). Un **événement thromboembolique** est survenu chez 4 patients, de grade 1-2 pour trois patients, et de grade 4 pour un patient.

La toxicité hématologique a été marquée par 8 cas de **neutropénie** de grade 4, parmi lesquels 6 patients ont été fébriles. **L'anémie** de grade 3-4 a concerné 4 patients, parmi lesquels 3 ont été transfusés en culots globulaires. Une **thrombopénie** de grade 1-2 a été présentée par deux patients, de grade 3-4 par quatre patients ; deux patients ont été transfusés en culots plaquettaires.

6.4 Chirurgie des masses résiduelles

➤ Dans le groupe DEFAV-dose-dense :

-5 patients (20%) n'ont pas été opérés : deux patients étaient en progression biologique (ascension des marqueurs tumoraux), un patient était en progression à l'imagerie, et deux patients étaient en rémission complète biologique (marqueurs tumoraux normalisés) avec des masses résiduelles inextirpables. Ces deux derniers patients étaient toujours en rémission complète.

-10 patients (40%) ont une chirurgie de résection des masses résiduelles **en totalité**. L'histologie retrouvait une réponse complète histologique (absence de tumeur viable) pour 4 patients, du tératome (mature ou immature) pour 5 patients et du tissu tumoral viable pour un patient. Ce dernier patient est toujours en rémission complète.

- 10 patients (40%) ont une chirurgie de **résection partielle** des masses résiduelles. L'histologie retrouvait une réponse complète histologique (absence de tumeur viable) pour 5 patients, qui ont maintenu une rémission. Deux patients présentaient du tératome (mature ou immature) à l'examen anatomopathologique, et restaient en rémission. Enfin, les 3 patients ayant présenté du tissu tumoral viable sur la pièce opératoire ont progressé et sont décédés.

L'exérèse chirurgicale des masses résiduelles après la chimiothérapie a pu être réalisée chez 80% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 70% dans GETUG13).

➤ Dans le groupe FAV-BEP

Sept patients ont eu une résection chirurgicale complète des masses résiduelles ; l'histologie retrouvait 5 cas de réponse histologique complète, un tératome et un cas de tumeur viable chez deux patients restés en rémission.

Deux patients ont eu une résection chirurgicale partielle des masses résiduelles, avec dans les deux cas du tissu tumoral viable sur la pièce opératoire. Ces deux patients sont décédés d'une progression de la maladie.

Un patient n'a pas été opéré (décès toxique au décours de la chimiothérapie).

6.5 Critère principal : survie sans progression

Cf Figure 1 et tableau 4

En avril 2018, la médiane de suivi était de 2.41ans [95% IC (0.52 - 5.19)].

Dans le groupe DEFAV-dose-dense, la probabilité de survie sans progression à un an était de 64% [95%CI (44.52-79.75)]. Parmi les 9 patients ayant progressé, 6 patients étaient décédés et 3 patients vivants.

Dans le groupe FAV-BEP, la probabilité de survie sans progression à un an était de 70% [95%CI (39.7-89.2)]. Les trois patients ayant progressé étaient décédés.

6.6 Survie globale Cf Figure 2 et tableau 5

Dans le groupe DEFAV-dose-dense, la probabilité de survie globale était de 80,8% à un an [95%CI (59.25-92.43)], de 67,35% à deux ans [95%CI (43.73-84.55%)].

Dans le groupe FAV-BEP, la probabilité de survie globale était de 80% à un an [95%CI (49-94.3)], de 66,67% à deux ans [95%CI (34.8-88.2)].

Dans le groupe DEFAV-dose-dense, la SSP et la SG à un an étaient de 64% [44.52-79.75] et 80.8% [59.25-92.43] versus une SSP de 60% et une SG de 70.4% à 5ans dans le bras dose-dense GETUG13.

Dans le groupe FAV-BEP, la SSP et la SG à un an étaient de 70% [39.7-89.2] et 80% [49-94] vs respectivement, 70% et 84% à 3 ans dans GETUG13.

6.7 Toxicité résiduelle

Dans le groupe DEFAV-dose-dense (n=19) :

La toxicité résiduelle auditive concernait 6 patients, de grade 1-2 (acouphènes). Une neuropathie séquellaire touchait 8 patients (de grade 1 dans deux cas, de grade 2 dans les autres). Un patient a gardé une insuffisance rénale chronique de grade 2. Pas de toxicité de grade 3-4 hormis un cas d'asthénie de grade 3 mais il existait un contexte de dépression pouvant y participer.

De manière comparable au GETUG13, les toxicités résiduelles étaient rares (avec une fréquence diminuant après 2ans), peu invalidantes (grade 1-2), et consistaient principalement en une neuro-toxicité sensitive séquellaire.

Dans le groupe FAV-BEP (n=7), seule deux patients présentaient une neuropathie sensitive séquellaire, de grade 1.

6.8 Chimiothérapie de rattrapage et ligne ultérieures

➤ Dans le **groupe DEFAV-dose-dense** :

Parmi les 9 patients ayant progressé :

- Six patients (24%) ont eu une chimiothérapie de rattrapage par intensification-autogreffe. Quatre patients sont décédés et deux patients étaient toujours en cours de traitement en avr 2018,
- Un patient est décédé au décours de cause inconnue après la 5^{ème} cure de chimiothérapie (l'hypothèse est une complication neurochirurgicale),
- Un patient n'a pas pu recevoir la chimiothérapie intense en raison d'un échec de mobilisation des cellules souches. Le décès est survenu après une seconde ligne par DOCETAXEL.
- Un patient a présenté une ascension des marqueurs tumoraux avant l'exérèse de la

masse résiduelle primitive médiastinale, a eu une chirurgie d'exérèse complète en janvier 2018, et ne présentait aucun signe de rechute en avril 2018.

La chimiothérapie de rattrapage avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques était requise chez 24% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 8% dans le GETUG 13).

➤ **Dans le groupe FAV-BEP :**

Parmi les 3 patients ayant progressé :

- Un patient a eu une chimiothérapie de rattrapage par intensification-autogreffe, puis une nouvelle ligne par PACLITAXEL et EPIRUBICINE avant de décéder d'une progression tumorale.
- Deux patients ont présenté une progression cérébrale majeure radio-résistante pour l'un, et une progression pulmonaire majeure pour l'autre ; ils n'ont pas pu être traités.

7 DISCUSSION

7.1 Principaux résultats du GETUG13

Le GETUG13 à l'origine d'un nouveau standard de traitement

Jusque 2013, le traitement standard des TGNS de mauvais pronostic reposait sur 4 cycles de BEP ou 4 VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatine), associés le cas échéant à une exérèse des masses résiduelles. La SG à 5 ans variait de 48 à 57%.

Parmi tous les essais cliniques de phase III, seul le GETUG13 a permis d'inclure plus de 200 patients porteurs d'une TGNS de mauvais pronostic. Dans cette étude multicentrique de phase III s'étendant sur une dizaine d'années, les patients présentant une décroissance favorable des marqueurs avaient une meilleure survie sans progression à 3 ans que ceux avec décroissance défavorable (70% vs. 48%, $p=0.01$, $HR=0.66$, 95% IC : 0.49-0.88). C'était la première validation prospective de la valeur pronostique de la décroissance des marqueurs tumoraux sanguins.

Parmi les patients ayant présenté une décroissance défavorable, la chimiothérapie dose-dense apportait un bénéfice en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard (59% vs. 48% à 3 ans, $p=0.05$, $HR=0.66$, 95% IC : 0.44-1). Ce bénéfice restait statistiquement significatif avec un suivi plus long.

Bien que le bénéfice en survie globale ne soit pas statistiquement significatif (73% vs. 65% à 3 ans, $p=0.34$, 95% IC : 0.46-1.31), il y avait 16 patients vivants de plus dans le groupe dose-dense à 5 ans, ce qui est considérable dans cette situation rare.

En raison de l'amélioration de la SSP, de la diminution du risque de mortalité de 30% (non statistiquement significatif), de la réversibilité des toxicités liées au protocole dose-dense, du moindre recours à l'intensification-autogreffe dans le groupe dose-dense (Pr FIZAZI, ASCO 2016), l'escalade de traitement en cas de décroissance défavorable des marqueurs est désormais recommandée en France et en Europe dans les TGNS de mauvais pronostic (F Honnecker, Ann Oncol 2018).

Ce paradigme d'escalade des traitements a déjà montré son efficacité dans d'autres maladies malignes, notamment la maladie de Hodgkin (Pr FIZAZI, ASCO GU 2017).

Un nouveau standard en Europe, mais pas dans le monde. L'intensification de la chimiothérapie en cas de décroissance lente des marqueurs tumoraux n'est la plupart du temps pas appliquée outre-Atlantique en raison de la non significativité statistique du bénéfice en survie (-30% de mortalité) observé dans le GETUG 13.

Bien que les tumeurs germinales soient le premier cancer de l'homme entre 15 et 24 ans et que l'incidence soit en augmentation, leur incidence reste faible: elle est maximale dans les pays scandinaves (en Norvège : 11.8 per 100 000). De plus, la plupart des TGNS sont localisées (stade I dans 70% des cas). Parmi les TGNS métastatiques, seules 15% sont de mauvais pronostic selon les critères IGCCCG, et la décroissance défavorable des marqueurs tumoraux concerne environ 70% de ces patients.

Les TGNS métastatiques de mauvais pronostic avec décroissance défavorable de marqueurs sont donc rarissimes, ce qui constitue bien sûr un frein à la réalisation d'essais cliniques suffisamment larges pour avoir la puissance statistique nécessaires à la mise en évidence d'un bénéfice en survie globale.

7.2 Comparaison du GETUG 13 à notre étude en vie réelle

La population du groupe DEFAV-dose-dense dans notre étude était comparable au bras correspondant dans GETUG 13 concernant l'âge médian (33 vs 29ans), l'élévation des marqueurs tumoraux selon IGCCCG (76% vs 80%), le site primitif médiastinal (28% vs 30%). En revanche, la fréquence de métastases viscérales extra-pulmonaires était plus importante dans notre étude (92% vs 56%) et l'état général légèrement plus altéré (44% de patients

ECOG 2-4 vs 21% respectivement). Ces deux facteurs indiquent que cette population de validation était probablement plus grave que la population originale du GETUG 13.

La faisabilité du schéma dose-dense était comparable entre les deux études : tous les patients dans le groupe DEFAV-dose-dense ont reçu 5 cycles de chimiothérapie, avec des effets secondaires limitant l'administration d'au moins un anti-cancéreux dans 42% des cas (vs 57% dans GETUG 13).

Le profil de toxicité aigue dans le groupe DEFAV-dose-dense était comparable au bras correspondant dans GETUG13. Nous avons observé 48% de neutropénie de grade 4 (vs 43% dans GETUG13), associée à une fièvre dans 28% des cas (vs 17%), 36% de neurotoxicité de grade supérieur ou égal à 2 (vs 23%), pas de décès toxique (vs 1%). Seul un patient a présenté un effet secondaire au long terme de grade 3 (auditif).

Les résultats oncologiques du schéma dose-dense étaient également comparables à ceux observés dans l'étude GETUG 13 : la chirurgie des masses résiduelles après la chimiothérapie a pu être réalisée chez 80% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 70% dans GETUG 13). La SSP et la SG à un an étaient de 64% [44.52-79.75] et 80.8% [59.25-92.43] versus une SSP de 60% et une SG de 70.4% à 5 ans dans le bras dose-dense GETUG 13.

En revanche, la chimiothérapie de rattrapage avec autogreffe de CSH était plus souvent requise dans notre étude : 24% des patients du groupe DEFAV-dose-dense, vs 8% dans le GETUG 13.

Une explication concernant cette différence pourrait résider dans le caractère plus avancé et plus grave de la maladie dans notre étude : les métastases extra-viscérales notamment osseuses et cérébrales étaient plus fréquentes (92% vs 56% dans le GETUG 13) et l'état général plus altéré (44% ECOG 2-4 vs 21%).

Le faible effectif et le caractère rétrospectif sont des limites intrinsèques à ce travail.

7.3 Autres stratégies thérapeutiques basées sur la décroissance des marqueurs tumoraux

L'équipe russe du Dr Tryakin a posé la question de l'intérêt d'une prolongation de la chimiothérapie d'induction par BEP en cas de décroissance défavorable des marqueurs.

L'étude rétrospective monocentrique a porté sur 584 patients traités jusque 2011 par 4 cycles de BEP (schéma standard). Le nombre de cycles était augmenté à 5-6 si le premier cycle était administré avec une réduction de la dose de 40 à 60% et en cas de décroissance

lente des marqueurs tumoraux. 122 patients de mauvais pronostic IGCCCG ont présenté une décroissance favorable des marqueurs. En absence de randomisation et donc de groupe contrôle, les résultats oncologiques ne sont pas interprétables (ASCO 2018). D'autres essais sont en cours pour évaluer le bénéfice d'autres schéma dose-dense (C BOP BEP), d'un schéma accéléré (BEP toutes les 2 semaines vs toutes les 3 semaines).

7.4 Traitements de rattrapage

Le traitement de rattrapage de 1^{ère} ligne permet d'obtenir 60 à 80% de réponses favorables, avec des survivants à long terme dans 30 à 70% des cas.

Le traitement de rattrapage de 2^{nde} ligne permet d'obtenir 30 à 40% de réponses favorables, avec des survivant à long terme dans 15 à 25% des cas.

Une option consiste en une **chimiothérapie conventionnelle**. Plusieurs protocoles sont indiqués: 4 cycles de VIP, ou VeIP (CISPLATINE, IFOSFAMIDE, VINBLASTINE), ou TIP (CISPLATINE, IFOSFAMIDE, PACLITAXEL)⁴³.

L'autre option est la **chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe en CSH**⁴⁴, qui inclut l'association du CARBOPLATINE à l'ETOPOSIDE, à des dosages variables selon le protocole utilisé (Indiana, German germ cell cancer group [GTCSG], et Memorial [MSKCC])⁴⁵⁻⁴⁷. L'adaptation de la dose de CARBOPLATINE à J3 du protocole TICE pour atteindre une AUC cible de 24 mg/min/mL permettrait de limiter la surexposition au CARBOPLATINE et donc à ses effets secondaires⁴⁸.

Dans une large étude rétrospective multicentrique publiée en 2010 incluant 1594 patients, il était retrouvé un avantage franc pour l'intensification-autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en terme de PFS à 3ans (HR = 0,44) et OS à 5ans (HR = 0,65)⁴⁹. **L'étude de phase 3 TIGER va comparer** de manière prospective la chimiothérapie conventionnelle par TIP à l'intensification par TI-CE puis autogreffe de CSH en traitement des TGNS réfractaires ou en rechute⁵⁰.

A noter que la chirurgie garde une place prépondérante et doit être proposée d'emblée lorsqu'elle est possible en cas de syndrome de growing teratoma ou de rechute tardive de TGNS (en raison de la chimio-résistance fréquente). Les masses

résiduelles doivent également être réséquées en totalité chez ces patients car elles comportent de la tumeur viable dans 70% des cas.

Dans le cas particulier de progression cérébrale, un traitement multimodal semble plus efficace, et la chimiothérapie d'intensification-autogreffe permet d'obtenir des rémissions complètes⁵⁰.

7.5 Pistes pour les thérapies futures

7.5.A L'immunothérapie

Les cellules tumorales échappent au système immunitaire en activant des points de contrôle immunitaires rendant anergiques les lymphocytes. Ces dernières années, des agents inhibiteurs de ces points de contrôle ont été développés avec succès dans de nombreuses tumeurs malignes : ce sont les anti-CTLA4, les anti-PD1 et les anti-PDL1. Le but est de contrecarrer les tactiques d'évasion immunitaire et re-sensibiliser le système immunitaire du patient contre la tumeur.

Les données de séquençage de l'ARN montrent que les TGNS expriment fortement CD8A et PDL1, à des taux comparables aux cancers hautement immunogènes tels que le mélanome, suggérant un rôle potentiel de l'immunothérapie⁵¹.

Dans l'étude de phase 2 multicentrique d'Adra, 12 patients porteur d'une TGNS réfractaire à haut risque multi-traitée ont reçu du **PEMBROLIZUMAB** (anti-PD-1) 200 mg IV toutes les 3 semaines jusqu'à progression tumorale ou toxicité limitante. La tolérance a été bonne mais aucune réponse n'a été observée. L'essai a donc été arrêté. Le statut de PD-L1 sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur n'était pas prédictif de l'efficacité du traitement⁵².

L'essai randomisé de phase 2 APACHE, a testé **DURVALUMAB** (anti-PD1 administré à 1.5g/4semaines pendant 13cycles) seul ou en association au **TREMELIMUMAB** (anti-CTLA4 administré à 75mg/4semaines pendant 4cycles) chez 18 patients dans la même situation. Aucun patient n'a répondu sous DURVALUMAB seul. Seuls 2 patients ont présenté une réponse (stabilité et réponse partielle) avec l'association DURVALUMAB-TREMELIMUMAB sans marqueur prédictif identifié (notamment ni le statut PDL1, ni la charge mutationnelle tumorale). De plus, les non-répondeurs ont présenté des signes d'hyper-progression : avec un suivi médian de 5,1mois, la SSG était de 1,4mois et la SG de 2,9mois⁵³.

7.5.B Les thérapies ciblées

Les TGNS expriment fortement VEGFR2 et sont très vascularisées, suggérant une potentielle action des anti-angiogéniques⁵⁴. Malheureusement, les essais testant le SUNITINIB et le PAZOPANIB se sont avérés décevants⁵⁵.

D'autres altérations génétiques caractérisent les TGNS. Les mutations de résistance aux platines comprennent TP53 (rares), MDM2 et KRAS. L'amplification dans TP53 / MDM2 est retrouvée dans 7,7% des TGNS avancées résistantes aux platines. Plusieurs inhibiteurs de MDM2 sont en cours d'essai. Les mutations KRAS sont également importantes dans la transition des lésions pré-malignes aux TGNS. Une autre cible importante est MYCN, qui est mutée dans 4,8% des cas (ASCO 2018).

7.5.C Autres polychimiothérapies

Dans un essai de Phase 2, 69 patients présentant une TGNS de mauvais pronostic en rechute lourdement pré-traitée ont reçu une chimiothérapie à haute dose avec BEVACIZUMAB (BEV) à 5mg/kg puis un premier cycle comportant GEMCITABINE-DOCETAXEL/MELPHALAN/CARBOPLATINE (GemDMC)) suivi d'un second cycle comportant IFOSFAMIDE/CARBOPLATINE/ETOPOSIDE (ICE).

La tolérance a été marquée par des mucites et une toxicité rénale (5 décès relatifs aux traitements au total, dont 4 patients ayant reçu du BEVACIZUMAB). Le BEVACIZUMAB a été arrêté après le recrutement des 42 premiers patients, en raison d'une toxicité majeure et d'une absence d'activité.

Avec un suivi médian de 46mois, la SSP et la SG étaient respectivement de 55.8% [95% CI 41% to 70.6%] et 58.1% (95% CI 43.4% to 72.8%). Ces résultats encourageants doivent être confirmés dans un essai de phase III, en comparaison à un traitement standard. Il semble en revanche que les anti-VEGF ne soient pas être indiqués dans ce cas, car inefficaces et toxiques⁵⁶.

7.5.D Prophylaxie anti-thrombotique

Des cohortes rétrospectives portant sur des patients atteints de TGNS de mauvais pronostic montrent la forte association entre maladie thrombo-embolique et LDH élevés ou ganglions rétro-péritonéaux de taille supérieure à 2cm. Certaines équipes suggèrent l'usage d'une prophylaxie anti-thrombotique en présence de ces facteurs de risque⁵⁷.

7.6 Marqueurs pronostiques et/ou prédictifs dans les TGNS

La cinétique de décroissance des marqueurs tumoraux est un facteur prédictif et pronostique dans les TGNS de pronostic intermédiaire et mauvais. D'autres marqueurs sont en cours d'exploration. Le but est de mieux stratifier les patients et d'identifier les meilleurs candidats à une intensification thérapeutique.

7.6.A LE NLR

Le NLR correspond au nombre absolu de neutrophiles divisé par le nombre total de globules blancs auquel on a soustrait le nombre absolu de neutrophiles. Le NLR est un facteur pronostique robuste dans de nombreuses tumeurs solides.

L'équipe canadienne de Domen Ribnikar s'est intéressé au NLR (calculé juste avant la première cure de chimiothérapie) dans les TGNS métastatiques traitées en première ligne. L'analyse monocentrique rétrospective a intéressé 354 patients traités jusque 2010, parmi lesquels 15% étaient de mauvais pronostic. Ces derniers avaient une SG à 5ans et 10ans de 62,9%. En analyse univariée, la SG à 5ans était de 87,5% si le NLR \leq 2.5, et seulement de 51,3% si le NLR $>$ 2.5. Les auteurs ont conclu qu'un NLR élevé était associé à une survie plus faible dans cette population.

7.6.B Les micro-ARN

Les masses résiduelles peuvent correspondre à de la tumeur viable, à du tératome (à traiter en raison du risque de growing teratoma et de transformation maligne), ou à de la fibrose (à ne pas traiter). Peu d'outils pour différencier ces trois situations (le TEP scanner peut aider dans les séminomes).

Les miRNAs (Small non-coding RNAs) sont des microARN non codants participant à la régulation de l'expression génique au niveau post-transcriptionnel. Leur rôle central dans le processus de transformation tumorale fait l'objet d'études. Les microRNAs présentent un grand potentiel en tant que nouveaux biomarqueurs en raison de leur grande stabilité dans les fluides corporels et de leur relative facilité de détection par des tests quantitatifs quantitatifs de réaction en chaîne de la polymérase par transcriptase inverse (rtPCR).

Le rôle des microARN dans les TGNS a été initialement publié par un groupe de Cambridge où les microARN 371-372 et 302 ont pu être détectés chez un patient avec une excellente corrélation aux marqueurs tumoraux connus (AFP et hCG) pendant et après le traitement. Dans une étude prospective portant sur 24 patients atteints d'une tumeur germinale, seulement 25% des patients présentaient une élévation des marqueurs classiques (AFP et

hCG), tandis que 85% des patients présentaient un taux plus élevé de miARN-371a-3p que les témoins sains.

Ces données ont été validées dans une cohorte de 80 patients porteurs d'une tumeur germinale et 40 sujets sains. En combinant les taux sériques de miR-371 à -373, miR-302 et miR-367, une séparation nette entre les tumeurs germinales et les échantillons témoins était possible avec une sensibilité globale de 98%, tandis que les marqueurs sériques traditionnels (AFP et hCG) ne révélaient qu'une sensibilité de 36% et 57% respectivement.

Le taux de miR-371a-3p a également pu être corrélé avec la réponse à la chimiothérapie chez les patients présentant une maladie à un stade avancé, ainsi qu'à la réponse thérapeutique (réponse, résistance, rechute précoce).

Le miR-371a-3p permettait de prédire la présence de tumeur viable post-chimiothérapie avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 98%. En revanche, son taux n'était pas corrélé à la présence de tératome⁵⁸⁻⁶³.

7.6.C Les mutations génétiques

Certaines mutations de gènes suppresseurs de tumeurs (TP53) ou d'oncogènes (Brachyury) seraient pronostiques dans les TGNS.⁶⁴

7.6.D La radiomique

Le curage rétro-péritonéal effectué pour des masses résiduelles va révéler dans plus de 50% des cas de la fibrose cicatricielle. Pour prévenir le sur-traitement, des modèles d'algorithmes prédictifs de la fibrose sont nécessaires. La radiomique utilise des techniques de traitement d'image pour extraire des caractéristiques quantitatives de régions tumorales d'intérêt.

Le Dr Lewin a présenté une étude menée sur 77 patients dans laquelle un algorithme de radiomique (incluant 153 caractéristiques) combinée à des détails cliniques avait une précision discriminatoire globale de 80% pour distinguer TGNS, tératome mature et fibrose. Après validation, cette stratégie pourrait limiter les curages rétro-péritonéaux inutiles⁶⁵.

7.7 Surveillance et toxicités tardives

Les patients guéris d'une TGNS sont jeunes et seront donc exposés aux effets secondaires à long terme. Vingt ans après une chimiothérapie à base de CISPLATINE, les patients ont 50% de risque de mortalité par rapport à la population générale⁶⁶. Le GETUG13, et a fortiori

notre travail, est trop récent pour observer ces effets mais de manière non exhaustive, les complications tardives liées aux traitements concernent :

- **La morbi-mortalité cardio-vasculaire** : développement d'un syndrome métabolique ; La dyslipidémie, l'HTA, et l'hypogonadisme sont associés aux taux résiduels de sels de platine dans le sérum au long terme⁶⁷.
- **L'hypogonadisme** pourrait contribuer au développement d'un syndrome métabolique, de maladies cardio-vasculaires, d'une dépression, de dysfonction sexuelle et de fatigue. En cas de symptômes, un traitement hormonal substitutif de la testostérone peut être proposé aux patients⁶⁸.
- **Les malignités secondaires** incluant tumeurs de vessie, du rein, de la thyroïde et autres tissus mous⁶⁹.
- **La néphrotoxicité** secondaire au CISPLATINE, due aux lésions de l'épithélium proximal et distal et des canaux collecteurs. La dose cumulative de CISPLATINE est corrélée à l'insuffisance rénale⁷⁰.
- **L'ototoxicité**, probablement par lésion des cellules ciliées externes. Elle se traduit par des acouphènes et une hypoacousie, avec une fréquence allant de 20 à 40%, de manière irréversible dans environ 20% des cas. Les principaux risques d'ototoxicité sont la dose cumulée de CISPLATINE mais également l'hypophosphorémie, l'hypomagnésémie et l'exposition au bruit. Les études pharmacogénomiques suggèrent un rôle des variants de ACYP2 and WFS1 dans le développement de l'ototoxicité induite par le CISPLATINE^{70, 71}
- **La neurotoxicité**. L'expression (génétiquement déterminée) de RPRD1B est associée à la neuropathie périphérique induite par le CISPLATINE. L'expression tardive dans le serum (5-20ans après la fin de la chimiothérapie) de sels de platine est corrélée à la sévérité de la neurotoxicité et associée à des paresthésies⁷².

De larges bases de données comme **Platinum** (fondée par le National Cancer Institute, National Institutes of Health) sont créées pour mieux estimer ces toxicités tardives. A ce jour, 1600 patients sont inclus.

Des **programmes de surveillance** en alternance entre l'oncologue et le médecin traitant, avec un rythme de suivi disponible sur application téléphonique, visant à détecter des signes de récurrence de la maladie, des toxicités tardives psycho-somatiques et sociales⁷³.

8 CONCLUSION

Cette étude explore pour la première fois la reproductibilité des résultats du GETUG13 dans la vie réelle, concernant la tolérance et les résultats de la chimiothérapie adaptée au déclin des marqueurs tumoraux.

La perspective sera une analyse multicentrique nationale pour constituer la première cohorte de validation.

9- Références bibliographiques

- 1-Culine S, Kramar A, Biron P et coll. Chemotherapy in adult germ cell tumors. *C Rev Oncol Hematol* 22: 229-263, 1996
- 2-Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 337: 242-253, 1997
- 3-Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24:878–888.
- 4-International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15: 594-603, 1997
- 5-The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4906–4911
- 6-Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987; 316:1435–1440.
- 7-Ozols RF, Ihde DC, Marston Linehan W, et al. A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol.* 1988; 6:1031–1040.
- 8- Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor- risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1991; 9:1163–1172.
- 9-Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007; 51:739– 746.
- 10- Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007; 25:247–256.
- 11-Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011; 22:1054–1061.
- 12-Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16:1287–1293.
- 13-Gerl A, Wilmanns W. Antitumor activity of paclitaxel after failure of high-dose chemotherapy in a patient with late relapse of a non-seminomatous germ cell tumor. *Anticancer Drugs.* 1996 Aug;7(6):716-8.
- 14-Sandler AB, Cristou A, Fox S, Williams SD, Nichols CR, Turns M, Roth BJ. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer.* 1998 Apr 1;82(7):1381-6.
- 15-Nannan Panday VR, de Wit R, Schornagel JH, Schot M, Rosing H, Lieverst J, ten Bokkel Huinink WW, Schellens JH, Beijnen JH. Pharmacokinetics of paclitaxel administered in combination with cisplatin, etoposide and bleomycin in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44(4):349-53.
- 16-de Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer.* 1999 Dec 10;83(6):831-3.
- 17-Amato RJ, Prow DM. Paclitaxel-based chemotherapy for patients with refractory or relapsed nonseminomatous germ cell tumors. *Urol. Oncol..* 2000 Jul 1;5(4):134-138.
- 18-Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J, Casper J, Schmoll HJ, Kanz L. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):512-6.
- 19-Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):509-11.
- 20-Soulie P, Garrino C, Bensmaine MA, Bekradda M, Brain E, Di Palma M, Goupil A, Misset JL, Cvitkovic E. Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999 Dec; 125(12): 707-11.
- 21-Kollmannsberger C, Rick O, Beyer J, Derigs G, Mayer F, Schleucher N, Schoeffski P, Sosada M, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C. Oxaliplatin in patients (pts) with cisplatin- refractory germ-cell cancer (GCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20: 193a.
- 22-Fizazi K, Culine S, Chen I. Oxaliplatin in non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2004; 15:1295.
- 23- Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol.* 1998; 16:692–701.
- 24- Culine S, Kramar A, Théodore C, et al. Randomized trial comparing bleomycin/ etoposide/ cisplatin with alternating cisplatin/ cyclophosphamide/ doxorubicin and vinblastine/ bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol.* 2008; 26:421–427.

- 25- Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:800–805.
- 26- Fizazi K, Zelek L. « One cycle every 3 or 4 weeks »: is it obsolete? A review of dose-dense chemotherapy in solid neoplasms. *Ann Oncol.* 2000; 11:133–149
- 27- Lawrence N, Martin A, Vasey P, Grimison P. Long-term outcomes of **accelerated BEP** (bleomycin, etoposide, cisplatin) for advanced germ cell tumours: updated analysis of an Australian multicentre phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). *Ann Oncol.* 2016 Dec;27(12):2302-2303.
- 28- Fizazi K, Do KA, Wang X, et al. Alternating dose-dense chemotherapy in patients with high volume disseminated non-seminomatous germ cell tumors. *Br J Cancer.* 2002; 86:1555–1560
- 29- Toner GC, Geller NL, Tan C, et al. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res.* 1990; 50:5904–5910.
- 30- Gerl A, Clemm C, Lamerz R, Mann K, Wilmanns W. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 29A: 961-5, 1993
- 31- Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlavis V, Nisselbaum J, Bajorin D, Bosl GJ. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 73: 2520-2526, 1994
- 32- Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A. Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clin Oncol* 13: 87-92, 1995
- 33- Gerl A, Lamerz R, Clemm C, Mann K, Hartenstein R, Wilmanns W. Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res* 2: 1565-70, 1996
- 34- Olofsson SE, Tandstad T, Jerkeman M, et al. Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a report from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2032–2039.
- 35- Fizazi K, Culine S, Kramar A, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3868–3876.
- 36- Fizazi K, Culine S, Logothetis C, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor-prognosis germ-cell tumours: results of the GETUG 13 phase III trial *Lancet Oncol.* 2014 December ; 15(13): 1442–1450. doi:10.1016/S1470 2045(14)70490-5.
- 37- Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, van Groeningen CJ, De Mulder PH, Stenning S, Lallemand E, De Prijck L, Collette L. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):716-24.
- 38- Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemmer J et coll. Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. *Cancer* 79: 345-355, 1997
- 39- Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD et coll. Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol* 16: 269-274, 1998
- 40- Fizazi K, Tjulandin S, Mahé C et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: Prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy. Results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2647-2657.
- 41- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A et coll. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 50: 1629-1635, 1982
- 42- André F, Fizazi K, Culine S et coll. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of a rare complication of non seminomatous germ-cell tumors. *Eur J Cancer* 36: 1389-1394, 2000
- 43- Kondagunta GV, Bacik J, Motzer RJ. 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.* 2005 Sep 20;23(27):6549
- 44- Fernanda Carneiro Ronchi, Daniel Vilarim Araujo, Ana Claudia Machado Urvanegia, José Augusto Rinck; *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 557)
- 45- 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.* 2007 Jul 26;357(4):340-8.
- 46- Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, Rick O, Beyer J. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10;30(8):800-5. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6391.
- 47- Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, Patil S, Bains M, Reich LM, Bosl GJ, Motzer RJ. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1561. Epub 2010 Mar 1.
- 48- Christine Chevreau, Christophe Massard, Aude Flechon, Remy Delva, Gwenaëlle Gravis, Jean-Pierre Lotz. 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.401 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 6_suppl (February 20 2017) 401-401.

- 49- International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4906-11. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8128. Epub 2010 Oct 18.
50. Feldman DR, Lorch A, Kramer A, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(4): 345-51.
- 51- Aditya Bagrodia. Germ Cell Tumors: Updates on Epidemiology, Biology, and Treatment Considerations. *Hindawi Advances in Urology Volume August 2018, Article ID 4821084*
- 52- Adra N, Althouse SK, Reddy N, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients (pts) with incurable platinum refractory germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl; abstr 4520).
- 53- Daniele Raggi, Patrizia Giannatempo, and al. Apache: An open label, randomized, phase 2 study of durvalumab (Durva), alone or in combination with tremelimumab (Treme), in patients (pts) with advanced germ cell tumors (GCT): Results at the end of first stage. *Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4547).
- 54- Lukas Jennewein and al. Increased tumor vascularization is associated with the amount of immune competent PD-1 positive cells in testicular germ cell tumors *Oncol Lett*. 2018 Jun; 15(6): 9852–9860. Published online 2018 Apr 27. doi: 10.3892/ol.2018.8597 PMID: 29928359
- 55- Chieffi P and al. Recent Advances in New Discovered Molecular Targets in Testicular Germ Cell Tumors. *Curr Med Chem*. 2018 Feb 13;25(5):575-583. doi: 10.2174/0929867324666171003115807.
- 56- Nieto Y, Tu SM, Campbell MT, et al. Infusional gemcitabine + docetaxel/melphalan/carboplatin (GemDMC) +/- bevacizumab (BEV) as an effective high-dose chemotherapy (HDC) regimen for refractory of poor risk relapsed germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl; abstr 4519).
- 57- Angelika Bezan and al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. 2017; 12(4): e0176283. Published online 2017 Apr 21. doi: 10.1371/journal.pone.0176283
- 58- Murray MJ and al. Identification of microRNAs From the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors. *Am J Clin Pathol*. 2011 Jan;135(1):119-25. doi: 10.1309/AJCPOE11KEYZCJHT.
- 59- Ad J.M. Gillis, Klaus-Peter Dieckmann and al. Targeted serum miRNA (TSmiR) test for diagnosis and follow-up of (testicular) germ cell cancer patients: A proof of principle. *Mol Oncol*. 2013 Dec; 7(6): 1083–1092. Published online 2013 Aug 20. doi: 10.1016/j.molonc.2013.08.002
- 60- van Agthoven T, Eijkenboom WMH¹, Looijenga LHJ². microRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017 Aug;40(4):379-388. doi: 10.1007/s13402-017-0333-9. Epub 2017 Jun 13.
- 61- Jeremy Howard Lewin, Ricardo Romao Nazario Leao and al. Applying radiomics to predict pathology of post chemotherapy retroperitoneal nodal masses in germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4559)
- 62- van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSmiR test). *Oncotarget* 2017; 8(35): 58037-49.
- 63- Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *European urology* 2017; 71(2): 213-20.
- 64- Pinto F, Cárcano FM, da Silva ECA, Vidal DO, Scapulatempo-Neto C, Lopes LF, Reis RM. Brachyury oncogene is a prognostic factor in high-risk testicular germ cell tumors. *Andrology*. 2018 Jul;6(4):597-604. doi: 10.1111/andr.12495. Epub 2018 May 10.
- 65- Jeremy Howard Lewin and al. Applying radiomics to predict pathology of post chemotherapy retroperitoneal nodal masses in germ cell tumors (GCT). Abstract 4559 JCO
- 66- Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2016; 25(5): 773-9.
- 67- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, Wilsgaard T, Bremnes RM, Fosså SD. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4649-57. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9362. Epub 2010 Sep 20.
- 68- Bandak et al. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2016 May;4(3):382-8. doi: 10.1111/andr.12177. Epub 2016 Mar 24
- 69- Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3807-14. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3409. Epub 2013 Sep 16.
- 70- Drögemöller BI et al. Further Investigation of the Role of ACYP2 and WFS1 Pharmacogenomic Variants in the Development of Cisplatin-Induced Ototoxicity in Testicular Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 15;24(8):1866-1871. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2810. Epub 2018 Jan 22
- 71- Wheler JJ et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res*. 2016 Jul 1;76(13):3690-701. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3043. Epub 2016 May 18.
- 72- Dolan ME et al. Clinical and Genome-Wide Analysis of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult-Onset Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Oct 1;23(19):5757-5768. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3224. Epub 2017 Jun 13
- 73- Hink Boer. Safety and usefulness of patient-centered shared survivorship care after chemotherapy for testicular cancer. *Clinical trial information: NCT01783145*

Tableaux et figures

TABLEAU 1- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

Groupe	DEFAV-dose-dense	FAV-BEP
Age médian	33ans (19-53)	33ans (21-59)
Statut ECOG		
ECOG 0-1	N=14 (56%)	N=7 (70%)
ECOG 2-4	N=11 (44%)	N=3 (30%)
Localisation primitive		
Médiastin	N=6 (24%)	n=3 (30%)
Testiculaire	N=19 (76%)	N=7 (70%)
Métastases pulmonaires	N=20 (80%), dont six patients avec risque de détresse respiratoire	N=4 (40%), dont deux patients avec risque de détresse respiratoire
Métastases ganglionnaires		
Rétropéritonéales	N=18 (72%)	N=6
Médiastinales	N=9 (36%)	N=3
Cervicales	N=3 (12%)	N=2
Métastases viscérales extra-pulmonaires	N=23 (92%)	N=5 (50%)
Métastases hépatiques	N=13 (52%)	N=4 (40%)
Métastases osseuses	N=7 (28%)	N=3 (30%)
Métastases cérébrales	N=3 (12%)	N=1 (10%)
Autres sites métastatiques	N=10 (40%)	N=3 (thrombose veineuse tumorale)
Critères IGCCCG		
hCG >50000	N = 10 (40%)	N = 1 (10%)
AFP >10000	N = 8 (32%)	N = 1 (10%)
LDH >10 normale	N = 1 (4%)	N = 1 (10%)

TABLEAU 2- CHIMIOThERAPIE RECUE

Groupe	DEFAV-dose-dense	FAV-BEP
Cycle 1	BEP (n=21) EP (n=3) BEC (n=1)	BEP (n=10)
Cycle 2	T-BEP-Oxali (n=18) T-BEP (n=4) BEP-Oxali (n=1) T-EP (n=1) EP (n=1)	BEP (n=7) EP (n=1) BEC (n=1) VIP (n=1)
Cycle 3	T-BEP-Oxali (n=18) T-BEP (n=1) BEP-Oxali (n=2) T-EP (n=3) EP-oxali (n=1)	BEP (n=5) EP (n=1) BEC (n=1) VIP (3)
Cycle 4	Cisplat-lfo-Bléo (n=11) Cisplat-lfo (n=12) Cisplat (n=2)	BEP (n=4) EP (n=1) CISPLATINE (n=1) VIP (n=4)
Cycle 5	Cisplat-lfo-Bléo (n=3) Cisplat-lfo (n=17) Cisplat (n=5)	EP (n=1)

TABLEAU 3- TOXICITE AIGUE

Groupe	DEFAV-dose-dense (n=25)	FAV-BEP (n=10)
Asthénie	Grade 1 : N=6 (24%) Grade 2 : N=15 (60%) Grade 3 : N=4 (16%)	Grade 1 : N=2 Grade 2 : N=5 Grade 3 : N=2 Grade 4 : N=1
Rash cutané	Grade 0 : N= 19 (76%) Grade 1 : N=5 (20%) Grade 2 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=9 Grade 1 : N=1
Nausées/vomissements	Grade 1 : N=6 (24%) Grade 2 : N=12 (48%) Grade 3 : N=6 (24%) Grade 4 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=3 Grade 1 : N=4 Grade 2 : N=1 Grade 3 : N=2
Diarrhée	Grade 0 : N=16 (64%) Grade 1 : N=5 (20%) Grade 2 : N=3 (12%) Grade 3 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=9 Grade 1 : N=1

Mucite	Grade 0 : N=14 (56%) Grade 1 : N=6 (24%) Grade 2 : N=3 (12%) Grade 3 : N=2 (8%)	Grade 0 : N=5 Grade 1 : N=3 Grade 2 : N=2
Toxicité hépatique	Grade 0 : N=24 (96%) Grade 2 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=10
Neuropathie motrice	Grade 0 : N=25 (100%)	Grade 0 : N=9 Grade 4 : N=1 (contexte de réanimation)
Neuropathie sensitive	Grade 0 : N=7 (28%) Grade 1 : N=9 (36%) Grade 2 : N=9 (36%)	Grade 0 : N=8 Grade 1 : N=2
Toxicité auditive	Grade 0 : N=6 (24%) Grade 1 : N=12 (48%) Grade 2 : N=5 (20%) Grade 3 : N=2 (8%)	Grade 0 : N=6 Grade 1 : N=4
Dyspnée	Grade 0 : N=18 (72%) Grade 1 : N=3 (12%) Grade 2 : N=1 (4%) Grade 3 : N=2 (8%) Grade 4 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=7 Grade 3 : N=1 Grade 5 : N=1
Evènements thromboemboliques	Grade 0 : N= 20 (80%) Grade 1 : N=1 (4%) Grade 2 : N=4 (16%)	Grade 0 : N=6 Grade 1 : N=1 Grade 2 : N=2 Grade 4 : N=1
Insuffisance rénale	Grade 0 : N=19 (76%) Grade 1 : N=2 (8%) Grade 2 : N=3 (12%) Grade 3 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=9 Grade 4 : N=1
Neutropénie	Grade 0 : N=7 (28%) Grade 1 : N=2 (8%) Grade 2 : N=3 (12%) Grade 3 : N=1 (4%) Grade 4 : N=12 (48%)	Grade 0 : N=2 Grade 4 : N=8
Neutropénie fébrile	Grade 0 : N=17 (68%) Grade 1 : N=2 (8%) Grade 2 : N=2 (8%) Grade 3 : N=3 (12%) Grade 4 : N=1 (4%)	Grade 0 : N=4 Grade 1 : N=1 Grade 2 : N=2 Grade 3 : N=2 Grade 4 : N=1
Anémie	Grade 0 : N=1 (4%) Grade 1 : N=7 (28%) Grade 2 : N=3 (12%) Grade 3 : N=10 (40%) Grade 4 : N=4 (16%)	Grade 1 : N=3 Grade 2 : N=3 Grade 3 : N=3 Grade 4 : N=1
Transfusion en globules rouges	Oui : N=16 (64%) Non : N=9 (36%)	Oui : N=3 Non : N=7
Thrombopénie	Grade 0 : N=12 (48%) Grade 1 : N=2 (8%) Grade 2 : N=2 (8%) Grade 3 : N=6 (24%) Grade 4 : N=3 (12%)	Grade 0 : N=4 Grade 1 : N=1 Grade 2 : N=1 Grade 3 : N=3 Grade 4 : N=1

Tranfusion en culots plaquettaires	Oui : N=7 (28%) Non : N=18 (72%)	Oui : N=8 Non : N=2
---	-------------------------------------	------------------------

FIGURE 1 - SSP en mois

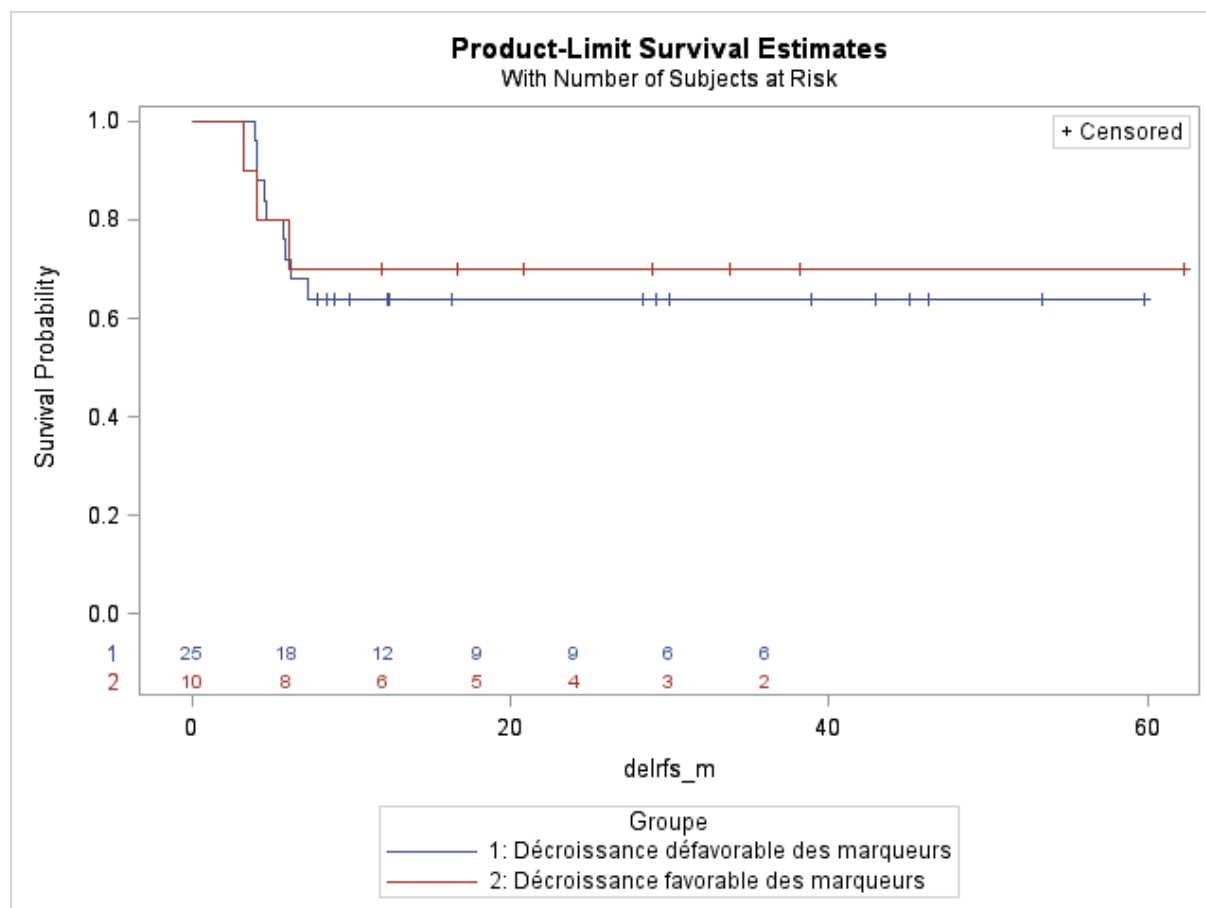
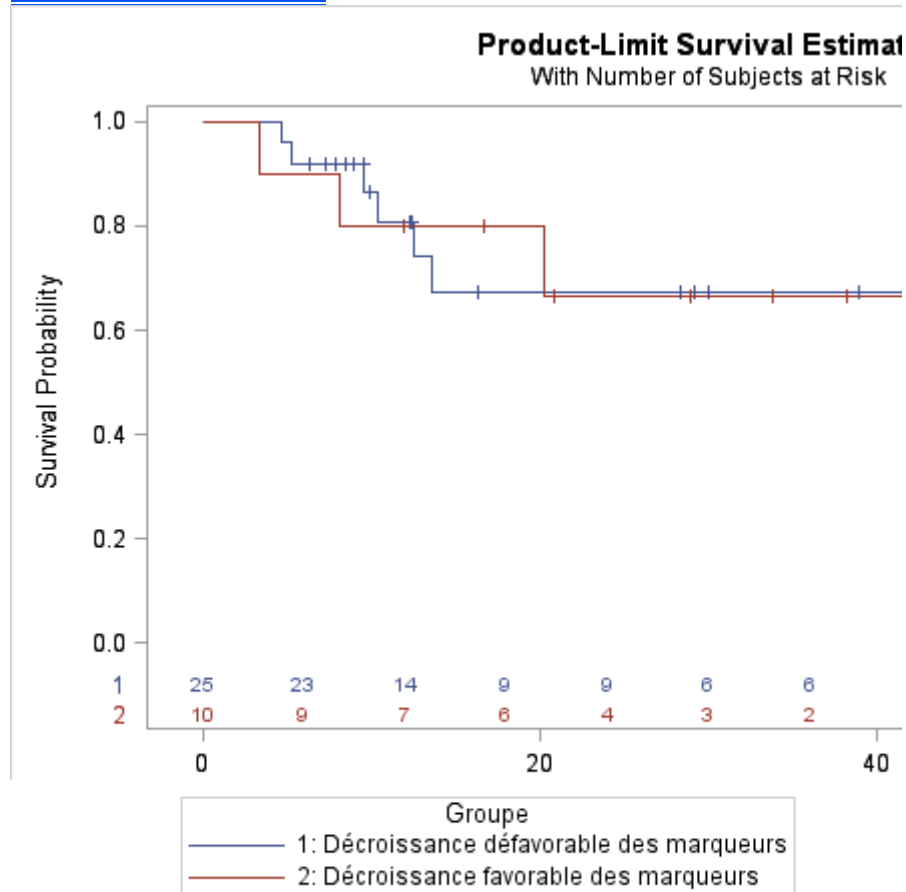


TABLEAU 4- SSP à un an

Groupe	Total	Progression	Sans progression (n)	Sans progression (%)
DEFAV-dose-dense	25	9 (6 décès)	16	64.00
FAV-BEP	10	3 (3 décès)	7	70.00
TOTAL	35	12	23	65.71

FIGURE 2- SG en mois



TABEAU 5- SG à un an

Groupe	Total	Décès	Vivants (n)	Vivants (%)
DEFAV-dose-dense	25	6 décès	19	76.00
FAV-BEP	10	3 décès	7	70.00
TOTAL	35	9	26	74.29

ANNEXE 1 – calcul du délai théorique de normalisation des marqueurs tumoraux

Les taux de décroissance sont calculés et exprimés sous la forme du délai théorique de normalisation, à l'aide d'une formule logarithmique :

M_0 étant défini comme la valeur initiale du marqueur

M_1 comme la valeur du marqueur lors de la première évaluation (à 3 semaines).

Le délai de normalisation (TN_M) du marqueur M peut donc être obtenu selon la formule suivante :

$$TN_M = 3A/B$$

où A est la différence entre M_0 et la valeur normale M_N sur l'échelle logarithmique ($A = \log(M_0) - \log(M_N)$)

et B est la différence entre M_0 et la valeur M_1 au début du cycle 2 (3 semaines plus tard) sur l'échelle logarithmique ($B = \log(M_0) - \log(M_1)$).

Si le temps écoulé entre les deux valeurs du marqueur est différent de 3 semaines, la formule doit être modifiée en remplaçant le chiffre 3 par le nombre de semaines séparant les deux mesures.

Les patients peuvent donc être classés dans l'une des 4 catégories suivantes :

A_M Valeur normale au cycle 1 et au cycle 2

B_M Valeur anormale au cycle 1 et normalisation au cycle 2

C_M Valeur anormale au cycle 1 et $TN_M < T_M$

D_M Valeur anormale au cycle 1 et $TN_M \geq T_M$ ou valeur anormale ou augmentée du marqueur au cycle 2.

Les échéances pour le délai de normalisation (T_M) varient selon le marqueur : TAFP = 9 semaines et ThCG = 6 semaines (respectivement pour l'AFP et l'hCG).

Le profil favorable de décroissance est défini par des valeurs de l'hCG et de l'AFP égales à A, B ou C.

ANNEXE 2 – évaluation de l'état général selon l'échelle de valeur de l'ECOG

ETAT GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO	EHELLE
Activité normale, sans restriction.	0
Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.	1
Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus 50% de son temps.	2
Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.	3
Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.	4

ANNEXE 3 – Classification des tumeurs germinales selon l'IGCCCG

BON PRONOSTIC	
Non séminomateuse	Séminomateuse
<p>Tumeur primitive testiculaire/rétropéritonéale <i>et</i> Absence de métastases viscérales extra-pulmonaires <i>et</i> Marqueurs bons : tous les résultats suivants : AFP < 1000 ng/ml et HCG < 5000 UI/l (1000 ng/ml) et LDH < 1,5 X limite supérieure de la normale 56 % des tumeurs non séminomateuses Survie sans progression à 5 ans : 89 % Survie globale à 5 ans : 92 %</p>	<p>Toute localisation primitive <i>et</i> Absence de métastases viscérales extra-pulmonaires <i>et</i> Taux normal d'AFP, tout taux d'HCG et LDH 90 % des tumeurs séminomateuses Survie sans progression à 5 ans : 82 % Survie globale à 5 ans : 86 %</p>
PRONOSTIC INTERMEDIAIRE	
Non séminomateuse	Séminomateuse
<p>Tumeur primitive testiculaire/rétropéritonéale <i>et</i> Absence de métastases viscérales extra-pulmonaires <i>et</i> Marqueurs Intermédiaires : l'un quelconque des résultats suivants : APF > 1000 et < 10 000 ng/ml ou HCG > 5000 UI/l et < 50 000 UI/l ou LDH > 1,5 x N et < 10 x N 28 % des tumeurs non séminomateuses Survie sans progression à 5 ans : 75 % Survie globale à 5 ans : 80 %</p>	<p>Toute localisation primaire <i>et</i> Métastases viscérales extra-pulmonaires <i>et</i> Taux normal d'AFP, tout taux d'HCG et LDH 10 % des tumeurs séminomateuses Survie sans progression à 5 ans : 67 % Survie globale à 5 ans : 72 %</p>
MAUVAIS PRONOSTIC	
Non séminomateuse	Séminomateuse
<p>Tumeur médiastinale primitive <i>ou</i> Présence de métastases viscérales extra-pulmonaires <i>ou</i> Marqueurs mauvais : l'un quelconque des résultats suivants : APF > 10 000 ng/ml ou HCG > 50 000 UI/l (1000 ng/ml) ou LDH > 10 x limite supérieure de la normale 17% des tumeurs non séminomateuses Survie sans progression à 5 ans : 41 % Survie globale à 5 ans : 48 %</p>	<p>Aucun patient classé dans la catégorie de mauvais pronostic</p>

ANNEXE 4 – Extrait de critères de toxicité (CTC–NCI) Version du 30/04/99

TOXICITE	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AUDITIVE					
Oreille interne / Audition	Normale	Baisse de l'acuité auditive seulement sur l'audiométrie	Acouphènes ou baisse d'acuité auditive ne nécessitant pas de prothèse ni de traitement	Acouphènes ou perte d'acuité auditive corrigible par une prothèse ou un traitement	Perte sévère unilatérale ou bilatérale d'acuité auditive (surdité), non corrigible
CARDIOVASCULAIRE					
Thrombose / Embolie	Aucune	—	Thrombose veineuse profonde, ne nécessitant pas d'anticoagulant	Thrombose veineuse profonde, nécessitant un traitement anticoagulant	Accident embolique y compris embolie pulmonaire
PULMONAIRE					
Dyspnée	Absente	—	Dyspnée d'effort	Dyspnée lors d'une activité normale	Dyspnée au repos ou nécessitant une ventilation assistée
DERMATOLOGIQUE / CUTANEE					
Eruption / Desquamation	Aucune	Eruption maculaire ou papulaire ou érythème sans symptôme associé	Eruption maculaire ou papulaire ou érythème avec prurit ou autres symptômes associés couvrant <50% de la surface du corps ou desquamation localisée ou autres lésions couvrant <50% de la surface corporelle	Erythrodermie symptomatique généralisée ou éruption maculaire, papulaire ou vésiculaire, ou desquamation couvrant ≥ 50% de la surface du corps	Dermite généralisée exfoliative ou dermite ulcérée
GASTRO-INTESTINALE					
Diarrhée (patients sans colostomie)	Aucune	Augmentation < 4 selles par jour à l'état avant traitement	Augmentation de 4 à 6 selles par jour, ou selles nocturnes	Augmentation ≥ 7 selles par jour ou incontinence ; ou besoin de réhydratation parentérale	Consqu�nces physiologiques nécessitant des soins intensifs ; collapsus hémodynamique
Nausées	Aucune	Alimentation possible	Réduction significative de l'alimentation	Prises alimentaires non significatives, nécessité d'un traitement parentéral	—
Stomatite / Pharyngite (mucosite buccale/ pharyngées)	Absente	Ulcérations indolores, érythème ou endolorissement léger, alors qu'il n'existe pas de lésions	Erythème douloureux, œdème ou ulcérations, mais peut manger et avaler	Erythème douloureux, œdème ou ulcérations nécessitant une hydratation i.v.	Ulcérations sévères ou œdème ou ulcérations nécessitant une nutrition parentérale ou entérale ou une intubation prophylactique
Vomissements	Absents	Un épisode en 24h par rapport à la période avant traitement	2-5 épisodes en 24h par rapport à la période avant traitement	≥ 6 épisodes en 24h par rapport à la période avant traitement ou nécessité d'un apport liquidien par voie i.v.	Nécessitant une nutrition parentérale ou consqu�nces physiologiques nécessitant des soins intensifs, défaillance hémodynamique
HEMATOLOGIQUE					
Hémoglobine (g/dl)	Normale	< LIN - 10.0	8.0 - < 10.0	6.5 - < 8.0	< 6.5
Leucocytes (10 ⁹ /l)	Normaux	< LIN - 3.0	≥ 2.0 - < 3.0	≥ 1.0 - < 2.0	< 1.0
Lymphopénie (10 ⁹ /l)	Absente	< LIN - 1.0	≥ 0.5 - < 1.0	< 0.5	-
Neutrophiles / Granulocytes (10 ⁹ /l)	Normaux	≥ 1.5 - < 2.0	≥ 1.0 - < 1.5	≥ 0.5 - < 1.0	< 0.5
Plaquettes (10 ⁹ /l)	Normales	< LIN - ≥ 75.0	≥ 50 - < 75.0	≥ 10.0 - < 50.0	< 10.0
Hémorrhagie	Absente	Modérée, sans transfusion	—	Nécessitant une transfusion	Saignement catastrophique, nécessitant intervention chirurgicale majeure non programm�e
HEPATIQUE					
Bilirubine	LN	> LSN - 1.5 x LSN	> 1.5 - 3.0 x LSN	> 3.0 - 10.0 x LSN	> 10.0 x LSN
Phosphatases alcalines	LN	> LSN - 2.5 x LSN	> 2.5 - 5.0 x LSN	> 5.0 - 20.0 x LSN	> 20.0 x LSN
Transaminases	LN	> LSN - 2.5 x LSN	> 2.5 - 5.0 x LSN	> 5.0 - 20.0 x LSN	> 20.0 x LSN

INFECTION / NEUTROPENIE FEBRILE

Neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection cliniquement ou microbiologiquement confirmée) neutrophiles $<1.0 \times 10^9/l$ fièvre $\geq 38, 5^{\circ}C$	Absente	—	—	Présente	Sepsis mettant en jeu le pronostic vital (ex : choc septique)
Infection (documentée cliniquement ou microbiologiquement) avec une neutropénie de grade 3 ou 4	Absente	—	—	Présente	Sepsis mettant en jeu le pronostic vital (ex : choc septique)
Infection sans neutropénie	Absente	Légère, pas de traitement actif	Infection modérée, localisée, nécessitant un traitement local ou oral	Infection systémique sévère, nécessitant des antibiotiques i.v. ou un traitement antifongique ou une hospitalisation	Sepsis mettant en jeu le pronostic vital (ex : choc septique)

NEUROLOGIE

Neuropathie sensitive	Absente	Perte des réflexes ostéo-tendineux ou paresthésies (y compris des fourmillements), mais n'interférant pas avec la fonction	Troubles objectifs de la sensibilité ou paresthésies (y compris des fourmillements), interférant avec la fonction, mais n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne	Troubles objectifs de la sensibilité ou paresthésies, interférant avec les activités de la vie quotidienne	Troubles objectifs de la sensibilité permanents, interférant avec la fonction
-----------------------	---------	--	--	--	---

RENALE

Créatinine	LN	> LSN 1.5 x LSN	>1.5 - 3.0 x LSN	>3.0 - 6.0 x LSN	> 6 x LSN
------------	----	-----------------	------------------	------------------	-----------

TOXICITE GENERALE

Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	Aucune	Accroissement de la fatigue par rapport à la normale, sans altération des activités normales	Modérée : baisse de performance status de 1 niveau (ECOG) ou de 20% (Karnofsky) ou difficultés à réaliser certaines activités	Sévère : baisse de performance status ≥ 2 niveaux (ECOG) ou de 40% (Karnofsky) ou impossibilité à réaliser certaines activités	Alitement ou invalidité
--	--------	--	---	---	-------------------------

LN : Limite Normale / LIN : Limite Inférieure Normale / LSN : Limite Supérieure Normale

Résumé

Introduction

La chimiothérapie utilisant le protocole BEP (cisplatine, etoposide et bléomycine) suivie d'une résection chirurgicale des masses résiduelles permet d'obtenir la guérison d'environ 50% des patients atteints d'une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) disséminée de mauvais pronostic. En 2014, l'étude de phase III GETUG13 a établi la valeur pronostique de la cinétique de décroissance des marqueurs tumoraux et montré qu'une chimiothérapie intensifiée en cas de décroissance lente des marqueurs tumoraux après une cure de BEP améliorerait la survie sans progression, et de manière numérique mais non significative la survie globale. Cette stratégie est devenue depuis un nouveau standard de traitement. L'objectif de cette étude était d'analyser pour la première fois la reproductibilité de ces résultats dans la vie réelle.

Patients et méthodes

Cette étude rétrospective observationnelle a inclus les patients traités à Gustave Roussy pour une TGNS de mauvais pronostic entre juin 2013 et novembre 2017. Les patients éligibles étaient majeurs et présentaient au moins un critère de mauvais pronostic selon l'IGCCCG. Après un cycle de BEP, les marqueurs tumoraux hCG et AFP étaient mesurés à J18-J21. En cas de décroissance favorable (rapide), les patients recevaient 3 cures supplémentaires de BEP (groupe FAV-BEP) tandis que les patients avec une décroissance défavorable des marqueurs recevaient une chimiothérapie dose-dense selon le protocole GETUG 13 (groupe DEFAV dose-dense). Les caractéristiques des patients, des traitements administrés et les résultats oncologiques ont été recueillis. La survie sans progression et la survie globale ont été décrites.

Résultats

Entre juin 2013 et novembre 2017, 35 hommes ont été inclus (25 patients dans le groupe DEFAV-dose-dense et 10 patients dans le groupe FAV-BEP) avec une médiane de suivi de 2.41 ans [95% IC : 0.52 - 5.19]. Le groupe DEFAV-dose-dense dans notre étude était comparable au bras correspondant dans l'essai GETUG13 concernant l'âge médian (33 vs 29 ans), l'élévation des marqueurs tumoraux selon l'IGCCCG (76% vs 80%), le site primitif médiastinal (28% vs 30%) mais la fréquence de métastases viscérales extra-pulmonaires était plus importante (92% vs 56%) et l'état général légèrement plus altéré (44% des patients ECOG 2-4 vs 21%).

Tous les patients dans le groupe DEFAV-dose-dense ont reçu 5 cycles de chimiothérapie, avec des effets secondaires limitant l'administration d'un anticancéreux dans 42% des cas (vs 57% dans GETUG13). Parmi les effets secondaires précoces liés à la chimiothérapie dose-dense, nous avons observé 48% de neutropénie de grade 4 (vs 43% dans GETUG13), associée à une fièvre dans 28% des cas (vs 17%), 36% de neuro-toxicité de grade supérieur ou égal à 2 (vs 23%), pas de décès toxique (vs 1%). Une neuro-toxicité résiduelle a été observée chez 48% des 25 patients, toutes de grade 1-2 (44%). Seul un patient a présenté un effet secondaire au long terme de grade 3 (auditif). L'exérèse chirurgicale des masses résiduelles après la chimiothérapie a pu être réalisée chez 80% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 70% dans GETUG 13). La chimiothérapie de rattrapage avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques était requise chez 24% des patients du groupe DEFAV-dose-dense (vs 8% dans GETUG 13).

Dans le groupe DEFAV-dose-dense, la SSP et la SG à un an étaient de 64% [44.52-79.75] et 80.8% [59.25-92.43] versus une SSP de 60% et une SG de 70.4% à 5 ans dans le bras dose-dense du GETUG13. Dans le groupe FAV-BEP, la SSP et la SG à un an étaient de 70% [39.7-89.2] et 80% [49-94] vs respectivement, 70% et 84% à 3 ans dans GETUG13.

Conclusion

Cette étude vérifie pour la première fois la reproductibilité des résultats du GETUG13 dans la vie réelle, concernant la tolérance et les résultats de la chimiothérapie adaptée à la décroissance des marqueurs tumoraux. Une étude multicentrique prospective française est prévue à partir de 2019.