Principes de traitement des tumeurs germinales métastatiques.

É. Roméo, O. Gisserot, J.-P. De Jauréguiberry, J.-S. Bladé.

Service de médecine interne - Oncologie, HIA Sainte-Anne, BP 20545 – 83041 Toulon Cedex 9.

Résumé

Les tumeurs germinales métastatiques affectent majoritairement les jeunes adultes. Ces tumeurs sont de bon pronostic avec, approximativement, un taux de guérison global de 80 % après trois à quatre cycles de chimiothérapie associant la bléomycine, l'étoposide et le cisplatine. Cependant, un groupe de mauvais pronostic identifié par les critères de L'*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* est au cœur de la réflexion oncologique car mauvais répondeurs au traitement standard initial. Les traitements de rattrapage et des patients en rechutes multiples font l'objet de nombreux essais cliniques qui étudient plusieurs modalités de traitement innovantes comprenant, la chimiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie intensive, de nouvelles molécules et des thérapies ciblées. Une meilleure compréhension de la biologie tumorale et de la résistance aux sels de platines pourra guider le praticien dans le choix thérapeutique le mieux adapté.

Mots-clés : Chimiothérapie curative. Chimiothérapie intensive. Facteurs pronostiques. Tumeur germinale métastatique.

Abstract

MANAGEMENT OF METASTATIC GERM CELL TUMORS.

Metastatic germ cell tumors mainly affect young adults. These tumors exhibit an excellent prognosis with an overall cure rate of approximatively 80 % after three or four cycles of chemotherapy combining bleomycin, etoposid and cisplatin. However, a poor prognosis group identified by the criteria of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group is at the heart of oncologic discussion for being bad responders to initial standard treatment. Salvage treatments and treatment of patients with multiple relapses are the subject of numerous clinical trials investigating several innovative treatment modalities including conventional dose and high dose chemotherapy, new agents and targeted therapy. Better understanding of tumor biology and platinum resistance may guide praticians towards the most refined therapy.

Keywords: Curative chemotherapy. High dose chemotherapy. Metastatic germ cell tumor. Prognosis factors.

Introduction.

Les tumeurs testiculaires sont des tumeurs rares, qui affectent principalement les hommes entre 15 et 35 ans. Dans 95 % des cas il s'agit de tumeurs germinales.

L'avènement de protocoles de chimiothérapie à base de cisplatine à la fin des années 1970 a significativement révolutionné le pronostic des patients atteints de tumeurs germinales métastatiques. Le taux de réponse complète globale augmente alors d'un taux historique de 25 % à plus de 80 %. En 1977, l'équipe d'Einhorn établit le protocole PVB (cisplatine, vinblastine, bléomycine) avec traitement de maintenance par vinblastine. Il constitue une avancée thérapeutique majeure. Les tumeurs germinales sont alors considérées comme des tumeurs curables avec un taux de réponse complète de 74 % avec 57 % de guérison à long terme (1).

En 1987, l'essai randomisé de phase III de Williams et al. définit le protocole BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine, quatre cycles) comme le traitement de référence de première ligne des tumeurs germinales métastatiques (2). Il est depuis le traitement standard des tumeurs germinales.

Cependant, une population de mauvais pronostic (16 %) est identifiée par la classification de

É. ROMÉO, interne des HA. O. GISSEROT, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce. J.-P. DE JAURÉGUIBERRY, médecin chef des services, professeur agrégé du Val-de-Grâce. J.-S. BLADÉ, médecin principal, praticien certifié.
Correspondance : O. GISSEROT, Service oncologie, HIA Sainte-Anne, boulevard Sainte-Anne, BP 20545 – 83041 Toulon Cedex 9.
E-mail : oncologie@sainteanne.org

l'*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG). Il s'agit de patients aux chances de guérison limitées avec des traitements standards à base de platine. Ils sont au centre de la recherche biologique et clinique oncologique et constituent un véritable défi thérapeutique.

Deux attitudes se dégagent afin d'optimiser les schémas thérapeutiques. D'une part, diminuer les toxicités induites chez les patients de bon pronostic tout en préservant la meilleure efficacité et d'autre part, intensifier le traitement des patients de mauvais pronostic.

De nouveaux horizons thérapeutiques voient le jour. Les avancées scientifiques dans la connaissance des mécanismes biomoléculaires de la tumorigénèse offrent de nouvelles cibles thérapeutiques et la mise au point de nouveaux traitements.

Généralités.

Les tumeurs germinales représentent 1 % des cancers masculins. L'incidence est de 1 500 cas par an en France. Elles se répartissent en deux groupes histologiques : les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) et non séminomateuses (TGNS) composées de plusieurs types cellulaires : carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin, choriocarcinome et tératome mature et immature. Dans 50 % des cas elles se présentent au stade métastatique d'emblée avec 40 % d'atteinte extra rétropéritonéale : ganglionnaire médiastinale et sus clavière, viscérale thoracique, hépatique, encéphalique et osseuse (3).

Classifications.

Plusieurs classifications permettent de statuer sur le degré d'extension de la maladie dans le but d'une prise en charge thérapeutique homogène et optimale (4). Les deux principales sont la classification TNM 2002 (fig. 1) et la classification *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (fig. 2).

Les TGNS au stade métastatique sont définies comme pT1 à pT4, N1 à N3 ou M1a, M1b (stade III) ou N0, M0 à marqueurs non normalisés.

Les TGS métastatiques, quant à elles, sont définies comme pT1 à pT4, N1 ou N2, M0 (stade II A et IIB) avec atteinte ganglionnaire régionale inférieure à 5 cm et comme pT1 à pT4, N3, M1a ou M1b (Stades IIC et III) avec gros volumes ganglionnaires (bulky) régionaux ou atteinte viscérale.

Facteurs pronostiques.

Durant les années 1990, les études cliniques s'attachent à identifier des facteurs prédictifs de réponse tumorale au traitement. Leur objectif est de définir des groupes de patients homogènes afin d'ajuster l'attitude thérapeutique sans en diminuer l'efficacité.

La classification de l'IGCCCG, mise au point en 1997, prend en compte le site primitif, le stade d'extension de la maladie et le dosage des marqueurs sériques tumoraux (αFP, βHCG, LDH). Elle ne concerne que les patients au stade métastatique. Elle permet de les regrouper en trois

pT : tumeur primitive
pTx La tumeur primitive ne peut être évaluée (en l'absence d'orchidectomie)
pT0 Tumeur primitive non décelable, lésion cicatricielle
pTis Tumeur intra tubulaire (carcinome in situ)
pT1 Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans extension vasculaire ou lymphatique ; la tumeur peut envahir l'albuginée mais non la vaginale
pT2 Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec extension vasculaire ou lymphatique ou tumeur avec extension au-delà de l'albuginée avec envahissement de la vaginale
pT3 Extension tumorale au cordon spermatique avec ou sans extension vasculaire ou lymphatique
pT4 Extension scrotale avec ou sans extension vasculaire ou lymphatique

N : adénopathies régionales paraaortiques (périaortiques abdominaux), préaortiques, interaortocaves, précaves, paracaves, rétrocaves, rétroaortiques et le long des veines spermatiques. lLes autres aires sont considérées comme des zones métastatiques. Les ganglions pelviens et inguinaux sont considérés comme régionaux en cas de chirurgie par voie scrotale ou inguinale.
Nx Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0 Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1 Adénopathie métastatique unique ″ 2 cm dans sa plus grande dimension ou ″ 5 adénopathies métastatiques sans qu'aucune ne dépasse 2 cm dans sa plus grande dimension
N2 Adénopathie métastatique unique > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ; ou plus de 5 adénopathies métastatiques mais aucune > 5 cm ; ou extension extra ganglionnaire
N3 Adénopathie métastatique > 5 cm dans sa plus grande dimension

M : Métastases à distance
Mx Les métastases ne peuvent être évaluées
M0 Absence de métastase à distance
M1 Métastase à distance
M1a Métastase ganglionnaire non régionale ou pulmonaire
M1b Métastase à distance autre que ganglionnaire non régionale et pulmonaire

S : Marqueurs sériques
Sx Marqueurs non évalués
S0 Marqueurs normaux
S1 LDH < 1,5 X normale et HCG < 5000 et aFP < 1000
S2 LDH entre 1,5 et 10 X normale ou 5000 < HCG < 50000 ou 1000 < aFP < 10000
S3 LDH > 10 X normale ou HCG > 50000 ou aFP > 10000

Figure 1. Classification TNM 2002.

groupes pronostiques (bon, intermédiaire et mauvais) et de standardiser leur traitement (tab. I) (5). Les groupes dont le pronostic est bon, intermédiaire et mauvais correspondent respectivement à 56 %, 28 % et 16 % des patients atteints de tumeurs germinales métastatiques non séminomateuses. Pour les tumeurs séminomateuses,

Stade I :	tumeur limitée au testicule (TDM normale et marqueurs normaux)
Stade I sérologique:	tumeur limitée au testicule avec persistance d'une élévation des marqueurs
Stade II : diaphragmatique	atteinte ganglionnaire sous-
	II a : < 2 cm
	II b : 2 à 5 cm
	II c : > 5 cm
Stade III :	atteinte ganglionnaire sus diaphragmatique ou atteinte pulmonaire ou viscérale autre

Figure 2. Classification AJCC.

Tableau I. Classification pronostique IGCCCG (5).

Pronostic	T.Germinale non Séminomateuse	T.Germinale Séminomateuse	Survie à 5 ans
Bon	Primitif : testicule ou lésion rétropéritonéale ET pas de métastases viscérales non pulmonaires ET LDH < 1.5N ET HCG < 5000 (56 %) ET AFP < 1000	Primitif : toutes localisations ET pas de métastases viscérales non pulmonaires. Marqueurs indifférents (90 %	91 %
Intermédiaire	Primitif : testicule ou lésion rétropéritonéale ET pas de métastases viscérales non pulmonaires ET 1,5 < LDH < 10N ET 1000 < AFP < 10000 (28 %) ET 5000 < HCG < 50000	Primitif : toutes localisations ET métastases viscérales non pulmonaires. Marqueurs indifférents (10 %)	75 %
Mauvais	Primitif : toutes localisations (médiastin) Ou métastases viscérales non pulmonaires Ou LDH > 10N Ou AFP > 10000 (16 %) Ou HCG > 50000	N'existe pas	48 %

LDH : lactate dehydrogenase ; AFP : α-foeto protein ; HCG : Human chorionic gonadotrophin.

le groupe de mauvais pronostic n'existe pas, 90 % étant de bon pronostic et 10 % de pronostic intermédiaire avec comme critère différenciant la présence de métastase viscérale extra pulmonaire.

La nature histologique de la tumeur constitue, en soit, un facteur pronostique avec un meilleur devenir pour les tumeurs séminomateuses.

Traitement initial.

Il repose sur la chimiothérapie parfaitement bien définie par les recommandations de l'Agence française d'urologie (AFU) et de groupes européens tels que l'*European society of Medical Oncology* (6, 7) et l'*European Germ Cell Cancer Consensus Group* (EGCCCG) (8) selon la classification de l'*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (tab. I).

Tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) (7).

Groupe de bon pronostic.

Leur survie sans progression à 5 ans est de 89 % et leur survie globale de 91 %. La chimiothérapie standard, pour cette catégorie de patient, consiste en trois cures de Bléomycine 30 mg (J1, J8, J15), Étoposide 100 mg/m^2/jour et Cisplatine 20 mg/m^2/jour (BEP) sur 5 jours ou 3 jours tous les 21 jours. L'administration du traitement est indépendante du taux de leucocytes. Seuls une non reconstitution plaquettaire et un état septique grave à J22 autorisent un report de cure. La dose intensité du traitement doit être rigoureusement maintenue afin d'optimiser son efficacité. La réalisation de trois versus quatre cycles de BEP est confortée par une étude de 1989 conduite par Einhorn et al.(9) et par une étude de l'EORTC en 1995 (10) avec une réduction significative de la toxicité et une efficacité comparable (92 % de survie à long terme dans les deux groupes).

Une alternative à ce traitement est la réalisation de quatre cures d'étoposide/cisplatine (EP) tous les 21 jours. Ces deux protocoles sont équivalents en termes d'efficacité avec des taux de réponse durable de 86 % à 91 % comme le démontre l'essai randomisé de Culine et al. (11) sur 270 patients. Le profil de toxicité est tolérable avec des neuropathies et des effets secondaires cutanés plus nombreux dans le protocole BEP et des neutropénies plus fréquentes dans le protocole EP.

Les avantages des trois cycles de BEP sont sa durée plus courte et la moindre dose de cisplatine tandis que les quatre cycles d'EP préservent de la toxicité de la bléomycine telle que la fibrose pulmonaire (10 %) et le syndrome de Raynaud (40 %) (11). Cette alternative parait intéressante chez les sujets de plus de 50 ans, tabagique ou ayant des co-morbidités pulmonaires. En cas de toxicité à la bléomycine, celle-ci peut être remplacée par de l'ifosfamide (VIP).

Des essais cliniques de désescalade de doses (12) ainsi que de substitution du cisplatine par le carboplatine (13, 14), afin de minimiser les effets secondaires chimio-induits, ont démontré une moindre efficacité avec des taux de survie globale inférieurs.

Groupes de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic.

Le traitement standard consiste en quatre cures de BEP sur cinq jours dans ces deux groupes (2). Les patients de pronostic intermédiaire sont fréquemment inclus dans les essais avec les patients de mauvais pronostic et partagent donc la même prise en charge.

Le groupe de mauvais pronostic concerne la minorité de ces patients (tab. I). Leur survie sans progression à 5 ans est de 48 % (5). Une méta analyse récente, comprenant des essais étudiant la survie de patient atteint de tumeurs germinales métastatiques non séminomateuses classées selon la classification pronostique IGCCCG, démontre une augmentation du

taux de survie sans progression à 5 ans actualisé à 71 % chez les patients de mauvais pronostic (15). Cette amélioration s'explique par la meilleure efficacité des traitements ainsi que par la prise en charge dans des centres spécialisés experts (16).

Cependant, le pronostic péjoratif de cette catégorie de patients incite à les inclure dans des essais cliniques dont le rationnel est d'améliorer l'efficacité thérapeutique sans majorer la toxicité chimio-induite.

Plusieurs stratégies sont étudiées en première ligne afin d'intensifier le protocole BEP incluant l'usage du Cisplatine haute dose (200 mg/m^2) (17) et de protocoles de chimiothérapie séquentiels tels que BEP/PVB (18), BOP/VIP-B (bléomycine, oncovin, cisplatine / étoposide, ifosfamide, cisplatine, bléomycine) (19), POMB/ACE (cisplatine, vincristine, méthotrexate, bléomycine / actinomycine D, cyclophosphamide, étoposide) dans le but de limiter la chimiorésistance. De nouveaux agents tels que l'Ifosfamide (20) au sein du protocole VIP (étoposide, ifosfamide, cisplatine) et le Paclitaxel (21) associé au BEP ont été investigués au même titre que des chimiothérapies intensives suivies d'autogreffe de cellules souches progénitrices (22, 23).

Ces différentes approches thérapeutiques n'offrent aucun avantage en survie en première ligne. Leur toxicité apparaît supérieure au traitement standard comprenant quatre cycles de BEP (fig. 3). Ces différentes options ne sont donc pas retenues à ce jour dans l'attente de nouveaux essais de phase III.

Évaluation et chirurgie des masses résiduelles.

La chirurgie des masses résiduelles fait partie intégrante du traitement des TGNS métastatiques. Nous ne la détaillerons pas de manière exhaustive, celle-ci faisant l'objet d'un chapitre dédié dans ce numéro. Elle est recommandée après normalisation des marqueurs en post chimiothérapie dans les TGNS. La majorité des patients n'ont qu'un site extra rétropéritonéal métastatique (76 %). L'analyse histologique des masses résiduelles après chimiothérapie retrouve des tissus nécrotiques dans 50 % des cas, des résidus tératomateux dans 40 % des cas, bénins mais d'évolution locale rapide et susceptible de transformation maligne, ou des tissus tumoraux actifs dans 10 % des cas. Seule la résection chirurgicale nous apporte des éléments fiables sur la nature de ces masses. Le TEP scanner n'est pas assez sensible dans ce domaine avec une déficience dans la distinction entre tissu nécrotique et tératomateux. La qualité de la chirurgie, la plus complète possible, est un facteur pronostique indépendant sur la survie (24). Au décours de l'acte chirurgical les patients présentant des résidus tumoraux actifs doivent bénéficier de deux cycles de chimiothérapie adjuvante de type VeIP (vépéside, ifosfamide, cisplatine) (25).

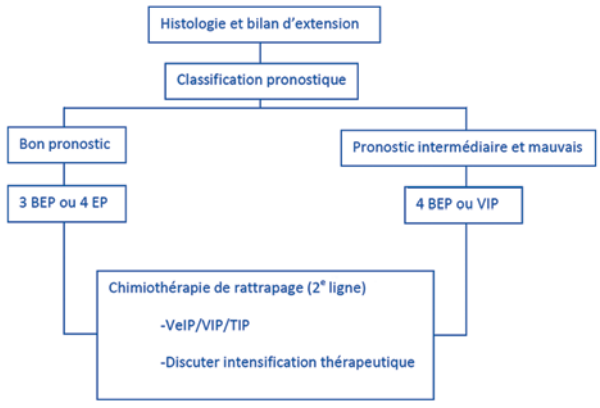


Figure 3. Arbre décisionnel.

Tumeurs germinales séminomateuses (TGS) (6).

Au diagnostic, seul 25 % des séminomes se présentent au stade métastatique et essentiellement limité à l'atteinte ganglionnaire.

Stade IIA et IIB.

Les tumeurs séminomateuses sont des tumeurs très radiosensibles. Le traitement consiste à ce stade en une radiothérapie prophylactique lomboaortique et iliaque commune et iliaque externe homolatérale. La dose requise est de 25 Grays avec un surdosage de 5 à 10 Grays sur les aires ganglionnaires suspectes.

Stade IIC et III.

La chimiothérapie est le traitement de référence. Les indications de traitement des TGS métastatiques découlent de celles des TGNS métastatiques (plus fréquentes). Dans cette population de TGS métastatique de bon pronostic (seul 10 % sont de pronostic intermédiaire), trois cures de BEP ou quatre cycles d'EP sont préconisés. La survie à 5 ans des patients de bon pronostic est de 86 % contre 67 % pour ceux de pronostic intermédiaire.

Évaluation et chirurgie des masses résiduelles.

Le bilan de réévaluation après chimiothérapie reposait sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne à quatre semaines de la dernière séance avant l'ère de la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP scan). Si la taille de la masse résiduelle était inférieure à 3 cm le patient bénéficiait d'une surveillance, si elle était supérieure ; d'une chirurgie de résection. L'usage du TEP est dorénavant recommandé si les masses résiduelles sont supérieures à 3 cm comme imagerie d'évaluation et comme élément décisionnel dans ce contexte. Une chimiothérapie ou une radiothérapie complémentaire peuvent être proposées en cas de tissus hyperfixants scintigraphiquement et de masses inextirpables.

Cas particuliers : les métastases cérébrales.

Elles représentent 1,2 % des patients atteints de tumeur germinale du testicule. Quatre vingt quinze pour cent

concernent des tumeurs germinales non séminomateuses et 5 % des tumeurs germinales séminomateuses. Elles sont associées dans 96 % des cas à d'autres localisations secondaires et particulièrement pulmonaires. Leur présence assombrit le pronostic vital d'autant plus si elles surviennent de manière métachrone après un traitement d'induction. La chirurgie et la radiothérapie deviennent alors les traitements d'intérêt, à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Traitement de rattrapage.

Le taux de rechute globale après une rémission complète d'une tumeur germinale métastatique est inférieur à 20 %. Les rechutes tumorales surviennent, le plus souvent, dans les deux ans suivant le traitement initial. Les rechutes tardives au-delà de deux ans sont rares (2 % à 3 % des patients traités) et ont pour caractéristiques leur moindre chimio sensibilité et un pronostic redoutable. Cependant, les patients en rechute restent curables avec des taux de réponse de l'ordre de 50 %. Leur faible nombre explique le manque de données les concernant. Le traitement de rattrapage optimal reste controversé.

Facteurs pronostiques.

Ceux-ci s'appliquent aux patients en rechute (tab. II) (26). La grande variabilité des taux de réponse tumoraux au traitement, lors des essais passés, est attribuée à la grande hétérogénéité des patients en rechute. La définition de facteurs pronostiques est essentielle pour homogénéiser les essais cliniques et adapter l'intensité du traitement de rattrapage dans le but de diminuer les toxicités chimio induites.

Ces facteurs pronostiques sont de plus en plus utilisés en pratique clinique pour guider le choix thérapeutique mais aucune classification pronostique n'est actuellement validée en rechute.

Rechute précoce.

Chimiothérapie conventionnelle.

La chimiothérapie de rattrapage consiste en une combinaison de trois drogues comprenant de l'ifosfamide, du cisplatine et une troisième molécule telle que la vinblastine (27) (VIP), l'étoposide (28) (VeIP) ou le paclitaxel (29) (TIP) à des doses standards. Ces protocoles semblent apporter un gain en taux de réponse durable dans des essais de phase II. Le taux de réponse global est approximativement de 50 % avec 20 % à 30 % de réponse durable. Ces études ont été réalisées sur des populations hétérogènes et de petits effectifs. Les recommandations en termes de conduites à tenir thérapeutiques sont difficiles à établir tant que des études prospectives comparatives de phases III n'existeront pas.

Les protocoles associant plus de trois produits de chimiothérapie semblent plus toxiques et doivent être abandonnés dans cette indication.

Chimiothérapie intensive.

La chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches progénitrices peut constituer une alternative curative même si le bénéfice n'est pas prouvé en rechute. Le taux élevé de mortalité et les contraintes liées à la procédure d'intensification ont été améliorés par l'usage de soins de support (facteurs de croissance, support transfusionnel, chimioprophylaxie, anti émétiques) et la simplification du recueil de cellules souches périphériques (30). Le carboplatine et l'étoposide sont les deux molécules utilisées à haute dose dans ce contexte. Leurs posologies restent à déterminer et

Tableau II. Facteurs pronostiques chez les patients en rechute (26).

Facteur	Favorable	Non favorable
Histologie	Séminome	Non Séminomateuse
Site du primitif	Testiculaire, rétropéritonéal, séminome médiastinal	T. non séminomateuse médiastinale
Réponse 1re ligne	Complète ou normalisation des marqueurs	Incomplète
Durée de rémission	> 6mois après traitement initial	< 6mois après traitement initial
Localisation de la rechute	Poumon, ganglions	Viscérale ou SNC
Marqueurs tumoraux	HCG et AFP normaux	HCG et AFP élevés
Traitement de rattrappage	1re rechute	≥ 2e rechute
Sensibilité au Cisplatine	Sensible	Réfractaire
Stade tumoral initial	Localisé	Avancé

LDH : lactate dehydrogenase ; AFP : α-foeto protein ; HCG : Human chorionic gonadotrophin.

varient suivant les essais (31, 32). L'ajout d'une troisième molécule à haute dose (cyclophosphamide, ifosfamide…) est controversé du fait des toxicités surajoutées. Ce traitement intensif est souvent précédé de un à deux cycles de chimiothérapie à des fins mobilisatrices de cellules souches progénitrices et à des fins anti-tumorales (33, 34). La chimiothérapie intensive séquentielle comprenant deux à trois cycle de chimiothérapie haute dose apparaît comme l'option la plus efficace et la mieux tolérée (31, 33, 34) avec des taux de réponse complète de 57 % et 41 % survie sans progression à 40 mois (27). L'indication de ce type de traitement est légitimée par plusieurs essais (31, 33, 35) chez les patients de pronostic défavorable en rechute. Son intérêt semble limité chez les patients de pronostic favorable avec une efficacité comparable à la chimiothérapie conventionnelle.

La sélection des patients en rechute en fonction de critères pronostiques pré thérapeutiques semble avoir un impact significatif sur l'efficacité d'une chimiothérapie conventionnelle ou intensive mais ces derniers restent à déterminer.

Rechute tardive.

Elles surviennent le plus souvent sur les terrains de tératomes différenciés (36). Le traitement est la chirurgie d'exérèse. Les patients non opérables peuvent bénéficier d'une chimiothérapie associant paclitaxel, ifosfamide et platine (TIP) reposant sur une étude de phase II de Motzer et al. (29) avec un taux de réponse de 50 % sur 14 patients.

Traitement des patients en rechutes multiples ou comment surmonter la résistance aux sels de platine ?

Les patients réfractaires aux sels de platine sont définis par une progression tumorale survenant dans les quatre semaines suivant un traitement par cisplatine après une phase de réponse ou de stabilisation initiale. Les patients d'emblée réfractaires aux sels de platine se caractérisent par une progression tumorale sous traitement.

Cette population, de sujets jeunes lourdement pré traités, réfractaires aux traitements conventionnels, constitue un challenge thérapeutique en oncologie urologique. La recherche de nouvelles molécules actives est une priorité. L'inclusion de ces patients dans des essais cliniques est primordiale. Peu de données valides existent dans ce contexte (études de phase I et II). Cependant, la rémission complète reste l'objectif principal avec chirurgie des masses résiduelles pour améliorer leur survie à long terme.

Chimiothérapie : nouveaux médicaments.

Mono chimiothérapie.

L'étoposide par voie orale en continu a longtemps été considéré comme le seul agent actif à ce stade de la maladie avec un taux de réponse de 20 % (37).

Le paclitaxel, avec son mode d'action anti tumoral différent, inhibiteur de la dépolymérisation des microtubules, permet de contourner la résistance aux agents alkylants et aux sels de platines qui eux interagissent au niveau des brins d'acide desoxyribonucléïque (agents pontants). Deux études de phase II (38, 39) objectivent un taux de réponse de 25 % et 26 % chez des patients réfractaires aux sels de platines. Ces résultats prometteurs encouragent l'usage des taxanes plus précocement en première ligne de chimiothérapie chez les patients de mauvais pronostic ou en première ligne de rattrapage chez les patients en rechute.

La gemcitabine offre un taux de réponse entre 15 % et 19 % dans cette indication (40, 41).

L'activité *in vitro* de l'oxaliplatine sur des lignées cellulaires réfractaires aux sels de platine est confirmée *in vivo* avec un taux de réponse estimé à 19 %.

Polychimiothérapie.

L'association de nouvelles molécules ayant démontré leur efficacité par le passé est une voie en cours d'investigation. On se confronte alors aux problèmes de tolérance avec une toxicité cumulée à considérer chez ces patients lourdement prétraités.

L'association du paclitaxel à la gemcitabine dans une étude rétrospective de Einhorn et al. (42) atteint un taux de réponse de 32 %.

L'association gemcitabine et oxaliplatine apparaît très intéressante avec un taux de réponse allant de 32 % à 46 % dans deux essais de phase II (43, 44) concernant une population en rechute tumorale et antérieurement traitée par chimiothérapie intensive dans la majorité des cas.

Miki et al. ont étudié l'activité synergique de l'irinotécan associé au cisplatine ou au nedaplatine dans une étude de phase II (45). Un taux de réponse de 50 % est rapporté. Cependant, il reste discutable car la population concernée semble avoir bénéficiée de moins de ligne de chimiothérapie par rapport aux autres essais.

L'association de trois molécules a été peu rapportée. Le *German Testicular Cancer Study Group* (GTCSG) a étudié un protocole comprenant gemcitabine, paclitaxel et oxaliplatine chez des patients de pronostic défavorable réfractaires aux sels de platine (46). Le taux de réponse est de 51 % avec une toxicité chimio-induite tolérable. Ce schéma thérapeutique est donc prometteur avec un des meilleurs résultats cliniques à ce jour.

Thérapies ciblées : le futur ?

L'aberration chromosomique la mieux caractérisée dans les tumeurs germinales est l'augmentation de copies du bras court du chromosome 12 sous forme d'isochromosome 12p (i(12p)) ou de duplication en tandem dans un contexte de caryotype hyperdiploïde en cytogénétique conventionnelle (47). Les techniques de fluorescence *in situ hybridization* (FISH), *de comparative genomic hybridization array* (CGH array) et de SNParray ont permis de préciser les régions concernées par cette amplification. Il s'agit de la région

12p11.2-12.1. Les gènes présents sur ce bras court sont donc surexprimés dans les cellules tumorales germinales. Cet avantage quantitatif joue un rôle probable dans l'oncogenèse (48).

Parmi eux, le locus du gène KRAS. Ce gène est amplifié entrainant une augmentation de la protéine RAS cytoplasmique. RAS est une GTPase qui joue un rôle primordial dans la transduction des signaux intracellulaires des récepteurs de facteurs de croissance et dans l'inhibition de l'apoptose cellulaire. Les protéines de la voie RAS, comme RAF et MEK, deviennent alors des cibles thérapeutiques potentielles. Des essais testant l'efficacité des inhibiteurs de RAF tel que le sorafénib et de MEK sont actuellement en cours.

Le gène c-kit est lui présent sur le bras long du chromosome 4 (4q12), région chromosomique elle aussi amplifiée dans les cellules germinales tumorales. La protéine c-kit est ainsi surexprimée dans les tumeurs germinales. En revanche, les TGNS présentent rarement des mutations activatrices du gène c-kit (49-51). Ceci explique la moindre efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase c-kit tels que l'imatinib.

Une autre cible thérapeutique basée sur la biologie tumorale parait séduisante : la néoangiogénèse. L'expression du *vascular endothélial growth factor* (VEGF) semble corrélée à l'angiogénèse tumorale, à la croissance et au potentiel métastatique des tumeurs germinales testiculaires (52). De plus, le taux de VEGF est plus important au sein des contingents tératomateux des tumeurs germinales non séminomateuses qui sont les moins chimio sensibles (53). Les inhibiteurs du VEGF constituent une thérapeutique intéressante dans ce contexte. L'inhibition de la voie du VEGF par le Sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase, et le Bevacizumab, anticorps monoclonal, fait l'objet d'essais cliniques en cours à ce jour.

La compréhension de la biologie tumorale des tumeurs germinales fait l'objet de nombreuses études scientifiques. La connaissance des mécanismes biomoléculaires impliqués dans la sensibilité tumorale aux sels de platine et la définition d'une signature moléculaire tumorale pourraient définir des facteurs prédictifs de réponses au traitement et le développement de nouvelles thérapies.

Conclusion.

Le traitement des tumeurs germinales métastatiques est bien codifié avec une chimiothérapie par protocole BEP en première ligne. Moduler les doses ou les schémas d'administration des molécules conventionnelles ne suffit pas à améliorer le devenir d'une minorité de patients de mauvais pronostic. Des essais randomisés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de traitements innovants combinant de nouvelles molécules afin d'améliorer leur survie. La rareté de ces situations et la spécificité de leur prise en charge expliquent les meilleurs résultats dans les centres experts d'où naitront les avancées thérapeutiques futures.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Einhorn LH, Donohue J. 1977. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 87:293-8.
2. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. 1987. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med. 316:1435-40.
3. Carver BS, Sheinfeld J. 2009. Management of post-chemotherapy extra-retroperitoneal residual masses. World J Urol 27: 489-92.
4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7 th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 17:1471-4.
5. 1997. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 15:594-603.
6. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. 2009. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 20 Suppl 4:83-8.
7. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 Suppl 5: v147-54.
8. Krege. 2008. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A report of the Second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. European Association of urology 53:497-513.
9. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. 1989. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 7:387-91.
10. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. 2001. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 19:1629-40.
11. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol. 18:917-24.
12. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. 2001. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet 357:739-45.
13. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. 1993. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. J Clin Oncol 11:598-606.
14. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. 1997. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol 15:1844-52.
15. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. 2006. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. Eur J Cancer 42:820-6.

16. Pliarchopoulou K, Pectasides D. 2009. First-line chemotherapy of non-seminomatous germ cell tumors(NSGCTs). Cancer Treat Rev 35:563-9.
17. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. 1991. 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 9:1163-72.
18. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. 1995. Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Br J Cancer 71:1311-4.
19. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. 1998. 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 16:692-701.
20. Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. 1986. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. J Clin Oncol 4:28-34.
21. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, et al. 1999. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. Int J Cancer 83:831-3.
22. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. 2007. 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 25:247-56.
23. Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. 2007. 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 51:739-46; discussion 47-8.
24. Sheinfeld J. 2002. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. Semin Urol Oncol 20:262-71.
25. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. 1993. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 11:1294-9.
26. Kollmannsberger C, Honecker F, Bokemeyer C. 2008. Pharmacotherapy of relapsed metastatic testicular cancer. Expert Opin Pharmacother 9:2259-72.
27. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. 1998. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16:2500-4.
28. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Williams SD. 1986. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. J Clin Oncol 4:528-36.
29. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. 2000. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 18:2413-8.
30. Rick O, Siegert W, Beyer J. 2001. Chemotherapy in patients with metastatic or relapsed germ-cell tumours. Cancer Treat Rev 27:283-8.
31. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. 2007. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med 357:340-8.
32. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. 2007. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 25:2778-84.
33. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. 2000. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol 18:1173-80.
34. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. 2007. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol 25:85-90.
35. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. 2005. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol 16:1152-9.
36. Durand X AC. 2010. Récidives tardives des tumeurs germinales du testicule. Progrés en urologie 20:416-24.
37. Miller JC, Einhorn LH. 1990. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin Oncol 17:36-9.
38. Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al. 1994. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol 12:2277-83.
39. Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al. 1996. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. Ann Oncol 7:31-4.
40. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. 1999. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. J Clin Oncol 17:512-6.
41. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. 1999. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 17:509-11.
42. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. 2007. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol 25:513-6.
43. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. 2004. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 22:108-14.
44. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. 2004. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol 15:493-7.
45. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. 2002. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. Cancer 95:1879-85.
46. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. 2008. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol 19:448-53.
47. Riese MJ, Vaughn DJ. 2009. Chemotherapy for patients with poor prognosis germ cell tumors. World J Urol 27:471-6.
48. Rodriguez E, Houldsworth J, Reuter VE, et al. 1993. Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors. Genes Chromosomes Cancer 8:230-6.
49. Tian Q, Frierson HF, Jr., Krystal GW, Moskaluk CA. 1999. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. Am J Pathol 154:1643-7.
50. Madani A, Kemmer K, Sweeney C, et al. 2003. Expression of KIT and epidermal growth factor receptor in chemotherapy refractory non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol 14: 873-80.
51. Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, et al. 2004. KIT mutations are common in testicular seminomas. Am J Pathol 164:305-13.
52. Fukuda S, Shirahama T, Imazono Y, et al. 1999. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with testicular germ cell tumors as an indicator of metastatic disease. Cancer 85:1323-30.
53. Jones A, Fujiyama C, Turner K, et al. 2000. Angiogenesis and lymphangiogenesis in stage 1 germ cell tumours of the testis. BJU Int 86:80-6.