

CANCER TESTICULAIRE

TEMPLATE

- 1. Classification : TNM, groupe de risque**
- 2. Seminome**
 - 2.1 stade I**
 - 2.2 stade II**
 - 2.2.1 Ganglions retro péritonéaux \leq 2 cm de grand axe (IIA)**
 - 2.2.2 Ganglions retro péritonéaux \geq 2 cm de grand axe (>IIb)**
 - 2.3 Masse résiduelle**
 - 2.4 stade III**
- 3. Non seminome**
 - 3.1 stade I**
 - 3.2 Stade Pathologique I avec des marqueurs tumoraux dans les normes**
- 4.**
 - 4.1 Stade Clinique II**
 - 4.1.1 Ganglion unique \leq 2 cm avec des marqueurs tumoraux dans les normes**
 - 4.1.2 Ganglion retroperitoneal $>$ 2 cm ou marqueurs élevés et patients à faible risque selon les critères IGCCCG**
 - 4.2 Stade pathologique II**
 - 4.3 Stade Clinique III**
- 5. Récidive**
 - 5.1 Néoplasie testiculaire sans avoir reçu de la chimiothérapie de type BEP ou EP**
 - 5.2 Néoplasie testiculaire post chimiothérapie de type BEP ou EP avec rémission complète pour plus de 4 semaines**
 - 5.3 Néoplasie testiculaire post chimiothérapie de type BEP ou EP qui ne répond pas au traitement ou progresse en moins de 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.**
- 6. Cas particuliers**

6.1 Progression volumétrique d'une tumeur avec diminution de marqueurs au cours de chimiothérapie

6.2 Apparition des nodules pulmonaires dans le cadre d'une rémission complète

6.3 Petite augmentation de beta-hCG post chimiothérapie.

6.4 Petite augmentation de AFP

7. regimes de chimiothérapie

8. Traitement palliative

9. Etudes cliniques

1. Classification

Stage grouping

Stage 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Stage I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any patient/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any patient/TX	N1-N3	M0	SX
Stage IIA	Any patient/TX	N1	M0	S0
	Any patient/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any patient/TX	N2	M0	S0
	Any patient/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any patient/TX	N3	M0	S0
	Any patient/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any patient/TX	Any N	M1a	SX
Stage IIIA	Any patient/TX	Any N	M1a	S0
	Any patient/TX	Any N	M1a	S1
Stage IIIB	Any patient/TX	N1-N3	M0	S2
	Any patient/TX	Any N	M1a	S2
Stage IIIC	Any patient/TX	N1-N3	M0	S3
	Any patient/TX	Any N	M1a	S3
	Any patient/TX	Any N	M1b	Any S

CLASSIFICATION (IGCCG*, 1997)

<p>Good-prognosis group</p> <p><i>Non-seminoma (56% of cases)</i> 5-year PFS 89% 5-year survival 92%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retroperitoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
<p><i>Seminoma (90% of cases)</i> 5-year PFS 82% 5-year survival 86%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any primary site • No non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
<p>Intermediate prognosis group</p> <p><i>Non-seminoma (28% of cases)</i> 5 years PFS 75% 5-year survival 80%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Testis/retroperitoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or • hCG 5,000 - 50,000 IU/L or • LDH 1.5 - 10 x ULN
<p><i>Seminoma (10% of cases)</i> 5-year PFS 67% 5-year survival 72%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any primary site • Non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
<p>Poor prognosis group</p> <p><i>Non-seminoma (16% of cases)</i> 5-year PFS 41% 5-year survival 48%</p>	<p><i>Any of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinal primary • Non-pulmonary visceral metastases • AFP > 10,000 ng/mL or • hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or • LDH > 10 x ULN
<p><i>Seminoma</i></p>	<p>No patients classified as poor prognosis</p>

**Pre-chemotherapy serum tumour markers should be assessed immediately prior to the administration of chemotherapy (same day).*

PFS = progression-free survival; AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotrophin; LDH = lactate dehydrogenase.

2.0 SEMINOME

2.1 Stade I

Recommandation.

- Surveillance active
- Pour les patients qui ne sont pas compliants et qui ont des facteurs de risque pour récurrence tels que un envahissement du rete de testis et/ou taille de la tumeur > 4cm, nous proposons une chimiothérapie adjuvante par Carboplatine AUC 7 (1 cycle)

Note: la surveillance active pour un stade Clinique I selon les EAU guidelines est présenté au tableau suivant

Procédure	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4-5
Examen physique	3x	3x	1x	1x
Marqueurs	3x	3x	1x	1x
Radio Thorax	2x	2x	-	-
CT abdomino-pelvien	2x	2x	1x	1x

2.2 Stade II

2.2.1 Ganglions retro péritonéaux \leq 2 cm de grand axe (IIA)

Recommandation.

- Radiothérapie (surtout en cas de petit nombre de ganglions envahis)
- Chimiothérapie par 3 BEP (Bleomycine, Etoposide, Cisplatine) ou 4 EP (Etoposide, Cisplatine) en cas de problème respiratoire sous-jacent

2.2.2 Ganglions retro péritonéaux \geq 2 cm de grand axe (>IIb)

Recommandation.

- Chimiothérapie : 4 BEP ou 4EP
- Radiothérapie uniquement si patient pas apt pour une chimiothérapie.

2.3 Masse résiduelle post radiothérapie ou chimiothérapie

Recommandation

- Surveillance active par CT scan si la taille de la tumeur < 3 cm.
- Si la masse résiduelle est > 3 cm :
 - a) PET/CT négatif : surveillance par PET tous les 3 mois
 - b) PET/CT positif : resection de la masse (l'option d'une radiothérapie ou chimiothérapie post l'exérèse de la masse résiduelle doit être discuté cas par cas)

2.4 Stade III

Recommandation.

- Patients à faible risque: BEP x 3 or EP x 4 cycles.
- Patients à risque intermediaire: BEP x 4 cycles ou VIP ou TIP x 4 cycles +G-CSF support

3.0 NON-SEMINOME

3.1 Stade I

Recommandation.

- Surveillance active en cas d'absence de facteurs de risque pour récidence (envahissement lymphovasculaire et/ou composante de carcinome embryonnaire)
- Pour des patients non compliants et/ou ayant des facteurs de risque nous proposons chimiothérapie adjuvante par 1-2 cycles de BEP

•**Note:** la surveillance active pour un stade Clinique I selon les EAU guidelines est présenté au tableau suivant

Procédure	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4-5
Examen physique	4x	4x	1x	1x
Marqueurs	4x	4x	1x	1x
Radio Thorax	2x	2x	-	-
CT abdomino-pelvien	2x	2x	-	-

3.2 Stade Pathologique I avec des marqueurs tumoraux dans les normes

Recommandation.

Surveillance.

4.1 Stade Clinique II

Présence des ganglions retro péritonéaux au CT ou MRI abdominal

4.1.1 Ganglion unique ≤ 2 cm avec des marqueurs tumoraux dans les normes

Recommandation.

- Répéter CT scan dans 4 à 6 semaines
- Si marqueurs restent normaux et la taille n'augmente pas plus de 2 cm, curage ganglionnaire.
- Si >2 cm de grand axe, présence de nouveau ganglions ou augmentation des marqueurs tumoraux : chimiothérapie par 3 x BEP ou 4x EP

4.1.2 Ganglion retroperitoneal > 2 cm ou marqueurs élevés et patients à faible risque selon les critères IGCCCG

Recommandation. BEP x 3 or EP x 4.

4.2 Stade pathologique II

Patients avec stade clinique I ou II dont le curage ganglionnaire plaide d'un envahissement

Recommandation.

- Chimiothérapie adjuvante par BEP ,1-2 cycles.
- Surveillance active si <5 ganglions envahis sans extension extra capsulaire

4.3 Stade Clinique III

Recommandation.

- Patients à faible risqué selon les IGCCCG critères: BEP x 3 ou EP x 4
- Patients à risque intermédiaire : BEP x 4.

Le traitement doit être individualisé pour les patients à haut risque sur base de la diminution des marqueurs tumoraux après le 1ere cycle BEP. Si la diminution de taux des marqueurs est satisfaisante nous procédons à 3 cycles supplémentaires de BEP.

Si la diminution des marqueurs n'est pas satisfaisante nous favorisons chimiothérapie à haute dose (HDCT)

- 4 cycles de VIP ou TIP peuvent remplacer le régime BEP en cas de problèmes respiratoires.

5.0 RECIDIVE

La décision thérapeutique dépendra sur:

- (a) le type de traitement systémique en 1ere ligne
- (b) type de réponse au traitement de 1ere ligne aussi que le temps entre la dernière cure de chimiothérapie et la progression néoplasique
- (c) l'histologie de la tumeur.

5.1 Néoplasie testiculaire sans avoir reçu de la chimiothérapie de type BEP ou EP

Recommandation.

- Patients à faible risque: BEP x 3 cycles ou EP x 4 cycles
- Patients à risque intermedia ire: BEP x 4 cycles (ou VIP/TIP en cas de problème respiratoire excluant l'utilisation de bleomycine)

5.2 Néoplasie testiculaire post chimiothérapie de type BEP ou EP avec rémission complète pour plus de 4 semaines

Recommandation

- 4 cycles de TIP.
- Chimiothérapie à haute dose par carboplatin and etoposide pour des patients qui ne présentent pas une diminution des marqueurs tumoraux satisfaisante.

5.3 Néoplasie testiculaire post chimiothérapie de type BEP ou EP qui ne répond pas au traitement ou progresse en moins de 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

Recommandation.

Il n y a pas un consensus. Options :

- Nous proposons 1 cycle de VIP suivi de chimiothérapie à haute dose par carboplatine et etoposide pour 3 cycles avec récolte des cellules souches.
- Alternativement 2 cycles de TIP (si pas de taxanes précédemment) ou 2 cycles de VeIP (si taxanes précédemment), suivi de chimiothérapie à haute dose par carboplatine et etoposide pour 3 cycles avec récolte des cellules souches.

6.0 Cas particuliers

6.1 Progression volumétrique d'une tumeur avec diminution de marqueurs au cours de chimiothérapie

Il s'agit probablement d'un tératome qui doit être reséqué après la fin de la chimiothérapie
[Eur J Cancer 36:1389, 2000].

6.2 Apparition des nodules pulmonaires dans le cadre d'une rémission complète

Il s'agit probablement d'une toxicité à la bleomycine. Nous recommandons une surveillance active et exclure une infection sous-jacente.

_[Radiology 156:155, 1985].

[J Clin Oncol 10:1375, 1992].

6.3 Petite augmentation de beta-hCG post chimiothérapie.

- Hypogonadism est à évoquer. Nous proposons une dose de testostérone de 50mg en IM et faire le dosage de bHCG 1 à 2 semaines après. Si le marqueur est normalisé il y aurait une interaction entre bHCG et LHRH qui est augmentée secondairement à une baisse de la testostérone. Si pas de normalisation du marqueur une maladie résiduelle et réfractaire est à suspecter.

[J Urol 122:126, 1979; Cancer 60:2489, 1987].

- Une association entre elevation de bHCG et cannabis est decrite dans la literature mais pas confirmée

[N Engl J Med 303:1177, 1980]

6.4 Petite augmentation de AFP

Une discrète augmentation de l'AFP post chimiothérapie peut être liée à une toxicité hépatique par des agents chimiothérapeutiques, alcool ou des médicaments d'anesthésie générale sans impliquer une persistance de cancer. [Cancer 72:2491, 1993].

Nous proposons une surveillance active et initiation de chimiothérapie de rattrapage uniquement en présence de maladie néoplasique ou augmentation des marqueurs évidente.

7.0 regimes de chimiothérapie

1ere et 2eme ligne

BEP:

- cisplatine, 20 mg/m²
- etoposide, 100 mg/m² J1 à J5
- bleomycine, 30 units IVP J2, J9, and J16; [Ann Oncol 18:917, 2007].

EP: BEP sans bleomycine [Ann Oncol 18:917, 2007].

TIP:

- paclitaxel, 120 mg/m² J1 et J2,
- ifosfamide, 1,200 mg/m² IV J2-J6,

- cisplatine, 20 mg/m² IV J2-J6,
- mesna, 1,200 mg/m² IV **Clin Oncol 31:abstr 34501, 2013**].

VIP:

- cisplatine, 20 mg/m² IV J1-J5,
- ifosfamide, 1,200 mg/m² IV J1-J5
- (mesna,
- etoposide, 75 mg/m² IV from D1 to D5, [**J Clin Oncol 16:1287, 1998**].

VeIP:

- cisplatine, 20 mg/m² IV J1-J5,
- ifosfamide, 1,200 mg/m² IV from J1-J5
- mesna, 400 mg/m²
- vinblastine, 0.11 mg/kg IVP J1-J2. [**Cancer 77:1193, 1996**].

8.0 Traitement palliatif

Irinotecan, 100 to 150 mg/m² IV J1 et D15 (or 200 to 300 mg/m² IV every 4 weeks), et **cisplatine**, 20 mg/m²/day IV J1-J5 1q4semaines. [**Cancer 95:1879, 2002**].

Gemcitabine, 1000 mg/m² IV on D1 and D8 + **oxaliplatine**, 130 mg/m² IV [**J Clin Oncol 22:108, 2004**].

Gemcitabine, 800 mg/m² IV, +**paclitaxel**, 80 mg/m² [**Ann Oncol 19:448, 2008**].
Int 104:340, 2009].

Oxaliplatine, 85 mg/m² IV + **bevacizumab**, 10 mg/kg IV **Clin Oncol 29:abstr 4579, 2011**].

Paclitaxel, 110 mg/m² IV + **gemcitabine**, 1000 mg/m² IV [**J Clin Oncol 29:abstr 4562, 2011**].

Epirubicin, 90 mg/m² IV +cisplatin, 20mg/m² [J Clin Oncol 24:5403, 2006].

Oral etoposide, 50 mg/m² PO [Semin Oncol 17:36, 1990].

Thalidomide, 200 to 600 mg [J Clin Oncol 25:513, 2007].

9.0 Etudes cliniques

ECCODE	ligne	Sponsor Name	Study Name	StudyTitle	IMP	Phase
CE2417	zeme	EORTC	EORTC-1407-GUCG / TIGER	A Randomized phase III trial comparing conventional-dose chemotherapy using paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) with high dose chemotherapy using mobilizing paclitaxel plus ifosfamide followed by High-dose carboplatin and etoposide (TI-CE) as first salvage treatment in relapsed or refractory germ cell tumors	Paclitaxel Ifosfamide Cisplatin	III