

# Chimiothérapie des tumeurs germinales du testicule

Stéphane CULINE

CRLC val d'Aurelle, Montpellier

## RESUME

La chimiothérapie de référence des tumeurs germinales du testicule repose sur trois molécules majeures : la bléomycine, l'étoposide et le cisplatine (protocole BEP). Le nombre de cycles recommandé est variable selon la situation clinique : deux pour les tumeurs non séminomateuses de stades localisés à haut risque d'évolutivité métastatique, trois pour les séminomes de stades avancés et les tumeurs non séminomateuses métastatiques de bon pronostic, quatre pour les tumeurs non séminomateuses de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic. La chirurgie d'exérèse des lésions métastatiques résiduelles doit être envisagée après la normalisation des marqueurs tumoraux sériques pour les tumeurs non séminomateuses. Les taux de guérison obtenus sont très élevés, de l'ordre de 90% pour l'ensemble des tumeurs germinales. Ils ne peuvent être atteints que par la connaissance optimale des facteurs pronostiques et le respect impératif des modalités pratiques de délivrance des traitements. Tout écart aux standards établis peut avoir pour conséquences de diminuer l'efficacité ou de majorer les toxicités attendues.

**Mots clés :** cancer du testicule, tumeur germinale, chimiothérapie

## I. INTRODUCTION

En 2002, la prise en charge des tumeurs germinales du testicule permet d'obtenir des taux de guérison d'environ 90%. Depuis l'introduction du cisplatine dans les protocoles de chimiothérapie à la fin des années 1970, vingt ans de recherche clinique ont permis de définir les variables pronostiques et les traitements optimaux qui ont fait de cette pathologie un modèle, encore trop rare en cancérologie, de curabilité, même à des stades avancés de la maladie [1].

## II. LES PROTOCOLES

Trois drogues apparaissent prédominantes : le cisplatine bien sûr, l'étoposide et la bléomycine. Leur association définit le classique protocole BEP, dont les modalités d'administration sont détaillées dans le tableau 1 et doivent être rigoureusement respectées. Tout écart risque en effet d'en compromettre l'efficacité et donc de réduire les espoirs de guérison. Une hyperhydratation salée quotidienne est obligatoire pendant chaque cure afin de prévenir la toxicité rénale du cisplatine, de sorte que l'administration en hôpital de jour n'est pas conseillée. Afin de limiter les toxicités hématologiques, la prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et érythropoïétine) est fréquemment associée. Le protocole BEP représente le standard pour la prise en charge de première intention. En fonction du contexte, le nombre de cycles optimal varie de 2 à 4.

Chez les patients en échec d'une première ligne de traitement par le protocole BEP, l'association historique de référé-

Correspondance :

Pr Stéphane Culine - Département d'Oncologie Médicale, C.R.L.C. Val d'Aurelle, Parc Euromédecine, 34298 - MONTPELLIER Cedex 5 - Tel 04 67 61 31 52 - Fax 33467613022 - Email [stculine@valdorel.fnclcc.fr](mailto:stculine@valdorel.fnclcc.fr)

rence est le VeIP (Tableau 1). Au cours des dernières années, l'activité de trois molécules cytotoxiques, la gemcitabine, l'oxaliplatine et le paclitaxel, a été démontrée en situation de rattrapage. Des études complémentaires devront définir leur place précise dans la stratégie thérapeutique [2].

**Tableau 1 : Protocoles de chimiothérapie des tumeurs germinales.**

Protocole BEP		
Bléomycine	30 mg/j dose totale	J1, J8, J15
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
<i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours.</i>		
Protocole VeIP		
Vinblastine	0,11 mg/kg/j	J1 et J2
Ifosfamide	1200 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
<i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours.</i>		

### III. LES INDICATIONS

La chimiothérapie est actuellement indiquée, après l'orchidectomie, dans les stades métastatiques des tumeurs germinales du testicule, mais également dans les stades localisés des tumeurs non séminomateuses à haut risque d'évolutivité métastatique [1].

#### 1. Les tumeurs non séminomateuses métastatiques

Le nombre de cycles de BEP est dicté par les facteurs pronostiques établis par la classification internationale (Tableau 2) [3]. Trois cycles sont suffisants pour les tumeurs de bon pronostic, alors que quatre cycles sont nécessaires pour les patients de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'objectif premier de la chimiothérapie est la normalisation des marqueurs tumoraux sériques. L'évaluation tomodynamométrique permet alors de porter les indications d'exérèse chirurgicale des lésions métastatiques résiduelles. Toute masse tumorale supra-centimétrique persistant après la chimiothérapie doit a priori faire l'objet d'une chirurgie d'exérèse.

#### 2. Les tumeurs non séminomateuses localisées

Les stades localisés sont définis par l'absence de métastase décelable sur le bilan d'extension tomodynamométrique et la normalisation des marqueurs tumoraux sériques après l'orchidectomie. La chimiothérapie doit être réservée aux formes à haut risque d'évolutivité métastatique, définies par deux caractéristiques précisées par l'expertise anatomo-pathologique faite sur la pièce opératoire : la présence d'embols

tumoraux intra-vasculaires et/ou une proportion importante (en pratique, supérieure à 80%) de la composante de carcinome embryonnaire au sein de la tumeur. Deux cycles du protocole BEP sont suffisants dans ce contexte.

#### 3. Les tumeurs séminomateuses pures de stades avancés

La radiothérapie demeure le traitement de référence des stades précoces des tumeurs séminomateuses pures (stades localisés au testicule ou extension métastatique ganglionnaire lombo-aortique de moins de 5 cm de diamètre transversal). Les indications de chimiothérapie sont donc les stades avancés de la maladie : métastases ganglionnaires lombo-aortiques de plus de 5 cm de diamètre transversal ou extension métastatique hépatique ou sus-diaphragmatique. Trois cycles de BEP (ou 4 cycles du même protocole sans bléomycine) constituent le traitement de référence. Les indications chirurgicales d'exérèse des lésions métastatiques résiduelles après la chimiothérapie sont réservées aux masses de plus de 3 cm de diamètre dont la résorption progressive au cours du temps n'est pas jugée satisfaisante.

#### 4. Les traitements de rattrapage

La chimiothérapie de rattrapage est indiquée lorsque la maladie germinale n'a pas été mise en rémission ou récidive après une première ligne de traitement. Quatre cycles du protocole VeIP constituent la référence actuelle, suivis de l'exérèse chirurgicale des lésions résiduelles. Il n'y a pas de place, hors essai thérapeutique, pour la délivrance d'une chimiothérapie à fortes doses avec support hématopoïétique [4].

### IV. LES RESULTATS

Les taux attendus de guérison sont de l'ordre de plus de 90% pour les tumeurs séminomateuses pures et non séminomateuses de bon pronostic, et d'environ 80% et 50% à 60% pour les patients de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic, respectivement. La chimiothérapie adjuvante des stades localisés des tumeurs non séminomateuses permet de guérir plus de 95% des patients. Les taux de guérison après les traitements de rattrapage sont de l'ordre de 50% pour les tumeurs séminomateuses pures, et de 25% pour les tumeurs non séminomateuses.

### V. CONCLUSION

**L'objectif de la prise en charge des patients présentant une tumeur germinale du testicule est la guérison. Il ne peut être atteint que par la connaissance optimale des facteurs pronostiques et le respect impératif des modalités pratiques de délivrance des traitements. Tout écart aux standards établis peut avoir pour conséquences de diminuer l'efficacité en cas de sous-dosages ou de majorer la toxicité en cas de surdosages.**

**Tableau 2 : Classification pronostique internationale des tumeurs germinales non séminomateuses du testicule.**

Pronostic	Caractéristiques	Survie à 5 ans
BON	Absence de métastases viscérales extra-pulmonaires et AFP < 1000 ng/ml et HCG < 5000 UI/l et LDH < 1,5 x N	92%
INTERMEDIAIRE	Absence de métastases viscérales extra-pulmonaires et 1000 ≤ AFP ≤ 10000 ng/ml et 5000 ≤ HCG ≤ 50000 UI/l et 1,5 ≤ LDH < 10 x N	80%
MAUVAIS	Présence de métastases viscérales extra-pulmonaires ou AFP > 10000 ng/ml ou HCG > 50000 UI/l ou LDH > 10 x N	48%

AFP : Alphafoetoprotéine ; HCG : Hormone Chorionique Gonadoitrope ; LDH : Lactico-déshydrogénase

## REFERENCES

- CULINE S., KRAMAR A., BIRON P., DROZ J.P. : Chemotherapy in adult germ cell tumors. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1996, 22 : 229-263.
- DROZ J.P., CULINE S. : New prospects for the treatment of germ-cell tumours. Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, 7 : 1139-1157.
- INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP. International germ cell consensus classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J. Clin. Oncol., 1997, 15 : 594-603.
- FLECHON A., CULINE S., DROZ J.P. : Intensive and timely chemotherapy, the key of success in testicular cancer ? Critic. Rev. Oncol. Hematol., 2001, 37 : 35-46.

## ABSTRACT

### Chemotherapy in germ cell tumours of the testis

Stéphane CULINE

Germ cell tumours of the testis represent a model of curable disease, even in advanced stages. Cisplatin-

based combination chemotherapy followed by surgical removal of residual metastatic disease has dramatically improved the prognosis of these patients, as about 90% of them are currently cured. The standard cytotoxic drugs used in first-line treatment are bleomycin, etoposide and cisplatin (the so-called BEP regimen). Treatment strategy is based on assessment of risk factors. Three cycles are generally used in patients with advanced pure seminoma or good-risk metastatic non-seminomatous tumours. Four cycles are required in patients with intermediate- or poor-risk metastatic non-seminomatous tumours, while two cycles of BEP constitute a safe and effective treatment option in early-stage tumours but with a high-risk of metastatic spread defined by a high percentage of embryonal carcinoma and/or the presence of vascular invasion. Cure rates as high as 90% are achieved provided risk factor strategies are accurately applied and standard treatment modalities are respected. All protocol violations can decrease the expected efficacy or induce unnecessary toxicity.

**Key words:** testicular cancer, germ cell cancer, chemotherapy