



TESTIS : escalade et désescalade thérapeutique

Mardi 03 octobre 2023

Limoges

Dr Julia Pestre Munier
Oncologue Médicale
CHU Limoges

Actualités dans la prise en charge des cancers urologiques



Liens d'intérêts

- Aucun



DEESCALADE THERAPEUTIQUE

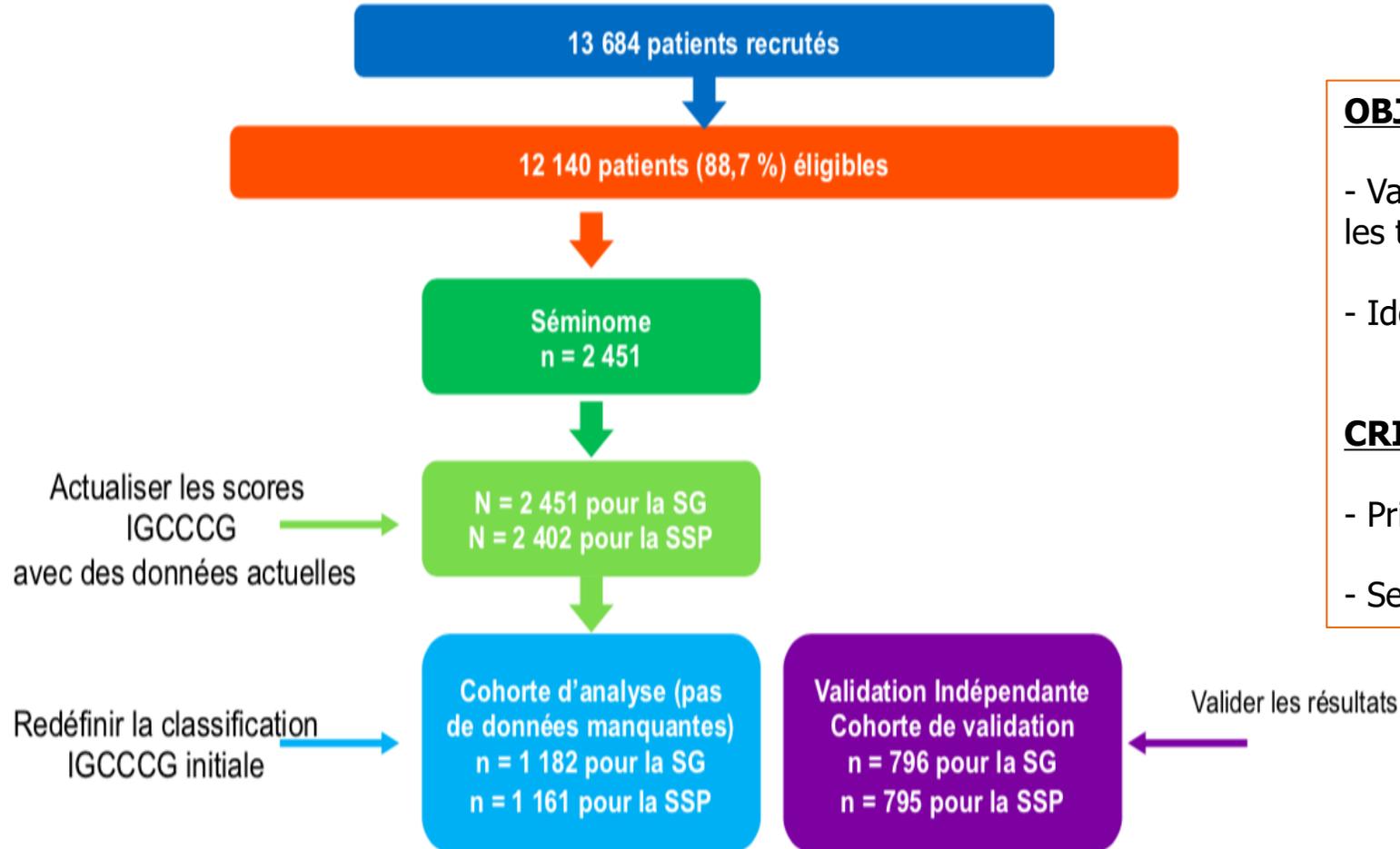


Stratégie de désescalade : pour qui, pourquoi ?

- Tumeurs germinales séminomateuses métastatiques
 - Patients jeunes
- Toxicités tardives à long terme
- Surincidence pathologies cardio-vasculaires, syndrome métabolique, seconds cancers



Révision classification IGCCCG



OBJECTIFS

- Valider les critères initiaux et actualiser les taux de survie dans une cohorte récente
- Identifier de nouveaux facteurs pronostiques

CRITERES DE JUGEMENT

- Principal : Survie sans progression (SSP)
- Secondaire : Survie Globale (SG)

J Beyer et al., ASCO GU 2020



Révision classification IGCCCG

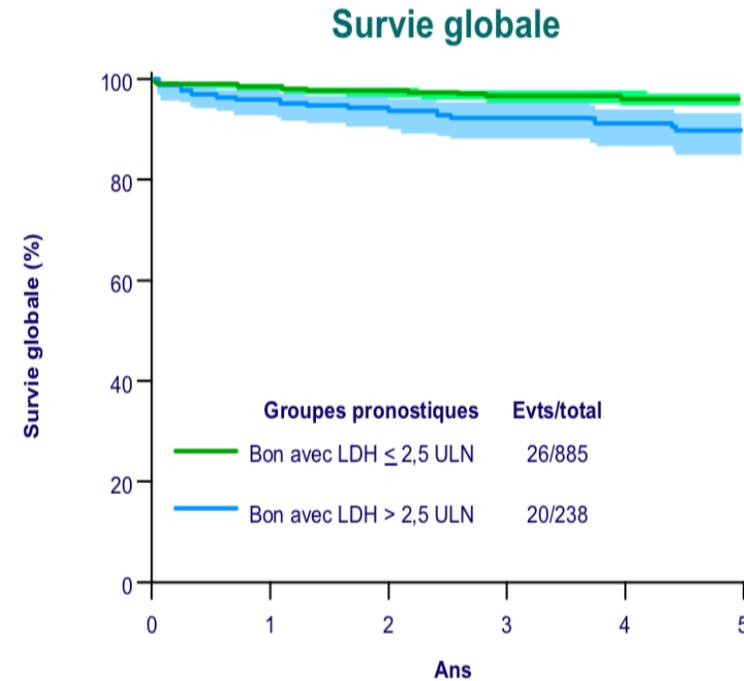
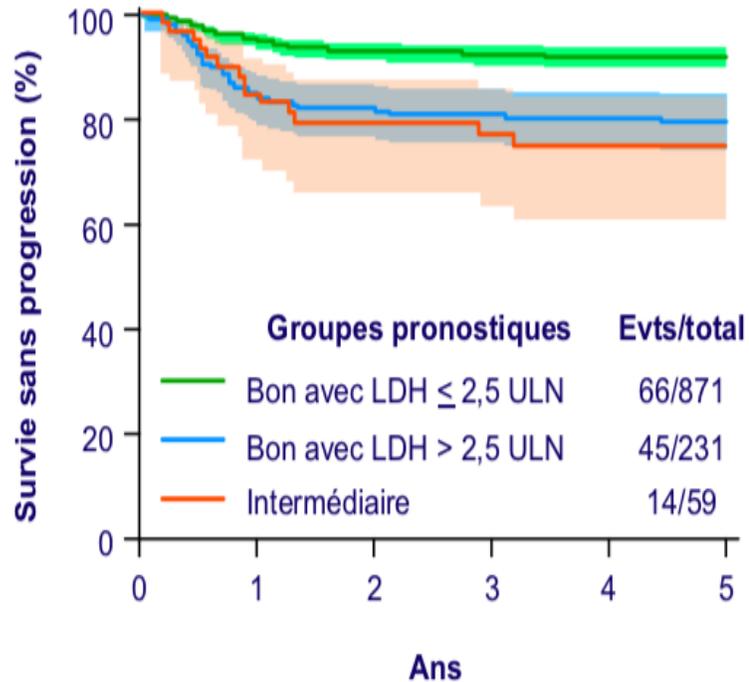
Patients traités par 1^{ère} ligne à base de CISPLATINE et ETOPOSIDE entre 1990 et 2013

IGCCCG	SSP à 5 ans 1997	SSP à 5 ans actualisée (IC 95%)	SG à 5 ans 1997	SG à 5 ans actualisée (IC 95%)
Bon	82 %	89% (87-90%)	86 %	95% (94-96%)
Intermédiaire	67 %	79 % (70-85 %)	72 %	88% (80-93%)

J Beyer et al., ASCO GU 2020



Révision classification IGCCCG



LDH : facteur pronostique le plus significatif chez les patients de bon pronostic

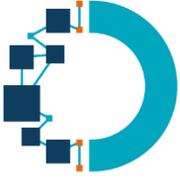
J Beyer et al., ASCO GU 2020



Révision classification IGCCCG

Nouvelle classification intégrant le taux de LDH

Groupe de bon pronostic	
Tout primitif germinal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET AFP normale, quel que soit le taux d'hCGt. LDH < 2,5N	90% des cas de TGS SSP à 5 ans 89% SG à 5 ans 95%
Groupe de pronostic intermédiaire	
Tout primitif germinal ET Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire ET AFP normale, tous niveaux d'hCGt et LDH OU Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET AFP normale, tous niveaux d'hCGt, LDH ≥ 2.5N	10% des cas de TGS SSP à 5 ans 79% SG à 5 ans 88%
Pas de groupe de mauvais pronostic	



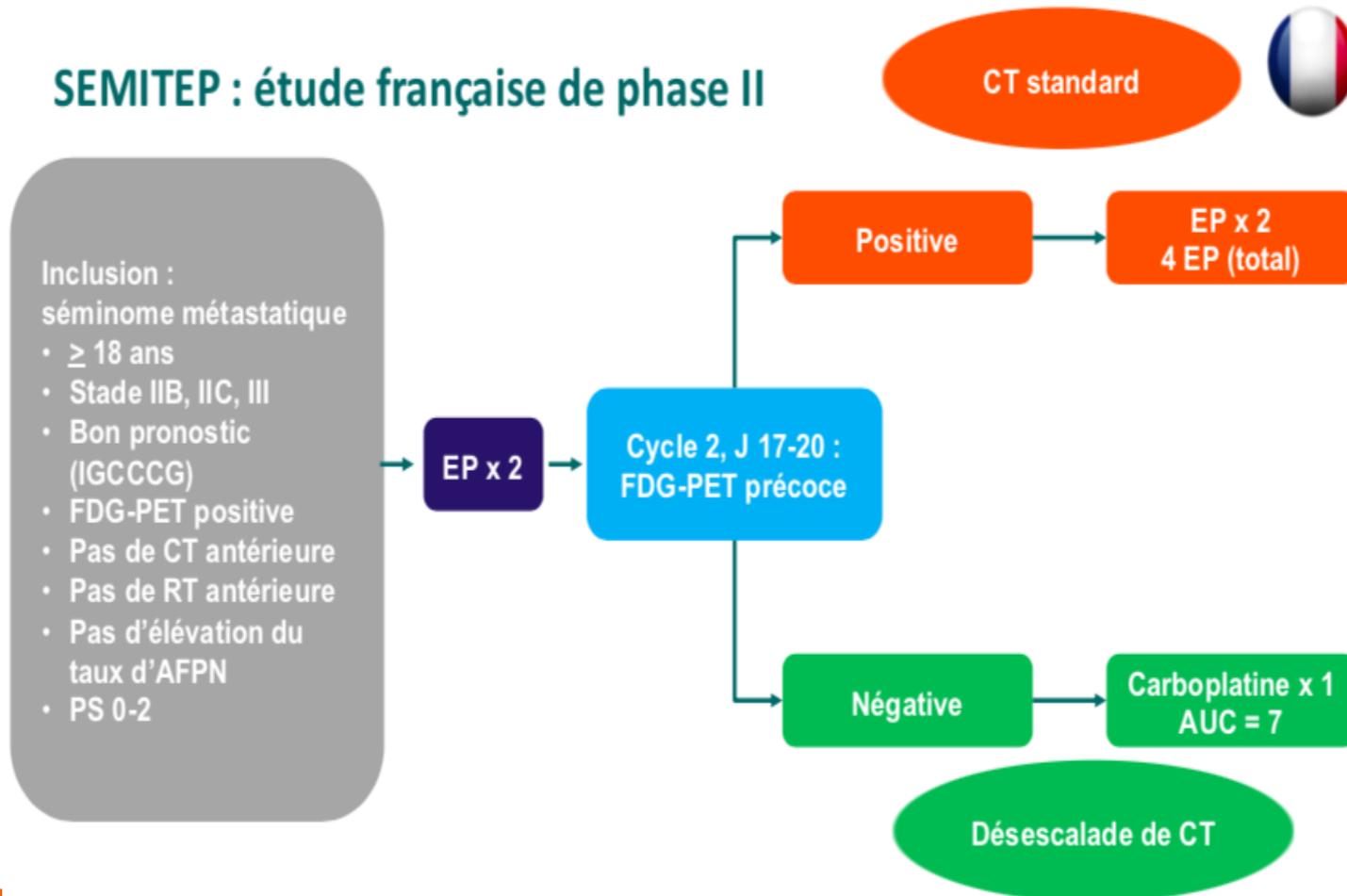
Etude SEMITEP

- Rationnel : patient avec TGSm de bon pronostic IGCCCG
 - Chimiothérapie 4 EP ou 3 BEP
 - Radiothérapie possible pour stade IIa et IIb < 3cm
- SEMITEP = étude de phase 2 pour évaluer une stratégie de désescalade dans cette population



Etude SEMITEP

SEMITEP : étude française de phase II



Critère de jugement principal

% de pts négativant leur TEP après 2 EP et traités avec un cycle de Carboplatine

Critères secondaires

SSP , SG , toxicités

Y Loriot et al., Eur Urol 2022

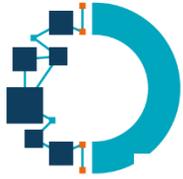


Etude SEMITEP

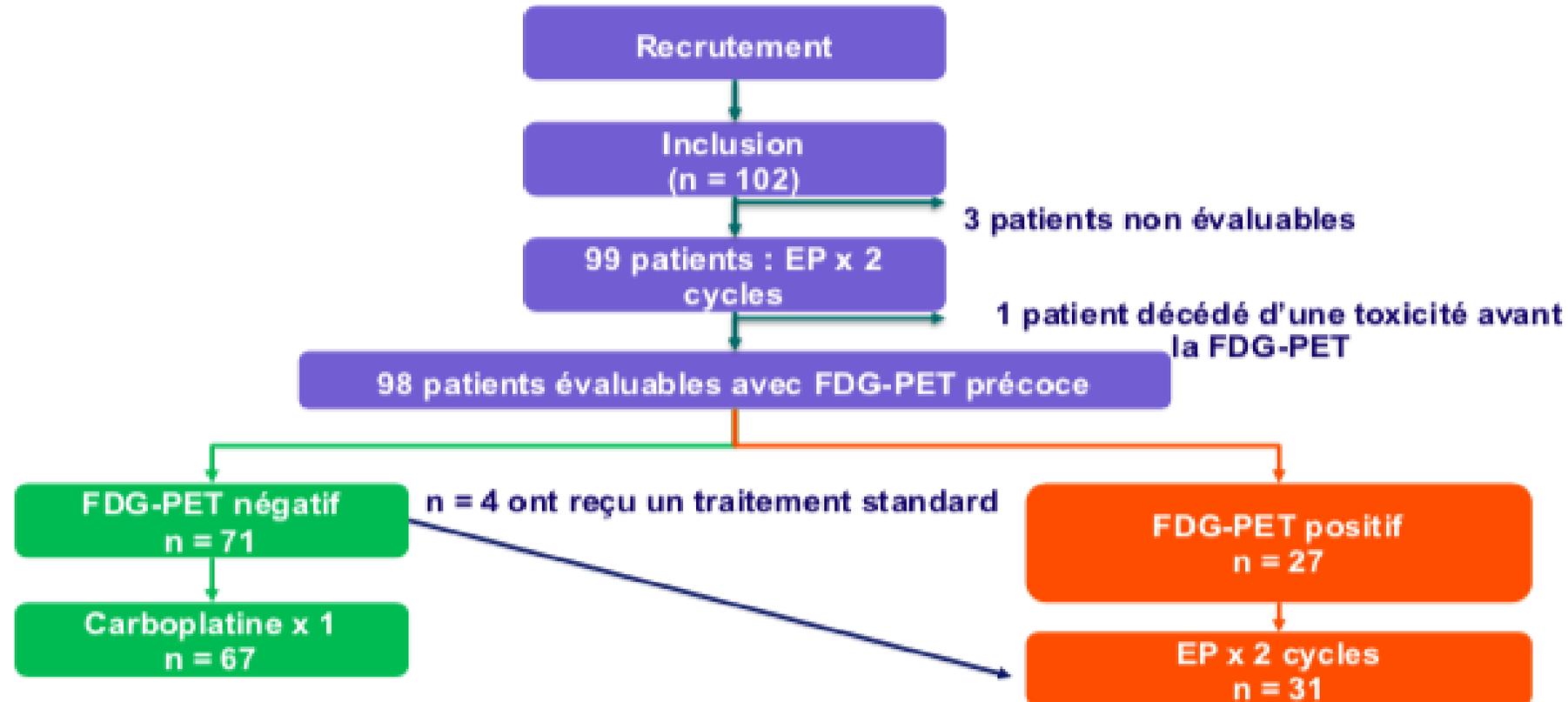
102 patients entre juin 2013 et juillet 2017 (16 centres français)

Caractéristiques	n = 98 patients
Age au diagnostic : médiane, écart	40 (21-66)
Site primitif	
- Testicule	91 (95 %)
- Localisation rétropéritonéale	4 (4 %)
- Autres	1 (1 %)
- Manquantes	2
Stade clinique	
- IIA	1 (1 %)
- IIB	60 (64 %)
- IIC	21 (22 %)
- III	12 (13 %)
- Manquantes	4
Marqueurs tumoraux (médiane, IQR)	
- AFP	normal
- HCG	2 (0,6-4)
- LDH	233,5 (180,5-361,5)

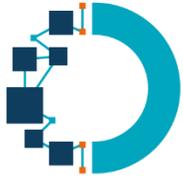
Y Loriot et al., Eur Urol 2022



Etude SEMITEP

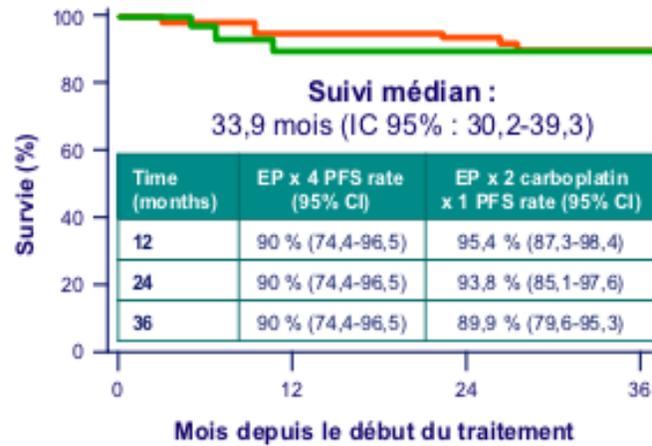


- 68,4 % (95% CI : 58-77) des patients ont reçu une CT de désescalade



Etude SEMITEP

Survie sans progression



A risque

67
31

62

27

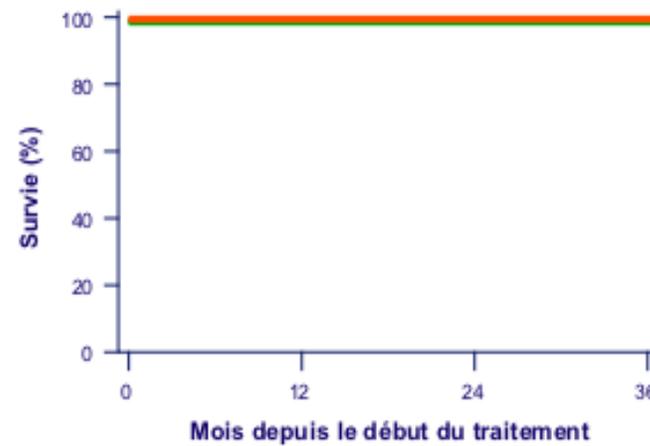
58

21

35

9

Survie globale



A risque

67
31

64

29

61

23

37

10

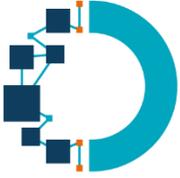
— 4 EP

— 2 EP + 1 carboplatine

72% des patients ont eu un TEP FDG précoce négatif après 2 EP

Moins de neurotoxicité et ototoxicité

Y Loriot et al., Eur Urol 2022



ET EN PRATIQUE ?

- Intégration traitement selon étude SEMITEP dans les recommandations AFU actualisées 2022-2024
 - Pour les TGSm stade IIA et IIB < 3cm, à discuter au cas par cas en RCP, patients sélectionnés +++
 - Nécessité de TEP-FDG pré-thérapeutique
- Limites : phase 2, SSP ou SG ne sont pas critères principaux de jugement



Autres études de désescalade

Etude SAKK01/10

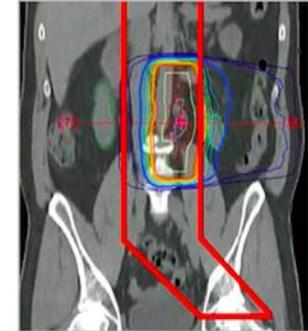
(Papachristofilou et al., *The lancet Oncol* 2022)

116 pts, séminome stade IIA et IIB

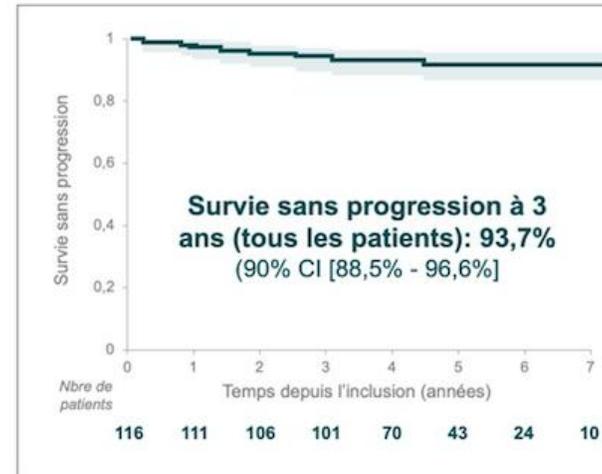
1 cure de CARBOPLATINE AUC 7
puis RT des aires ganglionnaires
envahies 3 semaines après

CP : SSP à 3 ans

- Dose médiane de carboplatine : 987 mg (intervalle : 560-1920)
- Volume cible médian de traitement pour la radiothérapie (PTV): 294,0 cm³ (intervalle : 24-1047)
- Le volume médian du PTV est équivalent à ≈25% du volume de traitement de radiothérapie de référence « dog-leg » (cadre rouge)
→ Diminution de 75% du volume irradié



Stade IIA, 2 ganglions
PTV: 292 cm³



Recul insuffisant

Effets secondaires à long terme plus restreints ?



Autres études de désescalade

Désescalade par la chirurgie

▪ Etude PRIMETEST

33 patients

Séminome stade IIA, IIB

Curage ganglionnaire, pas de traitement adjuvant

CP : PFS à 3 ans (étude considérée + si <30% de récurrence)

Résultats : 30% de récurrence, étude négative

Albers et al., JCO 2022

▪ Etude SEMS

55 patients

Séminome stade II

Curage ganglionnaire

CP : PFS à 2 ans

PFS à 2 ans 81%, 22% récurrence

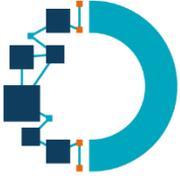
Daneshmand et al., JCO 2021



Perspectives en terme de stratégies de désescalade

- **Essai EDEN** : essai prospectif de phase 2, TGSm stade IIA et IIB >3cm, bon pronostic IGCCCG

Stratégie guidée par la TEP et les taux sériques de miRNA-M371



- Focus miRNA-M371

Seulement 50% des TG expriment un des 3 marqueurs

Nécessité de nouveaux biomarqueurs

miRNA-M371 a montré une sensibilité et spécificité de plus de 90%

Exprimé dans tous les types histologiques sauf tératome

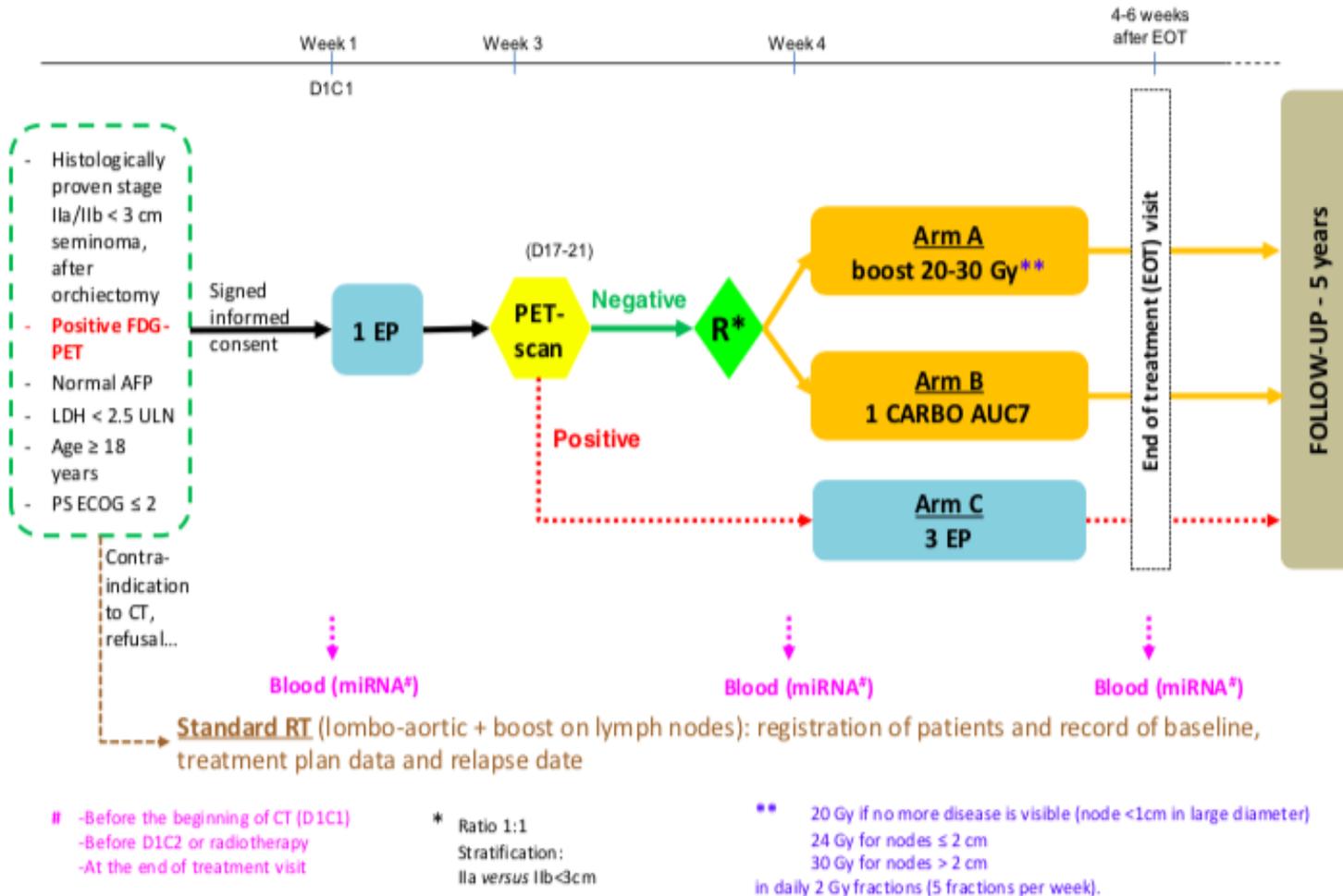
→ Etude prospective multicentrique, > 600 patients

Corrélation avec stade clinique et réponse au traitement

Dieckmann et al., JCO 2019



Etude EDEN



Critère principal de jugement

PFS à 3 ans

Critères secondaires

- Taux de miARN-M371 comme marqueur de réponse
- Corrélation entre résultat TEP et taux miARN-M371
- OS
- Qualité de vie, toxicités

Recrutement en cours



QUE RETENIR EN TERME DE DESESCALADE ?

Stade	Recommandations	Grade
TGSm de stade IIA – IIB < 3 cm	Les patients doivent recevoir une information concernant la balance bénéfico-risque de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans les stades IIA et IIB.	Fort
	Lorsque la chimiothérapie est retenue, 3BEP ou 4 EP procurent le même niveau de contrôle carcinologique.	Fort
TGSm de stade IIB ≥ 3 cm – IIC – III	A partir des stades IIB, le choix du protocole de chimiothérapie repose sur le groupe pronostic IGCCCG, selon les mêmes modalités que les TGNS.	Fort

Recommandations AFU actualisées 2022-2024

- Schéma SEMITEP : à discuter en RCP, patients sélectionnés ++
- Privilégier inclusion dans des essais si possible



ESCALADE THERAPEUTIQUE



Escalade thérapeutique

- TGNS mauvais pronostic

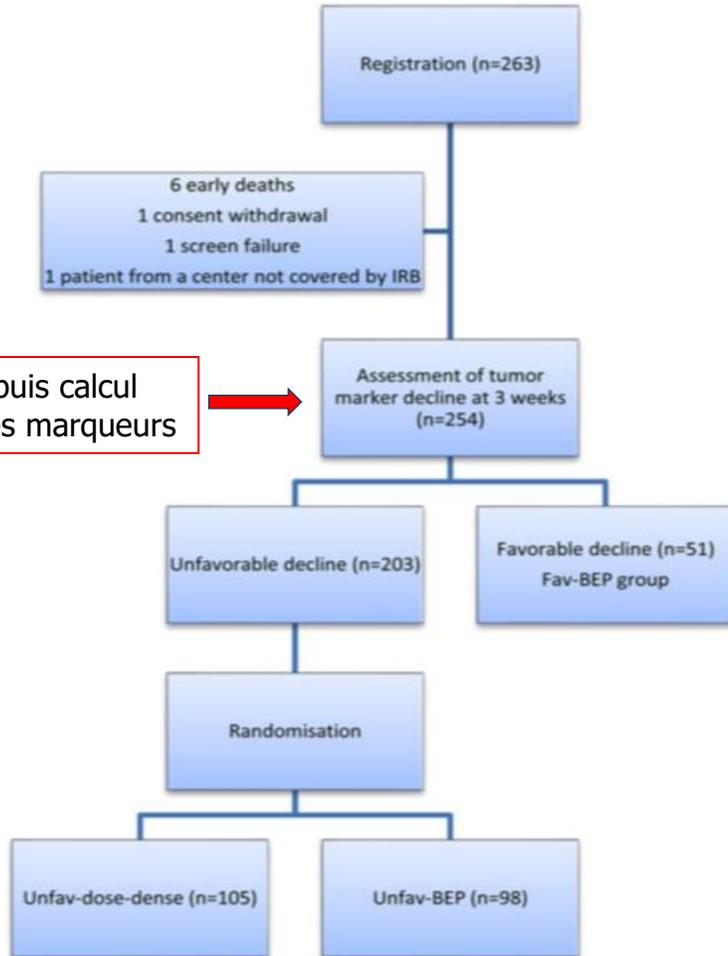
Groupe de bon pronostic	
Primitif testiculaire ou rétropéritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET S1	56% des cas de TGNS SSP à 5 ans 90% SG à 5 ans 96%
Groupe de pronostic intermédiaire	
Primitif testiculaire ou rétropéritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaire ET S2	28% des cas de TGNS SSP à 5 ans 78% SG à 5 ans 89%
Groupe de mauvais pronostic	
Primitif médiastinal OU Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire OU S3	16% des cas de TGNS SSP à 5 ans 54% SG à 5 ans 67%

**S3 : LDH > 10 N OU HCGt > 50 000 UI/L
OU AFP > 10 000 ng/ml**



Etude GETUG 13

Phase III, multicentrique



1 cycle de BEP puis calcul décroissance des marqueurs

POOR-RISK IGCCCG ADVANCED NON-SEMINOMATOUS GERM-CELL TUMORS:
CALCULATION OF TUMOR MARKER DECLINE (AFTER 1 CYCLE OF BEP)*

GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS
SAINT-PANLÉON-DE-MER

Date of 1st BEP: [calendar icon]

HCG

	Value	Date
Pre-chemotherapy:	<input type="text"/>	[calendar icon]
Value at day 18-21:	<input type="text"/>	[calendar icon]

AFP

	Value	Date
Pre-chemotherapy:	<input type="text"/>	[calendar icon]
Value at day 18-21:	<input type="text"/>	[calendar icon]

RUN

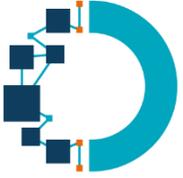
RESET

(*) Fizazi K, Culline S, Kramar A, Amato R, Bouzy J, Chen I, Droz JP, Logothetis CJ. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol 2004; 22: 3868-76.

<https://www.gustaveroussy.fr/calculatation.tumor/>

Critère principal = PFS

Fizazi et al., Lancet Oncol 2014



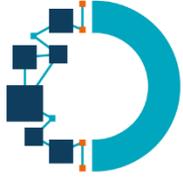
Etude GETUG 13

- Chimiothérapie dose-dense

→ 2 cycles T-BEP-OXALIPLATINE tous les 21 jours

Puis 2 cycles Cisplatine, Bleomycine, Ifosfamide

- Marqueurs à chaque J1, TDM en fin de traitement
- Résection masses résiduelles en fin de traitement



Etude GETUG 13

Résultats

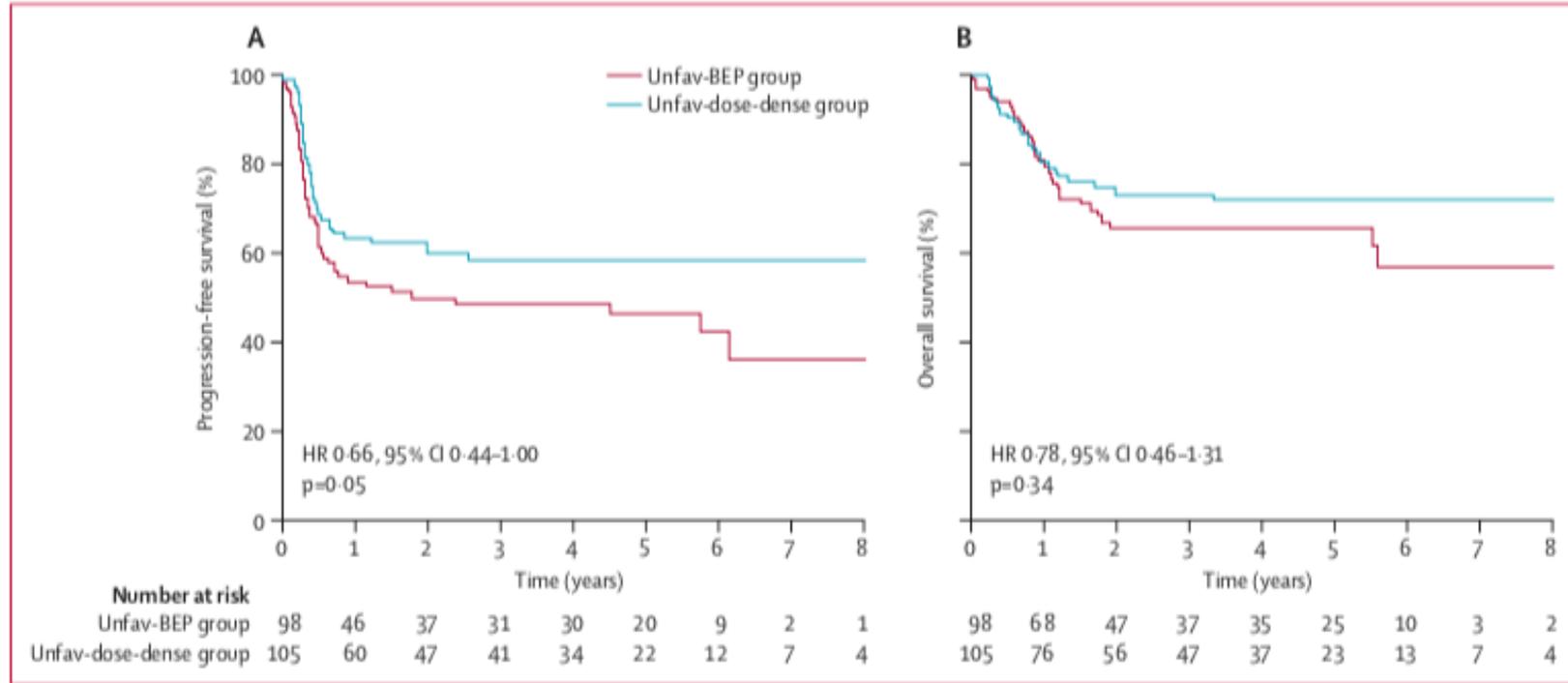


Figure 2: Progression-free survival (A) and overall survival (B) in patients with an unfavourable tumour marker decline
 Unfav-dose-dense=patients with an unfavourable marker decline who were randomly assigned to receive a dose-dense regimen. Unfav-BEP=patients with an unfavourable marker decline who were randomly assigned to receive BEP.

PFS à 3 ans

59% Unfav-dose-dense
48% Unfav-BEP

70% Fav-BEP

OS à 3 ans

73 % Unfav-dose-dense
65% Unfav-BEP

84% Fav-BEP



Etude GETUG 13

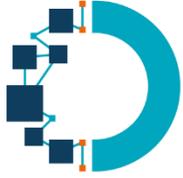
Toxicités

	Unfav-BEP (n=98)			Unfav-dose-dense (n=105)			Fav-BEP (n=51)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Rash	18 (18%)	0	0	27 (26%)	0	0	16 (31%)	0	0
Nausea or vomiting	70 (71%)	2 (2%)	0	66 (63%)	24 (23%)	0	36 (71%)	1 (2%)	0
Diarrhoea	19 (19%)	1 (1%)	0	45 (43%)	6 (6%)	0	12 (23%)	1 (2%)	0
Mucositis	18 (18%)	0	0	36 (34%)	7 (7%)	1 (1%)	13 (25%)	3 (6%)	0
Liver	40 (41%)	3 (3%)	0	31 (30%)	5 (5%)	0	15 (29%)	0	0
Motor neuropathy	1 (1%)	0	0	6 (6%)	2 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Sensory neuropathy	20 (20%)	1 (1%)	0	73 (70%)	6 (6%)	0	13 (25%)	0	0
Auditory	28 (29%)	0	0	48 (46%)	2 (2%)	0	10 (20%)	0	0
Dyspnoea	23 (23%)	5 (5%)	6 (6%)	34 (32%)	9 (9%)	0	4 (8%)	9 (9%)	1 (2%)
Renal	9 (9%)	0	0	27 (26%)	2 (2%)	0	3 (6%)	0	0
Fatigue	69 (70%)	7 (7%)	0	71 (68%)	19 (18%)	0	35 (69%)	1 (2%)	0
Infection	14 (14%)	8 (8%)	1 (1%)	23 (22%)	9 (9%)	1 (1%)	12 (24%)	3 (6%)	0
Haemoglobin	71 (72%)	18 (18%)	8 (8%)	58 (55%)	36 (34%)	11 (10%)	39 (76%)	8 (16%)	2 (4%)
Neutropenia	16 (16%)	17 (17%)	45 (46%)	21 (20%)	18 (17%)	45 (43%)	10 (20%)	13 (25%)	18 (35%)
Thrombocytopenia	55 (56%)	15 (15%)	1 (1%)	56 (53%)	27 (26%)	5 (5%)	35 (69%)	4 (8%)	0
Febrile neutropenia	18 (18%)	0	0	18 (17%)	0	0	7 (14%)	0	0
Transfusion	31 (32%)	0	0	55 (52%)	0	0	6 (12%)	0	0
Platelet transfusion	6 (6%)	0	0	16 (15%)	0	0	2 (4%)	0	0

Unfav-BEP=patients with an unfavourable marker decline who were randomly assigned to receive BEP. Unfav-dose-dense=patients with an unfavourable marker decline who were randomly assigned to receive a dose-dense regimen. Fav-BEP=patients with a favourable marker decline who continued BEP. Infection=infectious event without neutropenic fever.

Table 2: Adverse events

Fizazi et al., Lancet Oncol 2014



En pratique

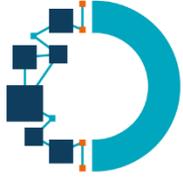
TGNSm

Importance d'une
classification
pronostique rigoureuse
initiale

Mauvais pronostic

Evaluation de la
décroissance des
marqueurs entre le J18
et le J21 après le 1^{er}
cycle

**Traitement selon
GETUG 13 si
décroissance
défavorable**



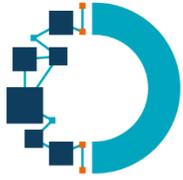
Intensification des récurrences post chimiothérapie ou maladies réfractaires

Traitement
standard

TIP (Paclitaxel,
Ifosfamide, Cisplatine)

ESSAI TIGER
(recrutement terminé)

Comparaison TIP et
intensification par
TICE/autogreffe



Conclusion : Avenir des tumeurs germinales

- Aucun nouveau médicament approuvé en dehors de la chimiothérapie
- Peu d'altérations moléculaires actionnables, essais d'immunothérapie négatifs
- **Avenir :**
Groupes collaboratifs
Biomarqueurs innovants
Développement thérapie cellulaire



