



**HAL**  
open science

## Evaluation de l'adéquation aux recommandations lors de la prise en charge initiale des tumeurs germinales non séminomateuses de mauvais pronostic : à l'Institut de cancérologie de Lorraine

Delphine Serre

### ► To cite this version:

Delphine Serre. Evaluation de l'adéquation aux recommandations lors de la prise en charge initiale des tumeurs germinales non séminomateuses de mauvais pronostic : à l'Institut de cancérologie de Lorraine. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297366

**HAL Id: hal-03297366**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297366>**

Submitted on 16 Jun 2023

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Université de Lorraine  
2018**

**Faculté de Médecine de Nancy**

# **THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée  
Par

**Delphine Serre**

Le 15 juin 2018

**« Evaluation de l'adéquation aux recommandations  
Lors de la prise en charge initiale des  
Tumeurs Germinales Non Séminomateuses de mauvais pronostic  
A l'institut de cancérologie de Lorraine »**

Examineur de la thèse :

M le Professeur T. CONROY

Président

M. le Professeur F. MARCHAL

Juge

M. le Professeur S. MALIKOV

Juge

M. le Docteur Lionnel GEOFFROIS

Juge et directeur



**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude

CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard

FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE -

Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROS DIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE

FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-

Claude MARCHAL - Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick

NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT

- Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude

SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT -

Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSSIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON  
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE  
Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANTHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto*  
*(JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président de Thèse,  
Monsieur Le Professeur Thierry CONROY  
Professeur de Cancérologie Clinique**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre dévouement, vos connaissances et votre rigueur professionnelle sont exemplaires.

C'est avec une grande humilité que je vous présente mon travail de thèse.

Veillez recevoir ici mes plus respectueux remerciements et l'expression de ma grande admiration pour ce que vous accomplissez.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur Le Professeur Frédéric MARCHAL,**

**Professeur de Cancérologie, Radiothérapie option cancérologie**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse.

Qu'il me soit permis ici de vous témoigner ma gratitude et mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur Le Professeur Sergueï MALIKOV,**

**Professeur de Chirurgie Vasculaire et Médecine Vasculaire**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant qu'il saura retenir votre intérêt, veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mon Maître, Juge, et Directeur de Thèse**  
**Monsieur Le Docteur Lionnel GEOFFROIS,**  
**Docteur en Oncologie Médicale**

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pour la réalisation de ce travail.

Vous avez été un acteur fondamental tout au long de ma formation.

Votre rigueur, votre sens clinique et votre grande empathie sont pour moi un exemple. Pouvoir bénéficier de votre expérience au quotidien est une chance.

Veillez trouver ici la marque de ma profonde estime et de ma sincère gratitude.

### **A celle qui a rendu ce travail possible**

**A Julia Salleron**, pour tes conseils avisés, pour ton soutien et tes encouragements qui m'ont été précieux ! Merci pour l'énergie que tu consacres aux internes, pour ta dévotion pour les chiffres, pour ta bonne humeur, pour ton envie de faire changer les choses. Je ne suis pas certaine que tu réalises l'immense aide que tu as pu m'apporter dans mes différents travaux mais vraiment merci pour tout ! #coeurlove

**Aux médecins du département d'oncologie médicale de l'ICL** auprès de qui j'ai appris les différentes facettes de l'oncologie au quotidien.

**A Madame le Docteur Maria Rios**, pour votre rigueur et vos histoires drôles que vous aimez nous raconter le midi.

**A Madame le Docteur Marie-Christine Kaminsky**, pour votre soutien ces dernières semaines et pour fêter votre anniversaire le jour de ma thèse.

**A Monsieur le Docteur Lionel Uwer**, pour votre disponibilité et votre rigueur.

**A Madame le Docteur Mathilde Deblock**, pour ta gentillesse, ta disponibilité. Travailler à tes côtés est toujours un plaisir.

**A Madame le Docteur Celine Gavaille**, pour ton énergie, ton implication, pour toutes tes gentilles attentions que tu as envers les internes. Félicitations, Chef !

**A Madame le Docteur Yolanda Fernandez**, pour ta gentillesse, ton grand cœur et tes belles attentions (« Super »).

**A Monsieur le Docteur Pierre Lehair**, pour votre bonne humeur et votre sympathie.

**A Madame le Docteur Christelle Clement Duchène**, pour les connaissances que vous m'apportez et votre disponibilité.

**A Madame le Docteur Marie François**, pour ta collaboration et l'aide que tu nous apporte au 2<sup>ème</sup> Daum.

### **A mes anciens co-internes devenu chef**

**A Vincent**, pour avoir été mon premier interlocuteur avant mon arrivée à Nancy, pour nos débats sur la vie, l'oncologie, les voyages ! « Merci à toi »

**A Cyril**, pour tous les potins que tu avais toujours à nous raconter.

**A Anne**, merci pour tous tes conseils avisés, pour ta douceur et ta disponibilité. Tu es l'exemple même de la parfaite oncologue ! Mais tu es surtout superrrrr coooollll !!!! Je suis très heureuse de t'avoir comme chef pour mon dernier semestre mais à la fois très triste de ne pas poursuivre l'aventure à tes côtés !

**A Aurélien**, pour avoir essayé 100 fois de me voler mon super 4 couleurs doré, pour tes blagues, pour toutes ces choses que tu essayes de faire changer ! Tu es l'oncologue le plus HighTech de la terre, tu débordes d'idées toujours plus novatrices pour nous faciliter la vie ! Merci pour ton investissement.

**A Jean Philippe**, pour ce semestre mémorable que nous avons passé en radiothérapie et le temps que tu as passé à m'expliquer comment faire pour colorier !!!!

**A Camille**, tu as été ma première co-interne à l'ICL ! Tu es une personne au grand cœur, adorable, souriante, compétente et tellement drôle !! J'ai adoré être ta co-interne et j'aurais adoré être ta co-chef. Merci pour ton soutien et tes messages de réconfort que tu m'as envoyé jusqu'à la dernière seconde !

**A toutes les secrétaires du département d'oncologie médicale, aux équipes paramédicales du département d'oncologie médicale** : bed manager, cadres, infirmières, aides-soignantes et ASH du 2ème Gallé, 2ème Daum, et de l'hôpital de jour.

**Aux médecins du service de radiothérapie** de l'Institut de cancérologie de Lorraine, pour m'avoir accueillie durant un semestre. Mention spéciale à **Mme le Docteur Anne-Agathe SERRE**, mon homonyme favori, à très bientôt dans le Sud de la France ☺.

**Aux médecins, infirmiers, psychologues, secrétaires de l'équipe du SISSPO** de l'Institut de cancérologie de Lorraine pour m'avoir appris et pour m'apprendre toujours autant de chose. Votre présence dans ma formation a été des plus enrichissantes. Je garde un merveilleux souvenir de mon stage au 1<sup>er</sup> Gallé et pouvoir travailler avec vous au quotidien est un plaisir.

**A toute l'équipe de l'UBT de l'Institut de cancérologie de Lorraine, merci de m'avoir** accueillie à vos côtés pendant mon stage de Master, j'ai adoré passer 6 mois à vos côtés.

**A Monsieur le Professeur Jean Louis Merlin**, pour votre gentillesse et votre sourire. **A Monsieur le Docteur Alexandre Harle**, pour ton franc parler, ton humour toujours très fin, ta bonne humeur et surtout ton esprit de génie ! **A Madame le Docteur Pauline Gilson** (Popo), pour avoir partagé ton bureau de jeune chef avec une novice de la bio mol comme moi ! **A Marie H** (la meilleur tech de la terre !!), **Marie R** (et tous tes bon plans écolo/bio !), **Jessica** (pour ton rire communicatif et tes Snap de chat !), **Carole** et à **Claire** ma co-interne (la meilleur co-interne de bio que je n'ai jamais connu, hein Clairon !).

**A tous les médecins** rencontrés pendant mon internat et qui ont contribués à ma formation.

## **A mes co-internes d'oncologie médicale et radiothérapie**

**A Charlotte**, depuis nos premiers jours d'interne à Metz jusqu'à aujourd'hui, bientôt 5 ans se sont écoulés. Merci pour tous nos fous rires, pour cette humour noirs dont on a le secret, pour cette belle amitié que nous avons créée, pour nos larmes, nos angoisses partagées ! L'idée du déménagement me semble encore irréaliste... Difficile d'imaginer que je vais être oncologue sans t'avoir à mes côtés... Merci pour ton soutien,

**A Anaïs**, merci pour ton soutien tout au long de cette année, ces heures sur les bancs de la fac nous ont bien rapprochées ! Tu es probablement l'une de personne qui se pose le plus de question au monde mais je t'adore ! Je suis très heureuse d'être devenue ta partenaire de salle privilégiée (A ce propos... Faut qu'on s'y remette !!).

**A Carole et Jean-François**

**A Chloé, Julie, Laurène, Jean-Baptiste, Paul et Aude**

**A Simon, Mathilde (C2C) et Mathilde, Natacha, Nico et Mathilde**

**A Albane, Théo, Madeline, Guillaume**

**A Camille et Nicolas**, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

**Aux internes d'autres spécialités** que j'ai croisé le temps d'un semestre et avec qui j'ai la chance de continuer à partager d'excellents moments.

**A Arnaud Maurac** pour nos 6 mois de pneumologie à Metz, même si tu été le chouchou des infirmières, sans rancune !!

**A Chloé Maréchal et Remy Marnais** (alias Liliane et Catherine), pour ce semestre mémorable !! et pour tous les bons moments que nous partageons depuis !! Encore merci Remy pour le Frigo que nous utilisons toujours.

**A Guillaume Conroy**, pour nos très nos nombreuses pauses cafés !!

**A Marylisa** pour ton dynamisme, ta bonne humeur inépuisable et ton rire communicatif !!

**A mes co-internes Lyonnaises** : Marianne, Mélodie, Olivia et Emmanuelle.

## **A mes amis**

### **A mes amis d'enfance**

**A Charlotte**, merci pour ces 18 ans d'amitié ! Merci de m'avoir laissé copié sur ta dictée en cours de Français, merci pour cette mémorable course d'orientation (#PQ&GQ), merci pour les CD de Sniper que tu m'as gravés, pour tes petits mots dans mon agenda, pour nos fous rires, nos soirées endiablées, merci aussi pour tes talents culinaires (tes haricots aux gnocchis surtout !). Onze ans après notre année de P1, notre binôme d'enfer, voilà qu'enfin je peux dire que moi aussi j'ai terminé ! C'est avec joie que je pense à nos retrouvailles montpelliéraines qui approchent à grands pas ! Merci !

A tous les autres Copinous de la bande, mes amis depuis toujours ! **Paul, Emile, Antoine, Remy, Hugo, Florent** et **Aude**.

### **A mes amis de la fac de Montpellier**

**A Marion**, merci pour cette année mémorable de P2, pour nos conversations que j'adore, pour tes talents de flutistes, pour m'avoir soutenu tout au long de ces années, pour nos week-end entre copines et pour toutes les belles choses qu'il nous reste à partager.

**A Juliette, Julie, Morgane, Marie, Camille, Coline, Anais, Laure-So** et **Lou**. Merci pour ces années d'externat et pour tous les bons moments que nous vivons depuis ! A nos innombrables repas au RU. A nos pauses café chez Juju. A nos pauses café à l'UPM. A nos soirées déguisées, nos potins, nos fous rires, nos larmes ! Tant de choses que nous avons partagées et que nous partageons encore !

**A Ondine**, pour ta bienveillance, ton énergie sans fin, toutes tes belles attentions. A très bientôt à St Eloi !

**Aux potes de Chris : Florent, Mathieu, Pierre et Hiep**, merci pour cette bière partagée au Carolan's un soir après une conf de prépa (et pour toutes les autres depuis), qui a changé beaucoup de choses par la suite !

## **A mes amis rencontrés à Nancy**

**A Manon**, ma copine du premier jour ! Deux clio, 2 nana paumées arrivant à Metz : c'était nous, le 31 octobre 2013 !! Depuis cette date que de souvenir partagés, je sais que tu es toujours là pour toi Merci pour tous, ta disponibilité, ta franchise, pour lire deviner ce qui ne va pas sans même que j'ai à parler, pour nos routes du champagne, pour le weekend dans les Vosges et pour toutes nos longues discussions. Et merci pour ton soutien ces derniers temps et pour tes relectures (même de toute dernière minute) !!

**A Chloé**, pas besoin de grand discours pour te dire les choses, en plus d'être un docteur aux multiples cartes de visites, tu es une fine analyste et tu as rapidement su me percer à jour !!

**A Mika**, merci pour ton Koudouro, pour être mon Alter ego de la littérature et de la culture mais surtout pour notre belle amitié !

**A Charlotte**, encore une fois !! Parce que plus qu'une co-interne tu es une amie en or !

**A GP**, parce que dans le doute je me demande toujours « mais qu'est-ce que GP ferrait ? » Merci pour ce mémorable carnaval de Dunkerque et ton esprit fédérateur du Jeudi !!

**A Mathieu**, pour ton mémorable « y'a ki ? », pour ton humour pince sans rire et pour ton swing. Trop hâte d'être à Montpeul !

**A Margot**, pour tous tes bons plans vadrouilles, pour ton énergie inépuisable et pour toutes les belles choses qui nous attendent à Montpellier.

**A Mathilde**, pour ta classe à couper le souffle, pour ta gentillesse et pour tous ces bons moments que l'on partage ! Qui pourrait t'imaginer entrain de scier des fémurs ! Vivement Juin 2019 !

**A GJ**, merci pour ton Kiloutou toujours prêt à l'emploi.

**A FZ et Manon**, parce qu'il n'est jamais trop tard pour rencontrer des supers amis, pour votre bonne humeur et vos super soirées barbecue !!

Et à tous les autres copains de l'internat : **Omar, Claire, Camille, Faycal, Florence, Jeremy** et les autres pour tous les bons moments partagés ensemble.

## **A ma famille**

**A Christophe**, pour l'amour que tu m'apportes au quotidien, pour ta patience ces derniers mois et pour l'aide si précieuse que tu m'as apportée. Merci pour ce don qui t'es si précieux de me faire rire en toutes circonstances, pour me donner l'envie de me surpasser quoi qu'il arrive, pour être auprès de moi tout simplement. Mais surtout pour tout ce qu'il nous reste à vivre et à construire ensemble. Je t'aime.

## **A mes parents,**

**Maman**, merci tout simplement. Merci de m'avoir donné la chance de grandir entourée de fleurs, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permis de devenir celle que je suis. Je sais que tu seras toujours là pour moi. **Denis**, merci d'avoir supporté mes spectacles de danse et de m'avoir aidé à en arriver là où je suis aujourd'hui.

**Papa**, merci d'avoir cru en moi et merci pour ton soutien. Mauvais caractère certes, mais si gentil. Merci pour tes barbecues souvent grillés, pour tes frites qui enflamment la cuisine, pour tes blagues. Encore pardon pour ton talon !! **Marie-France**, merci aussi pour ton soutien et pour tes coupes de champagnes à la crème de châtaigne que j'adore !!

**A mon frère et ma sœur**, c'est une chance et une force pour moi de vous avoir. La distance ne nous a pas permis de nous voir aussi souvent que je l'aurais souhaité, mais je suis très heureuse de me rapprocher de vous très bientôt. **A Valentin**, mon fréro chéri, merci pour ton soutien, cette année n'a pas été facile pour toi non plus mais tu étais toujours là pour me soutenir, je suis très fière de tout le mal que tu te donnes pour réussir. Je sais que je peux compter sur toi ! Merci pour tes centaines de Snap toujours aussi drôles !! <3<3 **A Alexandra**, ma petite sœur qui m'a devancée pour finir ses études. Je suis très fière de toi, tu as merveilleusement bien réussi et te voir épanouie comme tu l'es me rend très heureuse.

## **A mes grands-parents**

**A papé Alain**, pour ta bienveillance et ta douceur. J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi aujourd'hui. Tu nous manques.

**A Mamée Zizi**, pour m'avoir donné le goût du voyage, pour ton énergie, pour ton soutien pendant toutes ces années !

**A Mamie Mireille**, pour ta bienveillance et toutes tes gentilles attentions ! Je pense que je possède la plus grande collection de cartes postales nyonsaises au monde grâce à toi !!

## **A ma belle-famille**

**Annie et Jean Claude**, merci de m'avoir accueillie comme vous l'avez fait. Merci pour les soirées Tarot et pour mes grands moments de solitudes faces aux questions du Trivial Pursuit de 1976 !

Cette thèse vous est dédiée.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Liste des abréviations

AFP : Alpha Foeto Protéine

AFU : Association Française d'Urologie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermies humains

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

EAU : European Association of Urology

ESMO : European Society of Medical Oncology

HCGt : Hormone Chorionique Gonadotrope totale

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IGCCCG : International Germ Cell Cancer Collaborative Group

INCA : Institut National du Cancer

LDH : Lactate Deshydrogénase

NGIT : Néoplasie Germinale Intra-Tubaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SGT : Syndrome du « Growing Teratoma »

SWENOTECA : Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group

TAP : Thoraco Abdomino-Pelvien

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TG : Tumeur Germinale

TGNS : Tumeur Germinale Non Séminomateuse

TGS : Tumeur Germinale Séminomateuse

TNM : Tumor Nodus Metastasis

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1. Incidence.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2. Facteurs de risques.....</b>	<b>24</b>
<b>2. DE LA CELLULE GERMINALE A LA TUMEUR GERMINALE.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Oncogenese des tumeurs germinales.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Embryologie.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Caractéristiques histologiques.....</b>	<b>27</b>
<b>2.4. Caractéristiques anatomiques.....</b>	<b>28</b>
<b>3. DIAGNOSTIC.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Clinique.....</b>	<b>28</b>
<b>3.2. Para clinique.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4. Bilan pre-therapeutique.....</b>	<b>31</b>
<b>4. CLASSIFICATION – FACTEURS PRONOSTICS.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1. TNM et AJCC 2009.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Classification pronostique des tumeurs germinales métastatiques.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Facteur pronostique biologique des tumeurs germinales métastatiques.....</b>	<b>36</b>
<b>5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TG NON SEMINOMATEUSES METASTATIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Traitement initial.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2. Maladie réfractaire ou rechute précoce.....</b>	<b>44</b>
<b>5.3. Rechute tardive.....</b>	<b>46</b>
<b>6. SURVEILLANCE.....</b>	<b>46</b>
<b>7. ANALYSE DES PRATIQUES EN VIE REELLE.....</b>	<b>47</b>
<b>ARTICLE SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>67</b>

## INTRODUCTION

Les tumeurs germinales (TG) sont rares, elles représentent 1% de l'ensemble des tumeurs solides chez l'homme. Jusqu'au début des années 1970, elles étaient associées à un taux de mortalité de 90% à 1 an mais grâce à l'avènement du Cisplatine et à leur grande chimio-sensibilité, les TG sont devenues un exemple de cancer curable chez l'homme jeune.

Malgré un taux de guérison de plus de 90% tous stades confondus, l'amélioration de la survie globale des patients atteints d'une TG non séminomateuse (TGNS) de mauvais pronostic selon la classification du groupe collaboratif international sur TG testiculaires, reste un enjeu majeur.

Les TGNS de mauvais pronostic représentent 16% des TG métastatiques et leur prise en charge est complexe. Elle nécessite un traitement multimodal comprenant une poly-chimiothérapie à base de sel de platine selon le protocole BEP (Bleomycine, Etoposide et Cisplatine) et une chirurgie de la tumeur primitive mais également de l'ensemble des masses résiduelles persistantes après chimiothérapie. Leur profil de réponse à la chimiothérapie est hétérogène. La décroissance des marqueurs tumoraux à l'issue de la première cure de chimiothérapie est un facteur pronostic de réponse à la chimiothérapie et de survie aussi l'étude GETUG 13 a démontré l'intérêt d'une chimiothérapie dose-dense pour les patients présentant une décroissance défavorable des marqueurs tumoraux.

Du fait de la rareté de ces tumeurs, leur pronostic est également corrélé à des facteurs indépendants de la pathologie tels que l'expérience de l'équipe médico-chirurgicale, le respect des recommandations et la capacité de l'établissement à prendre en charge les complications lourdes des traitements réalisés.

Partant de ce constat, et dans le but d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic, nous avons évalué le respect des recommandations et la survie des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic pris en charge au sein d'un Centre de Lutte Contre le Cancer, l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL).

# 1. EPIDEMIOLOGIE

## 1.1. INCIDENCE

Les tumeurs germinales (TG) touchent majoritairement l'adolescent et l'homme jeune avec un pic d'incidence entre 30 et 34 ans pour les TG non séminomateuses (TGNS) et 40 ans pour les séminomes (TS) (1,2).

L'incidence des TG a doublé depuis les années 1980 dans les pays industrialisés et des estimations prédisent un taux d'augmentation d'encore 28% d'ici 2025 (3,4). En 2017 en France, le rapport de l'Institut nationale de Veille Sanitaire estime à 2 353, le nombre de nouveaux cas de TG testiculaires soit 7,1 cas pour 100 000 hommes par an et à 83 le nombre de décès en lien avec la pathologie (figure 1) (5).

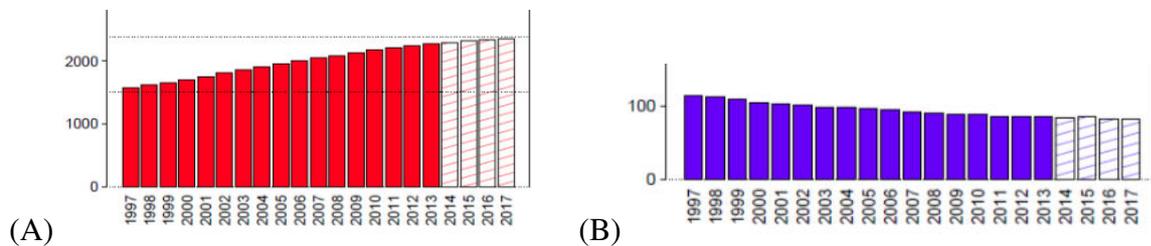


FIGURE 1: PROJECTION DE L'INCIDENCE (A) ET DE LA MORTALITE (B) PAR CANCER EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2017

En France, il existe un gradient d'incidence Nord-Sud / Est-Ouest : le taux le plus important se trouvant dans le Nord-Est (8,3/100 000) et le plus faible dans le Sud-Ouest (3,2/100 000). A l'échelle mondiale, l'incidence la plus élevée est dans le Nord de l'Europe, en Norvège, où le taux d'incidence est estimé à 10,8 cas pour 100 000 hommes (figure 2) (6).

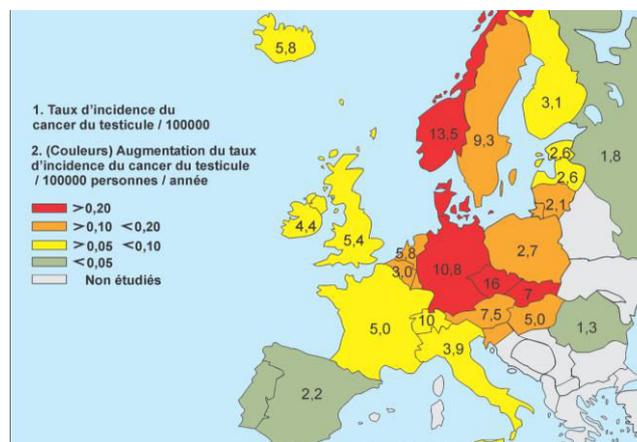


FIGURE 2: CARTE DE L'EUROPE MONTRANT L'INCIDENCE DES TG TESTICULAIRES EN 2006

La survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, est de 90% du fait d'une grande chimio sensibilité.

Les TG métastatiques sont divisées en 3 sous-groupes pronostiques, établis en 1997 par le groupe collaboratif international sur les tumeurs germinales, l'IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (7) :

- Bon pronostic
  - o 56% des TGNS (tumeurs germinales non séminomateuses) et 90% des TGS (tumeurs germinales séminomateuses) (SG à 5 ans : 92% vs 86%).
- Pronostic intermédiaire :
  - o 28% des TGNS et 10% des TS (SG à 5 ans : 80% vs 72%).
- Mauvais pronostic :
  - o 16% des TGNS sont de mauvais pronostics avec une SG de 48% à 5 ans.
  - o Il n'existe pas de séminome de mauvais pronostic.

## **1.2. FACTEURS DE RISQUES**

Les facteurs de risques reconnus sont (8) :

- Les antécédents personnels ou familiaux (1<sup>er</sup> degré) de TG
- Cryptorchidie, ectopie testiculaire ;
- Hypotrophie testiculaire ;
- Syndrome de dysgénésie testiculaire : infertilité, cryptorchidie, hypospadias ;
- Maladies syndromiques de Down et Klinefelter (caryotype de type XXY) : TG extra-gonadiques médiastinales.

D'autres sont en cours d'évaluation :

- L'exposition aux pesticides ;
- Les perturbateurs endocriniens.

## 2. DE LA CELLULE GERMINALE A LA TUMEUR GERMINALE

### 2.1. ONCOGENESE DES TUMEURS GERMINALES

L'oncogénèse des TG s'explique par l'association de grandes théories :

- La théorie cytogénétique développée par Chaganti et Houldsworth (9), est basée sur la mise en évidence dans 80% des TG testiculaires d'une anomalie génétique : l'isochromosome i(12p), correspondant à un chromosome surnuméraire composé de 2 bras courts du chromosome 12 (figure 3) (10). Il en résulte une surexpression du gène de la cycline D2 et une instabilité génétique par sur-activation du cycle cellulaire et résistance au phénomène d'apoptose.

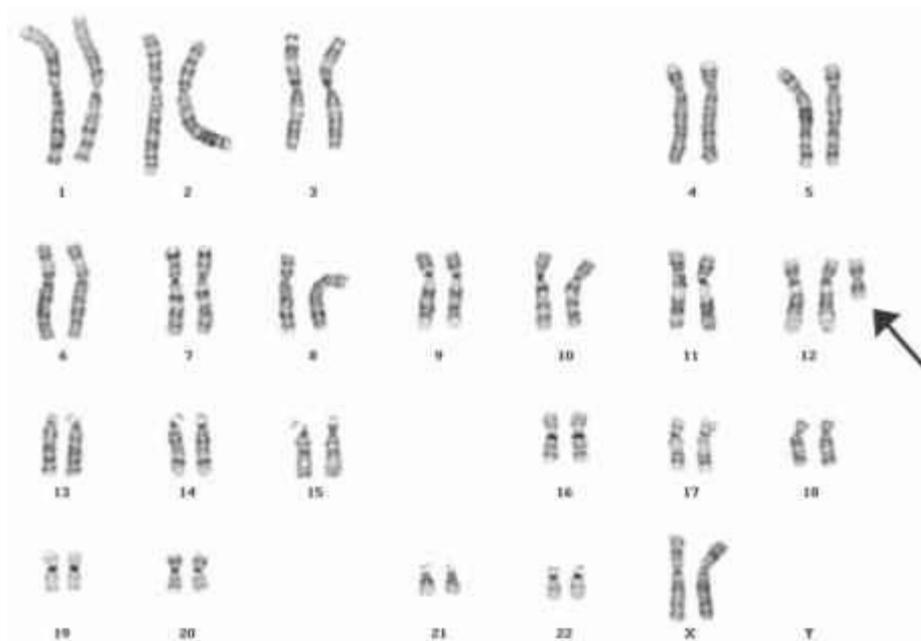


Figure 3: Caryotype mettant en évidence l'isochromosome i(12p)

- La 2<sup>ème</sup> théorie est la théorie environnementale, suggérée par Skakkebaek et al. (11), qui repose sur un constat épidémiologique. En effet, depuis 20 ans, les pays industrialisés ont noté une augmentation de l'incidence des syndromes de dysgénésie testiculaire (cryptorchidie, hypospadias et hypofertilité) et des TG testiculaires. Ceci semble associé à l'augmentation de l'exposition in utero à des perturbateurs hormonaux à effets anti-androgéniques et/ou oestrogéniques comme les pesticides.

## 2.2. EMBRYOLOGIE

Les cellules germinales et les cellules somatiques sont les lignées cellulaires obtenues à partir des cellules souches embryonnaires. La lignée germinale regroupe l'ensemble des cellules impliquées dans la formation des gamètes : spermatozoïdes et ovules.

Au cours de l'embryogénèse, les cellules germinales primordiales sont diploïdes et localisées dans l'ectoderme primaire (épiblaste). A la 4<sup>ème</sup> semaine, elles migrent dans la paroi de la vésicule vitelline extra-embryonnaire puis, à la 5<sup>ème</sup> semaine, aidées par la flexion crânio-caudale et la plicature latérale de l'embryon, elles réintègrent l'embryon via le sac vitellin et l'allantoïde pour former deux crêtes génitales à l'origine des cordons sexuels indifférenciés (figure 4).

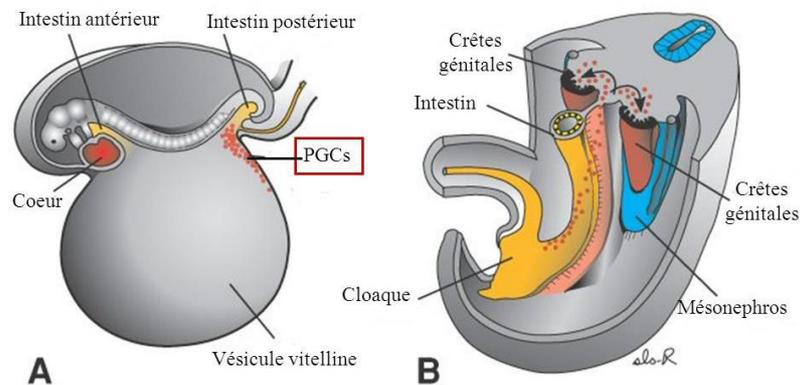


FIGURE 4: ORIGINE EMBRYONNAIRE DES CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES (PGCS). (A) EMBRYON A LA 4EME SEMAINE, (B) EMBRYON A LA 5EME SEMAINE : MIGRATION DES PGCS

Le sexe de l'embryon est défini par le chromosome (X ou Y) porté par le spermatoocyte. En effet, le gène SRY (sex determining region), localisé sur le chromosome Y, induit la différenciation sexuelle masculine des cordons sexuels indifférenciés en cordons séminifères, qui à partir de la puberté se creuseront d'une lumière permettant aux cellules germinales primordiales de devenir des spermatogonies.

Les TG constituent un groupe hétérogène de tumeurs avec des différenciations morphologiques reproduisant des structures observables au cours de l'embryogénèse. Il s'agit de tumeurs non épithéliales, dérivées de structures embryonnaires (tératome, carcinome embryonnaire) ou extra-embryonnaires (tumeur vitelline et choriocarcinome).

Fréquemment, plusieurs contingents tumoraux sont observés au sein d'une même TG ou de ses métastases. L'hypothèse soutenue par de nombreux auteurs, est celle de la « théorie tétraédrique » selon laquelle l'infiltration tumorale initiale correspondrait à du séminome au

caractère totipotent capable de se transformer dans le sens embryonnaire (carcinome embryonnaire et tératome) ou extra embryonnaire (tumeur vitelline ou choriocarcinome).

### 2.3. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES

La classification anatomopathologique de référence est la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) publiée en 2004 et modifiée en 2016 (figure 5) (12).

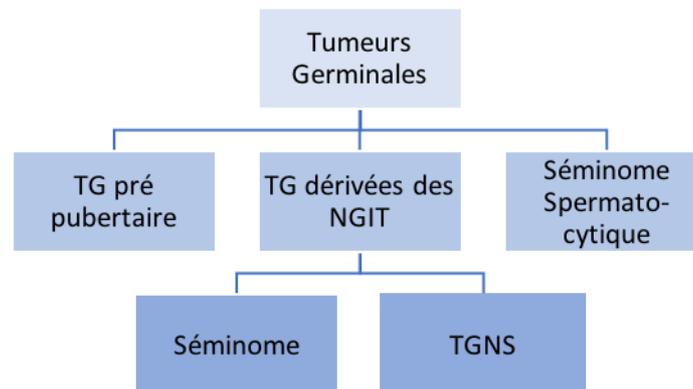


FIGURE 5: CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS GERMINALES (TG) D'APRES LA CLASSIFICATION OMS 2016.

#### 2.3.1. Néoplasie Germinale Intra Tubulaire

Communément, la néoplasie germinale intra-tubaire (NGIT) est reconnue comme étant le précurseur commun des TG post pubertaires (à l'exception du séminome spermatocytaire). Sous l'influence de la stimulation gonadotrope, à partir de la puberté, la progression des NGIT peut aboutir à une tumeur invasive (13).

#### 2.3.2. Séminome

Les tumeurs séminomateuses représentent 55% de l'ensemble des TG. Il en existe différentes formes histologiques (13,14) :

- Le séminome pur,
- Le séminome anaplasique (10%),
- Le séminome à cellules ou à composante syncytio-trophoblastiques,
- Le séminome spermatocytaire (5%) qui survient chez l'homme plus âgé.

Un séminome ne secrète jamais d'Alpha Foeto Protéine (AFP), mais peut secréter un taux faible d'Hormone Chorionique Gonadotrope totale (HCGt).

### **2.3.3. Tumeurs Germinales Non Séminomateuses**

Les TGNS représentent 45% de l'ensemble des TG. La présence d'un contingent non séminomateux, quelle que soit sa nature et sa proportion (même largement minoritaire), fait appartenir cette tumeur aux TGNS (13,14) :

- Le carcinome embryonnaire est constitué de cellules épithéliales primitives embryonnaires. Dans sa forme pure, il peut s'accompagner d'une sécrétion anormale d'AFP ;
- La tumeur vitelline dérive des structures du sinus endodermique (sac vitellin) et sécrète de l'AFP, elle est rare dans sa forme pure et se retrouve chez l'enfant de moins de 5 ans ;
- Le choriocarcinome reproduit la structure du placenta avec des cellules cytotrophoblastiques et syncytio-trophoblastiques sécrétant de l'HCGt. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur solide très hémorragique ;
- Le tératome est une tumeur germinale avec une différenciation somatique, reproduisant des tissus dérivés des 3 feuillets embryonnaires : ectoderme, endoderme et mésoderme. On différencie le tératome mature, immature et avec composante maligne.

## **2.4. CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES**

Les TG sont essentiellement retrouvées au niveau gonadique. Elles représentent 95% des cancers testiculaires.

Les TG extra-gonadiques représentent une entité rarissime correspondant à moins de 5% (15) de l'ensemble des TG et sont localisées le long de l'axe médian du corps, au niveau du médiastin antérieur, du rétro-péritoine, de la glande pinéale et de la région sacro-coccygienne (16). Cette distribution axiale serait due au trajet de migration des cellules germinales lors de l'embryogenèse.

## **3. DIAGNOSTIC**

### **3.1. CLINIQUE**

Les symptômes cliniques sont révélateurs de la maladie dans une grande majorité des cas. Environ 60% des TG sont diagnostiquées à un stade localisé.

Les TG testiculaires doivent être suspectées en cas de masse testiculaire, de douleur inguino-scrotale ou d'inflammation locale (17,18). Le diagnostic peut aussi être évoqué suite à des symptômes en rapport avec des lésions métastatiques comme des douleurs lombaires, des symptômes respiratoires, des masses ganglionnaires ou une altération de l'état général, surtout chez l'homme jeune.

Les TG extra testiculaires sont souvent diagnostiquées à un stade plus tardif, car les symptômes sont non spécifiques. Les lésions médiastinales peuvent être révélées par des symptômes respiratoires ou des signes de syndrome cave supérieur. L'apparition d'une gynécomastie peut être associée à une tumeur germinale sécrétrice d'HCGt.

## 3.2. PARA CLINIQUE

### 3.2.1. Marqueurs Tumoraux

Les marqueurs sériques utilisés dans la prise en charge des TG sont l'AFP et l'HCGt. Le tableau 1 décrit leurs différentes caractéristiques (19,20). Ils ont un rôle diagnostique, car l'un des deux marqueurs au moins est augmenté dans près de 80% des TGNS métastatiques (18) mais également un rôle de facteur pronostic (21).

TABEAU 1: MARQUEURS TUMORAUX UTILISES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS GERMINALES

	AFP	HCG totale
½ vie	5 – 7 jours	24 – 36 heures
Norme	< 10ng/ml	< 2 UI/L
Marqueur	Non spécifique des TG	Spécifique des TG
Origine	TGNS : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur Vitelline</li> <li>- Carcinome embryonnaire</li> </ul> Origine digestive : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome hépatocellulaire</li> <li>- Cancer de l'estomac</li> <li>- Cancer du Pancréas</li> <li>- Hépatopathie bénigne</li> </ul>	TGNS : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Choriocarcinome</li> <li>- Carcinome embryonnaire</li> </ul> TGS : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Séminome à cellules syncytio-trophoblastiques</li> </ul>

Le dosage des lactates deshydrogénas (LDH) est un marqueur non spécifique des tumeurs germinales. Son augmentation est corrélée au turnover de la masse tumorale. Sa valeur normale est comprise entre 200 et 400 UI/ml.

### **3.2.2. Imagerie**

Le bilan d'imagerie va permettre d'évaluer l'extension locale et à distance de la maladie. En cas de lésion primitive testiculaire, l'extension locale est majoritairement intra testiculaire. La dissémination régionale se fait par voie lymphatique et le premier relai ganglionnaire est rétro péritonéal. La dissémination métastatique se fait à la fois par voie lymphatique par l'intermédiaire du canal thoracique et par voie hématogène via la veine spermatique. Les sites métastatiques préférentiels sont le poumon puis le foie. Les autres sites métastatiques sont rares (cérébral, os, pancréas...).

#### **3.2.2.1. Echo Doppler scrotale**

Cet examen doit être réalisé systématiquement en cas de suspicion de TG quelle que soit la localisation de la tumeur primitive.

Il s'agit d'une modalité d'imagerie non invasive et facile d'accès, ce qui en fait l'examen clé de l'exploration scrotale. Ses grandes spécificité et sensibilité permettent de différencier des lésions intra ou extra testiculaires (22). Les lésions séminomateuses présentent une hyper-vascularisation anarchique au doppler et un aspect hypo-échogène homogène alors que les TGNS sont plus hétérogènes (23). Il existe des TG métastatiques avec involution complète du site primitif appelé « burned-out tumor ». Ce phénomène est classique mais rare (24,25).

L'IRM scrotale n'est pas recommandée en pratique courante. Elle sera réalisée en cas de lésion douteuse à l'échographie (26).

#### **3.2.2.1. Le bilan d'extension**

- Le scanner thoraco abdomino-pelvien (TAP) est l'examen de référence pour le bilan d'extension de toute tumeur germinale (27) avec une sensibilité de 70 à 80% pour des cibles de 8 à 10 mm au niveau retro péritonéal (28). La spécificité du scanner thoracique ne permet pas toujours de faire la différence entre une lésion secondaire et un micro nodule.
- Une imagerie cérébrale (29) par scanner ou IRM doit être réalisée en cas de tumeur germinale de mauvais pronostic selon la classification IGCCCG, ou en cas de symptôme neurologique évocateur de lésions cérébrales. Seuls 1 à 2% des patients présenteront des métastases cérébrales.

La tomographie par émission de positon (TEP-scanner) n'est pas recommandé en pratique courante au moment du diagnostic. En effet, le testicule fixe de manière physiologique le Fluoro Desoxy Glucose (FDG) (30). De plus, de nombreux faux négatifs sont possibles en cas de tératome mature ou de lésion ganglionnaire infra-centimétrique.

### **3.3. Anatomopathologie**

En cas de diagnostic clinique évocateur d'une TG testiculaire, associé à une élévation significative des marqueurs tumoraux AFP et/ou HCGt et si le risque vital est engagé, la prise en charge thérapeutique peut être débutée en urgence sans nécessité absolue d'obtenir une analyse anatomopathologique. Dans les rares cas de TG extra gonadique, une biopsie de la lésion primitive est recommandée afin d'éliminer un diagnostic différentiel.

Toute suspicion de tumeur du testicule doit bénéficier, si l'état clinique du patient le permet, d'une analyse anatomopathologique sur la pièce opératoire de la tumeur primitive en réalisant une orchidectomie par voie inguinale. La biopsie par voie scrotale est formellement contre indiquée et en cas de doute diagnostique une chirurgie partielle par voie inguinale doit être réalisée (31).

### **3.4. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE**

#### **3.4.1. Conservation du sperme**

Une consultation au Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermes humains (CECOS) pour la réalisation d'un spermogramme avec conservation du sperme doit être proposée de manière systématique. Il doit être réalisé le plus tôt possible, au mieux avant l'orchidectomie et impérativement avant la chimiothérapie. Dans les situations de métastases très évoluées, et de situation clinique précaire ceci ne pourra être proposé d'emblée, le prélèvement peut dans certains cas être différé.

#### **3.4.2. Bilan avant chimiothérapie**

Un bilan pré thérapeutique complet doit être réalisé avant de débiter la chimiothérapie comprenant :

- Un bilan biologique complet avec l'évaluation de la fonction rénale par mesure de la clairance de la créatinine.
- Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec étude de la capacité de transfert du monoxyde de carbone en cas de chimiothérapie à base de Bléomycine.

- De manière optionnelle peuvent être réalisés : une échographie cardiaque pour évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche, un bilan dentaire et un audiogramme.

#### **4. CLASSIFICATION – FACTEURS PRONOSTICS**

L'ensemble du bilan diagnostique permet d'établir le stade de la maladie et de définir des groupes pronostiques en cas de maladie métastatique.

Les éléments indispensables sont le type histologique (TGNS ou TGS), la valeur des marqueurs tumoraux prélevés juste avant le début de la chimiothérapie (en post-opératoire si une orchidectomie première est réalisée), le bilan d'extension ganglionnaire et à distance.

#### 4.1.TNM ET AJCC 2009

Le stade des TG du testicule est défini par la classification TNM (Tumor Nodus Metastasis) révisée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) en 2009 (32). Il n'existe pas de classification spécifique pour les TG extra gonadiques.

TABLEAU 2: CLASSIFICATION TNM (SELON L'AJCC 2009)

Classification TNM					
Tumeur primitive Testiculaire – classification anatomopathologique (pT)					
pTx	Tumeur primitive non évaluée				
pT0	Tumeur primitive non retrouvée				
pTis	Néoplasie germinale In situ				
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion lympho-vasculaire. La tumeur peut envahir l'albuginée mais pas la tunique vaginale				
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion lympho-vasculaire ou tumeur étendue au-delà de l'albuginée avec invasion de la tunique vaginale				
pT3	Tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans invasion lympho-vasculaire				
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lympho-vasculaire				
Ganglions rétro péritonéaux – classification clinique (cN) ou anatomopathologique (pN)					
Nx	Ganglions non évalués				
N0	Absence de métastase lymphonodale				
N1	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire $\leq 2$ cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun $\geq 2$ cm de grand axe				
N2	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire $> 2$ cm mais $\leq 5$ cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun $\geq 5$ cm de grand axe				
N3	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire $> 5$ cm de grand axe				
Métastases à distance					
Mx	Métastases non évaluées				
M0	Pas de métastase à distance				
M1a	Ganglions hors rétro péritoine et métastases pulmonaires				
M1b	Autres sites métastatiques (foie, os, cerveau, autre)				
Marqueurs sériques postopératoires					
	LDH (U/L)		HCGt (UI/ml)		AFP (ng/ml)
Sx	Marqueurs non évalués				
S0	Marqueurs dans les limites de la normale				
S1	$< 1.5N$	ET	$< 5\ 000$	ET	$< 1\ 000$
S2	$1.5N - 10N$	OU	$5\ 000 - 50\ 000$	OU	$1\ 000 - 10\ 000$
S3	$> 10N$	OU	$> 50\ 000$	OU	$> 10\ 000$

La classification AJCC permet de définir 3 stades de la maladie. Le stade I regroupe les tumeurs limitées au testicule, le stade II les atteintes ganglionnaires sous-diaphragmatiques et le stade III les atteintes ganglionnaires sus-diaphragmatiques et métastatiques viscérales.

TABLEAU 3: CLASSIFICATION AJCC (REACTUALISEE EN 2009)

Classification AJCC réactualisée en 2009				
Stade	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1-4	N0	M0	S0
IA	PT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
III	pT1-4	N0-3	M1	Sx
IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
		N0-3	M1a	S2
IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
		N0-3	M1a	S3
		N0-3	M1b	S0-3

## 4.2. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES TUMEURS GERMINALES METASTATIQUES

L'IGCCCG a défini en 1997 une classification pronostique des TG métastatiques quelle que soit la localisation de la tumeur primitive. Elle regroupe les TGNS en 3 groupes (bon, intermédiaire et mauvais pronostic) et les TGS en deux groupes (bon pronostic et intermédiaire) (7). Le groupe pronostique permet de déterminer la stratégie thérapeutique à adopter.

TABLEAU 4: CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES TG METASTATIQUES (SELON L'IGCCCG)

<b>Groupe de bon pronostic</b>	
TGNS (56 % des cas) Survie sans progression à 5 ans 89 % Survie globale à 5 ans 92 %	Primitif : testicule ou rétro péritoine <b>et S1 (LDH &lt; 1,5N et HCGt &lt; 5 000 et AFP &lt; 1 000) et pas d'atteinte métastatique autre que pulmonaire</b>
TGS (90 % des cas) Survie sans progression à 5 ans 82 % Survie globale à 5 ans 86 %	Quel que soit le site primitif <b>et AFP normale, quels que soient HCGt et LDH et pas d'atteinte métastatique autre que pulmonaire</b>
<b>Groupe de pronostic intermédiaire</b>	
TGNS (28 % des cas) Survie sans progression à 5 ans 75 % Survie globale à 5 ans 80 %	Primitif : testicule ou rétro péritoine <b>et S2 (LDH 1,5-10N ou HCGt 5 000-50 000 ou AFP 1 000-10 000) et pas d'atteinte métastatique autre que pulmonaire</b>
TGS (10 % des cas) Survie sans progression à 5 ans 67 % Survie globale à 5 ans 72 %	Quel que soit le primitif <b>et quel que soit le taux de marqueur avec AFP négative et atteinte métastatique autre que pulmonaire</b>
<b>Groupe de mauvais pronostic</b>	
TGNS (16 % des cas) Survie sans progression à 5 ans 41 % Survie globale à 5 ans 48 %	<u>-Tumeur médiastinale primitive non séminomateuse</u> <b>quels que soient</b> le taux des marqueurs et les sites métastatiques <u>-Tumeur du testicule ou du rétro péritoine primitive</u> avec au moins un des critères suivants : atteinte métastatique autre que pulmonaire <b>et/ou</b> S3 (LDH > 10N ou HCGt > 50 000 ou AFP > 10 000)
TGS	<u>Pas</u> de groupe de mauvais pronostic

### **4.3. FACTEUR PRONOSTIQUE BIOLOGIQUE DES TUMEURS GERMINALES METASTATIQUES**

En cas de TGNS de mauvais pronostic, le taux de décroissance des marqueurs tumoraux est un facteur pronostique indépendant du taux initial des marqueurs, de la localisation de la tumeur primitive et des localisations métastatiques.

Une décroissance insuffisante, définie par une demi-vie supérieure à 7 jours pour l'AFP et à 3,5 jours pour HCGt, témoigne d'une réponse insuffisante au traitement initial.

Un algorithme a été validé en 2004 (21), permettant d'identifier deux sous-populations : les patients ayant une décroissance favorable et ceux ayant une décroissance défavorable à l'issue du premier cycle de chimiothérapie, avec respectivement une survie sans progression (SSP) à 4 ans de 70% vs 48% et une survie globale (SG) à 4 ans de 84% vs 65%.

## **5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TG NON SEMINOMATEUSES METASTATIQUES**

L'objectif principal de la prise en charge des TG métastatiques est de limiter le sur-traitement pour les patients atteints de TG de bon pronostic et d'améliorer la survie globale de ceux atteints de TG de pronostic intermédiaire et mauvais. Il s'agit d'une approche multimodale comprenant l'association d'une poly-chimiothérapie à base de sel de Platine, d'une chirurgie de la tumeur primitive et d'une chirurgie des masses résiduelles après chimiothérapie. L'ensemble des dossiers doit être présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin de permettre une bonne coordination des différents traitements nécessaires.

### **5.1. TRAITEMENT INITIAL**

#### **5.1.1. Chirurgie de la tumeur primitive**

Concernant les TG testiculaires, l'orchidectomie par voie inguinale avec ligature première du cordon correspond à la première étape de la prise en charge du fait de son rôle diagnostique et thérapeutique.

En cas de TG d'origine extra-gonadique, d'un fort volume métastatique, de symptômes majeurs ou de risque vital engagé à court terme, la chirurgie doit être différée afin de débiter en urgence la chimiothérapie. En effet, la chirurgie ne doit pas retarder la mise en place de la chimiothérapie.

#### **5.1.2. Chimiothérapie**

##### **5.1.2.1. Historique**

Le pronostic des TG a été révolutionné dans les années 1970 grâce à l'instauration de la poly-chimiothérapie à base de Cisplatine. Avant cela, seules les TG localisées pouvaient bénéficier d'un traitement « efficace » associant chirurgie et radiothérapie.

La chimiosensibilité des TG a été mise en évidence dans les années 1960 au cours de l'ère « pré-Cisplatine », avec l'utilisation de l'Actinomycine-D (33) en association avec un anti-métabolite (Méthotrexate) et un agent alkylant (Chlorambucile) permettant l'obtention d'un taux de réponse durable de l'ordre de 10 à 20%. La Vinblastine a également fait la preuve de son efficacité pour le traitement des choriocarcinomes résistants au Méthotrexate (34).

La découverte du Cisplatine en 1965 et son développement en oncologie à partir de 1971 a permis une première révolution dans la prise en charge des TG (35). En 1974, la polychimiothérapie à base de Cisplatine, Bleomycine et Vincristine (PVB) a été développée à l'encontre des TG métastatiques (36), associée à un curage ganglionnaire rétro péritonéal voire un traitement de maintenance par Vinblastine. Ce protocole a permis d'obtenir d'excellents résultats, avec un taux de survie globale à 5 ans de 64%.

La deuxième grande avancée correspond à la découverte de l'Etoposide (VP-16) en 1971 comme agent anti cancéreux (37). En 1987, il a été évalué en association avec la Bléomycine et le Cisplatine dans le protocole BEP puis comparé au protocole PVB en première ligne de chimiothérapie montrant un gain d'efficacité et une réduction des toxicités. Le protocole BEP est devenu le standard dans la prise en charge des TG (38).

#### **5.1.2.2. Le Standard : BEP**

Le protocole de chimiothérapie de référence reste le BEP administré sur 5 jours afin de limiter les toxicités constatées lors de la réalisation de ce protocole sur 3 jours(39).

Bleomycine	30 mg	J1, J8 et J15
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /J	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /J	J1 à J5

#### **5.1.2.3. Gestion des toxicités**

Les cures de chimiothérapie doivent être réalisées tous les 21 jours. La prévention de la neutropénie fébrile n'est pas systématique, elle est indiquée à partir du deuxième cycle en cas de neutropénie fébrile ou de neutropénie ayant entraîné le report de la reprise du traitement (PNN <1000/mm<sup>3</sup> à J21)(40), elle peut être conseillée dès le premier cycle en cas de volume tumoral majeur.

La surveillance des EFR, doit être réalisée avant la reprise de la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie à base de Bleomycine.

#### 5.1.2.4. Alternatives thérapeutiques

- **Contre-indication médicale à la chimiothérapie par Bleomycine**

Les alternatives thérapeutiques dépendent du stade pronostic :

- En cas de TG de bon pronostic les 3 cycles de BEP peuvent être remplacés par 4 cycles d'EP administré tous les 21 jours (41,42) ;

Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5

- En cas de TG de pronostic intermédiaire ou mauvais, l'alternative repose sur une poly-chimiothérapie selon le protocole VIP administré tous les 21 jours pendant 4 cycles (43). Il n'existe pas de différence en termes de SSP ou de SG mais les toxicités hématologiques sont plus sévères ;

Etoposide	75 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Ifosafamide	1,2g/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5

- **Contre-indication au Cisplatine**

L'utilisation du Carboplatine est une alternative mais n'est pas recommandée du fait de résultats inférieurs en terme de SSP et SG (44).

- **Altération de l'état général, défaillance viscérale ou forte masse métastatique**

La chimiothérapie doit être débutée dans un service de soins intensifs ou de réanimation. La chimiothérapie recommandée reste le BEP. Une réduction de dose pour la première cure ne semble pas impacter la survie globale (45).

Une prévention du syndrome de lyse tumorale est recommandée par hyperhydratation et administration intra veineuse de Rasburicase (Fasturtec®), une forme recombinante de l'urate oxydase à visée anti uricémiante, afin de limiter le risque d'insuffisance rénale aigue.

En cas de forte masse métastatique pulmonaire, la chimiothérapie recommandée pour la première cure est de l'EP sur 3 jours (Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3 et Cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3) avec selon l'évolution clinique la possibilité de réaliser les 2 jours

manquants à partir du J14. La Bleomycine ne sera administrée qu'à partir du 2<sup>ème</sup> cycle afin de réduire le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë notamment par hémorragie intra-alvéolaire en cas de choriocarcinome (syndrome du choriocarcinome) (46).

- **Autres protocoles en première ligne de traitement**

La chimiothérapie intensive avec auto greffe de cellules souches hématopoïétiques (47–49), des protocoles de chimiothérapie alternés (50,51) ou l'introduction d'autres molécules de chimiothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en première intention notamment du fait de toxicités majeures.

### 5.1.2.5. Adaptation du traitement après le premier cycle

- **TGNS de bon pronostic ou intermédiaire**

Le nombre de cures de chimiothérapie par BEP est défini par avance en fonction du groupe pronostic IGCCCCG : les patients atteints de TG de bon pronostic recevront un total de 3 cycles (39) et ceux atteints d'une TG de pronostic intermédiaire recevront 4 cycles (52).

- **TGNS de mauvais pronostic**

Depuis la publication en 2013 des résultats de l'étude GETUG 13 (53), le traitement des TG de mauvais pronostic n'est plus guidé par la seule appartenance à un groupe pronostic. Le calcul de la décroissance des marqueurs tumoraux sériques doit être réalisé avant de débiter la deuxième cure de chimiothérapie grâce à un algorithme mis à disposition sur internet par l'Institut Gustave Roussy afin de décider de la suite du traitement (<https://www.gustaveroussy.fr/calcul-tumeur/NSGCT.html>):

- En cas de décroissance favorable (20%), le traitement par BEP sera poursuivi pour un total de 4 cycles (43).
- En cas de décroissance défavorable (80%), une intensification du traitement doit être envisagée, comprenant un schéma dose-dense:
  - 2 cures de Paclitaxel – BEP - Oxaliplatine :

Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup> /j	J1
Bleomycine	30 mg/j	J1, J8 et J15
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Oxaliplatine	130mg/m <sup>2</sup> /j	J10

- Suivies de 2 cures de Cisplatine - Bléomycine - Ifosfamide :

Cisplatine :	100mg/m <sup>2</sup>	J1
Bléomycine :	25 mg/j	IVSE de J10 à J14
Ifosfamide :	2g/m <sup>2</sup> /j	J10, J12 et J14

Des EFR doivent être réalisées avant de débiter les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> cycles de chimiothérapie par Bléomycine. Grâce à une surveillance étroite des EFR, il est possible de poursuivre la Bleomycine au-delà de la dose maximale théorique de 300 mg en l'absence de toxicité pulmonaire.

En effet, l'étude GETUG 13 confirme la présence d'un sous-groupe de patients au sein des TGNS de mauvais pronostic pour lequel il est nécessaire d'intensifier le traitement. Les résultats à 4 ans montrent une amélioration de la survie sans progression pour les patients présentant une décroissance défavorable des marqueurs tumoraux grâce à la chimiothérapie dose-dense comparée à la poursuite du BEP (59% vs 48%, p=0,05) et une tendance à l'amélioration de la survie globale (73% vs 65%, p= 0,34). De plus, seulement 6% des patients traités par chimiothérapie dose-dense en cas de décroissance défavorable ont dû bénéficier d'une chimiothérapie de rattrapage contre 16% pour les patients dans le même cas traité par BEP. Le protocole de chimiothérapie dose-dense, associant 6 molécules différentes, proposé ici, s'appuie sur les résultats de différentes études menées dans les années 2000 et qui ont montré l'efficacité du Paclitaxel (54) et de l'Oxaliplatine (55) dans la prise en charge des TGNS métastatiques réfractaires au traitement standard.

Ce sous-groupe minoritaire de patiente représente un enjeu majeur en termes d'optimisation de la prise en charge. Toutes les recommandations préconisent l'adressage des TGNS de mauvais pronostic auprès d'un centre expérimenté avec une équipe médico chirurgicale pluridisciplinaire du fait de la complexité de leur prise en charge (56,57).

### **5.1.3. Evaluation du traitement**

#### **5.1.3.1. En cours de chimiothérapie**

Le dosage des marqueurs tumoraux doit être réalisé toutes les semaines s'ils étaient initialement augmentés, ou au minimum avant chaque cycle de chimiothérapie (58,59). Une augmentation initiale des marqueurs est possible 8 à 10 jours après le début de la chimiothérapie et ne doit entrainer aucun changement dans la stratégie thérapeutique. La maladie est dite réfractaire en cas d'augmentation des marqueurs après 1 à 2 cycles ou dans le

mois qui suit la fin de la chimiothérapie, quelle que soit l'évolution radiologique, et nécessite la mise en place d'une chimiothérapie de rattrapage (60,61).

Un scanner TAP, évalué selon les critères RECIST 1.1, est préconisé après 2 cycles de chimiothérapie chez les patients ayant des masses > 3cm surtout en cas de probable chirurgie des masses résiduelles à venir. En cas de régression radiologique de la maladie et en présence d'une bonne décroissance des marqueurs tumoraux, la poursuite de la chimiothérapie est indiquée. Cependant, la mise en évidence d'une poursuite de la croissance des masses tumorales associée à une normalisation des marqueurs tumoraux peut être synonyme de la présence d'une entité rare, appelé le Syndrome du « Growing Teratoma » (SGT). Il apparaît pendant ou au décours d'une chimiothérapie réalisée à l'encontre d'une TGNS (62) et la chirurgie est la seule option thérapeutique envisageable.

#### **5.1.3.2. En fin de chimiothérapie**

Un bilan d'évaluation par dosage des marqueurs tumoraux et scanner TAP (et cérébrale en cas d'anomalies initiales) est réalisé 2 à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie afin d'évaluer la réponse au traitement et la persistance de masses résiduelles. Il n'existe pas de facteur prédictif discriminant afin de déterminer la nature histologique des masses résiduelles.

Le TEP scanner n'a pas de place dans la réévaluation des TGNS du fait du risque de faux négatifs des masses centimétriques et des lésions tératomateuses (63).

#### **5.1.4. Chirurgie des masses résiduelles**

##### **5.1.4.1. Indications**

L'exérèse chirurgicale de toutes les masses résiduelles de plus de 1 cm doit être réalisée dans les 6 semaines suivant la fin de la chimiothérapie en cas de TGNS métastatique, chez les patients ayant des marqueurs tumoraux normaux ou normalisés après la chimiothérapie (64–67). La chirurgie n'est pas indiquée en cas de réponse scanographique complète (68,69).

##### **5.1.4.2. Techniques chirurgicales**

La chirurgie doit être discutée de manière collégiale, multidisciplinaire et en centre expert. Le seul facteur prédictif d'absence de récurrence est la réalisation d'une chirurgie d'exérèse complète en marges saines (70). Cette chirurgie doit donc être réalisée par des équipes spécialisées et entraînées.

En effet, si la prise en charge chirurgicale est validée, l'ensemble des localisations métastatiques initiales doivent être résecuées car l'histologie peut varier d'un site à l'autre (64), ce qui implique pour certains patients l'intervention de plusieurs équipes chirurgicales. De principe, la chirurgie doit débiter par la localisation pour laquelle il persiste le plus gros volume tumoral, généralement retro-péritonéal.

L'intervention la plus fréquente est le curage ganglionnaire retro-péritonéal bilatéral comprenant l'espace rétro-cave par laparotomie, avec dans la mesure du possible une préservation nerveuse sympathique pour limiter les morbidités éjaculatoires (69,71-73). Le curage par voie laparoscopique n'est pas recommandé en dehors d'un centres experts dans le domaine. Le curage unilatéral peut être discuté chez des patients sélectionnés présentant une masse de moins de 5cm, homolatéral à la tumeur primitive et en l'absence de masse inter-aortico-cave. A noter qu'en cas de masse intra abdominale ou retro péritonéale de plus de 5cm, 20% des patients devront subir une résection viscérale ou une chirurgie vasculaire associée (74).

Concernant les métastases extra-péritonéales, il existe une discordance histologique entre les différents sites métastatiques de l'ordre de 20 à 30% ne permettant pas d'extrapoler les résultats obtenus lors d'une première chirurgie. Exception faite en cas de lésions pulmonaires bilatérales, la présence de fibrose ou nécrose confirmée par l'analyse histologique au niveau d'un des deux poumons permet de surseoir à la chirurgie des lésions pulmonaires controlatérales (75).

#### **5.1.4.2. Résultats histologiques**

L'analyse histologie des masses résiduelles retrouve dans 40% des cas de la nécrose ou fibrose, 50% des cas du tératome et 10% des cas des cellules tumorales viables (56,76).

La présence de nécrose, de fibrose ou de tératome n'implique pas de traitement complémentaire contrairement à la présence d'un taux supérieur à 10% de cellules viables au sein de la pièce d'exérèse ou l'exérèse tumorale incomplète (R1-R2) (72,77). La réalisation d'une chimiothérapie complémentaire peut être envisagée, mais n'a pas fait la preuve formelle d'un bénéfice en survie. Il n'existe pas de recommandation précise (78).

#### **5.1.5. Chimiothérapie de consolidation**

En cas de TGNS de pronostic intermédiaire ou mauvais, la mise en évidence de plus de 10% de cellules tumorales viables sur la pièce opératoire de résection des masses

résiduelles doit faire discuter la réalisation d'une chimiothérapie de consolidation comprenant 2 cures à base d'EP ou de VIP, l'alternative étant la surveillance

## 5.2. MALADIE REFRACTAIRE OU RECHUTE PRECOCE

Il s'agit des tumeurs résistantes à la chimiothérapie initiale par sel de Platine, c'est-à-dire en rechute en cours de chimiothérapie, ou dans les quatre semaines après l'arrêt de la chimiothérapie pour les tumeurs réfractaires ou en rechute dans les 2 ans suivant la fin de la chimiothérapie pour les rechutes dites précoces. Cela représente 10 à 50% des patients du groupe de mauvais pronostic (7). Il est préconisé de proposer à ces patients de participer à un essai thérapeutique notamment d'intensification avec auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### 5.2.1. Chimiothérapie de rattrapage

Le traitement repose sur la chimiothérapie de deuxième ligne, dite de rattrapage, réalisée tous les 21 jours pour un total de 4 cycles. La chimiothérapie de rattrapage permet d'atteindre un taux de rémission de 50%. Aucune thérapie ciblée ni immunothérapie n'a fait la preuve de son efficacité. Tout comme en première ligne de traitement, le suivi de la décroissance des marqueurs tumoraux à un rôle pronostique lors de la rechute (79).

Quatre protocoles sont envisageables mais aucun essai comparatif n'a été réalisé entre eux :

- VIP (PEI) (protocole décrit précédemment)
- TIP ;

Paclitaxel	250mg/m <sup>2</sup>	à J1 en continu sur 24h
Ifosfamide	1,5g/m <sup>2</sup> /j	de J2 à J5
Cisplatine	25mg/m <sup>2</sup>	de J2 à J5

- VeIP (80) ;

Vinblastine	0,11mg/kg/j	J1 et J2
Ifosfamide	1,2 g/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5

- GIP (81) ;

Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> /j	J1 et J5
Ifosfamide	1,2 g/m <sup>2</sup> /j	J1 à J5
Cisplatine	20mg/m <sup>2</sup>	J1 à J5

### 5.2.2. Chimiothérapie d'intensification

La chimiothérapie d'intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) fait l'objet de nombreuses études (82–84). Cependant, une seule étude randomisée a comparé la chimiothérapie d'intensification avec autogreffe de CSH à une chimiothérapie standard par 4 cycles de VeIP avec des résultats qui n'ont pas démontré de gain en survie globale (85).

En 2010, une étude rétrospective évaluant près de 1600 patients en rechute après chimiothérapie de première ligne, a mis en évidence 6 facteurs pronostiques permettant de définir la classification de Lorch-Beyer : la localisation de la tumeur primitive, le taux de réponse initiale, la localisation des métastases, le délai de rechute ainsi que le taux d'AFP et d'HCGt. Elle est composée de 5 sous-groupes de patients avec une survie globale à 3 ans variant de 6 à 77% (86).

TABLEAU 5: SCORE PRONOSTIC DE LORCH-BEYER POUR LES PATIENTS EN RECHUTE APRES UNE PREMIERE LIGNE DE CHIMIOTHERAPIE PAR CISPLATINE

Score pronostic	Très faible	Faible	Intermédiaire	Haut	Très haut
Survie sans progression à 2 ans (%)	75	51	40	26	5,6
Survie globale à 3 ans (%)	77	65,6	58,3	27,1	6,1

Dans cette même étude, il semble apparaître un bénéfice en survie globale de 10-15 % dans chaque sous-groupe, pour les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSH. Afin de confirmer ces résultats, l'étude de phase III TIGER analyse de manière prospective et randomisée l'intérêt d'une chimiothérapie d'intensification avec autogreffe de CSH versus 4 cycles de chimiothérapie par TIP (87).

D'autres études d'intensification sont en cours comme l'essai TAXIF III de phase IIA non comparatif, multicentrique qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association de Bevacizumab, un anti-angiogénique, à une poly-chimiothérapie par ICE (Etoposide, Carboplatine +/- Ifosfamide) associée à une autogreffe de CSH pour 2 cycles intensifs pour un sous-groupe de patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic en rechute mais sensibles à une chimiothérapie séquentielle semi-intensive par Epirubicine-Paclitaxel.

### **5.3. RECHUTE TARDIVE**

Les rechutes tardives sont définies par la récurrence plus de 2 ans après la fin de la réalisation d'un traitement à visée curative d'une TG métastatique. Elles sont très rares et représentent à peine 3% des TGNS (88).

Dans la mesure du possible, une prise en charge chirurgicale doit être privilégiée (89). Le cas échéant, une biopsie doit être réalisée afin de définir la nature de la rechute qui peut être variable :

- TG viable (60-70%) ;
- Tératome (60%) ;
- Transformation maligne d'un tératome en adénocarcinome ou sarcome (20%).

La chimiothérapie dépend de la nature de la récurrence. Globalement le pronostic de ces tumeurs est sombre et il n'existe pas de recommandation précise.

### **6. SURVEILLANCE**

Le suivi des TG métastatiques en rémission après traitement est stricte afin de permettre un diagnostic précoce en cas de rechute et de surveiller les effets secondaires potentiels à long terme.

Le calendrier de surveillance qui suit est préconisé : tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année puis annuellement jusqu'à la 10<sup>ème</sup> année post-traitement, par examen clinique et dosage des marqueurs tumoraux. Un scanner TAP sera réalisé dans les 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie puis tous les 6 mois pendant 1 an et tous les ans jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année.

## **7. ANALYSE DES PRATIQUES EN VIE REELLE**

Nous avons vu précédemment que le pronostic des patients atteints d'une TGNS dépend du stade de la maladie, de la localisation de la tumeur primitive et de la décroissance des marqueurs tumoraux en réponse au traitement (7,21,32). Cependant, il est également corrélé à des facteurs indépendants de la pathologie tels que l'expérience de l'équipe médico-chirurgicale, le respect des recommandations et la capacité de l'établissement à prendre en charge les complications des traitements réalisés (90–92).

Afin d'harmoniser les pratiques de soins, des recommandations de bonnes pratiques cliniques sont régulièrement publiées par des comités d'experts, en France par l'Association Française d'Urologie (AFU) (93), en Europe par l'European Society of Medical Oncology (ESMO) (94) et l'European Association of Urology (EAU) (95), ainsi qu'aux Etats-Unis par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Elles fournissent des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque stade de la pathologie.

Cependant, face à la rareté de ces tumeurs, tous les praticiens – cliniciens ou chirurgiens – ne peuvent pas acquérir l'expérience suffisante permettant de délivrer une prise en charge optimale. Une étude réalisée à l'Institut Gustave Roussy a montré que près de 50% des patients en rechute d'une TGNS de mauvais pronostic n'avaient pas reçu une prise en charge adéquate en première ligne de traitement. L'expérience du centre dans lequel la prise en charge initiale a été réalisée est le seul facteur prédictif de non adhésion aux recommandations à avoir été retrouvé (96).

Partant de ce constat, et dans le but d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic, nous avons évalué le respect des recommandations et la survie des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic pris en charge au sein d'un Centre de Lutte Contre le Cancer, l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

# ARTICLE SCIENTIFIQUE

## 1- Introduction

Germ cell tumors (GCT) are the most common malignant diseases in young men between 15 and 40 years old even if they are rare and account for 1% of all male cancers (5). Curative rate for all stages is over 90% due to the development of cisplatin-based chemotherapy, raising this cancer as an example in terms of curability since the 70's (97).

However, 16% of metastatic GCT are pooled in the poor-prognosis GCT (pp-GCT) group of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification and have a 5-years overall survival of only 48% (7). In this group, tumors of unequal aggressiveness are found. Many trials with high-dose chemotherapy and stem cell support (48,49) or alternating regimens (50,51) failed to improve overall survival. Early decline of alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) serum rate during the first 3 weeks of chemotherapy has been proved to be an independent prognostic factor in pp-GCT (21). Recently, the GETUG 13 trial, a phase III study showed that intensified treatment improves outcome for pp-GCT with unfavorable tumor marker (TM) decline (21,53). Despite many studies, Cisplatin remains the main drug for treatment and healing is still the primary objective.

To improve the management of GCT, guidelines are frequently published and updated by international experts using evidence-based medicine and clinical trials, which promote inclusion in clinical trials, especially for pp-GCT.

Regardless of disease stage, several factors are recognized to influence overall survival, like medical team experience and compliance to international guidelines (96,98,99).

With this rationale, and with the objective to raise the question of the best management for patients with pp-GCT, we decided to conduct a retrospective study in our multidisciplinary comprehensive cancer center. The main objectives were to evaluate global adherence to guidelines and describe the overall outcomes for metastatic pp-GCT.

## **2- Methods**

### **2.1. Population**

Data from patients initially treated for a metastatic pp-GCT were retrieved from hospital database. Patients were male older than 18 years-old with pp-GCT according to the IGCCCG risk classification at the initial diagnosis defined by metastatic non-seminomatous GCT (NSGCT) with at least any one of the following criteria: mediastinal primary tumor, non-pulmonary visceral metastases (NPVM), AFP > 10 000 ng/mL, HCG > 50 000 IU/L or lactate dehydrogenases > 10 x upper limit of normal. Evidence of NSGCT had to be proved by increase of AFP or HCG serum level and/or by histological analysis using World Health Organization classification of tumor. Patients treated in phase III clinical trials, matching inclusion criteria, were included. Patients with NSGCT in relapse, pure seminomatous GCT or other tumor were excluded. All patients have been managed in the Lorraine Cancer Institute (Comprehensive Cancer Center) according to the standards of good clinical practice.

This retrospective study was approved by the local institutional review board and has been declared to the 'Commission National Informatique et Libertés' ('CNIL'), i.e., the French Data Protection Authority.

### **2.2. Guidelines and criteria**

We defined a list of criteria, based on the work of Thibault et al., to evaluate the key steps of the pp-GCT management (96). Criteria were: tumor staging using IGCCCG risk classification, adequate first line chemotherapy regimen, total number of chemotherapy cycle, chemotherapy dosage, chemotherapy schedule, evaluation of tumor markers (TM) decline, appropriated sequential dose-dense regimen, primary tumor and post-chemotherapy residual masses (RM) surgery modalities and their qualities, delay between the end of chemotherapy and surgery, consolidation chemotherapy if necessary. For each patient, we applied all criteria to clinical practice guidelines at the time of diagnosis: French guidelines for the 2000-2004 period (100,101) and European guidelines for the 2005-2017 period (102–104,94,105). Appendix A presents a chronological comparative table of those guidelines.

We insured that first line chemotherapy regimen, schedule (+/-3 days), number of cycles and dose for each drug (+/- 10%) matched the guidelines. Standard first line chemotherapy was BEP (bleomycin-etoposide and cisplatin), administrated every 21 days for 4 cycles. First cycle of chemotherapy had to be administrated without bleomycin to reduce

acute respiratory distress in case of life threatening by massive pulmonary metastasis (choriocarcinoma syndrome). Since 2002, guidelines recommend 4 cycles of VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) every 21 days in case of medical contraindication to bleomycin.

Monitoring of TM levels (HCG and AFP) had to be done in the previous 72 hours before every chemotherapy cycle. Since the GETUG 13 trial, decline kinetics of those TM is evaluated after the first chemotherapy cycle, which defined favorable or unfavorable decline (53). We used a free online calculating tool, with baseline and day 18-21 tumor marker values (<https://www.gustaveroussy.fr/calculacion-tumor/NSGCT.html>) (21). In case of favorable decline, patients had to receive three more cycles of BEP, for a total of 4 cycles. In case of unfavorable TM decline, sequential dose-dense regimen was recommended. It included 2 cycles of paclitaxel-BEP-oxalyplatin every 21 days followed by 2 cycles of cisplatin-bleomycin and ifosfamide every 21 days, for a total of 5 cycles of chemotherapy. Each regimen is described in Appendix B.

Complete removal of testicular primary tumor had to be done at diagnosis without delaying chemotherapy. For patients in poor general conditions, surgery was delayed and proposed as soon as possible. For all patients with post-chemotherapy RM or with non-testicular primary tumors, surgery had to be done within 6 weeks (42 days) after the end of chemotherapy if TM were normalized. RM were defined as supra- centimeter RM. Surgical procedures had to be done at the Lorraine Cancer Institute or at the Nancy Regional Teaching Hospital Center which are working collaboratively.

Lastly, in case of incomplete resection or complete resection with viable cells >10% of the total volume, two adjuvant cycles of VIP were given, or surveillance was proposed. Patients with increasing TM during chemotherapy or in the month after were considered to have refractory disease and underwent salvage treatment.

### **2.3. Primary and secondary end points**

First, our study aimed to assess global adhesion at the time of initial management of pp-GCT. Global adhesion was defined as the strict compliance of every criterion with French and European guidelines, at the time of diagnosis.

Secondary, overall survival (OS) and incidence of relapse were analyzed.

## **2.4. Statistical analysis**

Qualitative parameters were described as frequency and percentage, and quantitative parameters as median and inter-quartile ranges. The overall survival was estimated by the Kaplan Meier method from the date of diagnosis. The cumulative incidence function (106) for the relapse was estimated in order to consider death in remission as competing events. Statistical analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.).

## **3- Results**

### **3.1. Population**

Forty-nine patients with a pp-GCT were treated at the Lorraine Cancer Institute between 2000 and 2017. Table 1 describes patient characteristics at diagnosis. Management of patients is described in Figure 1. Twenty-two patients (45%) were included in a phase III clinical trial.

### **3.2. Global adhesion**

Global adhesion was achieved for 9 patients (19%). In Table 2, all criteria measured to define the optimal management are described. IGCCCG staging were stated for all the 49 patients (100%). One patient was under staged according to the IGCCCG risk classification.

All 49 patients received a first line recommended cisplatin-based chemotherapy regimen. First line chemotherapy regimens are listed in Table 3 and doses in Table 4. For each chemotherapy regimen, failure to follow chemotherapy administration guidelines was shown for 26/49 patients (55%) concerning dose, for 12/49 patients (25%) concerning cycle schedules and for 5/49 patients (11%) concerning number of cycles.

Monitoring of TM levels were made before every chemotherapy cycle. Evaluation of TM decline kinetics was made for each patient with initial elevated TM levels: 18/20 patients included in the GETUG 13 clinical trial and for all patients from 2013, bringing the total to 33 patients. A total of 19/33 (58%) patients had unfavorable TM decline kinetics, including 14/19 patients who received a sequential dose-dense chemotherapy and 5/19 patients who were randomized in standard BEP-arm of the GETUG 13 trial and followed 3 more cycles of BEP.

Regarding dose of chemotherapy criterion, data were available for 47 patients and from 2 patients data were missing. During the first cycle of chemotherapy, dose was reduced in only 2/47 (4%), 1/47 (2%) and 3/47 (6%) patients for cisplatin, etoposide and bleomycin respectively for patients admitted in intensive care unit for poor general condition. For the 14 patients with sequential dose-dense regimen, all of them achieved cycles 2 to 4 and 11/14 (79%) received cycle 5. Dose of bleomycin was reduced for 8/14 (57%) patients: for 2 patients from cycle 2, for 4 patients from cycle 4 and for 2 more patients from cycle 5. For the thirty-three patients with standard chemotherapy regimen by BEP, 8/33 (24%) patients stopped bleomycin from cycle 2, and chemotherapy was switched by VIP regimen for 4/33 (12%) patients. Overall, 16/47 (34%) patients had a reduction of bleomycin dose. All 47 patients received a median cumulative dose of cisplatin at 33 mg/m<sup>2</sup>/week and 5/47 (10%) patients had a reduction dose of cisplatin.

Granulocyte-colony stimulating factor (g-CSF) were administered for 45/49 patients (92%) from the beginning of chemotherapy. Febrile neutropenia was diagnosed in 10/49 (20%) patients during the first cycle of chemotherapy from which one did not receive g-CSF as a prophylactic treatment.

Surgery of primary testicular tumor was achieved according to the recommendation for the 44 eligible patients. Primary testicular tumor surgery was achieved before chemotherapy for 17/44 (39%) patients and after chemotherapy for 27/44 (61%).

Four patients died during first line chemotherapy, 1 patient was transferred to another institution and 2 patients had a refractory disease. All other 42 patients received the recommended post-chemotherapy surgery of all RM with a median delay between the last cycle and RM resection of 59 days (52-78). Among those, 15/42 (36%) patients were operated later than 6 weeks after the last chemotherapy cycle. In all, 10/42 (24%) patients underwent surgical oncologic procedures by several surgical teams. The most common surgery was a post-chemotherapy retroperitoneal lymph nodes dissection (PC-RPLND) achieved for 27/42 (64%) patients, all with testicular or retroperitoneal GCT. During RPLND, 13/27 (48%) patients required additional intraoperative procedure including nephrectomy (7/27, 25%), vascular surgeon intervention (5/27, 18%) or partial liver resection (3/27, 11%). Seven of the 42 (17%) patients underwent a pulmonary surgery, 9/42 (21%) a mediastinal surgery, 6/42 (14%) a liver surgery and 1/42 (2%) an anterior pelvicotomy.

A rate greater than 10% of viable cell was highlighted for 2/42 (5%) patients during histopathological examination of the resected specimen. These 2 patients underwent consolidation chemotherapy by 2 cycles of VIP. Both of them were mediastinum primary GCT with unfavorable MT decline after one cycle of BEP: one was included in the GETUG 13 trial and after randomization received 4 cycles of BEP, the other received only 2 of the 4 cycles of dose-dense chemotherapy due to toxicities.

### **3.3. Survival outcomes**

With a median follow-up of 45.5 months (11.6-87.9), the estimated 5 years OS was 70% [53;82].

Fourteen of the 49 patients relapsed including 6 late relapses (after 2 years), representing an incidence rate of relapse of 32% [18; 48] at 5 years. The median delay of relapse was 9 months [7; 49]. The median overall survival after relapse was 21 months. Among the 14/49 relapses, 6 patients received a surgical management, 2 patients received radiotherapy and 10 patients received second-line chemotherapy including 3 intensive chemotherapies with autologous stem cell transplant after transferring in another institution and 7 standards second line of chemotherapy by 4 cycles of TIP, VeIP or VIP, respectively for 4, 2 and 1 patients.

## **4- Discussion**

The present study evaluates precisely the key steps of the management of pp-GCT at the time of first-line therapy in order to establish the global adhesion to clinical practice guidelines. Nine patients could be treated with a strict global adhesion to guidelines at the time of diagnosis if all criteria are strictly mandatory.

Most of our criteria have a satisfactory adhesion rate above 70%. The least respected criterion is chemotherapy dose, with a 45% adhesion rate. One of the explanation for the poor adhesion rate, is that every drugs of each regimen are evaluated in the same criterion. For example, dose of cisplatin, which is the main drug of the GCT management (35), was administrated as recommended for 90% of patients, with a median cumulative dose of 33mg/m<sup>2</sup>/week but dose of bleomycin was reduced for 34% patients. Another explanation is that our chemotherapy dose criterion was based on the recommended dose and dose adjustment was not included (105). However, in our study, 14 patients who received sequential dose-dense regimen had dose reductions of bleomycin similar to those in the

GETUG 13 trial (53). Discrepancy established is not related to prescription errors but only to dose adjustment, crucial to patients with initial poor general state or with drugs side effects. Despite the fundamental role of defining recommended dose of chemotherapy, it should not be use as a criterion to assess initial management without including the notion of adaptation. Currently, guidelines do not provide adjusted protocols taking into account patients and diseases heterogeneities, so dose adjustment needs to be performed by experienced practitioners to minimize persistent and long-term sides effects.

All radiologically significant RM after chemotherapy have to be removed because viable cells or teratoma could later grow and undergo malignant transformation (64). Appropriate management of those required multidisciplinary approach (57). In our study, all patients underwent complete surgery with free margins tumor status apart from 2 patients with mediastinal GCT for whom no surgical alternative was possible. In all, 10 (24%) patients underwent surgical oncologic procedures by several surgical teams and only one patient died within 30 days of the surgery. GCT surgical quality is related to surgeon experience and directly impacts outcomes concerning complications, relapses and survival (107,108). Delay between the end of chemotherapy and RM surgery should be improved in our institution. Guidelines recommend a delay of 4 to 6 weeks between the end of chemotherapy and RM surgery (105). In our institution, the median time was 8.5 weeks (59 days) which is close to other results such as those of Wells et al. in a large national British cohort about RPLND with a median time of 8-12 weeks (109).

In our study, overall survival appeared significantly better to those obtained by the original IGCCCG trial with a 5-years overall survival of 70% vs 48% respectively (7). Other studies outperformed IGCCCG results from 10-15% for pp-GCT with overall survival rates over 65% (98,110). Our results confirm that centralization of cases in a multidisciplinary comprehensive cancer center allows better outcomes (96,111). A superior risk of death was observed in a retrospective study for patients treated in center managing less than 5 patients per year (99). The latter also emphasize the fact that all cases must be discussed in a multidisciplinary tumor board to handle management in the best way, with medical oncologist, surgeon, pathologist and radiologist experienced in pp-GCT. All stakeholders have to be aware of the global cancer approach, in order to manage at their best both medical and surgical management, in order to organize the therapeutic procedure as a whole.

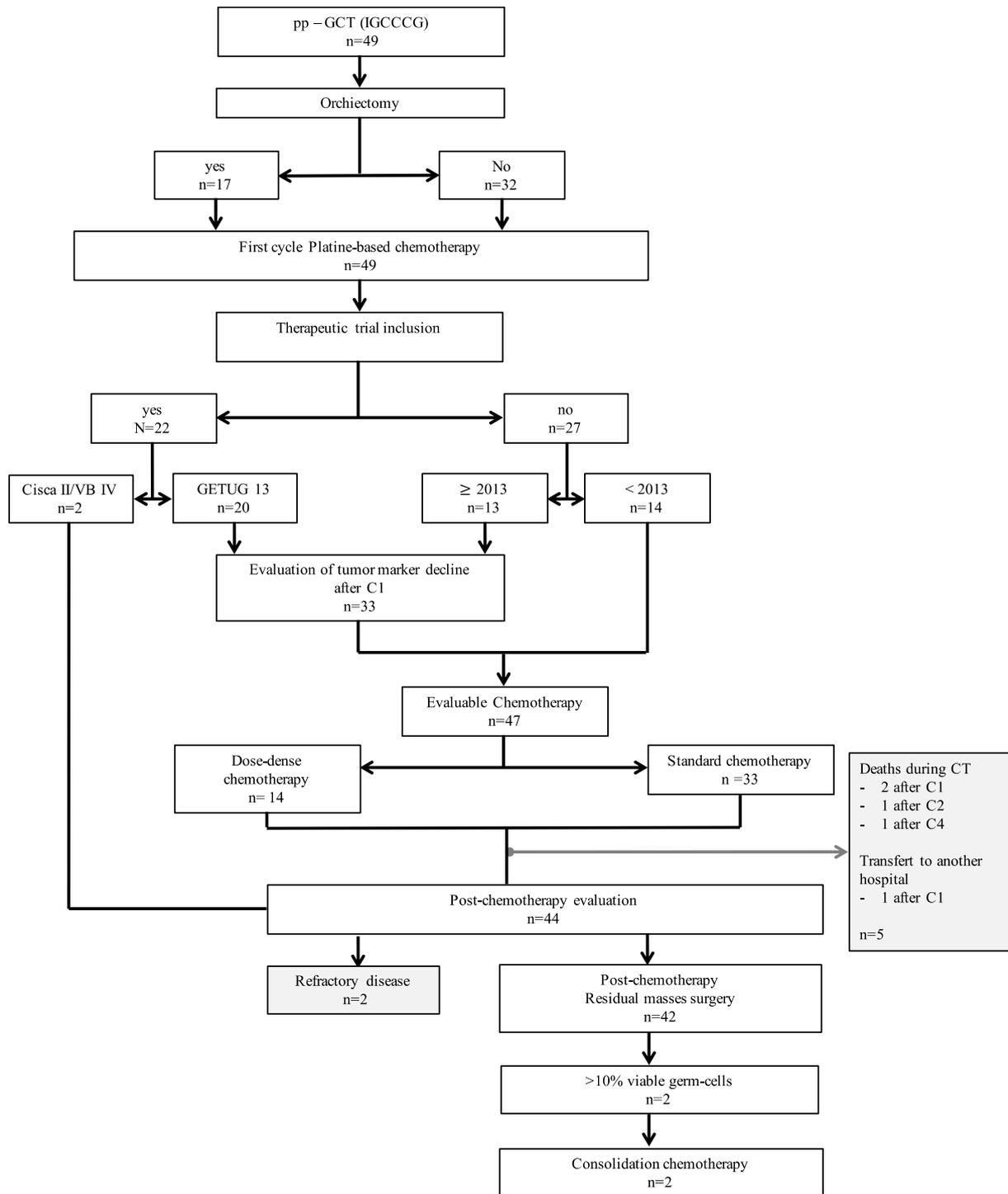
Another advantage of a comprehensive cancer center is the promotion of clinical research. Inclusion in clinical trials is strongly recommended for the management of rare tumors (112) and as stated above, nearly half of our patients were included in a clinical trial, mainly in the GETUG 13 trial (53). Subsequent to this trial, European guidelines had integrated sequential dose-dense chemotherapy in case of unfavorable decline of tumor marker after the first cycle of chemotherapy for pp-GCT and we immediately took this into account to modify our practices(105).

Our study has several limitations. First, the historical comparison with this cohort outcome seems to be out-of-date. The IGCCCG classification was established in 1997 (7), and standard of care moved especially for patient with pp-GCT and unfavorable tumor marker decline after the first cycle of chemotherapy (53). Our study was retrospective, so our results require to be confirmed by a larger prospective study, even if few studies include as much patient as ours.

In France, national authority called INCa (Institut National du Cancer) advocates the establishment of coordinate healthcare circuit in expert center for different cancer. It seems relevant to implement a national project for the management of pp-GCT modelled on what has been done in Norway and Sweden in this population of pp-GCT in the SWENOTECA project (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) (113). A systematic register in a national database for GCT could improve visibility of national practices like it has been done for other rare tumors like sarcoma or rare gynecological cancers (114). Based on the notion that management in an experimented center and better outcomes are linked, Tandstad et al. suggests various approaches aiming to facilitate management of all GCT (115). First, as all patients do not have an expert center close to their home, application of modern technology could make communication easier between different institution and create an effortless access to an expert opinion. It could also enhance visibility of all clinical trials available and promote enrollment of patients at the national scale. The key consideration remains to reduce care inequalities.

In conclusion, our results are concordant with those obtained in other experimented center and confirm that optimal management by fulfilling multimodality therapy in multidisciplinary centers with medical oncologist, surgeons, pathologists and radiologists, insure better outcomes.

**Figure 1:** Flow chart of pattern of care for poor prognostic GCT



*Abbreviations:* pp – GCT poor prognostic Germ Cell Tumor; CT chemotherapy; C1 first cycle of chemotherapy; C2 second cycle of chemotherapy; C4 Forth cycle of chemotherapy.

**Table 1:** Characteristics of the 49 patients at initial diagnosis before first line chemotherapy

<b>Characteristics</b>	
Age, median (range)	28.8 (17-60)
PS, n (%)	
0-1	32 (65)
>1	17 (35)
Location of primary tumor, n (%)	
Testis	33 (67)
Mediastinum	11 (23)
Retroperitoneum	4 (8)
Vesico-prostatic	1 (2)
Metastatic sites, n (%)	
Retroperitoneum	37 (76)
Pulmonary	31 (63)
NPVM	
Liver	22 (45)
Brain or meninges	7 (14)
Bone	3 (6)
Other <sup>1</sup>	9 (4)
Primary orchiectomy, n (%)	17 (35) <sup>2</sup>
Predominant histology, n (%)	
Embryonal carcinoma	8 (47)
Choriocarcinoma	4 (24)
Seminoma	3 (17)
York Sac Tumor	1 (6)
Teratoma	1 (6)
First line chemotherapy, n (%)	
BEP	46 (94)
EP	3 (6)
Therapeutic trial, n (%)	
GETUG 13	20
CISCA II / VB IV	2

*Abbreviation:* PS performance status, NPVM non pulmonary visceral metastasis

<sup>1</sup> kidney (3), pleura (2), adrenal gland(1), pancreas (1), gastric (1) and eyes (1)

<sup>2</sup> predominant histology for the 17 patients with primary orchiectomy

**Table 2:** Criteria assessment for global adhesion to guidelines of poor prognostic NSGCT according to the guidelines.

<b>Compliance to criterion</b>	<b>Evaluable patients n (%)</b>	<b>Patients in adhesion n(%)</b>
Staging IGCCCG	49	48 (98)
Chemotherapy Regimen	49	49 (100)
Number of cycle	44	39 (87)
Dose of chemotherapy*	47	21 (45)
Chemotherapy schedules	46	34 (74)
Evaluation of tumor marker decline	33	33 (100)
Sequential dose-dense regimen	33	31 (94)
Primary tumor surgery (pre and post chemotherapy)	44	44 (100)
Quality of primary tumor surgery	44	36 (82)
Post-chemotherapy residual masses surgery	42	42 (100)
Quality of residual masses surgery	42	40 (95)
Delay between last CT and post-chemotherapy surgery	42	27 (64)
Consolidation chemotherapy	2	2 (100)
<b>Global adhesion to guidelines</b>	<b>49</b>	<b>9 (19)</b>

\*details in table 4: Evaluation of adequate dose of chemotherapy for each cycle

**Table 3:** First line chemotherapy regimen

<b>Regimen</b>	<b>Patient n= 49 (%)</b>
<b>BEP</b>	<b>46 (94)</b>
BEP×4 <sup>1</sup>	22 (45)
BEP×1 – Sequential DD regimen <sup>2</sup>	13 (27)
BEP×3 – 1×EP or BEP×1 – 3×EP	7 (14)
BEP×3 – 1×VIP or BEP×1 – 3×VIP	2 (4)
BEP – Other <sup>3</sup>	2 (4)
<b>EP</b>	<b>3 (6)</b>
1×EP – 3×BEP	1 (2)
1×EP – Sequential DD regimen <sup>2</sup>	1 (2)
2×EP – 3×VIP	1 (2)

*Abbreviations:* BEP Bleomycin Etoposide and Cisplatin regimen, EP Etoposide and Cisplatin regimen, VIP Etoposide Ifosfamide and Cisplatin regimen.

<sup>1</sup> 4 patients died before the end of the 4 cycles of BEP

<sup>2</sup> Sequential Dose-dense regimen: 2 cycles of Paclitaxel – BEP – Oxalyplatin and 2 cycles of Cisplatin Bleomycin and Ifosfamide

<sup>3</sup> 2 patients were included in the CISCA II/ VB IV (T93MP) trial

**Table 4:** Evaluation of adequate dose of chemotherapy for each cycle (n=191)

<b>Cure</b>	<b>n= 191</b>	<b>Adequat dose per drug n(%)</b>	<b>Adequat dose per cycle n(%)</b>
BEP	n=118		101 (86)
Bleomycin		105 (89)	
Etoposide		114 (96)	
Cisplatin		116 (98)	
EP	n=12		12 (100)
Etoposide		12 (100)	
Cisplatin		12 (100)	
VIP	n=8		5 (63)
Etoposide		8 (100)	
Ifosfamide		8 (100)	
Cisplatin		5 (63)	
T-BEP-OXALI	n=28		13 (46)
Paclitaxel		26 (93)	
Bleomycin		25 (90)	
Etoposide		27 (96)	
Cisplatin		27 (96)	
Oxalyplatin		16 (57)	
Cisplat-Ifo-Bléo	n=25		10 (40)
Cisplatin		24 (96)	
Ifosfamide		20 (80)	
Bleomycin		11 (44)	

## Appendix A : Clinical practice guidelines chronological comparative table

	AFU 1998(100) – 2002(101)	ESMO 2004(102)	ESMO 2008(103)	ESMO 2010(104)- 2013(94)	EAU 2015(105)
IGCCCG	1997	1997	1997	1997	1997
First line Chemotherapy	4 BEP	4 BEP/ 4 VIP if contraindication of Bleomycin	Idem	Idem	Idem
Number of cycles	4 cycles	Idem	Idem	Idem	4 cycles or 5 cycles if Intensive CT
Dose	No guidelines	<b>BEP 5days</b> Etoposide 100mg/m2/d Cisplatin 20mg/m2/d Bleomycin D1-8-15  <b>Or VIP 5days</b> Etoposide 75mg/m2/d Cisplatin 20mg/m2/d Ifosfamide 1,2g/m2/d	Idem	Idem	Idem
Schedules	21 days	Idem	Idem	Idem	Idem
TM	Dosage before each chemotherapy or every week if increase at initial diagnosis	Idem	Idem	Idem	Idem AND from C2 evaluation of MT decrease (favorable/ unfavorable)
Sequential Dose-dense regimen	No guidelines	No guidelines	No guidelines	No guidelines	From C2 <b>Sequential dose-dense CT</b> according to GETUG 13 regimen : 2 cycles of Paclitaxel-BEP- Oxaliplatin and 2 cycles of Cisplatin-Bleomycin and Ifosfamide.
Primary tumor surgery	No guidelines	No guidelines	Must not delay chemotherapy if vital risk is engaged	Must not delay chemotherapy if vital risk is engaged	Must not delay chemotherapy if vital risk is engaged
Post – chemotherapy residual mass (RM) surgery	N3 or N2 and RM or N2 and teratoma histology or decrease in RM less than 80%	All residual mass greater than 1cm and negative MT OR suspicion teratoma	Idem	Idem	Idem
Delay of post-chemotherapy surgery	No guidelines	No guidelines	4-6 weeks after last chemotherapy	Idem	Idem
Post-surgery consolidation chemotherapy	2 cycles of VIP if viable cells rate >10% or incomplete resection	Idem	Idem	Idem	Idem

## Appendix B: chemotherapy regimen, dosage and schedules

### BEP

Bleomycin	30 mg	D1, D8 and D15
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5

### VIP

Etoposide	75 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Ifosafamide	1,2g/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Cisplatin	20mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5

### EP

Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5

### T – BEP – Oxalyplatin

Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	D1
Bleomycin	30 mg	D1, D8 and D15
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> /day	D1 to D5
Oxalyplatin	130mg/m <sup>2</sup> /day	D10

### Cisplatin – Bleomycin – Ifosfamide

Cisplatin :	100mg/m <sup>2</sup> /day	D1
Bléomycine :	25 mg/day	D10 to D14
Ifosfamide :	2g/m <sup>2</sup> /day	D10, D12 and D14

## CONCLUSION

Ce travail rétrospectif a inclus l'ensemble des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic selon la classification de l'IGCCCG, admis à l'institut de cancérologie de Lorraine entre 2000 et 2017. Nous avons évalué l'ensemble des étapes clés de la prise en charge médico-chirurgicale initiale selon des critères établis à partir des recommandations françaises (Association Française d'Urologie) et européennes (European Society for Medical Oncology et European Association of Urology) en vigueur au moment du diagnostic. Il s'agissait de la stadification tumorale, des modalités de choix et d'administration de la chimiothérapie ainsi que de la chirurgie de la tumeur primitive et des masses résiduelles après chimiothérapie. Le critère de jugement principal était l'adéquation globale aux recommandations, définie comme le respect de l'ensemble de ces critères. Les critères de jugements secondaires étaient l'incidence des rechutes et la survie globale.

Nous avons inclus 49 patients. L'adéquation globale a été obtenue chez 9 (19%) des 49 patients. La majorité des critères définis ont été respectés dans plus de 70% des cas. Cependant, la dose de chimiothérapie a été le critère le moins respecté, avec un taux d'adéquation de 45%. La première explication provient du fait que nous avons évalué l'ensemble des drogues d'un même protocole au sein du même critère. Ainsi, alors que le Cisplatine, correspondant à la drogue qui a révolutionné la prise en charge des TG (35) a été administré selon les recommandations dans plus de 90% des cas, la dose de Bleomycine a dû être diminuée chez 24% des patients. A noter que la dose de Bléomycine a été majoritairement diminuée chez les patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie séquentielle en dose dense pour lequel la dose totale de Bléomycine recommandée était supérieure aux 300mg théoriquement recommandés. La deuxième explication que nous pouvons apporter, vient du fait que nous n'avons pas intégré la notion d'adaptation de dose dans notre critère (105). En effet, les diminutions de doses que nous avons rapportées n'ont pas été réalisées suite à des erreurs de prescription, mais seulement afin de s'adapter à l'état général initial des patients ou à l'apparition d'effets secondaires toxiques. Dans notre étude, les 14 patients qui ont reçu le protocole de chimiothérapie séquentielle en dose dense ont bénéficié d'un taux d'adaptation de dose similaire à ceux de l'étude du GETUG 13 (53). L'objectif premier du traitement étant la guérison, il est indispensable de limiter les effets secondaires immédiats et à long terme que nous pourrions engendrer chez ces patients. Les

recommandations ne détaillent pas précisément les algorithmes d'adaptations des doses de chimiothérapie, celles-ci étant donc dépendantes de l'expérience du prescripteur.

Sur le plan chirurgical, l'ensemble des masses résiduelles radiologiquement centimétriques, persistantes après la chimiothérapie, doivent être opérées. Des cellules viables ou du tératome peuvent persister et par la suite être responsables d'une récurrence de la maladie (64). Dans notre cohorte, l'ensemble des patients éligibles a bénéficié d'une résection complète des masses résiduelles à l'exception de 2 patients avec des TG primitives du médiastin pour lesquelles la résection n'a pu être réalisée en marge saine. Au total, 10 (24%) patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale ayant nécessité l'intervention de plusieurs équipes chirurgicales de manière concomitante ou séquentielle. Un seul décès a été rapporté dans les 30 jours post opératoires. Nous avons observé un délai médian pour la réalisation de la chirurgie des masses résiduelles de 8,5 semaines, supérieur aux 4 à 6 semaines préconisées par les recommandations (105). Cependant nos résultats sont similaires à ceux obtenus dans une large cohorte nationale britannique publiée en 2016 par Wells et al (109).

La médiane de survie globale à 5 ans est de 70% [53 ; 82] dans notre cohorte, soit significativement supérieure aux résultats de la cohorte de l'IGCCCG qui était de 48% (7). De plus, nos résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres établissements spécialisés dans la prise en charge des TG (98,110). La comparaison historique avec la cohorte de l'IGCCCG est de plus en plus controversée car depuis sa publication en 1997, les standards de prise en charge ont évolué notamment concernant les TGNS de mauvais pronostic notamment les patients présentant une décroissance défavorable des marqueurs tumoraux après la première cure de chimiothérapie (21). La classification de l'IGCCCG elle-même, est également remise en question du fait d'une hétérogénéité des profils de réponse tumorale au sein du groupe des TGNS de pronostic intermédiaire ou mauvais (116).

Nos résultats confirment que la prise en charge de cette pathologie rare nécessite une approche multidisciplinaire complexe et l'expérience des équipes impliquées dans la prise en charge est cruciale pour appliquer les recommandations (96,111). En effet, il existe un risque supérieur de décès dans des centres non expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de TG de pronostic intermédiaire ou mauvais, notamment pour les établissements accueillant moins de 5 patients par an (99). Le respect des recommandations est conditionné par l'expérience des praticiens mais également par leur gestion de l'hétérogénéité de la

présentation clinique de la pathologie, de la réponse thérapeutique et de l'apparition des toxicités. Dans le but d'optimiser la prise en charge de ces tumeurs rares, tous les dossiers doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire regroupant des oncologues, des chirurgiens spécialisés (urologues, thoraciques, vasculaires..) et des pathologistes ayant des compétences reconnues dans les TG (98). La prise en charge initiale est fondamentale car le pronostic est moins bon à la rechute avec une survie globale médiane de 41 mois quel que soit le stade au diagnostic initial (82,86).

En France, l'Institut National du Cancer (INCa) prône la mise en place de parcours de soins en centre expert pour la prise en charge des cancers. La visibilité de la prise en charge à l'échelle nationale est améliorée grâce à l'enregistrement systématique dans une base de données, pour certaines tumeurs rares comme les sarcomes (réseau NETSARC-RRePS) ou les tumeurs gynécologiques rares (réseau GINECO et l'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques) (112). Il semblerait pertinent de mettre en place un projet national afin d'harmoniser la prise en charge des TGNS de mauvais pronostic, à l'image de ce qui est fait dans les pays nordiques au sein du réseaux SWENOTECA (The Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) (113). Avec l'un des taux d'incidence les plus élevés au monde, la Suède et la Norvège font partie des pays atteignant l'un des taux de mortalité les plus bas concernant la prise en charge des TG qui reste très inégale à l'échelle mondiale (117). Dans les années 1980, le réseau de soin SWENOTECA a été créé avec pour objectif de standardiser la prise en charge de l'ensemble des TG en adoptant une classification, un traitement et un suivi commun. Dès 1981, un premier programme de recherche a été ouvert permettant d'inclure, en 5 ans, 588 cas de TGNS et de publier de nombreux travaux afin d'améliorer les connaissances et la prise en charge des TG (118–122). Malgré l'étendue du territoire que couvre le réseau SWENOTECA, il a su mettre à profit l'expérience des centres experts à l'ensemble de la population, permettant d'obtenir des résultats jusqu'alors inégalables à l'échelle nationale (123).

L'existence d'un lien entre la prise en charge dans un centre expérimenté et l'amélioration des résultats, est connue depuis longtemps. Cependant, les inégalités de prises en charge demeurent importantes. Ainsi, Tandstad et al., proposent différentes pistes pour que toutes les TG bénéficient d'un avis d'expert (115). Tout d'abord, les centres experts devraient être définis selon des critères précis, d'une part pour améliorer leur visibilité et d'autre part évaluer régulièrement leurs performances. Ensuite, les centres expérimentés devraient garantir un accès à tous les nouveaux patients diagnostiqués. Pour cela, la collaboration entre les

différents établissements doit être encouragée afin de mettre à profit l'expérience des centres expérimentés au plus grand nombre via l'utilisation de moyens de communication moderne permettant de donner un avis à distance si besoin. L'objectif final étant de réduire les inégalités de prise en charge concernant les TGNS de mauvais pronostic où l'amélioration du taux de guérison reste une priorité.

En conclusion, l'adhésion globale aux recommandations peut être utilisée pour évaluer la prise en charge initiale des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic. Cependant, elle est conditionnée par l'hétérogénéité de la présentation clinique de cette pathologie. Nos résultats confirment que la prise en charge dans un centre expérimenté multidisciplinaire permet d'obtenir de très bons résultats en terme de survie, comparable à ceux obtenus dans d'autres établissements spécialisés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* août 2011;60(2):374-9.
2. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S57-65.
3. Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2014;50(4):831-9.
4. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol.* mai 2015;33(5):623-31.
5. Jéhannin-Ligier K. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p. 2017.
6. Cancer in Norway 2016 [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.kreftregisteret.no/en/General/Publications/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2016/>
7. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 1997;15(2):594-603.
8. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int.* nov 2009;104(9 Pt B):1329-33.
9. Chaganti RSK, Houldsworth J. Genetics and Biology of Adult Human Male Germ Cell Tumors. *Cancer Res.* 15 mars 2000;60(6):1475-82.
10. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 24 juill 1997;337(4):242-53.
11. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2001;16(5):972-8.
12. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 1 févr 2017;70(3):335-46.

13. Camparo P. Tumeurs germinales: données histo-pathologiques. *Corresp En Onco-Urol.* 2011;2(2):70–77.
14. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* mars 2005;5(3):210.
15. Schmoll H-J. Extragonadal germ cell tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2002;13 Suppl 4:265-72.
16. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J-P, Schmoll H-J, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Retroperitoneum: Results From an International Analysis. *J Clin Oncol.* 1 avr 2002;20(7):1864-73.
17. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* août 2014;21(8):S1-6.
18. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* déc 2002;42(6):553-62; discussion 562-563.
19. Macdonald JS, Haller D, Mayer RJ. *Manual of Oncologic Therapeutics.* Lippincott; 1995. 580 p.
20. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am.* févr 1993;20(1):67-73.
21. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2004;22(19):3868-76.
22. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2007;27(5):1239-53.
23. McDonald MW, Reed AB, Tran PT, Evans LA. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int.* 2012;89(2):196-202.
24. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, Sagone P, Gadda F, Bosari S, et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2007;22(4):1042-6.
25. Angulo JC, González J, Rodríguez N, Hernández E, Núñez C, Rodríguez-Barbero JM, et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol.* nov 2009;182(5):2303-10.

26. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, Chu P, Sakamoto K, Lee KS, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* mai 2010;30(3):665-83.
27. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol.* nov 1995;154(5):1759-63.
28. Hilton S. Contemporary radiological imaging of testicular cancer. *BJU Int.* nov 2009;104(9 Pt B):1339-45.
29. Nonomura N, Nagahara A, Oka D, Mukai M, Nakai Y, Nakayama M, et al. Brain metastases from testicular germ cell tumors: a retrospective analysis. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* nov 2009;16(11):887-93.
30. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2008;19(9):1619-23.
31. Dieckmann K-P, Kulejewski M, Heinemann V, Loy V. Testicular biopsy for early cancer detection--objectives, technique and controversies. *Int J Androl.* août 2011;34(4 Pt 2):e7-13.
32. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol.* 1 avr 2009;99(5):269-72.
33. Li MC, Whitmore WF, Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA.* 5 nov 1960;174:1291-9.
34. Samuels ML, Howe CD. Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer.* mai 1970;25(5):1009-17.
35. Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer.* mai 1974;33(5):1219-1215.
36. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* sept 1977;87(3):293-8.
37. Fitzharris BM, Kaye SB, Saverymuttu S, Newlands ES, Barrett A, Peckham MJ, et al. VP16-213 as a single agent in advanced testicular tumors. *Eur J Cancer.* sept 1980;16(9):1193-7.
38. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 4 juin 1987;316(23):1435-40.

39. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2001;19(6):1629-40.
40. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1998;16(2):716-24.
41. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1997;15(5):1844-52.
42. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, Olver IN, Harvey VJ, Gebiski VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 18 août 2010;102(16):1253-62.
43. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1998;16(4):1287-93.
44. Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, Weissbach L, Räth U, Haupt A, et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with « good-risk » metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 1996;7(10):1015-21.
45. Gillessen S, Powles T, Lim L, Wilson P, Shamash J. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2010;21(8):1589-93.
46. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, Loriot Y, Besse B, Raynard B, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2010;21(8):1585-8.

47. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H, 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, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2011;22(5):1054-61.
48. Droz J-P, Kramar A, Biron P, Pico J-L, Kerbrat P, Pény J, 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*. mars 2007;51(3):739-46; discussion 747-748.
49. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2007;25(3):247-56.
50. Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2008;26(3):421-7.
51. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, deWit R, Bodrogi I, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1998;16(2):692-701.
52. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *Br J Cancer*. sept 1998;78(6):828-32.
53. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. déc 2014;15(13):1442-50.
54. Motzer RJ. Paclitaxel (Taxol) combination therapy for resistant germ cell tumors. *Semin Oncol*. févr 2000;27(1 Suppl 1):33-5.
55. Fizazi K, Culine S, Chen I. Oxaliplatin in non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2004;15(8):1295.

56. Carver BS, Serio AM, Bajorin D, Motzer RJ, Stasi J, Bosl GJ, et al. Improved Clinical Outcome in Recent Years for Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 10 déc 2007;25(35):5603-8.
57. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumor. *Semin Oncol*. avr 1998;25(2):203-9.
58. 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 Oxf Engl* 1990. 1993;29A(7):961-5.
59. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer*. 15 mai 1994;73(10):2520-6.
60. de Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer*. nov 1998;78(10):1350-5.
61. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*. juill 1999;80(9):1392-9.
62. André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2000;36(11):1389-94.
63. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2008;26(36):5930-5.
64. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 1997;33(6):843-7.
65. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer*. 15 mars 2002;94(6):1668-76.
66. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol*. nov 2002;20(4):262-71.

67. Steyerberg EW, Keizer HJ, Habbema JD. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer*. 10 déc 1999;83(6):856-9.
68. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):537-42.
69. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):531-6.
70. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer*. 10 déc 1999;83(6):852-5.
71. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2007;25(9):1033-7.
72. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*. 1 janv 2007;mdm472.
73. Heidenreich A, Thüer D, Polyakov S. Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Advanced Germ Cell Tumours of the Testis. *Eur Urol*. févr 2008;53(2):260-74.
74. Winter C, Pfister D, Busch J, Bingöl C, Ranft U, Schrader M, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol*. févr 2012;61(2):403-9.
75. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2009;137(2):448-52.
76. Chéry L, Dash A. The Role of Postchemotherapy Surgery in Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am*. août 2015;42(3):331-42.
77. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mai 2001;19(10):2647-57.

78. Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, 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.* avr 2013;24(4):878-88.
79. Massard C, Kramar A, Beyer J, Hartmann JT, Lorch A, Pico JL, et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2013;24(2):322-8.
80. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1997;15(4):1427-31.
81. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2014;25(5):987-91.
82. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2011;29(16):2178-84.
83. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):800-5.
84. Selle F, Wittnebel S, Biron P, Gravis G, Roubaud G, Bui BN, et al. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the Multicentric TAXIF II study. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(9):1775-82.
85. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2005;16(7):1152-9.
86. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 nov 2010;28(33):4906-11.
87. Ongoing Clinical Trials in Testicular Cancer: The TIGER Trial. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):553-6.
88. Oldenburg J, Alfsen GC, Wæhre H, Fosså SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer.* 28 févr 2006;94(6):820-7.

89. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol.* oct 1995;154(4):1370-2.
90. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with « poor-prognosis » metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst.* 19 mai 1999;91(10):839-46.
91. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, Isbarn H, Crépel M, Cloutier V, et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology.* août 2009;74(2):373-7.
92. Schrader M, Weissbach L, Hartmann M, Krege S, Albers P, Miller K, et al. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? *Eur Urol.* mai 2010;57(5):867-72.
93. Durand X, Fléchon A, Murez T, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs germinales testiculaires. /data/revues/11667087/v27sS1/S1166708716307060/ [Internet]. 14 nov 2016 [cité 14 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1094961>
94. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll H-J, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2013;24 Suppl 6:vi125-132.
95. EAU-Guidelines-Testicular-Cancer-2016-1.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Testicular-Cancer-2016-1.pdf>
96. Thibault C, Fizazi K, Barrios D, Massard C, Albiges L, Baumert H, et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. *Eur J Cancer.* 1 mai 2014;50(7):1284-90.
97. Trama A, Mallone S, Nicolai N, Necchi A, Schaapveld M, Gietema J, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 1 janv 2012;48(2):159-69.
98. Albany C, Adra N, Snively AC, Cary C, Masterson TA, Foster RS, et al. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors. *Ann Oncol* [Internet]. [cité 5 févr 2018]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdx731/4617700>
99. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, Wit R de, et al. Impact of the Treating Institution on Survival of Patients With “ Poor-Prognosis” Metastatic Nonseminoma. *J Natl Cancer Inst.* 19 mai 1999;91(10):839-46.

100. Desgrandchamps F., Cariou G., Conort P., Culine S., Guilloneau B., Houlgatte A., Iborra F., Lesourd A., Lusagne P.M., Mottet N., Petit M. Recommandation: tumeurs du testicule. Comité de Cancérologie de l'AFU 1998;8:65–79.
101. Houlgatte A, Chautard D, Culine S, Iborra F, Kouri G, Lesourd A, et al. Recommandation: tumeurs du testicule. Comité de Cancérologie de l'AFU 2002;12:69–78.
102. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2004;15(9):1377-99.
103. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. 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 I. *Eur Urol.* mars 2008;53(3):478-96.
104. Schmoll H-J, Jordan K, Huddart R, Pes MPL, Horwich A, Fizazi K, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2010;21 Suppl 5:v147-154.
105. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* déc 2015;68(6):1054-68.
106. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. *Can J Stat.* 1 mars 1982;10(1):64-6.
107. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA.* 25 nov 1998;280(20):1747-51.
108. Joudi FN, Konety BR. The impact of provider volume on outcomes from urological cancer therapy. *J Urol.* août 2005;174(2):432-8.
109. Wells H, Hayes MC, O'Brien T, Fowler S. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK – a national study. *BJU Int.* 1 janv 2017;119(1):91-9.
110. Adra N, Althouse SK, Liu H, Brames MJ, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014. *Ann Oncol.* mai 2016;27(5):875-9.
111. Carver BS, Serio AM, Bajorin D, Motzer RJ, Stasi J, Bosl GJ, et al. Improved Clinical Outcome in Recent Years for Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 10 déc 2007;25(35):5603-8.
112. Blay J-Y, Coindre J-M, Ducimetière F, Ray-Coquard I. The value of research collaborations and consortia in rare cancers. *Lancet Oncol.* 1 févr 2016;17(2):e62-9.

113. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Wahlqvist R, Klepp O, Cavallin-Ståhl E, et al. The SWENOTECA group: A good example of continuous binational and multidisciplinary collaboration for patients with testicular cancer in Sweden and Norway. *Scand J Urol.* 2016;50(1):9-13.
114. Heudel PE, Cousin P, Lurkin A, Cropet C, Ducimetiere F, Collard O, et al. Territorial inequalities in management and conformity to clinical guidelines for sarcoma patients: an exhaustive population-based cohort analysis in the Rhône-Alpes region. *Int J Clin Oncol.* août 2014;19(4):744-52.
115. Tandstad T, Kollmannsberger CK, Roth BJ, Jeldres C, Gillessen S, Fizazi K, et al. Practice Makes Perfect: The Rest of the Story in Testicular Cancer as a Model Curable Neoplasm. *J Clin Oncol.* 1 nov 2017;35(31):3525-8.
116. Necchi A, Nicolai N, Giannatempo P, Raggi D, Miceli R, Mariani L, et al. The Changing Landscape of Intermediate- and Poor-Risk Germ Cell Tumors: Do We Need to Reclassify Patients With Metastatic Germ Cell Tumors? *Clin Genitourin Cancer.* févr 2016;14(1):1-4.
117. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* juin 2014;65(6):1095-106.
118. Forsberg L, Dale L, Høiem L, Magnusson A, Mikulowski P, Olsson AM, et al. Computed tomography in early stages of testicular carcinoma. Size of normal retroperitoneal lymph nodes and lymph nodes in patients with metastases in stage II A. A SWENOTECA study: Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* oct 1986;27(5):569-74.
119. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 1990;1(4):281-8.
120. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1990;8(3):509-18.
121. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgaard B, et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 1 mai 1991;9(5):818-26.
122. Klepp O, Olsson AM, Ous S, Nilsson S, Høisaether PA, Tveter K. Early clinical stages of nonseminomatous testis cancer. Evaluation of the primary treatment and follow-up procedures of the SWENOTECA project. *Scand J Urol Nephrol.* 1991;25(3):179-90.

123. Olofsson S-E, Tandstad T, Jerkeman M, Dahl O, Ståhl O, Klepp O, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2032-9.

VU

NANCY, le **7 mai 2018**

Le Président de Thèse

**Professeur Thierry CONROY**

NANCY, le **16 mai 2018**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10274

NANCY, le **18 mai 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Evaluer le respect des recommandations dans le but d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) de mauvais pronostic selon la classification du groupe collaboratif international sur les tumeurs germinales testiculaires (IGCCCCG) à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

**Méthode :** Nous avons évalué les étapes clés de la prise en charge médico-chirurgicale initiale selon des critères établis à partir des recommandations françaises (Association Française d'Urologie) et européennes (European Society for Medical Oncology et European Association of Urology) en vigueur au moment du diagnostic. Il s'agissait de la stadification tumorale, des modalités de choix et d'administration de la chimiothérapie, de la chirurgie de la tumeur primitive et des masses résiduelles après chimiothérapie. L'adéquation globale – définie comme le respect de l'ensemble de ces critères –, l'incidence des rechutes et la survie globale, a été évaluée pour chaque patient.

**Résultats :** Quarante-neuf patients ont été inclus rétrospectivement à l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 2000 et 2017. L'adéquation globale a été observée chez 9 (19%) des 49 patients. La dose de chimiothérapie préconisée par les recommandations a été le critère le moins respecté. 44 patients ont bénéficié d'une résection de leur tumeur primitive et 42 patients d'une résection des masses résiduelles après chimiothérapie dans un délai médian de 59 jours (52 - 78). Avec un suivi médian de 45.5 mois (11.6 - 87.9), la médiane de survie globale à 5 ans est de 70% [53 ; 82]. Le taux de rechute à 5ans est de 32% [18 ;48].

**Conclusion :** L'adhésion globale aux recommandations peut être utilisée pour évaluer la prise en charge initiale des patients atteints d'une TGNS de mauvais pronostic. Cependant, elle est conditionnée par l'hétérogénéité de la présentation clinique de cette pathologie. Nos résultats confirment que la prise en charge dans un centre expérimenté multidisciplinaire permet d'obtenir de très bons résultats en termes de survie, comparable à ceux obtenus dans d'autres établissements spécialisés. Afin de faciliter la visibilité et l'accès aux centres expérimentés, il semblerait utile de mettre en place un plan d'action national à l'image du réseau Swenoteca dans les pays Nordiques.

---

## TITRE EN ANGLAIS:

“Management of poor prognosis germ cell tumor, we need to optimize our practices: Evaluation of implementation of guidelines, experience of a French Comprehensive Cancer Center.”

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE ONCOLOGIE - ANNÉE 2018

---

**MOTS CLÉS :** Tumeur germinale non séminomateuse de mauvais pronostic, tumeur rare, homme jeune, respect des recommandations, centre expert.

---

## INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---