Prise en charge des tumeurs germinales du testicule de stade I.

S. Le Moulec, O. Bauduceau.

Service d'oncologie et radiothérapie, HIA du Val-de-Grâce ; 74 boulevard de Port royal – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

Les tumeurs germinales du testicule sont les tumeurs malignes les plus fréquentes de l'homme jeune. Actuellement, aucune métastase n'est décelable au diagnostic chez 80 % des patients. Le traitement débute toujours par l'orchidectomie. En cas de séminome pur, trois options doivent être discutés : radiothérapie prophylactique à dose et volume réduits, surveillance armée ou chimiothérapie par carboplatine. En cas de tumeur germinale non séminomateuse, trois options doivent être également envisagés : surveillance, chimiothérapie par deux cycles du protocole BEP ou curage ganglionnaire rétropéritonéal. La stratégie utilisée doit prendre en compte les facteurs de risque de récidive et les souhaits du patient. Quelle que soit l'option retenue, le taux de guérison dépasse 99 %.

Mots-clés : Options thérapeutiques. Séminome. Tumeur germinale non séminomateuse.

Abstract

MANAGING STAGE 1 GERM CELLS TUMORS.

Testicular germ-cell cancer is the most frequent malignancy in young men. In 80 % of cases no metastasis is observed at diagnosis. Orchidectomy is the initial therapeutic intervention. In case of a pure seminoma, three treatment options should be discussed after surgery: radiotherapy with a limited dose and volume, surveillance, and chemotherapy by single agent carboplatin. In non-seminomatous germ cell tumors three options also should be considered: surveillance, chemotherapy (two cycles of the BEP regimen) or retroperitoneal lymph node dissection. The strategy should be chosen taking into account predictive relapse factors and the patients' willing. Whatever the strategy, the cure rate is about 99 %.

Keywords: Seminoma. Testicular germ-cell cancer. Therapeutics options.

Introduction.

Les tumeurs germinales du testicule constituent les tumeurs malignes les plus fréquentes de l'homme jeune. Actuellement, elles sont découvertes dans plus des deux tiers des cas sans métastase décelable (1). Leur pronostic est excellent et la prise en compte des effets secondaires (à court et moyen terme) doit être au premier plan. On distingue les tumeurs séminomateuses (séminomes purs) et les tumeurs non séminomateuses (TGNS). Dans les deux cas, l'orchidectomie est la première mesure thérapeutique à envisager. L'attitude après orchidectomie varie selon le type de tumeur et nous décrirons les différentes options possibles.

S. LE MOULEC, médecin en chef, praticien certifié. O. BAUDUCEAU, médecin en chef, praticien certifié.

Correspondance : S. LE MOULEC, Service d'oncologie et radiothérapie, HIA du Val-de-Grâce ; 74 boulevard de Port royal – 75230 Paris Cedex 05.

Prise en charge commune des séminomes purs et des TGNS.

Définir le type histologique.

Les séminomes purs et les TGNS de stade I partagent une prise en charge commune chirurgicale et une prise en charge adjuvante potentiellement différente. Ainsi, il est primordial de définir le type histologique de la tumeur incriminée. Un dosage des marqueurs tumoraux sériques (alphafoetoprotéine, ou AFP, hormone choriogonadodrope ou hCG, lacticodéshydrogénase ou LDH) doit être effectué, si possible dès la période préopératoire. En effet, si une élévation de l'hCG est retrouvée dans des proportions modérées en cas de séminome pur (2), une élévation de l'AFP signe l'existence d'une composante non séminomateuse, le plus souvent vitelline. Le diagnostic précis repose obligatoirement sur l'analyse histologique de la pièce opératoire. Cependant, une histologie de séminome

pur associée à une élévation de l'AFP sérique fait poser le diagnostic de TGNS. En outre, l'analyse histologique de la pièce opératoire apportera des informations essentielles pour la poursuite de la prise en charge.

Caractériser le stade I.

Un bilan radiologique (par scanner thoraco-abdomino-pelvien) doit confirmer l'absence d'atteinte ganglionnaire sous et sus diaphragmatique et d'atteinte viscérale. En outre, les marqueurs tumoraux sériques doivent absolument se normaliser après la chirurgie s'ils étaient élevés en situation pré-opératoire. L'évaluation de cette normalisation doit tenir compte de la demi-vie d'élimination théorique des marqueurs : environ 5-7 jours pour l'AFP, 48 heures pour l'HCG. En cas de persistance d'élévation d'un marqueur et en l'absence d'atteinte tumorale visible sur le scanner, on classerait la maladie en stade IM, suggérant l'existence de micrométastases non identifiées par l'imagerie et donc un stade supérieur au stade I, relevant d'une chimiothérapie.

Prise en charge chirurgicale.

Pour les deux types histologiques, l'orchidectomie, si possible après cryoconservation du sperme, est la première intervention à réaliser. Elle devra être réalisée par voie inguinale après clampage vasculaire. On discutera plus loin de l'intérêt controversé des biopsies sur le testicule controlatéral. Le compte rendu anatomopathologique doit rendre compte de l'existence de facteurs histopronostiques encore débattus (taille et envahissement du rete testis en cas de séminome pur, envahissement vasculaire et sous type histologique en cas de TGNS).

Prise en charge spécifique du séminome pur de stade I.

Le séminome pur représente environ 50 % des tumeurs germinales (3). Les études de surveillance ont montré un risque de rechute essentiellement rétropéritonéale, dans 15 à 20 % des cas (4, 5). Trois options peuvent être actuellement être discutées après orchidectomie : une irradiation ganglionnaire prophylactique, une chimiothérapie adjuvante par carboplatine ou une surveillance rapprochée.

Radiothérapie ganglionnaire prophylactique.

Compte tenu du caractère hautement radiosensible du séminome pur, le traitement standard du séminome de stade I a longtemps associé à l'orchidectomie par voie inguinale suivie d'une irradiation adjuvante des ganglions de drainage impliqués ou à risque de dissémination micrométastatique. Traditionnellement, la radiothérapie adjuvante était administrée sur les aires ganglionnaires lomboaortiques et iliaques homolatérales à la dose de 30 Gy en 15 fractions sur trois semaines. Celle-ci permettait d'obtenir un taux de survie sans rechute de 96 % et un taux de survie globale de 98 % (6, 7). Les effets secondaires à court terme survenant pendant ou immédiatement après la radiothérapie comportent des nausées et vomissements modérés, une diarrhée (15 %) et un risque d'ulcère gastroduodénal (4 à 8 %) (8, 9). Les effets secondaires à long terme incluent essentiellement un risque de second cancer radio-induit avec un risque relatif de 2,0 (95 % IC = 1,9-2,2) (10). Ce risque augmente avec le temps et les tumeurs secondaires sont essentiellement des hémopathies (lymphome non hodgkinien, leucémie), des cancers digestifs (cancers gastriques), des cancers urologiques (cancers de vessie ou de rein). Une corrélation avec la dose reçue a pu être montrée concernant les leucémies secondaires (11). Un risque de toxicité cardiovasculaire est également noté : les patients traités par radiothérapie ont un risque de mortalité cardiovasculaire plus importante : Huddart et al (12) ont retrouvé une augmentation significative d'effets secondaires cardiaques avec un risque relatif de 2,4 chez des patients traités par radiothérapie adjuvante para-aortique et pelvienne. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude retrouvant un risque relatif de 1,6, 15 ans après la fin de la radiothérapie, même en l'absence d'irradiation médiastinale (13).

Plusieurs stratégies ont été développées pour réduire la mortalité secondaire à la radiothérapie.

Réduire la dose délivrée.

Une première option consistait à réduire la dose délivrée. Plusieurs études, en particulier celle menée par l'équipe de l'Institut Gustave Roussy (14), ont rapporté des taux de survie sans récidive similaires avec l'emploi de doses d'irradiation de 20 Gy par rapport à celles rapportées avec des doses supérieures (30 Gy) (15, 16). Ces résultats on été confirmés par un essai randomisé (MRC-TE18) qui comparait une irradiation de 20 Gy en 10 fractions à une irradiation de 30 Gy en 15 fractions chez 625 patients (ave un même volume d'irradiation dans les deux groupes). Le suivi médian était de 4 ans. La réduction de dose n'entachait pas l'efficacité en termes de rechute tandis que la morbidité à court terme était diminuée (17).

Réduire le champ d'irradiation.

Une seconde option consistait à réduire le champ d'irradiation. Pendant longtemps, le champ d'irradiation comprenait les ganglions lombo-aortiques, obturateurs et iliaques homolatéraux. En raison d'un très faible taux de rechute iliaque (moins de 2 %), plusieurs équipes ont limité l'irradiation au champ ganglionnaire lombo-aortique. Plusieurs essais non comparatifs ont rapporté des taux de rechute et de survie globale utilisant une irradiation à champ réduit comparables à ceux rapportés avec l'irradiation standard (18). Un essai randomisé a été mené par le *Medical Research Council* (essai MRC-TE10) sur plus de 400 patients et a montré des taux de survie sans récidive et de survie globale à 3 ans comparables pour les patients traités par irradiation lombo-aortique et iliaque homolatérale par rapport à

ceux traités par irradiation lombo-aortique exclusive (volume compris entre le bord supérieur de T11 et la jonction L5/S1), à la dose de 30 Gy en 15 fractions. Il n'y avait pas de différence significative en termes de site de rechute. Les morbidités hématologique et digestive étaient moindres en cas d'irradiation à volume réduit (19). Ce résultat a été confirmé par une large étude allemande prospective non randomisée portant sur 675 patients traités par irradiation exclusivement lombo-aortique administrée à la dose de 26 Gy : le taux de survie sans récidive était de 96 % à 4 ans avec un taux de récidive iliaque de 1,6 % seulement (20). Ces deux études ont donc validé l'usage d'un volume d'irradiation restreint aux aires ganglionnaires lombo-aortiques. Toutefois les conséquences sur la spermatogenèse sont très rarement abordées dans ces études et l'évaluation des effets à long terme du risque d'apparition de seconds cancers nécessitera un recul plus important pour être évaluables.

Surveillance armée.

La première alternative à la radiothérapie était la surveillance après orchidectomie. Le développement de protocoles de surveillance armée après orchidectomie pour séminome de stade I a été mis en place par le groupe canadien du *Princess Margaret Hospital* de Toronto. Cette attitude a permis de connaître l'histoire naturelle avec un taux de rechute de l'ordre de 20 % indiquant donc que 80 % des malades sont guéris à l'issue de l'orchidectomie et reçoivent ainsi un traitement adjuvant inutile lorsque celui-ci est employé. Le principe de surveillance armée est de réserver les traitements par radiothérapie ou chimiothérapie aux cas de rechutes diagnostiqués précocement par une surveillance sous protocole et rapprochée.

En pratique, un examen clinique associé à un scanner du thorax et de l'abdomen et à des dosages tumoraux est réalisé tous les quatre mois les trois premières années puis un examen clinique et un scanner tous les six mois au cours de trois années suivantes et, enfin, tous les ans jusqu'à la dixième année. Cette option est possible car elle répond à plusieurs conditions : les sites de rechute sont bien connus, l'imagerie permet le diagnostic précoce des rechutes et il existe des possibilités de traitement de rattrapage efficace lors de la rechute. La contrepartie résulte dans la nécessité d'un suivi drastique et régulier avec l'obligation d'une adhésion stricte du patient à cette contrainte car il existe des cas de rechutes tardives au delà de 5 ans et il n'y a pas de marqueur sérique permettant d'évaluer la situation tumorale sans l'aide de l'imagerie. Le coût de cette alternative est plus élevé que celui de la radiothérapie adjuvante (21). En outre, elle nécessite l'acceptation par le patient d'un risque de rechute ainsi que le traumatisme psychologique que celui ci peut générer. Enfin, les doses de radiothérapie ou de chimiothérapie utilisées en ces de rechute sont plus élevées que celles employées en situation adjuvante induisant une morbidité plus importante. Plusieurs études se sont intéressées à cette option (tab. I) : le taux de survie sans récidive à 5 ans oscille entre 80 et 85 % avec un

Tableau I. Principales études de surveillance après orchidectomie pour séminome de stade I.

Auteurs	Patients (nb)	Suivi médian (mois)	Récidive (%)	Survie Spécifique
Horwich 1992 (4)	103	62	17 (16 %)	100 %
Daugaard (39)	394	60	69 (17 %)	100 %
Warde 2005 (22)	421	97	64 (15 %)	99,7 %
Aparicio 2005 (25)	100	34	6 (6 %)	100 %

taux de survie globale de 100 % (4, 5, 22). Le suivi de ces études de surveillance permettra d'évaluer le risque de cancers secondaires et le risque cardiovasculaire induit par les traitements adjuvants. Cette attitude, peu usitée en France jusqu'à la fin des années 90, paraît cependant logique et séduisante chez les patients observants.

Chimiothérapie adjuvante par carboplatine.

La troisième option consiste à administrer une chimiothérapie adjuvante après orchidectomie. Reposant sur le grande chimiosensibilité du séminome métastatique, plusieurs équipes ont testé cette approche en situation localisée. La première équipe à développer cette approche est celle du *Royal Marsden Hospital* de Londres : 78 patients ont été traités par un ou deux cycles de carboplatine en monothérapie. Une seule récidive a été observée après une durée de 44 mois (23). D'autres études non comparatives ont confirmé ces premiers résultats (tab. II). Le taux de rechute est faible et varie de 0 à 8,6 % après l'administration d'un ou deux cycles de chimiothérapie par carboplatine. Ces résultats ont stimulé la réalisation d'une étude randomisée de phase III comparant la radiothérapie adjuvante et la chimiothérapie

Tableau II. Principales études de chimiothérapie adjuvante avec deux cycles de carboplatine en cas de séminome de stade I.

Auteurs	Patients (nb)	Durée du suivi (mois)	Nombre de Rechutes (%)	Survie Spécifique
Reiter 2001 (40)	107	74	0	100 %
Steiner 2002 (41)	108	60	2 (1,8 %)	100 %
Aparicio 2005 (25) 1 cycle de carboplatine	204	34	7 (3,3 %)	100 %
Oliver 1994 (23)	146	52	1 (0,7 %)	100 %
Oliver 2005 (24)	560	48	27 (4,87 %)	100 %

par carboplatine après orchidectomie pour séminome de stade I (24). La radiothérapie prophylactique portait sur les champs ganglionnaires lombo-aortiques (et iliaques en cas d'antécédent de chirurgie inguinale antérieure), soit à la dose de 20 Gy, soit à la dose de 30 Gy tandis que le groupe randomisé dans le bars chimiothérapie recevait un cycle de carboplatine avec un AUC à 7. Le suivi médian de 1 477 patients était de 4 ans. La survie sans récidive à 3 ans était similaire entre les deux groupes (96 et 95 % respectivement). Les patients recevant la chimiothérapie étaient moins fatigués et reprenaient plus rapidement leur activité quotidienne. Cette étude a rapporté une diminution de la survenue de seconds cancers du testicule controlatéral dans le bras chimiothérapie. Récemment, le groupe espagnol d'étude des tumeurs germinales a publié une étude une étude évaluant la prise en charge de patients atteints de séminome de stade I déterminée par les facteurs de risque de récidive, à savoir une taille tumorale supérieure à 4 cm et/ou une invasion du rete testis (25). Parmi les 314 patients de cette étude, ceux qui ne présentant pas de facteurs de risque étaient simplement surveillés (32 %), tandis que les autres étaient traités par deux cycles de carboplatine avec une AUC à 7, espacés de 21 jours. Le suivi médian était de 34 mois et la survie sans récidive à 5 ans était de 93 % pour les patients surveillés et de 96 % pour les patients traités. La tolérance était très bonne. Cette publication a cependant fait l'objet d'un éditorial très critique reprochant à l'étude un suivi trop court et un modèle non validé pour prédire les rechutes.

Séminome de stade I : quelle attitude en pratique ?

Chacune des trois possibilités actuellement disponibles (irradiation prophylactique, surveillance protocolaire, chimiothérapie adjuvante) après orchidectomie assure une survie globale proche de 100 %. Chacune d'entre elles présente des avantages et des inconvénients. C'est pourquoi il est tentant de proposer une attitude adaptée au risque de rechute individuel en recommandant la surveillance aux patients à faible risque et un traitement adjuvant aux patients à haut risque de rechute. Une telle stratégie suppose l'identification préalable de facteurs de risque suffisamment discriminants. En 2002, Warde et al. (26) ont effectué une analyse d'un pool de données issues de trois études de surveillance disponibles (638 patients au total) permettant d'identifier la taille de la tumeur supérieure à 4 cm et l'envahissement du rete testis comme seuls facteurs indépendants prédictifs de rechute : le risque de rechute est de 12, 16 et 32 %, respectivement si le nombre de facteurs défavorables présents est de 0,1 ou 2. Ces facteurs prédictifs ne sont donc pas très discriminants. Récemment une étude présentée en 2010 à l'ASCO par Chung retrouvait un risque de 15 % de rechute, et cette étude ne retrouvait aucun facteur prédictif de rechute. Ainsi, il apparaît peu judicieux de d'asseoir la décision thérapeutique uniquement sur ces critères. On peut espérer qu'une imagerie plus efficace permettra à l'avenir d'identifier les atteintes métastatiques actuellement non détectables. La TEP FDG est un candidat possible : il permet de prédire l'existence de séminome viable au sein de masses résiduelles après chimiothérapie dans les formes métastatique avec une excellente sensibilité et spécificité (27). Une étude menée par le Groupe d'étude des tumeurs urologiques (GETUG) va débuter en 2011 et permettra probablement d'intégrer l'utilisation de la TEP FDG dans la démarche de prise en charge d'un patient présentant un séminome de stade I. Une autre piste possible pourrait être l'identification sur la pièce d'orchidectomie de nouveaux facteurs biologiques prédictifs de rechute, en particulier en ayant recours à l'analyse des profils génomiques des tumeurs. À l'heure actuelle, il paraît logique et éthique d'informer le patient de l'existence de trois options disponibles afin que celui-ci puisse participer au chois thérapeutique. Cependant, il ne faut ignorer que certains patients ont du mal à peser les informations complexes concernant les évolutions multiples qui sont importantes pour eux.

Tumeur germinale non séminomateuse de stade I.

La définition d'une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) de stade I implique l'existence d'une tumeur localisée au testicule après orchidectomie. Le traitement optimal reste débattu et trois stratégies sont envisageables après orchidectomie : une surveillance protocolaire réservant la chimiothérapie en cas de récidive, un curage ganglionnaire rétropéritonéal ou une chimiothérapie adjuvante. Ces trois options garantissent untaux de guérison supérieur à 98 % (28), avec un taux de rechute variable selon la stratégie choisie.

Évaluation du risque micrométastatique des TGNS de stade I.

Plusieurs facteurs cliniques, biologiques et histologiques ont été étudiés pour tenter de prédire le risque de dissémination métastatique. Contrairement aux formes métastatiques, il n'existe pas de classification internationale consensuelle évaluant le risque de rechute. En 2003, Vergouwe (29) a identifié 23 études publiées entre 1986 et 2001 regroupant au total 2 587 patients s'attachant à caractériser des facteurs prédictifs de rechute. Dans cette étude, 31 % des 621 patients ayant subi un curage et 29 % des 1966 patients intégrés dans un programme de surveillance ont présenté un stade disséminé. Parmi les quatre analyses multifactorielles recensées, l'envahissement vasculaire et la présence de carcinome embryonnaire représentaient les deux facteurs les plus prédictifs de dissémination micrométastatique. Au contraire, la présence de tératome était associée à une réduction de ce risque. Une étude prospective allemande a confirmé ces résultats, retrouvant toutefois des valeurs prédictives positives et négatives de rechute faibles de l'invasion vasculaire et de la présence de carcinome embryonnaire (30).

Plusieurs paramètres innunohistochimiques tes que MIB1 n'ont pas permis d'augmenter la valeur pronostique de l'envahissement vasculaire. Deux études évaluant la TEP FDG n'ont pas montré de bénéfice à son utilisation dans les TGNS de stade I (31, 32).

Curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGR).

Le CGR a été historiquement la première option recommandée dans les TGNS de stade I et reste une option fréquemment choisie aux États-Unis, mais très peu en Europe. Le CGR ne doit aujourd'hui n'être utilisé que par des équipes en ayant une très large expérience.

Chimiothérapie adjuvante.

L'extrême efficacité de la chimiothérapie comportant du cisplatine chez les patients atteints de TGNS métastatiques de bon pronostic rendait tentant son emploi en situation adjuvante après orchidectomie pour une TGNS de stade I. Une dizaine d'études a été publiée sur ce sujet, en général dans le cadre d'une stratégie adaptée au risque de dissémination micrométastatique. L'évaluation du risque de rechute reposait sur la présence d'emboles vasculaires, seule ou associée à d'autres critères. Les schémas de chimiothérapie sont également variables à la fois dans le type d'association (le plus souvent protocole BEP), dans le nombre de cycles à réaliser (2 ou 3) et dans les doses employées (en particulier pour l'étoposide dont la dose par cycle oscille entre 360 et 500 mg/m^2) (tab. III).

Le protocole de chimiothérapie BEP utilisée en France est le suivant :

– Bléomycine 30 mg dose totale à J1 – J8 – J15;
– VP 16 100 mg/m^2 de J1 à J5;
– Cisplatine 20 mg/m^2 de J1 à J5;

Les injections de Bléomycine à J8 et J15 sont administrées quelque soit les conditions hématologiques, et il est fortement conseillé aux patients d'arrêter le tabac.

La survie globale dépasse 99 % avec un taux de rechute très faible d'environ 2 % lorsque deux cycles contenant du cisplatine sont administrés. Les rechutes interviennent le plus souvent au cours des deux premières années et dans les ganglions rétropéritonéaux, justifiant une surveillance scanographique à ce niveau (33). Les effets secondaires à court terme sont modérées et incluent essentiellement une alopécie réversible et la neutropénie, rarement fébrile. La morbidité à très long terme reste encore très difficile à évaluer en raison de la durée limitée du suivi. La chimiothérapie par deux cycles de BEP paraît donc une option efficace et relativement peu morbide à moyen terme pour les TGNS de stade I. Son emploi pose cependant le problème d'un sur-traitement d'une proportion importante de patients déjà guéris par l'orchidectomie, y compris lorsqu'on la réserve aux patients dits à haut risque de rechute, dont environ 40 % ne rechuteraient pas sans chimiothérapie. Par ailleurs, les données récentes suggérant un risque potentiel de seconds cancers associé à la chimiothérapie des tumeurs germinales doivent rendre prudent son emploi (10). L'usage de la chimiothérapie adjuvante doit donc être clairement pondéré par ces éléments.

Tableau III. Principales études de chimiothérapie adjuvante pour les TGNS de stade I.

Auteurs	Patients (nb)	Chimiothérapie	Suivi (mois)	Récidive (%)	Survie spécifique
Cullen 1996 (42)	114	2 BEP	48	2 (2 %)	98 %
Klepp 2003 (43)	57	2 PVB	40	1 (2 %)	100 %
	71	1 BEP		3 (4 %)	100 %
	42	2 BEP		0	100 %
Oliver 2004 (44)	46	1 BEP	33	3 (7 %)	100 %
	28	2 BEP		1 (4 %)	96 %
	74	2 BOP		2 (3 %)	99 %
Chevreau 2004 (45)	40	2 BEP	113	0	100 %
Dearnaley 2005 (46)	115	2 BOP	70	2 (2 %)	99 %

Surveillance rapprochée protocolaire des TGNS de stade I.

La surveillance protocolaire avec traitement en cas de rechute a été développée comme alternative au curage ganglionnaire. Son avantage principal est d'éviter la morbidité d'un traitement inutile à des patients atteints de TGNS de stade I et surveillés, environ 30 % récidivent, essentiellement sous forme d'adénopathies rétropéritonéales (environ 80 % des cas) et de métastases pulmonaires (environ 20 %). La quasi-totalité de ces rechutes intervient au cours des deux premières années. Elles sont guéries par la chimiothérapie et le taux de guérison dépasse 99 % (34). Le schéma classique (dosage mensuel des marqueurs la première année, puis bimestriel la seconde année, scanner trimestriel la première année puis bimestriel la seconde année) peut probablement être simplifié : un protocole de surveillance comportant seulement deux scanners (à trois mois et un an) au lieu de cinq entraîne un taux de rechute métastatique potentiellement grave (de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire) de seulement 0,8 % contre 0,6 % pour les patient surveillés de manière classique (35). La surveillance est actuellement une des options possibles pour la prise en charge des TGNS de stade I et souvent recommandée par les centres spécialisés ayant une expérience importante dans le traitement des TGNS. Cependant, elle comporte plusieurs inconvénients : efficacité liée à l'adhésion du patient et vécu psychologique en cas de rechute.

Quelle attitude pratique adopter après orchidectomie devant un patient atteint d'une TGNS de stade I après orchidectomie ?

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte :

– l'évaluation du risque de dissémination métastatique. Comme nous l'avons vu, il n'existe pas à l'heure actuelle

de modèle prédictif et validé. Seule la présence d'emboles vasculaires est unanimement reconnue comme facteur de risque principal de rechute. L'un de ces modèles permet cependant d'identifier une population à très faible risque de rechute. Pour ces patients, on peut raisonnablement proposer une surveillance ;

– les effets secondaires de chaque option;

– le coût de chaque stratégie. Les différences de coût des trois options semblent faibles et ne devraient pas modifier l'attitude thérapeutique. Une étude reposant sur une analyse mathématique des coûts de chaque option et prenant en compte les traitements de rattrapage a rapporté un bénéfice économique de la chimiothérapie sur la surveillance en cas de tumeur à haut risque de rechute et un désavantage de l'option curage ganglionnaire sur les deux autres (36);

– les souhaits du patient. En particulier, il faut prendre en compte les souhaits et nécessités de mobilité géographique, fréquents pour la classe d'âge de cette population de patients (et qui peut plaider pour un traitement immédiat), l'observance et le degré de compréhension du patient, son contexte psychologique (appréhension de la rechute), son désir de paternité immédiate (contre-indiquée pendant un an si une chimiothérapie est utilisée), etc…

La première conférence de consensus européenne a proposé en 2003 la prise en charge suivante : en cas de faible risque (pas d'embole vasculaire), la surveillance est recommandée et la chimiothérapie est proposée si les conditions optimales de surveillance ne sont pas remplies. Si aucune des deux options n'est possible, un curage ganglionnaire est recommandé (37). En cas de haut risque, le consensus a récemment été modifié pour recommander d'effectuer soit une chimiothérapie soit une surveillance.

Conclusion.

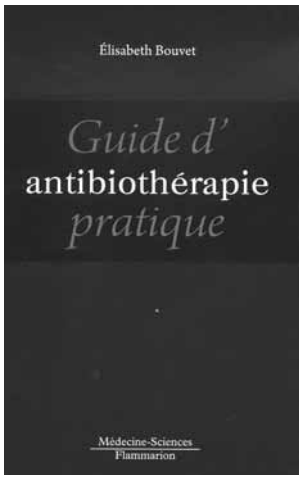
À l'heure actuelle, la guérison concerne la quasi-totalité des patients atteints d'une tumeur germinale localisée (stade I). La prise en charge des tumeurs germinales requiert une information précise du patient et devrait s'effectuer en centre spécialisé. Plusieurs options sont envisageables après l'orchidectomie. En cas de séminome pur, une radiothérapie prophylactique, une surveillance armée ou la réalisation d'un cycle de chimiothérapie par carboplatine sont possibles et se distinguent par une morbidité différente. L'intérêt de la TEP FDG dans cette situation est en cours d'évaluation et devrait prendre une place décisive dans les années à venir. En cas de tumeur non séminomateuse, trois options sont également possibles : un curage ganglionnaire devenu peu populaire en Europe, une surveillance armée ou une chimiothérapie adjuvante par deux cycles du protocole BEP. Dans cette situation, l'analyse des facteurs prédictifs de rechute ainsi que les souhaits et les caractéristiques socio-psychologiques du patient, une fois informé, doivent aider la décision thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Texticular germ-cell cancer. Lancet 2006;367:754-65.
2. Hori K, Uetmatsu K, Yasoshima H, Yamada A, Sakurai K, Ohya M. Testicular seminoma with human chorionic gonadotrophin production. Pathol Int 1997;47:592-9.
3. Steele GS, Richie JP, Stewart AK, Menck HR. The national Cancer Data Base Report on patterns of care for testicular carcinoma, 1985-1996. Cancer 1999;86:2171-83.
4. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnalay DP, Fischer C. Surveillance following orchidectomy from stage I testicular seminoma. Br J Cancer 1992;65:775-8.
5. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen A, Madsen EL, Pedersen M, et al. Surveillance following orchidectomy from stage I seminoma of the testis. Eur J Cancer 1993;29:1931-4.
6. Abdeen N, Souhami L, Freeman C, Yassa M, Roman T.Radiation therapy of testicular seminoma: a 15-year survey. Am J Clin Oncol 1992;15:87-90.
7. Bauman GS, Venkatesan VM, Ago CT, Radwan JS, Dar AR, Winquist EW. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results for 212 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:313-7.
8. Fossa SD, Aass N, Kallhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I : treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:383-8.
9. Hamilton CR, Horwich A, Bliss JM, Peckham MJ. Gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I malignant teratoma of the testis. Radiother Oncol 1987;10:85-90.
10. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McCaster ML, Lynch CF, Storn H, et al. Second cancers among 40 576 testicular cancer patients : focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-65.
11. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Bergdeldt L, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer . J Natl Cancer Inst 2000;92:1165-71.
12. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003;21:1513-23.
13. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 2004;22:640-7.
14. Giachetti S, Raoul Y, Wibault P, Droz JP, Court P, Eswchege F. Treatment of stage I testis seminoma by radiotherapy study. Clin Oncol 1993;5:364-6.
15. Read G, Johnston RJ.Short duration radiotherapy in stage I seminoma of the testis: preliminary results of a prospective study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5:364-6.
16. Logue JP, Harris MA, Livsey JE, Swindell R, Mobarek N, Read G. Short course para-aortic radiation for stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:1304-9.
17. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma : a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the research and treatment of cancer trial 30942. J Clin Oncol 2005;23:1200-8.
18. Kiricuta IC, Sauer J, Bohndorf W. Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: a study of postorchidectomy paraaortic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:293-8.
19. Fossa SD, Horwich A, Russel JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. For the Medical Research Concil testicular Working Party. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma : a Medical Research Council randomized trial. J Clin Oncol 1999;17:1146-54.

20. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R, et al. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma : results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). Br J Cancer 2004;90:2305-11.
21. Sharda NN, Kinsella TJ, Ritter MA. Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in early-stage testicular seminoma. J Clin Oncol 1996;14:2933-9.
22. Warde PR, Chung P, Sturgeon J. Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:382s;(abstr.4520).
23. Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY, Ostrowski MJ, Jackson AW, Baille-Johnson H, et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biols Phys 1994;29:3-8.
24. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Ma ase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma : a randomized trial. Lancet 2005;366:293-300.
25. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, et al. Risk adapted management for patients with clinical stage I seminoma : The Second Spanish Germ-Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005;23:8717-23.
26. Warde P, Specht L, Horwixh A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance : a pooled analysis. J Clin Oncol 2002;20:4448-52.
27. De santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma : an update of the prospective multicentric Sempet trial. J Clin Oncol 2004;22:1034-9.
28. Horwich A, Shipley J, Huddart. Testicular germ-cell cancer. Lancet 2006;367:754-65.
29. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma : a systematic review. J Clin Oncol 2003;21:4092-9.
30. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors : results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003;21:1505-12.
31. De Wit M, Hartmann M, Kotzerke J, Wirth M, Brenner W, Hellwig D. 18F-FDG-PET in clinical stage I and II non-seminomatous germ cell tumor : first results of the German multicenter trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:4504.
32. Huddart R, O'Doherty M, Padhani A, Rustin G, Mead G, Joffe JK, et al. A prospective study of FDG PET in the prediction of relapse in patients with high risk clinical stage I (CS1) non-seminomatous germ cell cancer (NSGCT) : MRC study TE 22. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:4520.
33. Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J et al. Multicentre risk adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol 2005;16:1915-20.
34. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, De Bruinjn HWA, Molenaar WM et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up : a single-center 10-year experience. J Clin Oncol 1995;13:1188-94.
35. Mead GM, Rustin GJ, Stenning SP, Vasey P, Aass N, Huddart R, et al. Medical research council trial of 2 versus 5CT scans in the surveillance of patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:4519.
36. Link RE, Allaf ME, Pili R, Kavoussi LR. Modeling the cost of management options for stage I non-seminomatous germ cell tumors : a decision tree analysis. J Clin Oncol 2005;23:5762-73.
37. 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 2004;15:1377-99.
38. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. APMIS 2003;111:76-83.
39. Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, Zirlinski CC, Kozak W, Maier U, et al. Twelve year experience with two courses of adjuvant single agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol 2001;19:101-4.
40. Steiner H, Holtl L, Wirtenberger W, Berger AP, Bartsch G, Hobisch A. Long term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma : a retrospective single center study. Urology 2002;60:324-8.
41. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwivh AH, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors testis: a medical research council report. J Clin Oncol 1996;14:1106-13.
42. Klepp OH, Dahk E, Cavallin-stahl E, Stierner U, Cohn Cedermark G, Wist E et al. Risk adapted, brief adjuvant chemotherapy in clinical stage I (CS1) non seminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT). Prom Am Soc Clin Oncol 2003;22;(abstr 1604).
43. Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P et al. Long-term follow-up of anglian germ cell cancer group surveillance patients with stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. Urology 2004;63:556-61.
44. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol 2004;46:209-14.
45. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, Cullen MH, Harland SJ, Sokal MP, et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatine (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). Br J Cancer 2005;92:-13.

VIENT DE PARAÎTRE



GUIDE D'ANTIBIOTHÉRAPIE PRATIQUE

Élisabeth BOUVET

Les antibiotiques constituent une classe de médicaments à part, à la fois familiers, banalisés dans leur utilisation et donc la manipulation a longtemps paru simple, alors même que les prescriptions est l'une des plus complexes. Les antibiotiques restent pour beaucoup des produits « miracles », souvenir d'une époque où les infections étaient la première cause de décès chez les enfants et les adultes jeunes et de la révolution que furent la découverte et l'usage de la pénicilline. Cependant, leur prescription, rendue difficile par le diagnostic essentiellement clinique des infections, traitées souvent de façon présomptive en médecine de ville, doit être bien maîtrisée, en raison notamment de l'impact écologique des antibiotiques.

Après l'exposé des données pharmacologiques des antibiotiques, leur spectre d'action et leur impact sur l'écologie de la résistance, l'ouvrage présente leur classification, les recommandations de bonnes pratiques et les outils pour aider le praticien à bien les prescrire en fonction des différentes situations cliniques rencontrées dans la pratique quotidienne.

Synthétique, pratique et actualisé, cet ouvrage aiderai tout médecin, et notamment les médecins généralistes, à prescrire à bon escient une antibiothérapie, grâce à l'exposé de cas cliniques concrets, tels que les médecins les rencontrent dans leur pratique quotidienne en cabinet, et qui permettent d'exposer la démarche à suivre et les questions à poser avant de décider d'une éventuelle prescription d'antibiotiques.

L'ouvrage s'adresse à tous les praticiens et étudiants en médecine, et notamment aux médecins généralistes.

Élisabeth BOUVET, professeur des Universités, praticien hospitalier dans le service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Bichat-Claude Bernard (Paris), a collaboré avec une quinzaine d'auteurs, tous spécialistes du sujet.

*ISBN : 978-2-257-20400-4 – Format : 12 x 19 cm – Pages : 288 – Prix : 19 € – **Éditions Flammarion** Médecine-Sciences – Lavoisier – 11 rue Lavoisier – 75008 Paris – Tél. : 33 (0) 1.42 65 39 95 – Fax : 33 (0) 1.42 65 02 46 – Internet : www.Lavoisier.fr*