Tumeurs germinales extragonadiques.

J.-S. Bladé, É. Roméo, J.-M. Cournac, J.-B. Souraud, O. Gisserot, J.-P. De Jauréguiberry.

Service de médecine interne - oncologie, HIA Sainte-Anne, BP 20545 – 83041 Toulon Cedex 9.

Résumé

Les tumeurs germinales extragonadiques sont rares : elles ne représentent au plus que 5 % des tumeurs germinales. Nous avons volontairement focalisé ce travail sur les tumeurs germinales de type II, affectant l'adulte jeune, et ainsi d'intérêt médico-militaire. Leur origine est controversée entre une hypothèse fondée sur l'embryogénèse et une hypothèse métastatique. Elles surviennent sur la ligne médiane, et les sièges les plus fréquents sont médiastinaux ou rétropéritonéaux. Les tumeurs séminomateuses extragonadiques ont le même bon pronostic que leurs homologues testiculaires métastatiques ; par contre les tumeurs non-séminomateuses et particulièrement celles de siège médiastinal ont un pronostic plus sombre. La prise en charge thérapeutique est calquée sur celle des tumeurs germinales métastatiques, s'appuyant sur la chimiothérapie comportant du cisplatine et sur la chirurgie des masses résiduelles.

Mots-clés : Glande pinéale. Médiastin. Rétropéritoine. Tumeur germinale extragonadique.

Abstract

EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR.

Extragonadal germ cell tumors are rare and account for only 5 % of adult germ cell malignancies. They occur in the midline of the body usually in the mediastinum or retroperitoneum, and this could be explained by embryogenesis considerations, albeit there are some controversies about their origins. The prognosis is excellent for extragonadal seminomatous germ cell tumors but is less favorable for non-seminomatous tumors, especially of mediastinal location. Treatment follows guidelines for treatment of metastatic germ cell tumors and its pillars are standard cisplatinum-based chemotherapy and secondary surgery.

Keywords : Extragonadal germ cell tumor. Mediastinum. Pineal gland.Retroperitoneum.

Des tumeurs germinales en général et des tumeurs germinales extragonadiques en particulier.

Les tumeurs germinales : une famille complexe.

Les tumeurs germinales peuvent être classées en cinq groupes, du type I au type V (1). Le type I correspond aux tumeurs germinales infantiles, pré-pubertaires : tératomes et tumeurs vitellines (alias tumeur du sinus endodermique, alias *yolk sac tumor*) de l'enfant. Le type II correspond aux tumeurs germinales post-pubertaires, de l'adulte jeune. Seuls les types I et II peuvent se localiser primitivement en des sites extragonadiques. Les trois autres types (III : séminome spermatocytaire, entité très rare, apanage du sujet plus âgé – après 50 ans – ; IV : kyste dermoïde de l'ovaire – alias tératome mature kystique – ; V : môle hydatiforme) sortent *de facto* du champs de ce travail.

Les tumeurs germinales du type I surviennent dans les ovaires ou les testicules, et plus souvent encore dans des sites extragonadiques : dans le rétropéritoine ou la région sacro-coccygienne, dans le médiastin postérieur, dans la sphère tête-cou, dans la région pinéale ou hypothalamo-hypophysaire du cerveau, ou exceptionnellement en d'autres sites, parfois même non-axiaux (2). Les tératomes sacro-coccygiens en sont

J.-S. BLADÉ, médecin principal, praticien certifié. É. ROMÉO, médecin lieutenant, interne des HIA. J.-M. COURNAC, médecin lieutenant, interne des HA. J.-B. SOURAUD, médecin principal, praticien confirmé. O. GISSEROT, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce. J.-P. DE JAURÉGUIBERRY, médecin en chef des services, professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Correspondance : J.-S. BLADÉ, service de médecine interne - oncologie, HIA Sainte-Anne, BP 20545 – 83041 Toulon Cedex 9.

les plus fréquentes, avec un cas sur 40 000 naissances et plus de filles que de garçons. La connotation très pédiatrique des tumeurs germinales du type I nous a fait choisir de ne leur laisser qu'une place très marginale dans ce travail.

Les tumeurs du type II, qui retiennent ici l'essentiel de notre attention, sont fréquentes : elles représentent jusqu'à 60 % de toutes les néoplasies rencontrées chez les hommes dans la tranche d'âge de 20 à 40. Elles sont dans la très grande majorité des cas de siège gonadique, testiculaire, et se subdivisent classiquement en tumeurs germinales séminomateuses et tumeurs germinales non-séminomateuses (TGNS). Les premières sont par définition pures ; la présence d'un autre contingent tumoral, même minime, doit faire porter le diagnostic de TGNS. Pour les puristes, le terme de séminome doit être réservé aux tumeurs de localisation testiculaire et il faudrait nommer dysgerminomes les tumeurs de localisations ovarienne et extragonadiques et germinomes les tumeurs de localisation cérébrale.

Les tumeurs de type II ont en commun une même lésion précurseur (3): la néoplasie germinale intratubulaire (*intratubular germ cell neoplasia*, *unclassified*, ITGCNU), qui conceptuellement correspond à un carcinome in situ (mais le terme de carcinome est ici impropre). L'évolution invasive de cette lésion semble se faire spontanément vers le séminome. La survenue d'une amplification du bras court du chromosome 12 (souvent par le biais d'un isochromosome du bras court du chromosome 12, i(12)p) pourrait être l'événement cytogénétique déterminant dans l'acquisition du caractère invasif (1). Le séminome serait une tumeur totipotente pouvant soit rester à l'état pur soit évoluer dans un sens embryonnaire voire extra-embryonnaire, donnant ainsi le large éventail des TGNS. Plus précisément, le développement d'une tumeur non-séminomateuse à partir d'une lésion séminomateuse semble demander un « retour en arrière » vers la pluripotence (1). Les TGNS sont de manière générale des tumeurs plus agressives que les tumeurs séminomateuses et cela rend compte d'un diagnostic chez des patients plus jeunes que chez ceux affectés de tumeurs séminomateuses, plus indolentes.

Tumeurs germinales extragonadiques (TGEG).

Jusqu'à 5 % (2 à 5 %) des tumeurs germinales de type II sont extragonadiques (4). Une tumeur germinale extragonadique est par définition une néoplasie germinale ayant un des types histologiques associés à une origine gonadique, mais localisée en dehors des gonades (4). Les tumeurs germinales extragonadiques partagent bien des points communs fondamentaux (même épidémiologie, même cytogénétique, même histologie, même tropisme métastatique, même expression des marqueurs tumoraux pour les TGNS, même chimiosensibilité au platine, etc) avec leurs homologues gonadiques mais il existe également quelques divergences ou spécificités, notamment pronostiques.

Les tumeurs germinales extragonadiques sont bien plus souvent des TGNS que des tumeurs séminomateuses. Ainsi dans une grande série multicentrique de 635 cas colligés de tumeurs germinales extragonadiques médiastinales ou retropéritonéales, seuls 104 patients (16 %) sont affectés de tumeurs séminomateuses pures (5), alors que le ratio est bien plus proche de l'équilibre pour les tumeurs germinales testiculaires.

Des notions d'embryologie permettent de comprendre l'origine et la caractéristique anatomique, la distribution le long de la ligne médiane, des tumeurs germinales extragonadiques. Les cellules germinales primordiales (gonocytes fœtaux) apparaissent dans le sinus endodermique et migrent en suivant la ligne médiane à travers le thorax et l'abdomen pour se localiser enfin dans les crêtes génitales, issues du mésonéphros, qui vont constituer les autres structures du testicule (2, 4). C'est le souvenir de ce trajet primordial qui résonne dans les localisations cérébrales, thoraciques (médiastinales) et – cela est beaucoup plus discuté – rétropéritonéales des tumeurs germinales. Les tumeurs germinales de type II ont une distribution axiale plus étroite (et la localisation extragonadique est bien plus rare) que les tumeurs germinales de type I et cela est probablement dû au fait que les cellules germinales primordiales dont elles émanent sont soumises à des conditions plus strictes de survie et de prolifération, ne trouvant que bien plus difficilement dans les localisations extragonadiques la niche favorable à leur développement (2).

L'autre hypothèse, probablement plus adéquate pour les localisations rétropéritonéales (6), est de ne faire de la localisation extragonadique qu'une localisation métastatique d'un primitif gonadique cryptique.

Localisations anatomiques et manifestations cliniques des tumeurs germinales extragonadiques.

Tumeurs germinales malignes de siège intracrânien (7).

La localisation cérébrale est rare, ne rendant compte que de 1 % de toutes les tumeurs cérébrales. Elle concerne usuellement les régions centrales du cerveau : supra-sellaire et pinéale. Il s'agit de tumeurs séminomateuses (germinomes) dans près de deux tiers des cas. Le pic de fréquence est dans la seconde décennie ; elles sont très rares après la troisième décennie. Les signes et symptômes résultent d'une hydrocéphalie obstructive et de la compression du mésencéphale ou des voies optiques. Les symptômes consistent en des céphalées, des nausées ou vomissements, un trouble de l'attention et de la vigilance, ou une diplopie. Les signes ophtalmologiques peuvent consister en

un syndrome de Parinaud (paralysie du regard vers le haut), des anomalies des pupilles et de la convergence, un signe d'Hertwig – Magendie (alias *skew deviation*, une divergence oculaire verticale non paralytique), ou un œdème papillaire. Il peut y avoir une ataxie et une hémiparésie.

Tumeurs germinales thoraciques : médiastinales (8).

Les tumeurs germinales du médiastin ne représentent pas moins de 15 % des tumeurs médiastinales primitives de l'adulte. Il s'agit dans près de 60 % des cas de tératomes (dans le médiastin, tous les tératomes matures et la plupart des tératomes immatures sont bénins) et 40 % sont des tumeurs germinales malignes dont la moitié sont des séminomes (dysgerminomes) purs et l'autre moitié des TGNS (carcinome embryonnaire, choriocarcinome, tumeur du sac vitellin, tératocarcinome – carcinome embryonnaire et tératome –, tumeurs mixtes – séminome plus composante(s) non – séminomateuses –).

Les tumeurs germinales du médiastin sont asymptomatiques dans 15 à 30 % des cas (8). Les symptômes les plus fréquents sont une dyspnée (25 % (5)), soit en raison du volume tumoral soit par épanchement pleural présent dans 25 % des cas (8), une douleur thoracique (de 23 % (5) à 50 % (8)) ou une toux (de 17 % (5) à près d'un malade sur trois (8)). Une compression cave supérieure peut révéler la maladie dans 10 à 20 % des cas (8). La présence de signes généraux est loin d'être exceptionnelle pouvant selon certains concerner près de la moitié des malades (8) quand d'autres retrouvent de la fièvre dans 13 % des cas et un amaigrissement dans 11 % des cas (5).

Il s'agit usuellement de tumeurs de gros volume, mais il y a là quelques modestes divergences dans la littérature. Certains annoncent des tumeurs de 8 à 12 cm de diamètre au diagnostic, voire plus pour les tumeurs séminomateuses au développement en général lent et silencieux (8). D'autres s'appuyant sur des données colligées nous apprennent que la taille médiane des tumeurs médiastinales séminomateuses est de 5 cm et celle des TGNS médiastinales est de 9 cm (5). Les TGNS ont une évolutivité plus brutale, avec des patients plus symptomatiques au diagnostic. Il y a plus de métastases à distance (poumon, plèvre, ganglion, os ou foie) avec les TGNS (80 %) qu'avec les tumeurs séminomateuses (10 à 15 %) (8).

Il existe un lien entre syndrome de Klinefelter et TGNS médiastinale (9) (la survenue sur ce terrain de Klinefelter de TGEG d'autres localisations est bien plus rare (10)). Le risque relatif de développer une tumeur germinale médiastinale est très fortement augmenté (près de 67) pour les jeunes hommes avec syndrome de Klinefelter (9) et un pourcentage non négligeable, des cas de tumeurs germinales médiastinales surviendrait chez des porteurs de syndrome de Klinefelter. Rappelons brièvement que ce syndrome concerne un nouveau-né masculin sur 500 à 600, qu'il se caractérise par la présence d'au moins un chromosome X supplémentaire dans un caryotype masculin, que sont expression phénotypique, variable et pouvant rester indétectée jusqu'à l'âge adulte, est dominée par un hypogonadisme et enfin qu'il prédispose de manière générale à la survenue dune néoplasie, particulièrement cancer du sein et lymphome dans une moindre mesure.

Tumeurs germinales extragonadiques rétropéritonéales et problématique des primitifs gonadiques burned-out.

Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs abdominales (29 %) ou lombaires (14 %) (5). Il peut y avoir des signes généraux avec perte pondérale (9 %), des signes inflammatoires généraux (8 %), une thrombose cave ou autre (9 %), une masse palpable abdominale (6 %), des adénopathies cervicales (4 %), un œdème scrotal, une gynécomastie, une dysphagie ou d'autres manifestations plus rares encore (5).

L'origine réelle des tumeurs germinales extragonadiques en général et rétropéritonéales en particulier est encore discutée entre origine extragonadique vraie et atteinte métastatique d'une tumeur germinale gonadique infraclinique ou ayant totalement involué (primitif *burned-out* ou *burn-out*) (4). Il est en effet possible de retrouver des anomalies histologiques cicatricielles (hyalinose, dépôts d'hémosidérine, fibrose) ou bien même – et fréquemment (au moins un patient sur trois, avant chimiothérapie) (11) – des foyers de néoplasie germinale intratubulaire sur des biopsies testiculaires de patients affectés de tumeurs germinales extragonadiques. La présence de néoplasies germinales intratubulaires dans ce contexte n'est pourtant pas de signification univoque : ont-elles un potentiel métastatique ? ou bien ne sont-elles là que le témoignage d'une prédisposition globale des cellules germinales à aller vers un processus de tumorigénèse ? Dans une série de 26 patients affectés de tumeurs germinales rétropéritonéales, l'examen clinique des testis – pratiqué par un urologue – est anormal dans plus de la moitié des cas, l'échographie est constamment anormale, l'examen anatomopathologique des pièces d'orchidectomie retrouve des anomalies d'ordre cicatriciel dans 72 % des cas, des néoplasies germinales intratubulaires dans 16 % (quatre patients) et de la tumeur invasive dans 12 % des cas (trois patients) (6).

Ainsi se pose la question de savoir jusqu'où aller dans la recherche d'un primitif testiculaire en cas de tumeur germinale rétropéritonéale d'allure primitive. Il semble consensuel de proposer, outre l'examen clinique, la réalisation d'une échographie scrotale à haute fréquence (7,5 MHz) permettant de détecter des anomalies minimes (lésions hypo- ou hyperéchogènes et surtout microcalcifications) et de diriger ainsi des biopsies (avant la chimiothérapie) (11, 12) ; il n'est pas recommandé de pratiquer des biopsies testiculaires bilatérales systématiques (11). Les enjeux

sont la prise en charge thérapeutique locale du testicule et le risque de cancer second du testicule (cf. infra) : tous ces patients recevront une chimiothérapie comportant un sel de platine, mais cela ne garantit pas la stérilisation du foyer tumoral gonadique.

Localisations extragonadiques rares.

Publiées au cas par cas ou par petites séries, elles concernent notamment le vagin (tumeur vitelline), la prostate, le foie et le tube digestif (tumeur séminomateuse de siège gastrique, révélée par une hémorragie digestive, probable métastase dun séminome testiculaire *burned-out* (13)), les orbites.

Carcinome de primitif inconnu, peu différencié et siégeant sur la ligne médiane (14).

Tout carcinome de « primitif inconnu », peu différencié, survenant chez un patient jeune et de distribution axiale doit faire évoquer une tumeur germinale extragonadique (ou métastase d'une tumeur germinale gonadique méconnue) et impose examen clinique testiculaire, dosage des marqueurs tumoraux (aFP, bHCG) et immunomarquages appropriés (cytokératines, aFP, HCG).

Il s'agit là de ne surtout pas méconnaître parmi les carcinomes de primitif inconnu le sous-type de pronostic favorable, qui correspondrait aux tumeurs germinales extragonadiques, et qui doit être traité par une chimiothérapie basée sur un sel de platine. Le suivi à long terme de la survie sans progression, décevante (14 % à 8 ans), modère néanmoins le qualificatif de « pronostic favorable » (15).

Implications pronostiques.

De manière générale, le pronostic des tumeurs germinales a été radicalement transformé dans la deuxième moitié des années soixante-dix par l'apport des chimiothérapies basées sur un sel de platine ainsi que par la prise en charge chirurgicale agressive des masses résiduelles, post-chimiothérapie. Pour les tumeurs germinales extragonadiques, les travaux de Bokemeyer et al fournissent des données pronostiques (5,16) :

Les tumeurs germinales séminomateuses extragonadiques.

Les tumeurs germinales séminomateuses extragonadiques ont le même bon pronostic que les séminomes gonadiques avec une survie globale à 5 ans de 88 % dans une étude multicentrique de 104 patients (5, 16), chiffre comparable aux 91 % qui définissent le groupe de bon pronostic selon l'IGCCCG. Dans le détail, les tumeurs germinales séminomateuses médiastinales et rétropéritonéales ont la même survie globale à cinq ans (88 %), la survie sans progression à cinq ans est de 88 % pour les tumeurs médiastinales et est de 77 % pour les tumeurs rétropéritonéales. Les mêmes paramètres qui identifient les situations de « bon pronostic » des situations de « pronostic intermédiaire » (i. e. présence ou pas de métastases autres que pulmonaires) chez les patients affectés de séminomes gonadiques sont applicables pour les séminomes extragonadiques. En cela, les travaux de Bokemeyer et al sur les tumeurs séminomateuses extragonadiques s'accordent avec la classification pronostique internationale de consensus des tumeurs germinales (IGCCCG) qui ne fait aucune discrimination, en ce qui concerne les séminomes, selon le site primitif.

Les tumeurs germinales non-séminomateuses extragonadiques.

Les tumeurs germinales non-séminomateuses extragonadiques ont un moins bon pronostic que les séminomes extragonadiques avec une survie globale à cinq ans à 45 % pour les tumeurs médiastinales et à 62 % pour les tumeurs rétropéritonéales, dans une étude multicentrique de 524 patients (5). La classification pronostique internationale de consensus des tumeurs germinales (1997) reconnaissait déjà pour les TGNS le mauvais pronostic de la localisation primitive médiastinale (qui classe *de facto* dans le groupe de mauvais pronostic). Cependant, l'IGCCCG n'individualise pas la localisation primitive rétropéritonéale des TGNS comme facteur pronostique défavorable sur la survie. Pourtant, dans l'étude de Bokemeyer et al, les patients affectés d'une tumeur germinale non-séminomateuse rétropéritonéale classée selon les critères de l'IGCCCG dans les groupes de bon pronostic et de pronostic intermédiaire ont une survie globale à cinq ans qui n'est que de 59 et 61 % respectivement, ce qui est bien en deçà de ce que l'on attend d'un bon pronostic (89-93 %) ou même d'un pronostic intermédiaire (75-83 %). Par contre, les patients de mauvais pronostic selon l'IGCCCG ont une survie globale à cinq ans à 59 %, ce qui est au-dessus de ce que l'on attend (42 à 54 %) d'un mauvais pronostic.

Traitement.

Le traitement chimiothérapeutique.

Le traitement chimiothérapeutique de première intention est globalement bien codifié et se calque sur les recommandations thérapeutiques des tumeurs germinales gonadiques métastatiques, en fonction du caractère séminomateux ou non-séminomateux de la tumeur et de la stratification selon les critères de l'IGCCCG. De façon consensuelle :

– les tumeurs séminomateuses sont traitées, indépendamment du site :

- pour les bons pronostics : par trois cycles de BEP (bléomycine 30 mg dose totale à J1, J8 et J15, étoposide 100 mg/m^2 de J1 à J5, cisplatine 20 mg/m^2 de J1 à J5)

(ou quatre cycles d'EP, s'il y a des raisons de vouloir se passer de la bléomycine),

- pour les pronostics intermédiaires : par quatre cycles de BEP (ou quatre cycles d'IEP – ifosfamide remplaçant la bléomycine –, chimiothérapie aussi connue sous le nom de VIP, s'il y a des raisons de vouloir se passer de la bléomycine) (17) ;

– les tumeurs non-séminomateuses médiastinales, clairement de mauvais pronostic, sont traitées par quatre cycles de BEP (ou quatre cycles d'IEP s'il y a des raisons de vouloir se passer de la bléomycine) (18).

Les tumeurs non-séminomateuses rétropéritonéales sont selon les textes et y compris les plus récents (18) traitées pour les bons pronostics par trois cycles de BEP (ou quatre cycles d'EP s'il y a des raisons de vouloir se passer de la bléomycine) et pour les pronostics intermédiaires et mauvais par quatre cycles de BEP (ou quatre cycles d'IEP s'il y a des raisons de vouloir se passer de la bléomycine). Cependant, les travaux de Bokemeyer et al font douter de la pertinence de continuer à individualiser des TGNS rétropéritonéales de bon pronostic.

Place de l'intensification thérapeutique ?

Il n'y a pas d'étude prospective sur la place éventuelle de l'intensification thérapeutique en traitement de première ligne des tumeurs germinales extragonadiques. Dans une grande série multicentrique, 59 patients sur 524 affectés d'une TGNS extragonadique ont été traités en première intention par intensification thérapeutique, mais ce sous-groupe ne fait pas l'objet d'une analyse spécifique (5). Dans une autre étude s'intéressant aux patients affectés de TGNS de pronostics intermédiaire ou mauvais, comparant 146 témoins appariés traités par une chimiothérapie standard à 146 patients traités en première intention par intensification thérapeutique, 38 d'entre eux avaient une TGEG, rétropéritonéale ou médiastinale (19). Cette étude, à la méthodologie imparfaite (cas témoins appariés), s'est montrée positive mais là aussi le sous-groupe extragonadique n'a pas fait l'objet d'une analyse spécifique. L'essai n° 30974 de l'EORTC, qui reprenait le principe de l'essai précédent et incluait également des patients affectés de TGEG, mais cette fois en prospectif et randomisé, n'a pu démontrer que l'intensification améliorait la survie (20). Ce récent résultat négatif ne fait que conforter les résultats tout aussi négatifs d'autres études randomisées ne parvenant pas à démontrer le bénéfice de l'intensification thérapeutique dans le traitement de première intention des tumeurs germinales.

Chirurgie d'exérèse des masses résiduelles.

Les décisions thérapeutiques médico-chirurgicales sont prises quatre semaines après la dernière chimiothérapie en fonction de l'évaluation morphologique et de l'évolution des marqueurs. En principe, toute masse résiduelle – s'il y en a – doit être réséquée si les marqueurs sont normalisés. Si les marqueurs ne sont pas normalisés et qu'il y a une masse résiduelle potentiellement résécable, la phase d'observation se prolonge : l'augmentation des marqueurs conduit à une chimiothérapie de rattrapage, leur diminution autorise la chirurgie des masses résiduelles (18).

Le principe de la chirurgie des masses résiduelles consiste à extirper chirurgicalement tout tissu tumoral actif survivant (i. e. éventuellement résistant) à l'issue de la chimiothérapie. Dans le cas des tumeurs germinales non-séminomateuses, il s'agit également d'extirper la composante tératomateuse résiduelle, insensible à la chimiothérapie, et qui risque de poser le problème soit de sa croissance et d'une menace volumique (*growing teratoma*) soit d'une cancérisation non germinale (sarcomes, carcinomes et adénocarcinomes, tumeurs neurectodermiques primitives, tumeurs indifférenciées). Cette chirurgie qui permet aussi d'évaluer la réponse à la chimiothérapie est d'une importance cruciale et, potentiellement complexe ou mutilante, doit être réservée à des centres experts.

Quelques chiffres illustrent l'importance de cette phase de la prise en charge, singulièrement pour les tumeurs germinales non-séminomateuses. Dans la série de Bokemeyer et al, 143 patients (près de 50 %) sur 287 affectés d'une TGNS de siège médiastinal font l'objet d'une chirurgie des masses résiduelles : de la tumeur viable est retrouvée chez 49 patients (34 %), du tératome mature chez 37 (26 %) et de la seule nécrose dans 53 cas (37 %) (5). Dans une autre série concernant également des patients affectés de TGNS de siège médiastinal, sur 32 patients opérés, 15 (47 %) conservent de la tumeur viable, 6 (19 %) ont du tératome cancérisé en sarcome, 7 (22 %) ont du tératome et seulement 4 (12 %) n'ont que de la nécrose (21). Pour les TGNS de siège rétropéritonéal, 101 patients sur 227 (près de 45 %) sont opérés de masses résiduelles : de la tumeur viable est retrouvée chez 23 patients, du tératome mature chez 15 et de la seule nécrose dans 54 cas (5).

Pour les tumeurs germinales séminomateuses, la meilleure réponse à la chimiothérapie laisse bien moins de place à la chirurgie des masses résiduelles : parmi 27 patients sur 100 en réponse partielle après chimiothérapie, 25 font l'objet d'une chirurgie des masses résiduelles et de la seule nécrose est retrouvée dans 23 cas, du séminome viable n'est mis en évidence que chez un seul patient (16). De surcroît, depuis l'époque de ces travaux (2000) nous disposons avec le TEP-scan d'un outil permettant de différencier un tissu nécrotique d'une tumeur viable, offrant ainsi la possibilité de mieux sélectionner les patients à opérer.

Chimiothérapies de rattrapage.

Les chimiothérapies de rattrapage (comme les protocoles VeIP, ou TIP, les intensifications thérapeutiques, etc) s'appliquent dans deux contextes différents : en cas de non-normalisation des marqueurs tumoraux à l'issue des cycles de BEP et donc avant

la chirurgie d'exérèse des masses résiduelles, ou bien en cas de récidive après obtention d'une première rémission. De manière générale, le pronostic des TGNS extragonadiques en rechute est bien sombre, bien plus sombre que celui des TGNS testiculaires métastatiques en rechute ; là encore les TGNS médiastinales se démarquent par leur mauvais pronostic (22).

Une situation particulière et différente est celle de la chimiothérapie adjuvante en cas de persistance de tumeur viable (TGNS) sur les pièces opératoires d'exérèse des masses résiduelles. Il n'y a pas de recommandations dans ce domaine (absence d'études randomisées eu égard à la rareté de cette situation). Depuis les travaux de Fox et al (23), il est classique de proposer deux cycles de chimiothérapie comportant du cisplatine. Des données plus récentes (24) apportent des positions plus nuancées et la proportion du contingent tumoral viable (plus de 10 %, ou moins de 10 %) devient un élément de décision (18).

Place de la radiothérapie.

La radiothérapie ne trouve guère plus de place dans le traitement de première intention des tumeurs germinales extragonadiques (4) (à l'exception des germinomes, cf. infra). À titre d'exemple, le taux de rechute des patients affectés de tumeurs médiastinales séminomateuses traités par radiothérapie exclusive était élevé (près de 50 %), témoignant des limites de la radiothérapie exclusive (16).

La radiothérapie garde par contre une place incontournable comme traitement palliatif, ou comme traitement de certaines localisations, ou peut être discutée comme traitement adjuvant en cas de persistance de tumeur séminomateuse viable dans les masses résiduelles (4).

Traitement des tumeurs germinales de siège intracrânien (25).

Le traitement historique des germinomes (tumeurs séminomateuses) cérébraux a longtemps été la radiothérapie et celui des TGNS cérébrales était l'exérèse chirurgicale suivie de radiothérapie. Ces attitudes ont été modifiées ces deux dernières décennies dans le double but de réduire la toxicité radique cérébrale et d'augmenter l'efficacité : la chimiothérapie s'est imposée comme partenaire incontournable. Ainsi, le nouveau standard thérapeutique des tumeurs germinales intracrâniennes consiste en une chimiothérapie néo-adjuvante comportant un sel de platine (du carboplatine plutôt que du cisplatine, celui-là passant mieux la barrière hémato-encéphalique) suivie de radiothérapie.

Surveillance.

Principes généraux.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques quant à la surveillance des tumeurs germinales extragonadiques que l'on peut extrapoler à partir des recommandations consensuelles de surveillance des tumeurs germinales métastatiques (17, 18).

Seconds cancers.

Tumeur testiculaire seconde (« métachrone »).

La survenue d'une tumeur testiculaire seconde est un événement rare ne concernant dans une étude multicentrique que 16 patients sur 635 avec un intervalle médian à 5 ans (26). Le risque cumulatif calculé serait de près de 10 % à 10 ans, résultat récemment confirmé par une série japonaise (8 % à 6 ans) (27). Cela est plus fréquent avec les tumeurs germinales primitives rétropéritonéales (12 sur 283, près de 4 %, intervalle médian de 42 mois, risque cumulatif à 14 %) qu'avec les tumeurs médiastinales (4 sur 341, près de 1 %, intervalle médian de 69 mois, risque cumulatif à 6 %), ce qui d'ailleurs nourrit encore le débat sur l'origine réelle des tumeurs germinales rétropéritonéales. Le second cancer testiculaire est le plus souvent une tumeur séminomateuse, de bon pronostic, survenant après une tumeur germinale extragonadique qui est elle presque toujours non-séminomateuse.

Il semble que le risque de survenue de néoplasie solide seconde ne soit pas augmenté chez les patients affectés de TGEG traitées (28). Par contre, il y a une association maintenant bien connue entre TGEG, singulièrement les TGNS de siège médiastinal, et hémopathies, essentiellement hémopathies myéloïdes avec un tropisme particulier pour la lignée mégacaryocytaire avec notamment des leucémies aiguës mégacaryoblastiques (LAM7), des myélodysplasies avec anomalies des mégacaryocytes ou même des thrombocytoses (29). Une origine néoplasique commune (où l'on retrouve des anomalies cytogénétiques communes, i(12)p) est l'hypothèse privilégiée plutôt que celle d'hémopathies myéloïdes secondaires à la chimiothérapie.

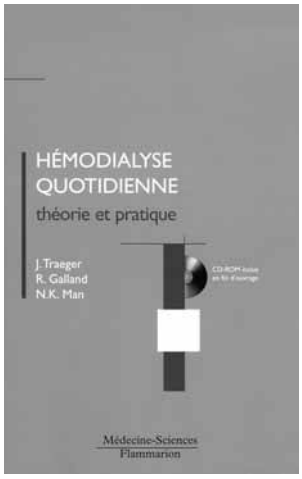
Conclusion.

Les tumeurs germinales extragonadiques sont rares, mais il s'agit d'un domaine plutôt bien défriché. Cela est le fruit du travail de quelques-uns et des sociétés savantes impliquées qui ont su en leur temps colliger les données et les exploiter. Les axes de progression rapidement accessibles seront probablement l'intégration des techniques d'imagerie à dimension fonctionnelle (TEP-scan) et une meilleure prise en compte des implications pronostiques des localisations extragonadiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nat Rev cancer. 2005 mar;5(3):210-22.
2. Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LH. Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concept, new perspectives. Int J Androl. 2007 aug;30(4):256-63.
3. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ-cell tumors. Mod Pathol. 2005 feb;18 Suppl 2:S51-60.
4. Schmoll HJ. Extragonadal germ cell tumors. Ann Oncol 2002;13 Suppl 4:265-72.
5. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and the retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002 apr 1;20(7):1864-73.
6. Scholz M, Zehender M, Thalmann GM, Borner M, Thöni H, Studer UE. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. Ann Oncol. 2002 jan;13(1):121-4.
7. Kyritsis AP. Management of primary intracranial germ cell tumor. J Neurooncol. 2010 jan;96(2):143-9.
8. Chetaille B, Massard G, Falcoz PE. Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie, classification, tératomes et tumeurs malignes. Rev Pneumol Clin. 2010 feb;66(1):63-70.
9. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, Peña YR, Palma I, Kofman-Alfaro S. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. Hum Pathol. 2006 apr;37(4):477-80.
10. Inai H, Kawai K, Morishita Y, Nagata M, Noguchi M, Akaza H. Retroperitoneal extragonadal germ cell tumor in a patient with Klinefelter's syndrome. Int J Urol. 2005 aug;12(8):765-7.
11. 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 sep;15(9):1377-99.
12. Perimenis P, Athanasopoulos A, Geragthy J, Macdonagh R. Retroperitoneal seminoma with 'burned out' phenomenon in the testis. Int J Urol. 2005 jan;12(1):115-6.
13. Yamamoto H, Deshmukh N, Gourevitch D, Taniere P, Wallace M, Cullen MH. Upper gastrointestinal hemorrhage as a rare extragonadal presentation of a seminoma of the testis. Int J Urol. 2007 mar;14(3):261-3.
14. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Working Group. Cancer of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 may;21 Suppl 5:v228-31.
15. Fizazi K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site.
16. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, et al. Extragonadal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. Cancer. 2001 apr 1;91(7):1394-401.
17. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V. Testicular seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 may;21 Suppl 5:v140-6.
18. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V. Testicular non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 may;21 Suppl 5:v147-54.
19. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors : a multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol. 1999 nov;17(11):3450-6.
20. Daugaard G, Skoneczna IA, Aass N, De Witt R, De Santis M, Dumez H, et al. A randomized phase III comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, ifosfamide (VIP) plus stem cell support in males with poor prognosis germ cell cancer (GCC): an intergroup study of EORTC, GTCCG and Grupo Germinal (EORTC 30974). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (Suppl; abstr 4512).
21. Vuky J, Bains M, Bacik J, Higgins C, Bajorin DF, Mazumdar M, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. J Clin Oncol 2001 feb 1;19(3):682-8.
22. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. J Clin Oncol. 2001 mar 15;19(6):1641-8.
23. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, Loehrer PJ, Ulbright TM, Donohue JP, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol. 1993 jul;11(7):1294-9.
24. 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. 2001 may 15;19(10): 2647-57.
25. Védrine L, Bauduceau O, Fayolle M, Le Moulec S, Ceccaldi B. Intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des séminomes purs intracérébraux : expérience de l'hôpital du Val-de-Grâce. Cancer Radiother. 2005 sep;9(5):335-40.
26. Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. J Natl Cancer Inst. 2001 nov 21;93(22):1733-8.
27. Hashimoto K, Fujimoto H, Kouno T, Koseki M, Yonemori K, Hirata T, et al. The incidence and management of metachronous testicular germ cell tumors in patients with extragonadal germ cell tumors. Urol Oncol. 2010 may 14. (Epub ahead of print).
28. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, et al. The relative risk of second nongerminal malignancies in patients with extragonadal germ cell tumors. Cancer. 2000 jun 1;88(11):2629-35.
29. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. J Natl Cancer Inst. 2000 jan 5;92(1):54-61.

VIENT DE PARAÎTRE



HÉMODIALYSE QUOTIDIENNE

Théorie et pratique

Jules TRAEGER, Roula GALLAND, Nguyen KHOA MAN

Efficace pour corriger les complications souvent observées chez les patients en hémodialyse conventionnelle, véritable stratégie de sauvetage parfois, l'hémodialyse quotidienne parvient à préserver la qualité de vie des patients et à leur permettre de mener une vie pratiquement normale en supprimant en particulier la fatigue post-dialyse.

Cet ouvrage tient compte de tous les progrès acquis dans la technique de l'hémodialyse conventionnelle et dans la prise en charge thérapeutique des problèmes cliniques multiples qui se posent dans le suivi à long terme des patients. Il bénéficie, en outre, de l'expérience acquise en hémodialyse quotidienne chez plusieurs milliers de patients traités dans le monde par cette méthode que les auteurs pratiquent depuis plus de dix ans.

Ce manuel, concis, est néanmoins complet. Il est écrit dans un style simple et clair, illustré de nombreux tableaux, figures et schémas, qui s'intègrent étroitement au texte et en rendent la compréhension aisée.

Ce manuel est accompagné d'un CD permettant de calculer facilement les index utiles pour caractériser l'efficacité de l'hémodialyse quotidienne.

L'ouvrage s'adresse en priorité aux néphrologues, aux étudiants en cours de spécialisation et aux infirmières, diététiciennes et techniciens des unités d'hémodialyse et de néphrologie. Il sera également utile aux médecins généralistes, transplanteurs, diabétologues, cardiologues, urologues, internistes, médecins conseil, médecins du travail, assistantes sociales, ingénieurs et techniciens biomédicaux, en particulier dans le cadre des réseaux de soins, ainsi qu'aux hémodialysés eux-mêmes dont le souhait légitime est de disposer d'une information simple et d'actualité sur un traitement qui les concerne au premier chef.

Les auteurs

Le Professeur Jules TRAEGER est Professeur honoraire de Néphrologie à l'université Claude-Bernard, Lyon I, le Docteur Roula GALLAND est médecin Néphrologue à Lyon, et le Docteur Nguyen KHOA MAN est Directeur de recherches honoraire à l'Inserm, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

ISBN : 978-2-257-20401-1 – Format : 15,5 x 24 cm – Pages : 154 – Prix : 39 € – ***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*