



ACTUALITÉ DU MOMENT



➤ **Dr Bernard Paule** Service d'Urologie Oncologie - Hopital Henri Mondor - Creteil

Les Séminomes Testiculaires de Stade I : Traitement Adjuvant ou Surveillance ?

Dans les 20 dernières années, l'incidence des séminomes a augmenté de 20% alors que celle des tumeurs non séminomateuses diminuait de 20%. La proportion de patient avec un séminome de stade I a augmenté de 30% à 50% et la taille de la tumeur testiculaire a diminué de 5 à 4 cm [1]. Soixante-dix à 80% des séminomes sont des stades I. Ces constatations incitent à reconsidérer la place du traitement adjuvant des patients de stade I. En raison des effets tardifs de la radiothérapie adjuvante, incluant l'induction de second cancer [2,3], une surveillance post orchidectomie (réservant le traitement au patient qui rechute) ou l'administration de carboplatin (1 cycle AUC 7) [4] constituent des alternatives thérapeutiques à la radiothérapie [5].

Les recommandations récentes du Groupe de Consensus Européen [6] confirment que les trois options thérapeutiques sont des stratégies thérapeutiques standard également viables dans le séminome stade I. Afin de diminuer les complications du traitement adjuvant, celui-ci pourrait se fonder sur les facteurs de

risque de Warde et al [7] qui définissent des séminomes à faible et haut risque de récurrence et sur l'expression du récepteur KIT.

I. LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RECHUTE

Les facteurs prédictifs de la récurrence ont été étudiés dans plusieurs études de surveillance [8,9,10,11,12]. Le Danish Testicular Carcinoma Study Group (DATECA) [8] a été le premier à souligner l'importance de la taille de la tumeur primitive. La série du Princess Margaret Hospital (PMH) identifiait l'âge et la taille de la tumeur comme des facteurs pronostiques [9]. Dans celle du Royal Margaret Hospital (RMH) [10], le seul facteur prédictif significatif était la présence d'un envahissement vasculaire et / ou lymphatique.

Plus récemment, Warde et al [7] ont analysé les données poolées du PMH, du DATECA, du RMH regroupant 638 patients : les caractéristiques de la tumeur (taille, sous type histologique, invasion du rete testis), l'invasion

tumorale des petits vaisseaux aussi bien que l'âge au moment du diagnostic. Ils identifiaient la taille de la tumeur et l'envahissement du rete testis comme des facteurs prédictifs de la rechute chez les patients Stade I. Les patients dont la taille de la tumeur est > 4 cm avec un envahissement du rete testis ont 3,4 fois plus de chances de rechuter que les patients sans ces facteurs. La présence ou l'absence de ces 2 critères distinguent les patients à haut risque susceptibles de recevoir un traitement adjuvant (séminome à haut risque) et les patients à faible risque susceptibles d'être surveillés (séminome à faible risque).

II. LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

a) La surveillance post-orchidectomie

La capacité à contrôler les rechutes après orchidectomie ont facilité le développement de protocole de surveillance. Dans une étude prospective, 52 patients, avec un

séminome stade I ont été surveillés après orchidectomie [13]. Après un suivi moyen de 23 mois ([12-41], 7 patients (13,4%) rechutèrent dans les deux premières années. Six des 7 rechutes survinrent dans les ganglions lombosacrés. Le temps sans progression était de 9 à 13 mois. Le taux de rechute était supérieur à celui constaté avec l'irradiation adjuvante (3-4%) Plus de 600 patients ont depuis bénéficié de cette approche : le taux de survie sans récurrence à 5 ans est de 80-85 % et la survie globale approche 100%. Quatre-vingt pour cent des patients sont guéris sans traitement adjuvant et toutes les récurrences sont traitées avec succès.

b) Les essais de chimiothérapie adjuvante

En 1994, le Spanish Germ Cell Cooperative Groupe (CG) [14] a évalué les séminomes Stade I à haut risque de récurrence (définis par un taux de rechute attendu > 20 %) traités par du carboplatin et les patients à faible risque (définis par un taux de rechute attendu < 15 %) surveillés après orchidectomie. 203 patients ont été inclus. Soixante patients (29,6 %) à haut risque (invasion vasculaire et/ou stade pathologique pT2 ou plus) recevaient deux cycles de carboplatin adjuvant (400 mg/m² IV). 143 patients sans ces critères ont été étroitement surveillés. Après un suivi moyen de 52 mois (14 - 92 mois), le taux de rechute était de 3,3 % (2 patients) chez les patients traités par carboplatin et de 16,1 % (23 patients) chez les patients surveillés.

Le temps moyen jusqu'à la récurrence était de 11 mois (3,9 - 39,6 mois). Tous les patients en rechute étaient en rémission complète après chimiothérapie (VP16-cisplatine). Le taux de survie globale à 5 ans était de 96,7 % et la survie spécifique de 100 %.

Le taux de survie sans progression à 5 ans était respectivement de 83,5% et 96,6 % pour les patients surveillés et ceux traités par carboplatin. Soixante-dix pour cent des patients ne recevaient pas de traitement adjuvant. Cent vingt des 203 patients (59,1 %) n'ont reçu aucun traitement. Les limites de cette étude portaient sur la définition des patients à haut risque et à faible risque ; le groupe à faible risque du SGCCG ne correspond pas à celui de Warde et al [7].

En 1999, le Spanish Germ Cell Cooperative Groupe (SGCCG) a initié un nouvel essai thérapeutique basé sur les critères de risque de Warde et al [15]. Parmi 300 patients avec un séminome stade I, 96 patients (32%) sans facteurs de risque ont été surveillés. Cent vingt cinq patients (42%) avec une tumeur supérieure à 4 cm, 31 (10%) avec un envahissement du rete testis et 48 patients (16%) avec 2 critères de risque ont été traités avec deux cycles de carboplatin (AUC 7).

Le taux de rechute était de 4,2% chez les patients sous surveillance et 2,4% chez les patients traités par carboplatin. Le temps moyen jusqu'à progression tumorale était de 8 mois : toutes les rechutes étaient rétro-péritonéales. Ces

récurrences ont été traitées avec succès par VP16-cisplatine. La survie globale à 3 ans était de 100 % ; la survie sans progression était de 96,4% pour les patients traités par chimiothérapie et 94,5% pour ceux sous surveillance. Ces résultats sont en faveur d'un traitement adapté aux critères de risque selon Warde et al [7].

c) Expression de KIT et facteurs pronostiques du séminome :

Le récepteur KIT et les mutations du gène kit sont spécifiques du séminome [16]. Shakuma et al [17] ont montré que la présence de mutations du gène c-kit est un facteur pronostique indépendant de la taille de la tumeur. La perte d'expression de KIT est associée à une plus grande agressivité dans les séminomes atypiques qui sont très indifférenciés ou l'expression de KIT est diminuée par rapport aux séminomes purs (56 versus 97%) [18]. Ces tumeurs sont plus agressives avec des stades plus avancés.

De même, pour Izquierdo et al [19], la diminution de l'expression de KIT est une étape critique dans la progression vers une tumeur non séminomateuse plus agressive. La perte de l'expression de KIT et à fortiori la taille de la tumeur > 4 cm et un envahissement du rete testis sélectionneraient les patients susceptibles d'avoir une évolution plus agressive et d'être traités par chimiothérapie.

CONCLUSION

Le taux de guérison des séminomes stade I avoisine 100% quelque soit la stratégie thérapeutique utilisée. Mais le but du traitement est de maintenir ce taux de guérison en minimisant les complications liées au traitement. Pour adapter celui-ci, les critères de Warde constituent une première étape : la survie sans récurrence est 87,8% dans les séminomes purs de faible risque mais seulement 35% des séminomes à haut risque récidivent. La perte de l'expression du récepteur KIT constitue un facteur de risque supplémentaire notamment dans les séminomes atypiques ou indifférenciés. Ces données incitent à de nouvelles études prospectives pour mieux adapter le traitement aux facteurs de risque.

La surveillance post orchidectomie dans les séminomes à faible risque obtient un taux de survie sans progression de 94,5%. Elle nécessite un long suivi et une compliance accrue pour les patients. La fréquence des scanners requis pour détecter les récurrences fait l'objet d'un essai MRC (TEO8) et le rôle des scanners délivrant de faibles doses restent à définir.

Avec un seul cycle de carboplatin (AUC 7), le taux de survie à 3 ans est de 94,8% ; le taux de récurrence est de 5% (2). Dans les formes à haut risque, le taux de survie sans progression à 3 ans est de 96,4%. La chimiothérapie est aussi indiquée dans les séminomes à haut risque et les séminomes atypiques ou indifférenciés avec perte d'expression du récepteur KIT.

REFERENCES

1. Powles T. The rising incidence of stage I seminoma ; a reflection of earlier diagnosis of germ cell cancer of the testis in last 20 years. Proceedings ASCO , 2004, Abstract 4521
2. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol. 2004; 22:640-7.
3. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 1993; 89:1429-39
4. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet. 2005; 366 :293-300.

Ce qu'il faut RETENIR

- La surveillance, la chimiothérapie et la radiothérapie post orchidectomie constituent 3 options thérapeutiques standards dans les séminomes purs stade I,
- En raison des complications tardives de la radiothérapie (induction de seconde tumeur), l'observation et la chimiothérapie (carboplatin 1 cycle AUC 7) constituent des alternatives thérapeutiques,
- Les facteurs prédictifs selon Warde et l'expression du récepteur KIT distinguent des séminomes à faible et à haut risque de récurrence,
- Les stratégies thérapeutiques doivent s'adapter aux critères de risque : surveillance dans les séminomes à faible risque, chimiothérapie dans les séminomes à haut risque et les séminomes atypiques.

5. Paule B. Alternatives to the radiotherapy of stage I testicular seminoma. *Bull Cancer* ; 2005;92:267-71.
6. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD et al; European Germ Cell Cancer Consensus Group. 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
7. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, Von Der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled data analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20: 4448-52
8. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N, Danjoux C, Klotz L, Morton G, Chander S. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ;61:736-40.
9. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS.* 2003 ;111: 76-83;
10. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer.* 1992 ;65:775-8.
11. Warde P, Gospodarowicz M, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, Sturgeon JM, Moore M, Jewett MA. Prognostic factor for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997, 157: 1705-09
12. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, Rorth M, Schultz H. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer.* 1993;29A:1931-4.
13. Peckham MJ, Brada M. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular cancer. *Int J Androl.* 1987; 10:247-54.
14. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sanchez M, Fernandez A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Guma J, Yuste AL, Germa JR; Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol.* 2003;14:867-72.
15. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Arranz JA Saenz A, et al ; Risk adapted management of stade I seminoma: the Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG) study; New Orleans: Proc Amer Assoc Cancer Res, 2004; Abstract 4518
16. Paule B. KIT receptor in testicular seminoma. *Prog Urol.* 2005;15:96-9
17. Sakuma Y, Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Saito K. Alterations of the c-kit gene in testicular germ cell tumors. *Cancer Sci.* 2003 94 : 486-491.
18. Tickoo SK, Hutchinson B, Bacik J, Mazumdar M, Motzer RJ, Bajorin DF, Bosl GJ, Reuter VE. Testicular seminoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 cases with special reference to seminomas with atypical features. *Int J Surg Pathol.* 2002 ; 10 : 23-32.
19. Izquierdo MA, Van der Valk P, Van Ark-Otte J, Rubio G, Germa-Lluch JR, Ueda R, Scheper RJ, Takahashi T, Giaccone G. Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours. *J Pathol.* 1995; 177 : 253-258.