

TOLÉRANCE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DES SÉMINOMES TESTICULAIRES STADE I

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/59-4/original4.pdf>

Elie NASR¹, Joelle HELOU¹, Dolly NEHMÉ NASR¹, Jose Gregorio YOUNES¹, Elie NEMR²
Maroun MOUKARZEL², Fares AZOURY¹, Sleiman MERHEJ²

Nasr E, Helou J, Nehmé Nasr D, Younes JG, Nemr E, Moukarzel M, Azoury F, Merhej S. Tolérance de la radiothérapie dans le traitement adjuvant des séminomes testiculaires stade I. *J Med Liban* 2011 ; 59 (4) : 202-205.

Nasr E, Helou J, Nehmé Nasr D, Younes JG, Nemr E, Moukarzel M, Azoury F, Merhej S. Tolerance of adjuvant radiotherapy in the treatment of stage I seminoma. *J Med Liban* 2011 ; 59 (4) : 202-205.

RÉSUMÉ • OBJECTIFS : Evaluer la tolérance du traitement des séminomes stade I par radiothérapie adjuvante post-orchidectomie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Une étude rétrospective a été faite sur 21 patients traités de 2001 à 2006. Tous avaient subi une radiothérapie conformationnelle 3 à 4 semaines post-orchidectomie. La dose totale d'irradiation était de 2490 cGy fractionnée en 15 séances. L'irradiation avait été délivrée par deux faisceaux antéro-postérieurs utilisant des photons X de 18 MV. Deux types de champs d'irradiation avaient été utilisés : para-aortique et iliaque ipsilatérale (*dog leg*) ou para-aortique uniquement. La durée moyenne du suivi était de 2 ans 4 mois avec un intervalle allant de 4 à 58 mois. La tolérance du traitement avait été évaluée selon les critères du RTOG.

RÉSULTATS : La survie sans maladie à 30 mois était de 100%. La toxicité la plus fréquente était une toxicité gastro-intestinale aiguë à type de nausées et de vomissements. La tolérance au traitement était meilleure dans le groupe ayant reçu une radiothérapie para-aortique seule (37% de toxicité gastro-intestinale grade II vs 62%).

CONCLUSION : L'irradiation para-aortique des séminomes stade I a donné des résultats satisfaisants avec une meilleure tolérance que l'irradiation para-aortique et iliaque ipsilatérale.

INTRODUCTION

Les séminomes représentent 40% des tumeurs testiculaires. Dans la majorité des cas le diagnostic est fait à un stade précoce. La radiothérapie est reconnue depuis plus de 40 ans comme le traitement adjuvant de référence du séminome testiculaire stade I après orchidectomie [1]. Son utilisation est justifiée vu la dissémination para-aortique prévisible, le risque de récurrence de 12 à 20% ainsi que la radiosensibilité élevée de cette tumeur. En effet,

Services de ¹Radiothérapie, ²Urologie, CHU Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

Correspondance : Docteur Elie Nasr. Service de radiothérapie. CHU Hôtel-Dieu de France. B.P. 166830. Achrafieh-Beyrouth. Liban.

e-mail : nasre@inco.com.lb

Fax : +961 1 611 640

ABSTRACT : OBJECTIVE : To assess the tolerance of adjuvant radiotherapy in the treatment of stage I seminoma post-orchietomy.

MATERIAL AND METHODS : Between 2001 and 2006, 21 men with stage I seminoma underwent 3D conformal radiotherapy 3 to 4 weeks post-orchietomy. The total radiation dose was 2490 cGy divided into 15 sessions. Radiation was delivered by 2 antero-posterior fields using X-ray photons of 18 MV. Two types of radiation fields were used : para-aortic and ipsilateral iliac (*dog leg*) or para-aortic only. The average follow-up was 2 years 4 months with an interval of 4 to 58 months. Tolerance of treatment was evaluated according to criteria of the RTOG.

RESULTS : Median follow-up time is 30 months. Disease-free survival was 100%. The most frequently encountered acute toxicity was gastrointestinal ; mainly nausea and vomiting. Tolerance to treatment was better in the group receiving para-aortic radiotherapy alone (37% of grade II gastrointestinal toxicity vs 62%).

CONCLUSION : The para-aortic irradiation for stage I seminoma gave satisfactory results with a better toxicity profile than the *dogleg* irradiation.

cette approche aboutit à plus de 95% de rémission à long terme [2].

Différents essais thérapeutiques ont eu comme objectifs de perfectionner la technique d'irradiation, déterminant ainsi le champ d'irradiation qui serait lié à un moindre taux de toxicité sans pour autant perdre en efficacité [2-3]. En outre, des stratégies de traitements alternatives comme la surveillance et la chimiothérapie sont l'objet actuel de différents essais et ceci afin de pouvoir également réduire le taux de morbidité lié à la radiothérapie [4-5].

Nous rapportons dans cette étude la réponse à la radiothérapie post-orchidectomie ainsi que la toxicité aiguë liée à cette approche chez 21 patients ayant un séminome stade I traités par radiothérapie para-aortique seule ou para-aortique et iliaque.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Entre 2001 et 2006, 21 patients atteints de séminome testiculaire pur stade I selon les critères du Royal Marsden

Hospital étaient pris en charge dans le service de radiothérapie de notre institut. Tous avaient subi une orchidectomie radicale par voie inguinale haute. Aucun patient n'avait reçu une chimiothérapie.

Le bilan d'extension initial comportait un dosage des taux sériques de β HCG totale, d'alpha-foetoprotéine, et une exploration des aires ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques par une tomodensitométrie. Toutes les pièces opératoires avaient fait l'objet d'une étude anatomopathologique, notamment à la recherche d'un envahissement du rete testis et de l'albuginée.

L'irradiation adjuvante avait été délivrée au moyen d'un accélérateur linéaire, par deux faisceaux antéro-postérieurs de photons X de 18 MV, également pondérés à mi-épaisseur. Deux types de champs d'irradiation avaient été utilisés : para-aortique uniquement, allant du plateau supérieur de D10 au plateau inférieur de L5 ou para-aortique et iliaque ipsilatérale (*dog leg*), s'étendant du plateau supérieur de D10 au trou obturateur ipsilatéral. Le choix du champ d'irradiation avait été fonction des antécédents de chirurgie inguinale et de l'âge. La dose totale d'irradiation était de 2490 cGy fractionnée en 15 séances. La durée moyenne du traitement était de 21 jours.

Une consultation hebdomadaire était instituée pendant toute la durée de l'irradiation, permettant l'appréciation clinique de la toxicité immédiate. Le suivi de ces patients en post-radiothérapie était fait par un examen physique, un dosage des marqueurs sériques et un CT scan chaque 3 à 6 mois. La durée moyenne du suivi était de 28 mois avec un intervalle allant de 4 à 58 mois. Aucun patient n'avait été perdu de vue. La radiothérapie avait été débutée quatre semaines post-orchidectomie chez 19 patients. Toutes les données disponibles avaient été recueillies à partir des dossiers des patients. La toxicité était gradée selon les critères du RTOG [6].

RÉSULTATS

Cette étude intéresse 21 patients. L'âge médian était de 34 ans (22-45 ans). Des antécédents testiculaires n'avaient été identifiés chez aucun patient (cryptorchidie et atrophie testiculaire). La tumeur testiculaire siégeait à droite chez 16 malades (76% des cas) et à gauche chez les cinq autres (24%). L'orchidectomie première par voie inguinale haute avait été réalisée dans tous les cas (21 patients).

L'étude histologique de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de séminome pur. La taille moyenne de la lésion tumorale était de 4,9 cm dans la population étudiée (2 à 10 cm) avec 14 patients ayant une tumeur strictement supérieure à 4 cm. L'invasion du rete testis avaient été notée respectivement chez trois et quatre patients. Le taux de concentration sérique de β HCG total était élevé chez deux patients.

Tous les patients avaient bénéficié de radiothérapie adjuvante. La radiothérapie avait été débutée 3 à 4 semaines post-orchidectomie. Treize patients (62%) avaient reçu une radiothérapie para-aortique et iliaque homo-

latérale et les 8 autres (38%) avaient reçu une irradiation para-aortique seule.

La survie globale ainsi que la survie sans maladie à 28 mois était de 100% quel que soit le champ d'irradiation. Aucune toxicité hématologique n'avait été notée. La toxicité immédiate est rapportée dans le tableau I. Elle était essentiellement digestive dans 70% des cas : 67% de nausées et 33% de vomissements. Cette toxicité était de grade II chez 52% des patients de cette série. Cependant, ces symptômes avaient été contrôlés dans tous les cas que ce soit spontanément ou par la prise d'antiémétiques : métoclopramide et granisetron. Dans le groupe ayant reçu une radiothérapie para-aortique et iliaque le taux de nausées et de vomissements était de 85% et 38% respectivement versus 37% et 25% pour le groupe ayant reçu une irradiation para-aortique seule. En outre, 62% des effectifs du premier groupe avait eu une toxicité de grade II versus 37% du second groupe. La prise d'antiémétiques était supérieure quand le champ d'irradiation incluait les iliaques (62% vs 37%).

DISCUSSION

La prise en charge thérapeutique des séminomes stade I soulève encore aujourd'hui de nombreuses questions. Plusieurs options peuvent être discutées : la radiothérapie adjuvante, la chimiothérapie par carboplatine ou la simple surveillance [1]. L'orchidectomie inguinale suivie de radiothérapie externe para-aortique et iliaque ipsilatérale reste jusqu'à ce jour un des traitements standards du séminome stade I [4-5]. Cependant, malgré des résultats très satisfaisants, la radiothérapie n'est pas sans désavantages. En effet cette approche a été longuement critiquée en raison des toxicités observées [7-12]. Durant les dernières décennies plusieurs efforts ont été faits afin de limiter la toxicité de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge du séminome stade I.

Après un traitement par orchidectomie suivi de radiothérapie, la survie du séminome stade I est excellente, avec une survie à long terme supérieure à 95% rapportée dans la littérature [4, 7-12]. Les survies globale et sans maladie à 28 mois de 100% retrouvées dans notre série rejoignent les résultats de la littérature.

La toxicité aiguë de la radiothérapie des séminomes stade I a été bien décrite dans la littérature avec une pré-

TABLEAU I TOXICITÉS

	Para-aortique + Iliaque	Para-aortique	TOTAL
Nombre de patients	13 (62%)	8 (38%)	21
Tractus digestif haut (Nausées/Vomissements)			
Grade 0	2 (15%)	5 (62%)	7 (33%)
Grade I	3 (23%)	-	3 (14%)
Grade II	8 (62%)	3 (37%)	11(52%)
Prise d'antiémétiques	8 (62%)	3 (37%)	11(52%)

dominance de la toxicité gastro-intestinale ; nausée dans 40% des cas et vomissements dans 8% [13-14] contrôlables par antiémétiques. Des cas de myélotoxicité transitoire précoces ont également été décrits [15-16]. Dans notre série la toxicité aiguë du traitement était limitée à une toxicité gastro-intestinale avec 67% de nausées et 33% de vomissements.

Différents travaux ont eu comme but de limiter la toxicité de la radiothérapie adjuvante des séminomes stade I, notamment en réduisant la dose mais surtout le volume cible [17-18]. Sultanem et al. [12], dans une étude prospective incluant 35 patients ayant reçu 25 Gy en 15 fractions sur la région para-aortique, ont montré un taux de survie de 97% à 5 ans et un taux de survie sans maladie de 100% comparables aux taux rapportés dans la littérature chez les patients traités par radiothérapie lombo-aortique et iliaque. La toxicité du traitement était limitée à des effets secondaires gastro-intestinaux à type de nausées dans 48,6% des cas et vomissements dans 5,7%, contrôlables par la prise d'antiémétiques. Des symptômes digestifs à type d'épigastralgie avaient été rapportés chez un patient et de diarrhée chez deux patients.

Bamberg et al. [19] ont rapporté les résultats d'un essai prospectif multicentrique concernant 483 patients atteints d'un séminome stade I et ayant bénéficié d'une irradiation lombo-aortique adjuvante de 26 Gy. Après un suivi médian de 55 mois, le taux de rechute était de 3,7%. La tolérance au traitement était satisfaisante, avec quelques effets secondaires digestifs modérés. Aucun cas de toxicité tardive majeure n'a été observé.

Fossa et al. [20] ont comparé dans un essai randomisé deux groupes de 236 et 242 patients, ayant bénéficié respectivement d'une irradiation lombo-aortique (LA) et d'une irradiation de type *dog leg* (DL) de 30 Gy en 15 fractions. Le suivi médian était de 4,5 ans. Les toxicités hématologique, digestive et gonadique étaient significativement moins fréquentes dans le groupe LA. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans était identique entre les deux bras (96% dans le groupe LA et 96,6% dans le groupe DL).

Jones et al. [21], dans un essai randomisé de la MRC/EORTC ont randomisé 625 patients ayant un séminome stade I opéré entre une irradiation adjuvante à la dose de 30Gy en 15 fractions ou 20 Gy en 10 fractions. Le volume irradié était fonction des antécédents de chirurgie inguinale. Après un suivi médian de 61 mois, 10 et 11 rechutes ont été rapportées dans les séries irradiées à 30 et 20 Gy respectivement. A quatre mois après le début de la radiothérapie le taux de léthargie modérée à sévère était significativement supérieur chez les patients recevant 30 Gy (20 vs 5%) ainsi que l'incapacité de reprendre une activité normale (46 vs 28%).

En 2005, Oliver et al. ont comparé deux groupes de patients dans une étude prospective randomisée : 904 patients ont été traités par irradiation adjuvante (avec des doses variant entre 20 et 30 Gy), 573 ont reçu une injection de carboplatine (AUC7). Avec un suivi médian de 4 ans ils ont retrouvé une survie sans récurrence à 3 ans identique entre le groupe irradié (95,9%) et le groupe traité

par carboplatine (94,8%). Du point de vue toxicité, le bras traité par chimiothérapie présentait significativement moins de léthargie et de dyspepsie que le groupe irradié avec cependant des thrombopénies significativement augmentées. Il faut cependant interpréter ces résultats avec précaution vu que près de 53% des patients ont reçu des doses de 30 Gy (l'équivalence avec la dose de 20 Gy n'était pas établie au moment des inclusions de cet essai) ; en comparant séparément avec le groupe irradié à 20 Gy la différence avec le groupe de carboplatine est moins prononcée [22].

Dans notre série, après un suivi moyen de 28 mois, aucune rechute n'a été observée dans les deux groupes de patients irradiés à une dose de 2490 cGy en 15 fractions. Une meilleure tolérance avait été notée dans le groupe ayant reçu une radiothérapie para-aortique seule avec notamment une toxicité aiguë gastro-intestinale moindre.

CONCLUSION

La radiothérapie adjuvante reste le traitement de référence des séminomes de stade I. Dans notre série, La tolérance immédiate était satisfaisante.

Le volume cible et la dose optimale à délivrer ne sont pas encore parfaitement déterminés. La tendance actuelle est de réduire le volume irradié en abandonnant l'irradiation de type *dog leg* et de réduire encore la dose délivrée. Les résultats obtenus dans notre série indiquent la possibilité de réduire la dose et le volume cible à irradier sans pour autant compromettre le résultat thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Bauduceau B, Souleau S, Le-Moulec S et al. Radiothérapie des séminomes testiculaires de stade I : Étude rétrospective et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie* 2003 ; 7 : 386-94.
2. Bruns F, Bremer M, Meyer A, Karstens J. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma : Is there a role for further reduction of treatment volume ? *Acta Oncologica* 2005 ; 44 : 142-8.
3. Chang SS, Roth B. Treatment of clinical stage I germ cell tumors. *Urology* 2002 ; 59 : 173-9.
4. Mottet N, Culine S, Iborra F et al. Testicular tumors. *Prog Urol* 2007 Nov ; 17 (6) : 1035-45.
5. Josefsen D, Fossa S. The management strategies for stage I seminoma. *Clinical Oncology* 2005 ; 17 : 539-42.
6. Radiation Therapy Oncology Group. Acute radiation morbidity scoring criteria. RTOG Meeting/June 25-28, 2009, Chicago Marriott Downtown, Chicago, USA.
7. Abdeen N, Souhami L, Freeman C, Yassa M, Roman T. Radiation therapy for testicular seminoma : A 15-year survey. *Am J Clin Oncol* 1992 ; 15 (1) : 1587-90.
8. Kearsly JH, Tripcony L. Post-orchietomy radiation therapy for patients with stage I seminoma of the testis. *Austral Radiol* 1994 ; 38 : 208-11.
9. Lai P, Bernstein MJ, Kim H, Perez CA, Wasserman TH, Kucik NA. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 28 : 373-9.
10. Speer TW, Sombeck MD, Parsons JT, Million RR.

- Testicular seminoma : a failure analysis and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 89-97.
11. Van Rooy EM, Sagerman RH. Long-term evaluation of postorchietomy irradiation for stage I seminoma. *Radiology* 1994 ; 191 : 857-61.
 12. Sultanem K, Souhami L, Benk V et al. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with Stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 455-9.
 13. Vallis KA, Howard CW, Duncan W, Combleet MA, Kerr GR. Radiotherapy for stage I and II seminoma : results and morbidity in 238 patients. *Br J Radio* 1995 ; 68 (808) : 400-5.
 14. Yeoh E, Razali M, O'Brien P. Radiation therapy for early stage seminoma of the testis. Analysis of survival and gastrointestinal toxicity in patients treated with megavoltage techniques over 10 years. *Radiology* 1993 ; 37 : 367-9.
 15. Lee KC, Yeung K, Welsh C, Katzen H, Haidak D. Angiosarcoma following treatment of testicular seminoma : case report and literature review. *J Urol* 1995 ; 153 : 1055-6.
 16. Thomas GM. Alternative management options to radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 28 : 547-8.
 17. Hanks GE, Peters T, Owen J. Seminoma of the testis : long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 913-19.
 18. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long-term results and morbidity of para-aortic compared with para-aortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001 ; 21 : 2989-93.
 19. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999 ; 83 : 823-7.
 20. Fossa SD, Horwich A, Russel JM et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma : A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (4) : 1146-54.
 21. Jones WG, Fossa SD, Mead GM 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 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005 Feb 20 ; 23 (6) : 1200-8.
 22. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al, MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma : a randomized trial. *Lancet* 2005 ; 366 (9482) : 293-300.