

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

4/08

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

4

2008

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. M. Dicato FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr R. Stein
Membres: Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames
(pharmacienne); Prof. D. Droste;
Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller;
Prof. Ch. Pull; Dr M. Schroeder; Dr G. Theves;
Dr M. Rosch; Dr P. Burg.

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire

Clinique Ste-Thérèse,
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 48 41 31 – Fax: ++352 26 31 03 93
GSM: ++352 091 199 733
E-mail: mkeipes@hotmail.com

Compte en banque:
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000
CCPL LU 1111 0004 4860 0000

Rédaction: Dr G. Theves et Dr G. Berchem
63, rue de Luxembourg, L-8140 Bridel
Tél: ++352 33 99 69 – Fax: ++352 26 330 781
E-mail: georges.theves@pt.lu et
berchem.guy@chl.lu

Copyright 2008 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg

Sommaire

- **Paramètres biologiques d'évaluation de la réserve ovarienne et résultats en PMA**
J. Arendt, C.Schilling, M. Peiffer 497
- **Comportements auto-dommageables en prison**
M. Ammar, L. Borras, A. Eytan 503
- **Une étude paneuropéenne centralisée sur le traitement insuffisant de l'hypercholestérolémie chez les patients sous hypolipidémiants**
G. Michel, Ph. Muller 509
- **Cas clinique: Tumeur androgénosécrétante de la surrenale découverte par hasard après une aménorrhée installée brutalement suite à une hémorragie méningée**
I. Oprea, G. Michel 517
- **Testicular cancer in Luxembourg: incidence and outcome in relation to the different histopathological types (1980-2004)**
R. Scheiden et al. 521
- **Die Intensivmedizin im deutschen DRG (Diagnosis Related Groups)-System**
C.A. Thix, A.R. Döbele, K. E. Unertl 541
- **Radiothérapie après prostatectomie: expérience au Luxembourg de 2005 à 2006**
M. Untereiner et al. 551
- **Cancer localisée de la prostate: traitement par radiothérapie exclusive guidée par l'imagerie, expérience au Luxembourg en 2005 et 2006**
M. Untereiner et al. 559
- **Revue de livres**
H. Metz 565
- **Les publications des médecins à l'étranger** 568

Paramètres biologiques d'évaluation de la réserve ovarienne et résultats en PMA

J. Arendt*, C. Schilling*, M. Peiffer*

Résumé

Alors qu'aucun paramètre biologique ne permet de prévoir le résultat d'une stimulation ovarienne en Procréation Médicalement Assistée, nous avons revu et comparé l'influence du dosage de l'AMH. Cette analyse nous a permis d'adapter les dosages de stimulation ovarienne au contexte des données cliniques et échographiques.

Abstract

No biological parameter allows a predictive result in ART for ovary stimulation. We studied the interest of dosing AMH in ovary stimulation in balance with the the clinical context.

Keywords: ART, AMH, gonadotrophins, AFC, FSH, INH-B, ovary response, pregnancy-rate

Introduction

Une revue récente des tests de la réserve ovarienne en rapport avec les résultats de la FIV a montré qu'aucun test, dosé seul, ne permet un usage en routine. (1)

Dans une étude de 2002 présentée au congrès de l'ASRM à Seattle, Fanchin et al. ont révélé qu'un taux d'AMH au troisième jour du cycle était mieux corrélé avec le nombre de follicules antraux que les taux d'inhibe B ou de la FSH. (2)

Les résultats analogues à notre étude retiennent que les concentrations sériques d'AMH semblent représenter un facteur de prédiction de l'issue d'une tentative de PMA associée à l'âge. (3)

* Service de Médecine de Reproduction du Département de Gynécologie – Obstétrique du Centre Hospitalier de Luxembourg, route d'Arlon L-1150 Luxembourg. www.chl.lu ou secgyneco@chl.lu

Définition de l'objectif- Rôle de l'AMH dans notre pratique quotidienne

Pour 154 patientes se soumettant à FIV/ICSI, nous avons revu les taux d'AMH en fonction de l'âge, des unités de gonadotrophines utilisées pour leur stimulation ovarienne, du nombre d'ovocytes recueillis, du nombre d'embryons frais obtenus et enfin du nombre de grossesses.

Tableau 1

AMH	Moy FSHr UI	Tot G
<0,1- <0,5	3615	0
0,5	3619	3
<1ng	2945	7
>1 - <1,5	2957	3
>1,5 -<2	2414	8
>2 -<3	2228	6
>3	1839	14
		41

Tableau 2

AMH	# ovo/M	#E	TE	M/Âge	P blanche /AMH
<0,1- <0,5	2,6	1,3	1,0	35,6	3
0,5	3,7	1,7	1,2	33,2	1
<1ng	4,0	1,7	1,3	34,6	1
>1 - <1,5	7,2	3,0	1,9	35,2	1
>1,5 -<2	10,6	4,0	1,9	33,6	0
>2 -<3	11,0	5,6	1,9	32,1	0
>3	12,6	5,0	1,8	31,8	1

Tableau 1 et 2 :

La moyenne des gonadotrophines utilisées (FSHr UI) est d'autant plus importante que la valeur de l'AMH est basse. Bien que de fortes variations de la valeur d'AMH se retrouvent à tous les âges de la patiente, il se dessine une nette tendance à la diminution avec la progression de l'âge. Cela vaut autant pour le nombre moyen d'ovocytes récoltés (#ovo /M) que pour le nombre de zygotes obtenus (#E), à transférer (TE), pour les grossesses cliniques (tot G). Par rapport au comptage échographique des follicules antraux (AFC) en début de cycle, le dosage de l'AMH est tout à fait valable. Il nous reste à évaluer si l'AFC suffirait à l'évaluation de la réserve ovarienne, à la détermination du protocole thérapeutique et du dosage des gonadotrophines autant

à stimuler suffisamment des ovaires peu réactifs qu'à éviter une stimulation excessive en cas de PCO ou d'ovaires multifolliculaires. Il serait intéressant d'analyser les valeurs d'AMH pour les ponctions blanches. Leur nombre étant petit, le résultat n'est pas significatif, bien que 6/7 ponctions blanches présentent une valeur inférieure à 1,5ng/ml.

Dans ce collectif, nous avons dosé systématiquement entre J2 et J4 du cycle avant toute stimulation ovarienne FSH, E2, LH, AMH et P. Pour toutes les stimulations du collectif, FSH, E2, LH et P avaient une valeur normale. Ainsi, nous trouvons une corrélation entre le nombre de follicules comptés sur les ovaires à l'échographie et le taux d'AMH. Le taux d'AMH fut significativement plus élevé dans les cas de OMPK (Ovaires micro- poly-kystiques). Cette corrélation était plus fiable que les dosages de FSH et d' E2. (4,5)

L'âge reste un bon facteur prédictif de la réaction ovarienne possible et les chances de survenue d'une grossesse (tableau 1). Néanmoins, la FSH et la AMH restent les meilleurs marqueurs de succès d'une stimulation (nombre de follicules sélectionnés, nombre d'ovocytes recueillis) ; par contre, elles ne renseignent pas sur la qualité embryonnaire (tableau 2).

On distingue ainsi les cas favorables, les cas préoccupants conduisant à adapter la posologie en cas de stimulation et à ne pas trop attendre avant d'envisager la FIV diagnostique, les cas défavorables conduisant à proposer d'emblée une FIV diagnostique et à adapter les propositions thérapeutiques en cas d'échec (renouvellement de la FIV, don d'ovocytes, adoption).

Prévision de la réponse ovarienne en stimulation folliculaire

*** AMH en PMA**

Plusieurs études ont démontré que l'AMH ne fluctue pas durant le cycle menstruel (6, 7,8) Les concentrations d'AMH sont corrélées avec le nombre de follicules antraux détectés à l'échographie et l'âge de la patiente, mais non avec les taux de FSH ou d'inhibine B. (INH-B) Pour ces auteurs le dosage d'AMH représenterait un marqueur prédictif de l'âge ovarien.

Chez la femme, Themmen et al (2002) (17) ont montré que les taux d'AMH étaient corrélés avec la réserve folliculaire qui détermine le taux de succès lors des tentatives de PMA. Ces auteurs ont montré que les taux sériques d'AMH diminuaient dans le temps, et qu'il existait une étroite corrélation entre ce taux et le nombre de follicules déterminés lors d'échographie transvaginale. Dans une seconde étude chez des patientes en protocole de stimulation ovarienne pour PMA, ils ont observé une bonne corrélation entre les taux sériques d'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés et le succès de la tentative de PMA.

Dans une étude rétrospective sur des sérums congelés provenant de femmes ayant eu une tentative de PMA, Seifer et al. (2002) (18) ont montré l'intérêt des dosages de l'AMH au troisième jour du cycle. Les 28 femmes ayant moins de 6 ovocytes ponctionnés présentaient des concentrations sériques d'AMH de 1.0 ± 0.4 ng/mL. En comparaison les taux d'AMH chez les 79 patientes ayant plus de 11 ovocytes ponctionnés étaient 2 à 2.5 fois plus élevés (2.5 ± 0.3 ng/mL). Ces données préliminaires montrent la relation possible entre le taux d'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés.

**** AMH vs Comptage des follicules à l'échographie**

Il est difficile de définir une valeur seuil de l'AMH en dessous de laquelle la grossesse serait impossible, puis que nous retrouvons des grossesses à toutes les valeurs même si elles sont plus fréquentes à des valeurs d'AMH >2 ng/ml (voir tableau 1). La moyenne des doses de gonadotrophines et l'âge moyen de la patiente est inversement proportionnel à la valeur de l'AMH, les valeurs les plus basses sont logiquement trouvées chez les patientes moins jeunes, il en est de même du taux de grossesse.

Le compte des follicules antraux à l'échographie entre J2 et J4 est fortement corrélé à la valeur de l'AMH (9). Plusieurs études attribuent la même importance à l'AMH qu'au comptage folliculaire à l'échographie transvaginale (AFC Antral follicle count), dans la prédiction de la réponse ovarienne (10,11,12)

***** AMH vs FSH vs E2**

En fait, compte tenu des limites techniques des dosages (coefficient de variation $\pm 15\%$) pour l'oestradiol et INH-B, compte tenu des résultats contradictoires publiés par différents auteurs concernant la valeur prédictive des différents marqueurs, on peut considérer que

l'élévation de la FSH est le facteur le plus péjoratif. 14 UI /L serait le seuil au delà duquel la survenue d'une grossesse devient difficile. Sur plusieurs cycles, une seule valeur de FSH élevée serait de mauvais pronostic.(13) Le taux d'AMH diminuerait bien avant que la FSH n'augmente et que l'inhibine B ne baisse, ce qui pour certains auteurs en ferait un marqueur précoce de l'épuisement ovarien. L'analyse de l'âge, de la FSH, de l'oestradiol et de l'AMH permet de se faire une idée claire de la qualité de la réponse ovarienne à laquelle on peut s'attendre. Les valeurs peuvent être le signe d'une probabilité de vieillissement ovarien, justifiant une prise en charge rapide de la patiente.

Ainsi l'AMH est probablement impliquée dans la régulation de la stéroïdogenèse des follicules. (14, 15,16)

**** Détermination biologique de l'AMH

L'hormone anti-müllérienne (AMH), les inhibines et les activines sont des glycoprotéines faisant partie de la famille du TGF (Transforming growth factor). Les inhibines (A et B) et les activines sont des peptides dimériques et sont définies par leur action sur les cellules gonadotropes hypophysaires. L'inhibine et l'AMH sont des marqueurs spécifiques de différenciation de la granulosa (20). Les concentrations sériques d'AMH ont été déterminées au CHL par une technique immunoenzymatique ELISA utilisant un immunosorbant spécifique, fabriqué par DSL (Diagnostic Systems Laboratories) (19) nommé Immunotech (Beckman, France) avec un seuil de sensibilité à <0.1 ng/ml.

Conclusion

Les dosages des facteurs prédicteurs de réponse ovarienne ne valent guère mieux que le AFC (Antral follicle count). Seule l'AMH nous permet tout de même de préciser le dosage des gonadotrophines nécessaires à administrer pour obtenir une réponse ovarienne appropriée.

Références

- 1) R. Fanchin, J Taieb, L M Schonauer, G Hosny, C. Torrissi, R Frydman : Serum müllerian-inhibiting substance is a reliable predictor of the ovarian follicular status Fertility and Sterility, 2002, 78:1001 : S33-S34
- 2) Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod. 2003 Feb;18 (2) 328-32.
- 3) Cohen-Bacrie, Ternaux F, Junca AM, Hazouta. Anti-Müllerian hormone as a novel predictive factor of IVF outcome in women undergoing an ovarian stimulation? ESHRE Madrid 2003
- 4) Seifer DB., Mac Laughlin DT.; Christian BP. et al. 2002; Early follicular serum müllerian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fert. Ster. 77, 468-477.
- 5) Broekmans FJ, Kneepkens J., Hendriks DJ, Mol BW. and Lambalk CB. 2006, Hum. Reprod. Update, vol.12, n°6 : 685-718.
- 6) Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. AMH in spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation J Clin Endocr Metab, 2006; 91:4057-63
- 7) La Marca A, Stabile G, Ardenisio AC, Volpe A. Serum AMH throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 2006, 21:3103-17

- 8) Tsepilidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y, Stable serum levels of AMH during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007, 22; 1857-40
- 9) Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 2003 Feb;18 (2) 328-32.
- 10) Erdhem M, Erdhem E, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomifene citrate induced FSH and Inhibine B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004;21; 37- 45
- 11) Durmusoglu F, Elter K, Yoruk P, Erenus M. Combining day 7 follicle count with the basal antral follicle count improves the prediction of ovarian response. *Fert Ster* 2004, 81;1073-78
- 12) Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. AMH: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in ICSI. *Fert Ster* 2007
- 13) Nisker et al, *ASRM*, 10.1995
- 14) Joss N., Racine C., di Clemente N., Rey R. and Xavier F. 1998, The role of antimullarian hormone in gonadal development. *Mol. Cell. Endocr.* 145, 3-7 ;
- 15) Joss N. , di Clemente N., Goueddad, 2001, Antimullarian Hormone and it's receptors, *Mol. Cell. Endocr.* 1979, 25-32
- 16) Baarends W.M., Uilenboek JT, Kraemer P., Hoogerbrugge JW et al. 1995 : Anti-antimullarian hormone and antimullarian hormone type 2 receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrin* 136, 4951-4962
- 17) A Themmen, M Gruijters, A L Durlinger, JA Visser. Anti-mullerian hormone and ovarian development. First International Workshop on anti mullarian hormone, Aix en Provence, October 2002
- 18) Seifer DB., Mac Laughlin DT. ; Christian BP. et al. 2002 ; Early follicular serum mullarian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fert. Ster.* 77, 468-477.
- 19) Diagnostic systems Laboratories, 445, Medical Center Blvd, Webster, Texas 77598 USA
- 20) DEFFIEUX X. ANTOINE J.-M. Inhibines, activines et hormone anti-müllerienne : structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction *Gynécol. obstét. fertil.* 2003, vol. 31, no11, pp. 900-911

Comportements auto-dommageables en prison

Malek M. Ammar*, L. Borrás* et A. Eytan*

Résumé

Le suicide en milieu carcéral constitue un enjeu de santé publique relativement bien documenté. En revanche, il existe très peu de données à propos des gestes auto-dommageables en prison, bien que ce problème paraisse extrêmement fréquent. Nous avons conduit une étude rétrospective portant sur une durée de quinze mois dans une prison préventive de Suisse francophone. Pendant cette période, 161 actes auto-dommageables ont été répertoriés, pour 80 détenus. Les actes les plus fréquents étaient les automutilations et coupures, suivis par les strangulations. Tous ces patients étaient de sexe masculin et avaient une moyenne d'âge de 25 ans. Certains comportements (ingestion d'objets tranchants et couture des lèvres) étaient culturellement spécifiques. L'imitation des comportements joue un rôle important dans une communauté fermée comme la prison. Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en considération les comportements auto-dommageables en milieu carcéral.

Mots-clés : prison, détention, carcéral, pénitencier, suicide, automutilation.

Self aggressive-behaviours in prison

Summary

Suicide among prisoners is a relatively well documented public health issue. On the other hand, data about self-aggressive behaviours in prisons are scarce, despite the fact that this problem seems to be highly prevalent. We conducted a retrospective study over a fifteen months period in a remand prison situated in the French speaking area of Switzerland. During this time period, 161 self-aggressive behaviours were recorded, corresponding to 80 inmates. The most frequent acts were self-cuttings and self-mutilations, followed by strangulations. All these patients were male and their mean age was 25. Some of these behaviours (ingesting cutting objects and sewing of the lips) were specific to some ethno-cultural groups. Copycat behaviours play a significant role in closed communities such as prisons. These results underline the necessity of taking into account self-aggressive behaviours in penitentiary institutions.

Key-words: prison, detention, incarceration, penitentiary, suicide, self-aggression

* Hôpitaux universitaires de Genève, Service de psychiatrie pénitentiaire, Rue Micheli-du-Crest, 24, CH-1211 Genève

Introduction

Le suicide chez les personnes privées de liberté est un problème de santé publique important. Au cours des dernières années, plusieurs études ont examiné l'épidémiologie du suicide dans les prisons. Au Royaume-Uni, le suicide parmi les prisonniers est approximativement cinq fois plus fréquent que dans la population générale pour les mêmes tranches d'âge, avec une tendance à l'augmentation ces dernières années [1, 2]. Aux USA, le taux de suicide dans les prisons serait jusqu'à neuf fois plus élevé que dans la communauté [3]. Deux périodes temporelles dans le processus pénitentiaire sont associées à un risque de suicide particulièrement élevé. Il s'agit des premiers jours ou premières semaines d'incarcération ainsi que les jours et semaines qui suivent la remise en liberté [4, 5]. L'idéation suicidaire et les tentatives de suicide en prison sont associées le plus fréquemment à la présence de troubles psychiques [6, 7], mais aussi à des facteurs sociodémographiques (sexe masculin, jeune âge, célibat, bas niveau d'éducation et manque de soutien social) [8]. Tandis que l'idéation suicidaire, la mortalité par suicide et la prévalence des troubles mentaux chez les prisonniers ont été étudiées dans différents contextes, il existe étonnamment peu de données concernant les autres comportements auto-dommageables en prison, y compris chez les détenus qui présentent des troubles de la personnalité.

Contexte de l'étude

Le cadre du travail est la prison préventive de Champ-Dollon à Genève, en Suisse francophone. Cet établissement a été construit il y a une trentaine d'années. Initialement conçu pour recevoir 270 détenus au maximum, il accueille actuellement une moyenne de 450 prévenus. Cette population est majoritairement jeune (60% a moins de 30 ans), de sexe masculin (93%), d'origine étrangère (87%) et de religion musulmane (51%). La durée des incarcérations est inférieure à 4 mois dans 55% des cas.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive conduite sur base des informations recueillies dans les dossiers du service médical de la prison. Les infirmiers répertorient systématiquement les comportements auto-dommageables dans un cahier. A partir de ces informations, nous avons recherché les dossiers médicaux des détenus ayant eu de tels comportements sur une période de 15 mois (Janvier 2006 à Mars 2007). Le choix de la période n'était pas aléatoire. Nous souhaitons évaluer l'impact d'un événement dramatique survenu le 7 Juillet 2006. Ce jour-là, deux détenus décédaient dans un incendie volontaire allumé par l'une des victimes.

Ethique

S'agissant d'une étude rétrospective qui n'implique pas la divulgation d'éléments anamnestiques qui permettraient d'identifier telle ou telle personne, la confidentialité est respectée. Par ailleurs, l'étude n'implique pas la divulgation de diagnostics ou de traitements.

Résultats

Durant la période étudiée, 80 détenus ont commis 161 actes auto-dommageables. Tous ces détenus étaient de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 25 ans. Les types d'actes sont répertoriés dans le tableau 1. La distribution mensuelle des actes est représentée dans la figure 1. La flèche indique l'événement en question (incendie) à la date du 7 juillet 2006. Le type de comportement auto-dommageable le plus fréquemment observé est constitué par les coupures et les scarifications (74%), suivi par la strangulation ou les tentatives de pendaison (9%). Se coudre les lèvres est un type d'acte observé exclusivement chez les détenus originaires d'Afrique Subsaharienne, tandis que l'ingestion d'objets tranchants a été observée exclusivement chez des détenus d'origine Maghrébine.

Discussion et conclusions

Les comportements auto-agressifs recensés dans cette étude ont conduit au décès de deux détenus de sexe masculin suite à un incendie déclenché volontairement par l'un d'entre eux, dans un but suicidaire. Dans les jours et semaines suivants, les actes auto-agressifs dans le milieu carcéral étudié semblent avoir augmenté. Des séries de suicides et d'actes auto-agressifs ont déjà été observées dans des petites communautés, institutions et prisons [9]. L'imitation d'un suicide récent survenu dans la même prison peut être un facteur associé à 6% des suicides observés en milieu carcéral [10].

On admet généralement que le nombre de femmes se suicidant en prison correspond à leur proportion numérique en milieu pénitentiaire, cette proportion étant le plus souvent inférieure à 10% dans les établissements mixtes [11]. D'autres auteurs indiquent que les hommes se suicideraient quatre fois plus que les femmes en prison [12]. En revanche, deux fois plus de femmes que d'hommes rempliraient les critères de trouble borderline de la personnalité en milieu pénitentiaire [13]. Dans notre étude, aucun geste auto-dommageable n'a été signalé chez des femmes, bien que celles-ci représentent 7% de la population carcérale étudiée. On peut faire l'hypothèse que, les femmes se trouvant regroupées dans une petite unité, le personnel pénitentiaire est davantage attentif à leur souffrance psychique. L'âge moyen des détenus avec comportements auto-dommageables est superposable à l'âge moyen de l'ensemble des détenus, même si le détenu à l'origine de l'incen-

die était significativement plus âgé. Cet âge moyen est similaire à ceux observés ailleurs, notamment en Ecosse [14].

Certains comportements, comme se coudre les lèvres, représenteraient plus un acte de protestation contre les procédures administratives ou judiciaires qu'un signe d'une psychopathologie avérée. Ceci expliquerait en partie les différences observées en fonction de la culture et du pays d'origine. D'autres comportements spécifiques du point de vue ethnoculturel (ingestion d'objets tranchants), observés exclusivement chez les détenus d'origine nord-africaine restent difficile à expliquer. La prévalence d'idées suicidaires dans la population générale d'origine arabe reste mal connue, du fait entre autres de la stigmatisation des comportements suicidaires dans ces communautés [15].

Notre étude comporte plusieurs limitations. Elle a été conduite rétrospectivement et ne prend en compte ni les diagnostics psychiatriques, ni les motifs de la détention. Cependant, les résultats mettent en évidence l'importance de s'intéresser non-seulement au suicide et tentatives de suicide proprement dits, mais aussi aux divers comportements auto-dommageables pouvant survenir dans les prisons. L'imitation semble jouer un rôle important dans un tel environnement. Ainsi, le corps médical et administratif pénitentiaire devrait être particulièrement vigilant durant les périodes suivant un suicide abouti ou tout autre acte particulièrement violent.

Remerciements

Les auteurs remercient les infirmiers du service médical de Champ-Dollon de leurs avoir fournis le répertoire des comportements auto-agressifs, tout particulièrement Madame Françoise Pinault, infirmière responsable d'unité.

Références

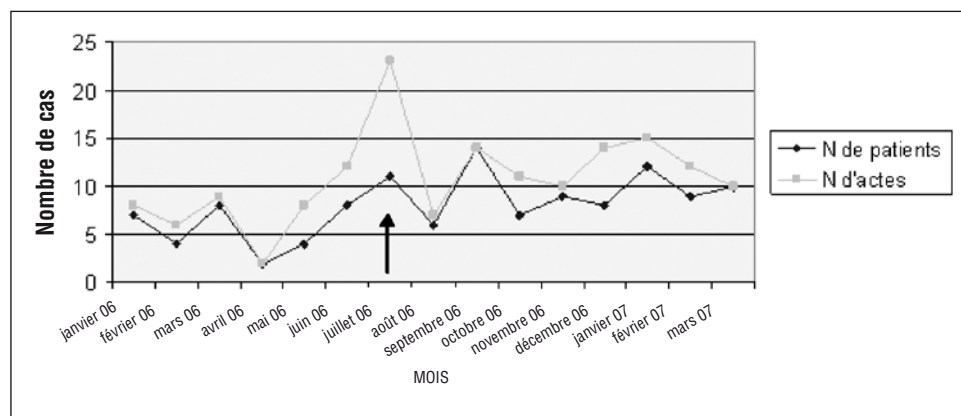
1. Fazel, S., R. Benning, and J. Danesh, *Suicides in male prisoners in England and Wales, 1978-2003*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1301-2.
2. Shaw, J., et al., *Suicide by prisoners. National clinical survey*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 263-7.
3. Daniel, A.E., *Preventing suicide in prison: a collaborative responsibility of administrative, custodial, and clinical staff*. J Am Acad Psychiatry Law, 2006. **34**(2): p. 165-75.
4. Harrison, K.S. and R. Rogers, *Axis I screens and suicide risk in jails: a comparative analysis*. Assessment, 2007. **14**(2): p. 171-80.
5. Binswanger, I.A., et al., *Release from prison--a high risk of death for former inmates*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 157-65.

6. Lekka, N.P., A.A. Argyriou, and S. Beratis, *Suicidal ideation in prisoners: risk factors and relevance to suicidal behaviour. A prospective case-control study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. **256**(2): p. 87-92.
7. Palmer, E.J. and R. Connelly, *Depression, hopelessness and suicide ideation among vulnerable prisoners*. Crim Behav Ment Health, 2005. **15**(3): p. 164-70.
8. Jenkins, R., et al., *Psychiatric and social aspects of suicidal behaviour in prisons*. Psychol Med, 2005. **35**(2): p. 257-69.
9. Cox, B. and K. Skegg, *Contagious suicide in prisons and police cells*. J Epidemiol Community Health, 1993. **47**(1): p. 69-72.
10. McKenzie, N. and M. Keane, *Contribution of imitative suicide to the suicide rate in prisons*. Suicide Life Threat Behav, 2007. **37**(5): p. 538-42.
11. Kariminia, A., et al., *Factors associated with mortality in a cohort of Australian prisoners*. Eur J Epidemiol, 2007. **22**(7): p. 417-28.
12. Patterson, R.F. and K. Hughes, *Review of completed suicides in the California Department of Corrections and Rehabilitation, 1999 to 2004*. Psychiatr Serv, 2008. **59**(6): p. 676-82.
13. Black, D.W., et al., *Borderline personality disorder in male and female offenders newly committed to prison*. Compr Psychiatry, 2007. **48**(5): p. 400-5.
14. Bird, S.M., *Changes in male suicides in Scottish prisons: 10-year study*. Br J Psychiatry, 2008. **192**(6): p. 446-9.
15. Agoub, M., D. Moussaoui, and N. Kadri, *Assessment of suicidality in a Moroccan metropolitan area*. J Affect Disord, 2006. **90**(2-3): p. 223-6.

Tableau 1: Types de comportements auto-dommageables par mois

	01.06	02.06	03.06	04.06	05.06	06.06	07.06	08.06	09.06	10.06	11.06	12.06	01.07	02.07	03.07	Total
Coupures, scarifications	5	4	7	2	5	10	20	4	6	11	9	11	11	9	6	119
Strangulation, pendaison	2	1					1	2	2				1	3	2	15
Ingestion d'objets tranchants	1					1	1	1	1				2			7
Ingestion de médicaments									1			3	1		1	6
Coups de tête et de poing contre les murs			1		1				1		1					4
Couture des lèvres		1							3							4
Ingestion de produits de nettoyage					1	1									1	3
Ingestion d'autres produits			1		1											2
Incendie volontaire							1									1
Décès							2									
Total des comportements	8	6	9	2	8	12	23	7	14	11	10	14	15	12	10	161
Total des détenus concernés	7	4	8	2	4	8	11	6	14	7	9	8	12	9	10	80

Figure 1. Distribution mensuelle des actes auto-dommageables



Une étude paneuropéenne centralisée sur le traitement insuffisant de l'hypercholestérolémie chez les patients sous hypolipémiants (Cepheus-Luxembourg)

G. Michel¹, Ph. Muller²

Résumé

L'étude CEPHEUS (Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia) a été initiée dans 8 pays européens dont le Luxembourg pour évaluer le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles du LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF et du 2004 NCEP ATP III. D'autre part cette étude a essayé d'identifier les déterminants du sous-traitement de l'hypercholestérolémie par des questionnaires auprès des médecins investigateurs et des patients. Des données sur 706 patients au Luxembourg ont montré que seulement 40.6% des patients atteignaient les valeurs cibles de LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF. Seulement 17.5% des patients les plus à risques (MCV et diabète) atteignaient les plus récents critères européens (analyse post-hoc). 90% des patients avaient des statines et 9.7% des fibrates. 60% des patients avaient toujours le même médicament à la même dose après au moins trois mois de traitement avec une moyenne de 6.2 ans de traitement. 40% des patients disaient oublier parfois leur comprimé et 13% étaient d'avis qu'oublier plus d'une fois par semaine leur comprimé n'affectait pas leur taux de cholestérol. Les résultats décevants semblent dus à des dosages insuffisants, trop peu d'adaptation du traitement, et une compliance insuffisante des patients.

Mots clés :

Cholestérol, LDL-cholestérol, recommandations TJETF et 2004 NCEP ATP III.

Summary

Cepheus (Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia) is an observational centralized study realized in 8 European countries including Luxembourg. The aim was to evaluate the percentage of patients reaching the TJETF and 2004 NCEP ATP III recommendations for LDL-cholesterol. A

¹) Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 LUXEMBOURG

²) Service de Cardiologie, Hôpital du Kirchberg, Luxembourg

secondary aim was to identify by questionnaires the determinants of patients and physicians explaining this undertreatment. Data from 706 patients in Luxembourg have shown that only 40.6% of patients and only 17.5% of high risk patients (CVD and diabetes) reach the newest european target values of LDL-cholesterol (post-hoc analysis). 90% of patients had statins prescribed and 9.7% fibrates. 60% of patients had still the same medication at the same dosage at the moment of the study, after at least 3 months treatment with a mean of 6.2 years. 40% of patients said that they forget sometimes their treatment and 13% were convinced that forgetting their tablets more than once a week did not affect their cholesterol level. These disappointing results could be due partly to insufficient dosages, too less adaptation of the treatment and a bad compliance of patients.

Keywords :

Cholesterol, LDL-cholesterol, recommendations of TJETF and 2004 NCEP ATP III.

Depuis plusieurs décennies, il est connu que l'hypercholestérolémie et en particulier le LDL-cholestérol élevé est un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, dont l'infarctus du myocarde est la plus fréquente (1, 2, 3). Des valeurs cibles de cholestérol et de LDL-cholestérol ont été établies par différentes associations scientifiques aboutissant à des recommandations (4, 5).

Des études épidémiologiques ont été réalisées dans différents pays, y compris au Luxembourg, qui montrent que l'hypercholestérolémie n'est pas traitée de manière adéquate et que beaucoup de patients n'atteignent pas les valeurs cibles établies, alors que le nombre de médicaments efficaces n'a cessé d'augmenter (6, 7, 8).

D'autres facteurs liés aussi bien à l'attitude du médecin qu'à celle du patient peuvent donc être responsables de ces résultats insuffisants. C'est dans le double but de réévaluer d'une part le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles recommandées, et d'autre part les facteurs liés au praticien prescripteur et au patient qu'une étude paneuropéenne centralisée a été initiée dans 8 pays européens (étude Cepheus = Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia). Les pays participants à cette étude étaient la Belgique, la Finlande, la France, la Grèce, l'Irlande, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Turquie. Dans cet article nous présenterons et discuterons les résultats du Grand-Duché de Luxembourg.

Patients et méthodes

Des patients âgés de plus de 18 ans, sous traitement hypolipémiant depuis au moins trois mois, sans changement de dose depuis au moins six semaines ont été inclus. Il s'agissait d'une étude avec une seule visite médicale. Avant l'inclusion

de tout patient, chaque investigateur a rempli un questionnaire sur son expérience et sa perception du traitement de l'hypercholestérolémie de ses patients. Dans ce questionnaire on demandait notamment son attitude générale concernant le diagnostic de l'hypercholestérolémie et sa perception des recommandations et sa connaissance des options thérapeutiques de l'hypercholestérolémie.

Avant d'être évalués par l'investigateur, les patients ont rapporté sur un questionnaire leur perception sur leur taux de cholestérol et leur compliance.

Ensuite ont été relevés pour chaque patient ses données démographiques, son traitement actuel, les autres facteurs de risque cardiovasculaires présents. Une prise de sang après 12 heures de jeûne pour détermination du profil lipidique et de la glycémie a été réalisée et les dosages ont été faits dans un laboratoire central.

Au Luxembourg, 730 patients ont été recrutés par 63 médecins (dont 84% de généralistes) et pour 706 patients des données complètes ont pu être analysées.

Un ensemble de modèles statistiques de régression logistique univariés et multivariés a été utilisé pour identifier les covariances qui expliquent le mieux possible les variables mesurées.

Résultats

1) Les caractéristiques de base des patients sont reprises dans le tableau 1

Tableau 1

Age (années)	61
Femmes (%)	41
Fumeurs (%)	17
Diabète (%)	20
Hypertension (%)	54
IMC (kg/m ²)	28
Antécédents familiaux cardiovasculaires (%)	26
Patients avec syndrome métabolique (%)	34

Il apparaît donc qu'un grand nombre de patients avaient d'autres facteurs de risque surajoutés et souvent plusieurs facteurs de risque à la fois. Il apparaît ainsi que 20% de ces patients avaient un diabète, ce qui est largement au-delà du taux dans la population normale et que 54% avaient une hypertension artérielle. Par contre il faut noter que le pourcentage de fumeurs était légèrement inférieur à celui de la population générale.

2) Caractéristiques du traitement des patients

75% des patients étaient traités en prévention primaire et 22% en prévention secondaire. 3% des patients étaient traités pour hypercholestérolémie familiale.

La durée du traitement au moment de l'étude était de 6.2 ± 5.3 ans. 86.4% des patients recevaient une monothérapie, et 90% de ces patients recevaient une statine et 9.7% un fibrate.

Les valeurs moyennes des paramètres lipidiques au moment de l'étude sont montrées dans le tableau 2 :

Tableau 2

Cholestérol total /(mg/dl)	203 $\pm$ 41.6
LDL-cholestérol (mg/dl)	118.3 $\pm$ 35.8
HDL-cholestérol (mg/dl)	55.6 $\pm$ 15.9
Triglycérides (mg/dl)	150.3 $\pm$ 105.7

La glycémie moyenne était de 107.7 mg/dl $\pm$ 32.7.

Ce tableau montre que les valeurs moyennes obtenues sont nettement plus basses que celles obtenues dans l'étude Lipiwatch (7).

3) Caractéristiques des investigateurs

L'âge moyen des médecins était de 46.8 ± 7.7 ans. 85% étaient des hommes et 84% étaient des généralistes. La durée moyenne de pratique était de 19.0 ± 7.8 ans. La très grande majorité des médecins (83%) utilisait des recommandations pour établir des cibles individuelles du cholestérol à atteindre. Les recommandations du TJETF (SCORE) étaient utilisées par 67.4% des médecins. 94.8% des médecins utilisaient le LDL-cholestérol comme cible à atteindre et 96.6% le cholestérol total. 24% des médecins contrôlaient le cholestérol de

leurs patients une fois par an, 50% tous les six mois et 22% tous les trois mois. Seulement 3% des médecins le contrôlaient plus régulièrement que tous les trois mois. Les 2/3 des médecins ne ressentaient pas comme frustrant que les recommandations proposent de débiter le traitement d'abord par des modifications du mode de vie.

4) Caractéristiques des patients

Les patients interrogés par questionnaire dans leur grande majorité (87.3%) disaient avoir été bien informés sur leur taux de cholestérol et d'après eux le mé-

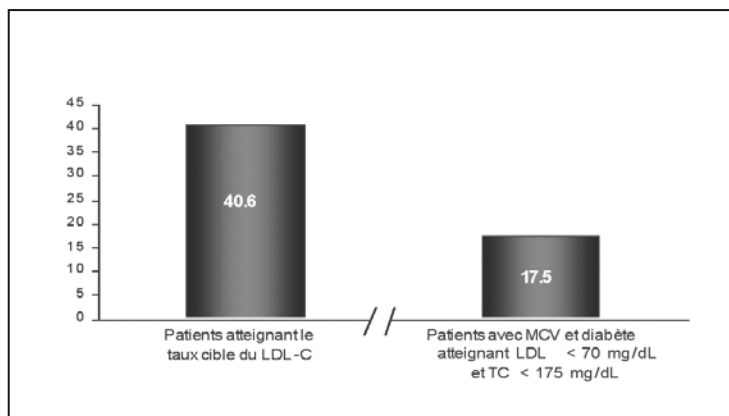
decin leur avait indiqué un taux cible dans 76.6% des cas. 60% continuaient à prendre le même médicament depuis le début du traitement et à la même dose, et 24.9% avaient changé le médicament une ou deux fois depuis le début du traitement. 9.8% des patients indiquaient qu'ils avaient arrêté leur traitement quand le taux de cholestérol était redevenu normal.

40.4% des patients répondaient qu'il leur arrivait d'oublier parfois de prendre leur comprimé et 27% d'oublier au moins une fois par semaine. 13.2% étaient d'avis qu'oublier plus d'une fois par semaine leur comprimé n'allait pas affecter leur taux de cholestérol.

5) Résultats concernant le pourcentage des patients ayant atteint les objectifs cibles du LDL-cholestérol au Luxembourg (figure 1)

- a) 40.6% des patients atteignaient le taux cible du LDL-cholestérol en accord avec les recommandations du TJETF

Figure 1. Proportion de patients atteignant le taux cible des LDL-C et TC au Luxembourg

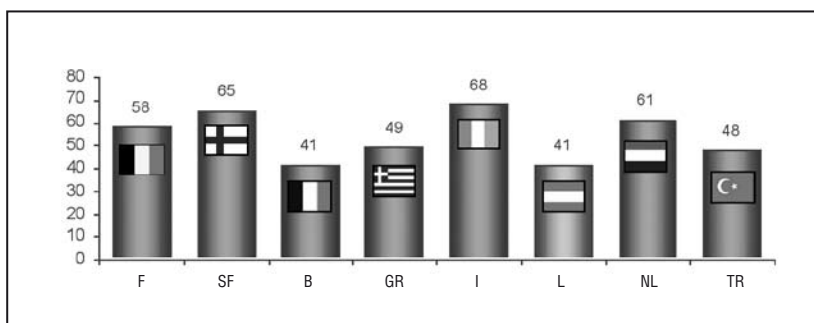


39% des patients diabétiques sans maladie cardiovasculaire avaient un LDL-cholestérol inférieur à 100 mg/dl (objectif pour la prévention secondaire). Seul 17.5% des patients ayant une maladie cardiovasculaire et un diabète (patients à très haut risque) avaient atteint le taux cible du LDL-cholestérol recommandé inférieur à 70 mg/dl et du cholestérol total inférieur à 175 mg/dl.

- b) 53.3% des patients atteignaient les valeurs cibles du LDL-cholestérol selon les recommandations du NCEP-ATP III révisées en 2004. La très grande majorité des patients atteignant les valeurs cibles (89.3%) appartenaient à la catégorie de bas risque.

- c) Dans l'ensemble des pays européens ayant participé à l'étude Cepheus, 55% des patients atteignaient le taux cible de LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF (figure 2).

Figure 2. Proportion de patients atteignant le taux cible des LDL-C en Europe



6) Facteurs prédictifs pour atteindre les objectifs du LDL-cholestérol

Par une analyse multivariée atteindre le taux cible de LDL-cholestérol était significativement associé avec :

- l'absence de syndrome métabolique,
- la conscience qu'avaient les patients de leur niveau de cholestérol,
- la fréquence à laquelle le patient estimait pouvoir oublier son traitement sans conséquence sur le bon contrôle de son taux de LDL-cholestérol.

Discussion

Les résultats de cette étude mettent en évidence, comme d'autres études l'avaient déjà faits, que le traitement de l'hypercholestérolémie est suboptimal au Luxembourg. Seulement 41% des patients traités depuis au moins trois mois pour leur hypercholestérolémie atteignent les taux cibles du LDL-cholestérol recommandés par le TJETF, contre 55% en moyenne dans l'étude globale européenne. 53.3% de tous les patients atteignent les taux cibles recommandés par le 2004 NCEP-ATP III. Seulement 17% des patients avec le plus gros risque (maladie cardiovasculaire et diabète) atteignent les taux cibles recommandés. Pour la très grande majorité des patients, les médecins investigateurs avaient fixé une valeur cible individuelle pour le LDL-cholestérol et près de 80% des patients se disaient satisfaits avec l'information qui leur avait été fournie par le médecin. 40% des patients signalaient oublier parfois leur comprimé et 10% arrêtaient leur traitement une fois que le cholestérol s'était normalisé.

Par contre 60% des patients avaient toujours le même traitement à la même dose depuis le début de leur traitement, ce qui peut être une raison pour laquelle les patients n'atteignaient pas les valeurs cibles recommandées, surtout si les doses sont trop faibles.

En conclusion

Il apparaît donc que le cholestérol reste sous-traité au Luxembourg. L'étude Cepheus est originale dans le sens où elle interroge par des questionnaires et les patients et les médecins participant à l'étude. En 1998, M. Bruch avait noté que la prescription des médicaments hypolipidémiants était particulièrement élevée au Luxembourg sans trouver d'explication aux résultats médiocres sur le cholestérol (9).

L'étude Cepheus, et il faut bien noter qu'elle ne tient compte que des patients qui recevaient effectivement un traitement, par sa méthodologie originale indique quelques pistes de ce sous-traitement. Parmi ces facteurs il faut souligner, malgré une information jugée suffisante, une compliance insuffisante des patients, même si elle est moins basse que dans la moyenne d'autres études, mais elle est autoreportée et non contrôlée. D'autres facteurs possibles sont des doses insuffisantes maintenues trop longtemps et probablement aussi le fait que les patients traités sont en partie des patients avec des cholestérols très élevés au départ, ce qui n'a pu être déterminé dans cette étude, car certains patients étaient traités depuis plusieurs années. Enfin cette étude souligne aussi l'importance des attitudes et des croyances. Ainsi les médecins sceptiques sur l'efficacité des médicaments sont moins enclins à traiter leurs patients de manière assez agressive. Ceci est confirmé en partie par le fait que 26% des médecins trouvent difficile d'obtenir les valeurs cibles pour leurs patients. Enfin, il faut souligner que beaucoup de patients traités ont des facteurs de risque associés nécessitant une multithérapie contraignante pour le patient et le médecin. Il est possible que chez ces patients existe une certaine réticence et crainte vis-à-vis de cette multithérapie et de leurs effets secondaires. Il apparaît donc essentiel que pour obtenir un bon résultat, le médecin s'enquière de façon précise de la compliance des patients.

Nous tenons à remercier ASTRAZENECA qui a permis la réalisation de l'étude et effectué les analyses statistiques ainsi que Madame Nathalie CAIELLI pour le travail de secrétariat.

Références bibliographiques

1. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T. et Mc. Namara P.M.
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study
Ann Int Med 1971; 74:1

2. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D., et al.
Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial
Arch Intern Med 1992; 152:1490
3. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. on behalf of the Task Force.
The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.
European Heart Journal 1997, 18:1231-1248
4. De Backer G., Ambrosioni E., et al.
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
European Heart Journal 2003, 24:1601-1610
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).
Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report
Circulation 2002, 106:3143-3421
6. Muls E., De Backer G., De Bacquer D., Brohet M. and Heller F. for the LIPI-WATCH Investigators
LIPI-WATCH, a Belgian/Luxembourg Survey on Achievement of European Atherosclerosis Society Lipid Goals
Clin Drug Invest 2000, 19(3):219
7. Michel G., Wirion R., Keipes M., Scharpantgen R. et Heger G.
Lipwatch : Une étude du traitement des dyslipidémies au Luxembourg
Bull Soc Sci Med 2001; 1:29
8. Hulley St. B., Grady D., Browner W.S.
Statins : underused by those who would benefit
BMJ 2000; 321:971
9. Bruch M.
La consommation des médicaments hypolipidémiants est particulièrement élevée au Luxembourg
Bull Soc Sci Med 1998; 2:9

Cas clinique

Tumeur androgénosécrétante de la surrénale découverte par hasard après une aménorrhée installée brutalement suite à une hémorragie méningée

I. Oprea*, G. Michel

Service d'endocrinologie, CHL, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg

Résumé

Introduction. – Les tumeurs androgénosécrétantes de la surrénale sont rares dans le cadre des tumeurs sécrétantes de la surrénale.

Cas clinique. – Nous rapportons le cas d'une tumeur androgénosécrétante de la surrénale découverte par hasard après une aménorrhée installée brutalement suite à une hémorragie méningée et dont l'évolution a été favorable après une surrénalectomie.

Conclusion. – Ce cas montre que la sécrétion augmentée des androgènes et des œstrogènes doit faire évoquer le diagnostic de tumeur androgénosécrétante des surrénales.

Mots clés : tumeur androgénosécrétante de la surrénale, hémorragie méningée, aménorrhée.

Abstract

Androgen-secreting tumors are uncommon among adrenal secreting tumors.

The case reported here concerns an adrenal tumor secreting androgens, unexpectedly found after a sudden amenorrhea caused by a meningeal haemorrhage, with positive outcome after adrenalectomy.

The indication of increased secretion of oestrogens and androgens, should suggest the presence of adrenal androgen-secreting tumor.

Keywords : adrenal androgen-secreting tumor, meningeal haemorrhage, amenorrhea.

1. Introduction

Les tumeurs androgénosécrétantes de la surrénale sont rares dans le cadre des tumeurs de la surrénale.

2. Observation

Nous rapportons ici le cas d'une femme âgée de 56 au moment du diagnostic en 2001.

Dans ses antécédents il faut noter deux grossesses normales avec accouchements normaux. En 1986, à l'âge de 41 ans à la suite d'une hémorragie méningée par rupture d'un anévrysme sur ectasie termino-carotidienne, s'est installée assez brutalement une aménorrhée. Dans les années suivantes, un hirsutisme généralisé au niveau du visage, de l'abdomen et du thorax s'est progressivement installé accompagné d'une acné kystique purulente. Après 11 ans d'aménorrhée complète, des métrorragies sont réapparues, irrégulières et parfois abondantes. Un curetage gynécologique en 1999 a montré des proliférations endométriales irrégulières.

Le 30 janvier 2002 la testostéronémie était retrouvée à 2,66 ng/ml, la delta4-androstendione à 10,1 ng/ml, le cortisol à 90 ng/ml, l'ACTH < 5pg/ml, l'œstradiol à 528 pg/ml, la LH à 0,3 U/l, la FSH à 0,1 UI/l. L'échographie pelvienne a montré un utérus fibromyomateux et des ovaires de taille normale. Le scanner surrénalien, a montré une masse surrénalienne gauche homogène non calcifiée de 6*6,5 cm. Le dosage des catécholamines et VMA urinaires, les dosages de l'aldostérone et rénine plasmatiques étaient normaux. La 17-OH progestérone de base était cependant élevée (59,4 nmol/l de base) mais non stimulable (63,5 nmol/l à 60 minutes après Synacthène).

Une surrénalectomie gauche a été pratiquée le 8 mai 2002. L'examen anatomopathologique a montré une tumeur cortico-surrénalienne à cellules compactes prédominantes, dont le score de Weiss fut à 4. Au vu de la taille de la tumeur : 7X7X5 cm, du poids : 189 gr, du score de Weiss 4 et de son comportement fonctionnel : hyperandrogénie sélective, le diagnostic d'adénome cortico-surrénalien de type oncocytaire à potentiel malin a été retenu.

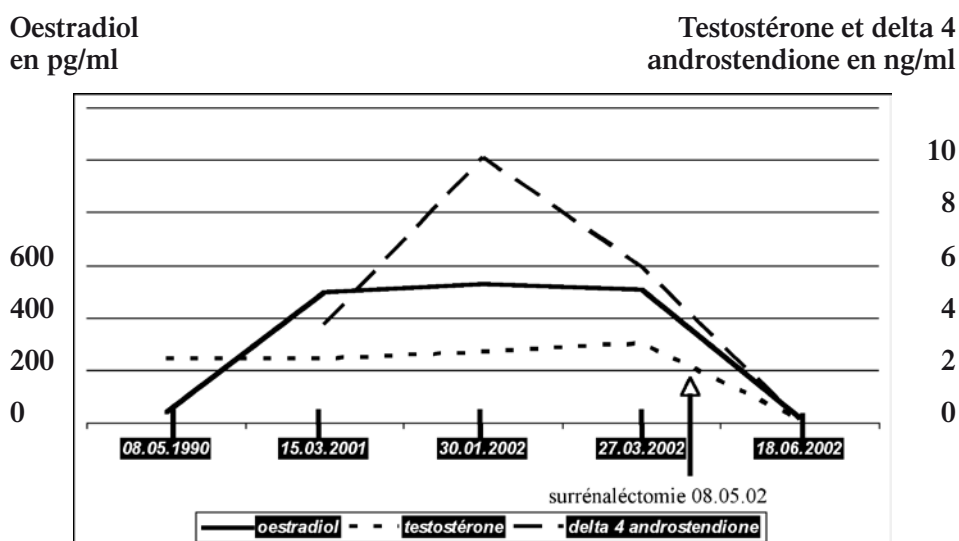
L'évolution a été spectaculaire. L'hirsutisme et l'acné ont disparu en quelques mois. Sans aucune substitution, le bilan de cette patiente âgée actuellement de 61 ans a montré le 23 juillet 2007 une testostéronémie à 0,58ng/ml, une delta4-androstendione à 2,2 ng/ml, un oestradiol à 19pg/ml, un ACTH à 76 pg/ml et un cortisol plasmatique à 216 ng/ml et installation à nouveau de l'aménorrhée. La tomodensitométrie abdominale de contrôle faite le 21 mars 2008 n'a montré aucun argument en faveur d'une résurgence tumorale surrénalienne.

3. Discussion :

Il s'agit donc chez cette patiente d'une tumeur surrénalienne androgénosécrétante, découverte sur des symptômes de virilisation ayant progressé assez rapidement. La particularité endocrinologique réside dans le fait que c'est l'évolution de la sécrétion oestrogénique qui a conduit au diagnostic. Après un

passé gynécologique sans particularité et une ménopause précoce installée à 41 ans, à la suite d'une rupture d'anévrisme, cette patiente a consulté en 1999 pour des métrorragies irrégulières abondantes à l'âge de 54 ans. Les taux extrêmement élevés d'oestradiol plasmatiques avec taux bas de LH et FSH associés à des androgènes élevés ont été plus probablement en rapport avec une conversion des androgènes sécrétées par la tumeur qu'avec une cosécrétion mixte. La figure 1 montre l'évolution des taux d'androgènes et d'œstrogènes entre 1990 (testostérone à 2.4 ng/ml et oestradiol à 40pg/ml) et 2002 (testostérone à 2,66ng/ml et oestradiol à 528pg/ml) et leur influence sur l'installation de l'aménorrhée et la réapparition de métrorragies.

Figure 1



4. Conclusion

Ce cas montre que la sécrétion augmentée à la fois des androgènes et des œstrogènes doit faire évoquer le diagnostic de tumeur androgénosécrétante des surrénales.

Référence :

- Tumeurs malignes de la surrénale de l'adulte. Progrès en Urologie, 2004 ; 14 :1037-1041.
- Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. Rev. Hosp. Clin., 57.

- Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J.Urol., 2003; 169: 5-11.
- Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer., 2001; 92: 1113-21.
- Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer., 2000; 88: 711-36.
- Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. New Engl. J. Med. 1994; 331: 968-73.

Testicular cancer in Luxembourg: incidence and outcome in relation to the different histo-pathological types (1980-2004).

**René Scheiden^{#,1,2}, Tom Hein³, Catherine Wagener², Nelly Kieffer²,
Stanislas Lamy³, Catherine Capesius²**

ABSTRACT

Background:

Increasing incidence rates of testicular cancer have been reported worldwide over the last three decades. Trends over time in the incidence rates of germ cell tumours (GCTs) in Luxembourg (Western Europe) and the outcome, both in relation to the different histological types, were analysed.

Methods:

The population-based files of the Morphologic Tumour Registry collecting at a nation-wide level all testicular cancers diagnosed between 1980 and 2004 in the central department of pathology in Luxembourg were retrospectively reviewed. In addition, the presence of concomitant malignant diseases was investigated.

Results:

397 patients with GCT were evaluated. The mean age was 33.7 years (range: 1-72). Most of the patients (58.7%) were between 15 and 34 years of age. The age-standardized incidence rates rose from 4.5 per 10⁵ (1980-1984) to 7.7 per 10⁵ (2000-2004). Out of 275 (69.3%) pure GCTs, 218 seminomas, 48 embryonal carcinomas, 4 yolk sac tumours, 4 malignant teratomas and 1 choriocarcinoma were identified. 30.7% GCTs were of mixed type with 17 different histological variants. 5.8% of the patients had metachronous concomitant cancers, 2% bilateral GCTs and 3.8% non-testicular neoplasms. In all histological categories, with

¹ Division of anatomic pathology, National Health Laboratory, Luxembourg

² Morphologic Tumour Registry, National Health Laboratory, Luxembourg

³ Department of urology, Medical Centre of Luxembourg, Luxembourg

[#] corresponding author

the exception of the pure seminomas, prognosis was determined within the 24 months following diagnosis; pure seminomas need long time follow-up. Ten-year observed survival rates exceeded mostly 90%. Pure embryonal carcinomas had the worst prognosis with a 10-year observed survival rate of 87.1+/-12%.

Conclusions:

Testicular germ cell tumours are rare, highly curable neoplasms that generally occur in young patients. In all histological categories, except for pure seminomas, prognosis was determined within the 24 months after diagnosis. Despite better observed survival rates, patients with pure seminomas, without or with metachronous concomitant non-testicular malignancies, need long time follow-up strategy.

Keywords:

Testicular cancer, incidence, outcome, histological subtypes

INTRODUCTION

Testicular cancer is a rare malignant neoplasm that usually affects young and middle-aged men. Testicular germ cell tumours (GCTs) are broadly divided into seminomas and non-seminomas, the latter regrouping all germ cell tumours with the exception of pure seminomas. The aim of the present study was to evaluate population-based data on testicular cancer in relation to the different histological types in a defined area, the Grand-Duchy of Luxembourg (Western Europe). In addition to the histo-pathological patterns, clinical aspects such as the presence of concomitant contralateral testicular cancers/versus subsequent second primaries in other organs and the outcome of the patients were analysed.

METHODS

Population-based data of testicular germ cell tumours issued from the data base of the National Morphological Tumour Registry (MTR) were reviewed. A total of 397 patients with GCT diagnosed from the January 1st, 1980 to the December 31, 2004 in the central department of pathology of the National Health Laboratory could be identified. All individuals, living in Luxembourg were considered, independently of their nationality, race or ethnic origin. During the observation period 1980-2004, the male population at risk grew from 178,250 in 1980 to 224,740 in 2004, with an average annual increase of 0.96 % [1].

The following analysis was based on the histopathological examinations of orchidectomy specimens. Orchidectomies were performed by twenty-two senior surgeons in seven different hospitals. The slides were reviewed by one patholo-

gist (SR) and the testicular neoplasms were reclassified according to the WHO-criteria of 2004. Recurrent local disease and all other neoplasms (i.e. malignant non-Hodgkin lymphomas, metastases) were excluded. Our series focused on 397 GCTs regrouping seminomas (SE), embryonal carcinomas (EC), yolk sac tumours (YST), malignant teratomas (MT) and choriocarcinomas (CO) in their pure and/or mixed forms. Sex cord-stromal tumours were not identified during the observation period.

For statistical reasons too small numbers of cases such as the rare "pure" GCTs (i.e. 4 yolk sac tumours, 4 malignant teratomas, 2 spermatocytic seminomas and 1 choriocarcinoma) were pooled in one category. The evaluation of the frequency of the different germ cell tumours was performed in relation to different life periods (children: ≤ 14 a; adolescents: 15-19a; young and middle-aged adults: 20-49a and adults ≥ 50 a). The age-specific incidence rates were calculated by the seventeen 5-year age classes and in relation to "pure" and "mixed" categories.

The observed survival rates (3-, 5- and 10-years) of the patients with GCT were determined starting from the time of the first histopathological diagnosis and calculated by the actuarial (life-table) method with a 95% confidence interval (c.i.). As follow-up system the death data of the national population register (STATEC) were used. By this active method none of the 397 patients with GCT was lost for follow-up. For a more exhaustive evaluation of the three, 3-, 5- and 10-year observed survival rates of the patients with GCT stratified by the different histological types and categories, three cohorts of patients were considered in relation to the different observation periods (3-year survival rates: period 1980-2003, $n=374$ patients; 5-year survival rates: 1980-2001, $n=340$ patients and 10-year survival rates: 1980-1996, $n=249$ patients). The outcome analysis was performed according to the Kaplan-Meier method, using the MedCalc® software.

Statistical evaluations included the chi-square test (2) with a level of significance $p < 0.05$ [2].

Over the observation period there was no screening strategy for early detection of testicular cancers at a national level.

RESULTS

A total of 397 new consecutive cases of patients with testicular GCT treated by orchidectomy were investigated.

Over the study period the age-standardized incidence rates of GCT in Luxembourg grew from 4.5 per 100,000 (1980-1984) to 7.7 per 100,000 (2000-2004) and remained stable over the last decade (**figure 1**).

As shown in **table 1**, the majority of the GCTs were "pure" testicular germ cell neoplasms ($n=275$ cases; 69.3%). Out of these, 218 cases were pure seminomas

including 210 classic seminomas with 6 anaplastic subtypes and 2 spermatocytic seminomas. In addition, there were 48 pure embryonal carcinomas, 4 pure yolk sac tumours, 4 pure malignant teratomas and 1 pure choriocarcinoma.

About one third of the patients had "mixed" GCTs (n=122 cases; 30.7%). In this category (**table 2**) a total of seventeen different histological patterns could be identified. Most of these mixed variants were associated with a seminomatous component (n=65 cases; 53.3%), whereas the others showed a non-seminomatous composition (n=57 cases; 46.7%). Embryonal carcinoma represented the most frequent histological feature associated in "mixed" GCTs (n=114/122 cases; 93.4%) and was found in both categories, the mixed seminomatous and non-seminomatous lesions, followed by "mixed GCT" with a seminomatous component (n=65/122 cases; 53.3%).

In **tables 1** and **2** the age distribution of the patients is represented and listed by life periods (i.e. children, adolescents, young and middle-aged adults, elderly) in relation to the different histopathological types versus pure or mixed categories. In our series only 2 patients were children, one a 1-year old boy with a pure yolk sac tumour and the other one, a 13-years old male, who had a mixed GCT (i.e. an embryonal carcinoma associated with a choriocarcinomatous and a mature teratomatous component). 85.5% (235/275) of the patients with "pure" GCTs and 87.7% (107/122) of patients with "mixed" GCT were aged between 20 and 49 years. The mean age of the 397 patients with GCT was 33.7 years (range: 1-72 years).

Figure 2 represents the age-specific incidence rates of patients with GCT by the seventeen 5-year age classes and stratified by the different histo-pathological types. Most patients (n=233; 58.7%) were between 15 and 34 years, 155 patients (39.0%) between 35 and 59 years old and only 7 patients (1.8%) were 60 years of age and above.

During follow-up, eight (2%) of the 397 patients with GCT developed a metachronous contralateral testicular tumour (**table 3**) and fifteen (3.8%) patients had a subsequent second primary malignant neoplasm (**table 4**). None of the concomitant cancers was synchronous. As shown in **table 3**, six (75.0%) of the 8 patients with bilateral testicular cancers had bilateral pure classic seminomas. The mean age of these 8 patients with bilateral GCT was 33.9 years. All these patients survived until 31 July 2007. The time of manifestation between the metachronous GCTs varied between 1 and 13 years (average time interval: 7 years). The fifteen patients (3.8%) with a primary GCT and a second, metachronous, non-testicular cancer (**table 4**) had a mean age of 41.9 years (range: 19-62a). The mean time of the interval between the diagnosis of the GCT and the second malignancy was 10.9 years (range: 1-22a). Five patients (33.3%) had an adenocarcinoma of the prostate at a mean age of 58.4 years (range: 54-65a). Seven (47%) of the 15

patients with concomitant non-testicular cancer died within a mean period of 18 months (range: 2-48 months) following the diagnosis of the second malignancy.

Using the Kaplan-Meier method for calculating survival, the time of observation for each death was estimated to the nearest month. The survival curves of the different histological types and categories of GCT are illustrated in **figure 3**. The main changes in the death rates are observed within the first 24 months after the date of first diagnosis and this in all histo-pathological categories. The findings of the 3-, 5- and 10-year observed survival rates of patients with GCT calculated by the actuarial (life-table) method and stratified by the different histological types and compositions are summarized in **table 5**. The time trend analysis of the 3-, 5- and 10-year observed survival rates over four observation periods (1980-1984; 1985-1989; 1990-1994 and 1995-1999) did not show any significant changes in the survival intervals from the 3- to the 5-year rates. Only in the pure seminoma group, diagnosed between 1995 and 1999, two patients out of fifty-two died at least three years after first diagnosis. In analogy in the survival intervals 5-years to 10-years the follow-up revealed the death of one patient with pure seminoma in the periods 1980-1984 and 1990-1994 and two patients in the period 1985-1994. In the mixed non-seminomatous GCT group one patient died at least 5 years after first diagnosis.

DISCUSSION

Testicular cancer is a rare condition, accounting for approximately 1-1.5% of all cancers in men [3]. The age-standardized (world population) incidence rates of GCTs has increased steadily worldwide over the last decade, as reported for the United States, Oceania and several European countries [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Richardi et al. [12] evaluated 27,030 testicular cancers diagnosed in the Nordic Countries (Denmark, Finland, Sweden, Norway, Estonia, Latvia, Lithuania, Poland) over registration periods varying between nine and fifty-seven years. Focusing on the last decade they described annual age-standardized (ASW) incidence rates that increased from 2.6% to 4.9% with marginal differences between seminomas and non-seminomas. In the last decade, the increasing trend attenuated only in Denmark (annual change, -0.3% with a 95% confidence interval, -1.5 to 0.9). In 1995, the highest age-standardized incidence rate with 15.2 per 100,000 was found in Denmark. In Luxembourg the highest ASW incidence rates were in the late 1980s reaching 8.3 per 100,000, whereas over the last decade the ASW incidence rate of all GCTs increased by 10.0% from 7.0 to 7.7 per 100,000. The more detailed analysis (**figure 1**) of our ASW-incidence data revealed that there was no change in incidence rates for the majority (54.4%) of GCTs (i.e. pure seminomas), which remained stable by 3.9 per 100,000. For the mixed non-seminomatous germ cell tumours we found an approximately 2-fold decrease from 1.9 to 0.9 per 100,000, whereas the other three categories (pure

embryonal carcinomas, mixed seminomatous tumours and the rare pure GCTs) demonstrated a slightly non-significant increasing trend.

In 1998 the WHO has presented an updated version of the “histological typing of testis tumours” twenty years after the first edition (1977) [13, 14]. The categories defined in the 1977-classification remained essentially the same and only some new, clinically important entities were added, most of which are subtypes, so-called “variants” of well known tumours. In the present study we separated, “pure” from “mixed” germ cell tumours with seminomatous or non-seminomatous components in order to determine the age-standardized (world population) and age-specific incidence rates of the different histological types and compositions in a defined population and their outcome (**figures 1 and 2**).

In our series of 397 GCTs we found 54.4% pure *classic seminomas* (**table 1**). This percentage is comparable to the 40-50% of pure seminomas reported by others [10, 15, 16]. In contrast, the 16.4% (**table 2**) mixed seminomatous in our series are much lower than the 30% published by others [10, 17]. Because the spermatocytic seminomas are very rare lesions and afflict generally elderly males, we considered our two cases (0.9%) separately and integrated them in the group of the eleven rare pure germ cell tumours. The age of these two patients was 52 and 72 years, respectively. In other studies these tumours represent 7% of all seminomas and their mean age is 52 years [WHO, 347] [14, 15, 16, 18].

As reported by others the pure form of the *embryonal carcinoma* is the second most frequent GCT [4, 9, 19, 20]. The mixed form of embryonal carcinoma, representing 28.7% (n=114 cases) of all GCTs in our series (**table 2**), was the most frequent constituent of all mixed testicular tumours. The embryonal carcinoma, which is a rare tumour in children, showed a peak in incidence for the twenty-year age group and was the most frequent tumour associated with seminomas (n=57 cases), followed by malignant teratomas (n=46 cases), choriocarcinomas (n=36 cases) or yolk sac tumours (n=18 cases). In the study of Krag Jacobsen et al. the embryonal carcinomas were most frequently combined with yolk sac tumours and teratomas [17].

The *yolk sac tumours* in their pure form are rare and known to affect especially children at low age. In our study they represented 1.5% (n=4 cases) of all pure GCTs. One of these patients was a 1-year old boy; the other three patients had 20 years of age and more. The mixed form of the yolk sac tumours was associated to embryonal carcinomas (n=12 cases) and seminomas (n=9 cases) representing 17.2% of all mixed GCTs. These rare neoplasms constitute about 1% of all malignant solid tumours of childhood [21]. In the adult testis they are described to occur as a constituent in approximately 40% of the mixed germ cell tumours [19, 20, 22, 23, 24].

Choriocarcinomas in their pure form are extremely rare. During the 25-year observation period we found only one patient with a pure choriocarcinoma at advanced stage with pulmonary metastatic spread. The patient was treated by orchidectomy followed by chemotherapy and fourteen years after the diagnosis, he is still alive. In a study published by the “British Testicular Panel” evaluating 2,739 testicular tumours, no case of pure choriocarcinoma was reported, while only 18 cases were encountered in a study of more than 6,000 testicular tumours registered at the U.S. Armed Forces Institute of Pathology [17, 20, 25]. In the Danish Testicular Carcinoma Project, two pure choriocarcinomas were found among 1,053 GCTs and 23% of the mixed germ cell tumours contained a component of choriocarcinoma [17].

Testicular cancer is the most common malignancy affecting men in their 20s and 30s [3, 9]. In our series (**figure 2**) the majority of the patients with GCT (96.2%) were between 15 and 55 years old with a peak in the 30 to 34 year age group. The age distribution of patients with GCT (**figure 2**) revealed different peaks in incidence for the different histological categories. Mixed non-seminomatous tumours and pure embryonal carcinomas occur at puberty and are the most common malignant testicular tumours, reaching their peak incidence during the second decade, five years before the peak incidence of mixed seminomatous tumours and ten years before pure classical seminoma. After the age of 35 the incidence of all histological types of testicular cancers declines.

One of the aims of this study was to detect the frequency, the type and the time interval between the diagnosis of GCT and the occurrence of concomitant testicular and non-testicular neoplasms (**tables 3 and 4**). All of the detected concomitant malignant tumours in our series were metachronous, none were synchronous. Twenty-three (5.8%) of the patients with GCT showed metachronous malignant neoplasms, 2% (n=8 cases) corresponding to contralateral GCTs and 15 cases (3.8%) being second malignant primaries of non-gonadal origin. We did find a slight predilection in bilateral GCTs. These data are consistent with those found by other authors [21]. In a series of 570 men treated for primitive GCT between 1989 and 1998, Pamenter et al. reported nineteen patients (3.3%) with a second testicular tumour, whereas Garcia-Serra et al. registered in their series of 73 patients treated for classic seminoma 8% patients with a second non-testicular malignant lesion [25, 26]. Fatigante et al. found in a series of 176 patients treated for stage I and stage II-seminomas between 1964 and 1994 sixteen patients (9.1%) with a second malignant neoplasm, two being leukemias and fourteen carcinomas of different anatomic sites (24x urinary bladder; 2x kidney; 2x skin; 1x stomach; 1x prostate; 1x larynx; 1x urethra) [27]. Travis et al. [28] evaluated the risk of a second malignant tumour in a cohort of 29,000 males with testicular cancer and identified 1,406 patients (4.8%) with a second malignant neoplasm especially with leukemia following chemo- and radio-therapeutic treatment. The

cumulative risk was similar for patients with seminomatous or non-seminomatous lesions [28]. In our series there was a predominance of concomitant malignant tumours in patients with seminomatous neoplasms (82.6%).

The etiology of the different histological types of GCT is unknown. Actually cryptorchidism is accepted as the only risk factor for developing GCT. Germ cell tumours have been reported to occur 7 to 35 times more often in patients with cryptorchidism [4, 11, 17]. Whether an etiologic, possibly genetic relation exists between GCTs and contralateral GCT versus concomitant primaries of other anatomic sites remains unknown.

Today GCTs are highly curable tumours if they are not associated with other non-testicular neoplasms with poor prognosis (**table 4** and **table 5**). 47% of the patients with GCT and concomitant non-testicular tumours, most of them with pure seminomas, died within forty-eight months after diagnosis of the second primary. In our series, with exception for pure seminomas, prognosis of all other GCTs was determined within the 24 months after first diagnosis (**figure 1**). Our findings support the need for a long time follow-up strategy especially for patients with pure seminoma. The observed 10-year survival rates in the pure histological category ranged from 96.1 $\pm$ 3% in pure classic seminomas to 100% in the rare pure categories. Patients with "mixed" germ cell tumour showed 90.2 and 90.7 $\pm$ 9% 10-year survival rate respectively. Patients with pure embryonal carcinoma had the worst prognosis (10-year survival: 87.1 $\pm$ 12%). Molina Saera et al. reported a ten-year overall survival rate of 86.5% in their retrospective study on 136 consecutive patients with GCT treated at a single institute over a 20-year period (1984-2003) [29]. In the survey of Carver et al. overall survival rates greater than 90% are described in a context of successful multidisciplinary approach for the management of patients with testicular GCT. They found out that the majority of relapses in these patients occurred within the first two years after treatment. Up to 80% of the late relapses that occurred beyond two years affected mostly the retroperitoneum and tended to be chemorefractory with a subsequent poor prognosis and survival rates dropping down to approximately 30% [30]. These findings make a systematic follow-up strategy with modern imaging procedures focussing on the retroperitoneum advisable in patients with GCT.

CONCLUSIONS

Over the last 25 years there was a slightly increase of age-standardized incidence rates of GCT in the Grand-Duchy of Luxembourg. During the last decade incidence rates of testicular pure seminomas, by fare the most frequent GCTs, and the pure embryonal carcinomas remained stable, while those of mixed GCTs with seminomatous component showed an approximately 2-fold increase. 5.8% of the patients with GCT had metachronous concomitant testicular and non-testicular

neoplasms, the latter influencing often the prognosis which was generally determined within the 24 months after first diagnosis. With exception for the pure embryonal carcinomas, the observed 3-, 5- and 10-year survival rates of all other testicular germ cell tumour exceeded the 90% limit.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Mrs Mireille Braun and Mrs Martine Becker for their helpful assistance during the preparation of this manuscript.

REFERENCES

- 1) STATEC : **Données démographiques 1980-2004**. Luxembourg: Service central de la statistique et des études économiques; 2005.
- 2) Boyle P, Parkin DM: **Statistical methods for registries**. In *Cancer registration, principles and methods*. Edited by: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Lyon: IARC ;1991:126-158.
- 3) Shabbir M, Morgan RJ: **Testicular Cancer**. *J R Soc Health* 2004, **124(5)**:217-8.
- 4) Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, Mc Glynn KA: **International patterns and trends in testis cancer incidence**. *Int J Cancer* 2005, **115(5)**:822-7.
- 5) Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Moller H: **Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality**. *Int J Cancer* 2006, **118(12)**:3099-111.
- 6) Parkin DM, Muir SL, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J: *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VI*. Lyon: IARC Scientific Publications Nr 120; 1992.
- 7) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J: *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII*: Lyon: IARC Scientific Publications Nr 143; 1997.
- 8) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB: *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII*: Lyon: IARC Scientific Publications Nr 155; 2002.
- 9) Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P: **Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review**. *J Urol*. 2003, **170(1)**:5-11.

- 10) Siesling S, Van Dijck JA, Visser O, Coebergh JW, Working Group of the Netherlands Cancer Registry. **Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998.** *Eur J Cancer* 2003, **39(17)**:2521-30.
- 11) McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE: **Trends in the incidence of testicular germ cell tumours in the United States.** *Cancer* 2003, **97(1)**:63-70.
- 12) Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T, Rahu M, Stengrevics A, Storm H, Tretli S, Kurtinaitis J, Tyczynski JE, Akre O: **Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; **13(12)**:2157-66.
- 13) Mostofi FK, Sobin LH: *Histopathological typing of tumours of the testis. International histological classification of tumours.* Geneva: WHO Nr.16; 1977.
- 14) Mostofi FK, Sesterhenn IA: **Histological typing of testis tumours.** *WHO International histological classification of tumors.* 2nd Edition. Springer Verlag 1998.
- 15) Rosai J, Silber J, Khodadoust K: **Spermatocytic seminoma. Clinico-pathologic study of six cases and review of the literature.** *Cancer* 1969, **24**:92.
- 16) Talerman A: **Spermatocytic seminoma. Clinicopathological study of 22 cases.** *Cancer* 1980, **45**:2169.
- 17) Krag Jacobsen G, Barlebo H, Olsen J, Schultz HP, Starklint H, Søgaaard H, Vaeth M: **Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980. Pathology of 1058 consecutive cases.** *Acta Radiol.* 1984, **23(4)**:239.
- 18) Mikuz G: **WHO-classification of testicular tumors.** *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 2002, **86**:67-75.
- 19) Dixon FJ, Moore RA: **Tumors of the Male Sex Organs.** In *Atlas of Tumor Pathology.* Sec. VIII Fasc. 31B and 32. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1952.
- 20) Mostofi FK, Price EB Jr: **Tumours of the male genital system.** In *Atlas of Tumour Pathology* 2nd series, Fasc. 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1973.
- 21) Ceczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I: **The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell cancer in Hungary.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2003, **129(5)**:309-15.

- 22) Harms D, Janig U: **Germ cell tumours of Childhood. Report of 170 cases, including 59 pure and partial Yolk sac tumours.** *Virchows Arch A* 1986;**409**:223.
- 23) Talerman A: **Endodermal sinus (yolk sac) tumor elements in testicular germ cell tumours in adults. Comparison of prospective and retrospective studies.** *Cancer* 1980, **46**:1213.
- 24) Pugh RCB, Cameron KM: **Teratoma.** In *Pathology of the testis*. Pugh RCB (Ed.). *Blackwell Scientific Publications*. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976.
- 25) Pamenter B, De Bono JS, Brown JL, Nandini M, Kaye SB, Russell JM, Yates AJ, Kirk D: **Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre.** *BJU Int.* 2003, **92**(1):43-6.
- 26) Garcia-Serra AM, Zlotecki RA, Morris CG, Amdur RJ : **Long-term results of radiotherapy for early-stage testicular seminoma.** *Am J Clin Oncol.* 2005, **28**(2):119-24.
- 27) Fatigante L, Ducci F, Campoccia S, Nocita AM, Paci E, Crocetti E, Cionini L: **Long-term results in patients affected by testicular seminoma treated with radiotherapy: risk of second malignancies.** *Tumori* 2005, **91**(2):144-50.
- 28) 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.* 1997, **89**(19):1429-39.
- 29) Molina Saera J, Aparicio Urtasun J, Diaz Beveridge R, Palomar Abad L, Gimenez Ortiz A, Ponce Lorenzo J, Montalar Salcedo J. **Epidemiological pattern and time trend in testicular germ-cell tumors: a single institution 20-year experience.** *Clin Trawl Oncol* 2006 Any; **8**(8): 588-93.
- 30) Carver RS, Motzer RJ, Kondagunta GV, Sogani PG, Sheinfeld J. *Urol Oncol* 2005 Nov-Dec.; **23**(6):441-5.

Figure 1.

Age-standardized (world population) incidence rates of testicular germ cell tumours (n=397) by 5-year periods (1980 - 2004). Seminomas, embryonal carcinomas, other pure and mixed germ cell tumours with “seminomatous” component and mixed germ cell tumours with “non-seminomatous” component.

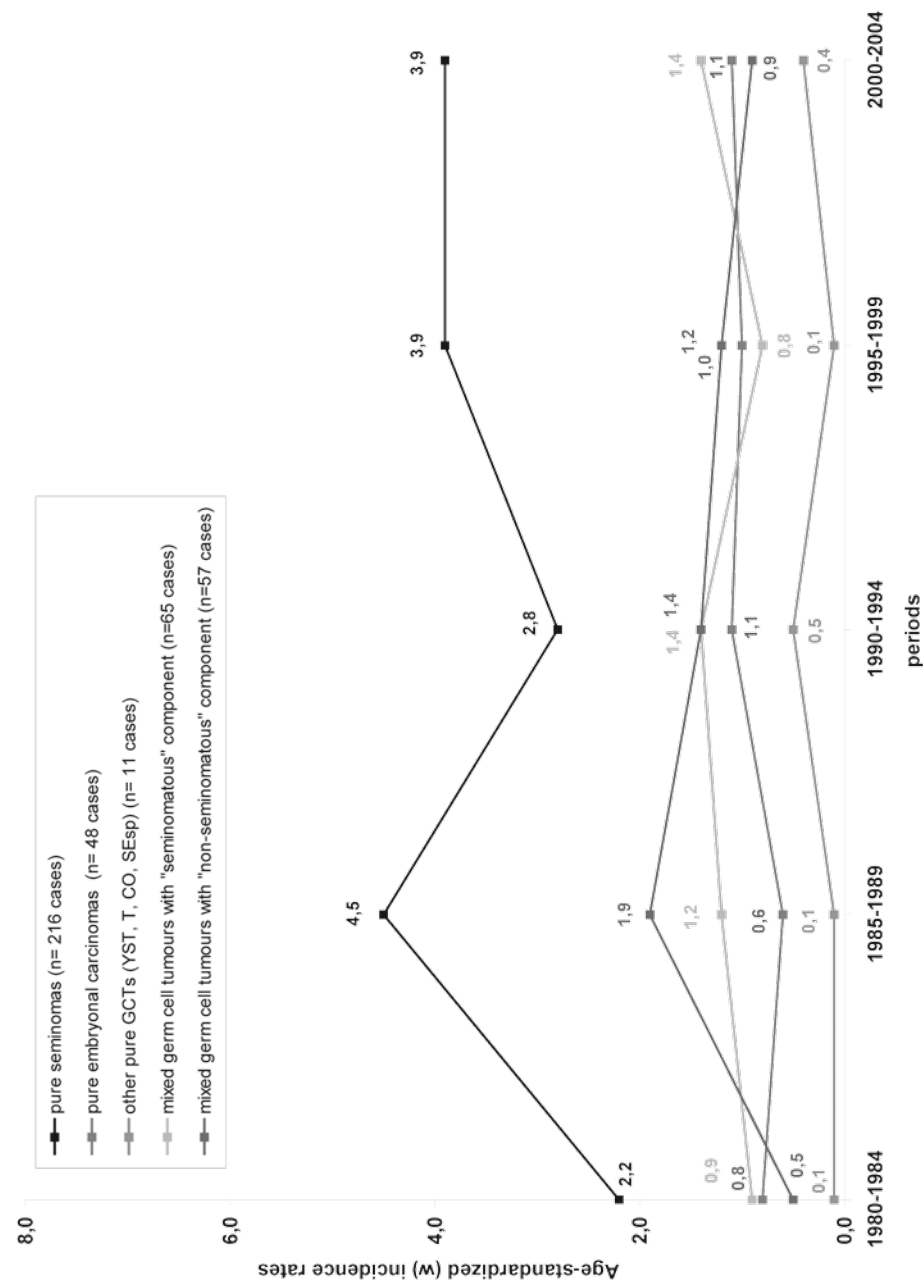


Figure 2.

Age-specific incidence curves for testicular cancers of the different histological types in males in Luxembourg, 1980-2004.

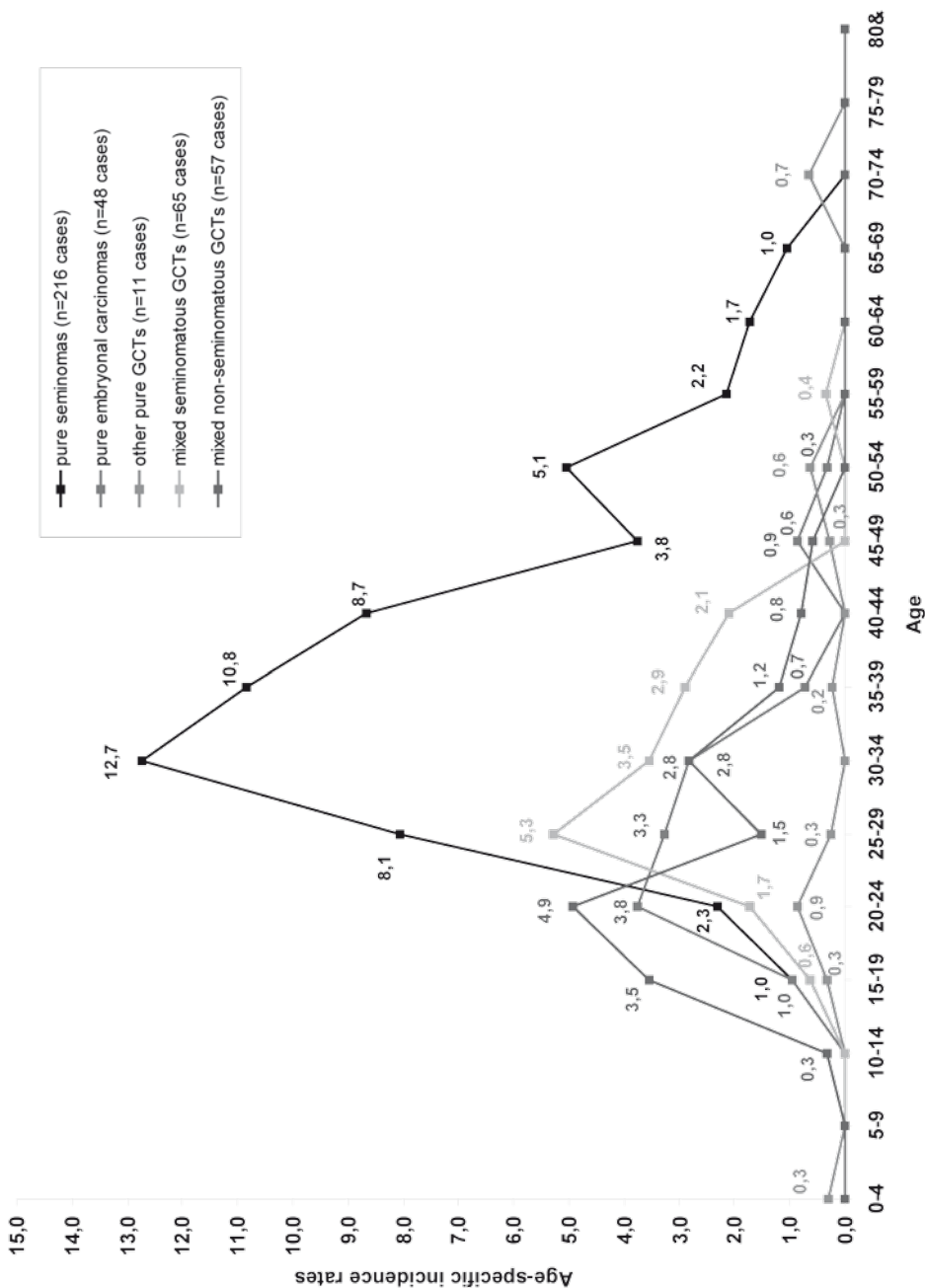


Figure 3.

Kaplan-Meier survival curves for testicular germ cell tumours stratified by histological types and groups.

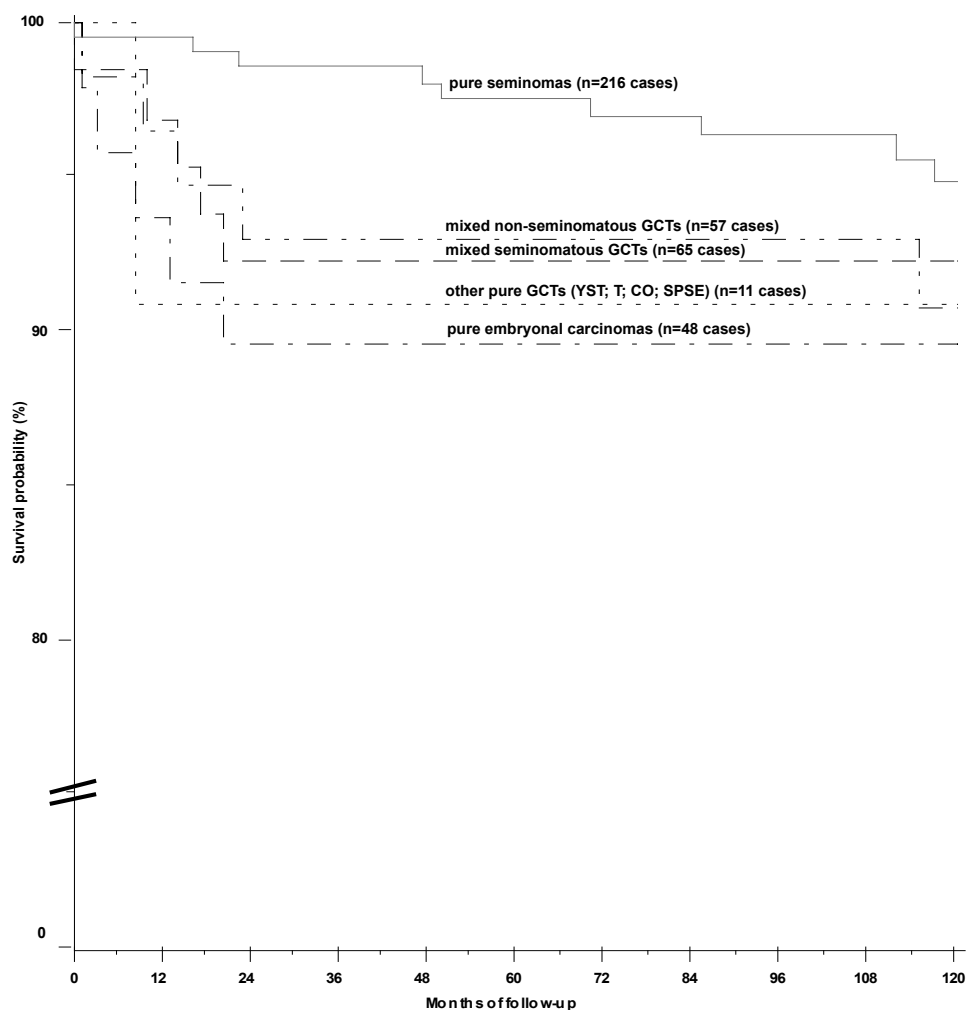


Table 1:

Frequency of the different histological types and subtypes of 'pure' testicular germ cell tumours and stratification by age groups (n=275 cases, period 1980-2004).

PURE testicular tumours	Numbers (%)	≤14a	15-19a	20-49a	≥50a
classic seminoma (SE)	210 (76.4%)	-	3	179	28
anaplastic seminoma (SEa)	6 (2.2%)	-	-	6	-
spermatocytic seminoma (SEsp)	2 (0.7%)	-	-	-	2
embryonal carcinoma (EC)	48 (17.5%)	-	3	44	1
yolk sac tumour (YST)	4 (1.4%)	1	-	2	1
malignant teratoma	4 (1.4%)	-	1	3	-
choriocarcinoma (CO)	1 (0.4%)	-	-	1	-
TOTAL :	275 (100.0%)	1	7	235	32

Table 2:

Frequency of the ‘mixed’ testicular germ cell tumours, in relation to the their different histological components and the age distribution (n=122 cases, period 1980-2004).

Mixed germ cell tumours with “seminomatous” component (n=65 cases)	Number (%)	≤ 14a	15-19a	20-49a	≥ 50a
seminoma + EC	39 (32.0%)		1	38	
seminoma + EC + T	6 (4.9%)			5	1
seminoma + EC + CO	4 (3.3%)		1	3	
seminoma + T	3 (2.5%)			3	
seminoma + EC + YST + T	3 (2.5%)			3	
seminoma + CO	2 (1.6%)			2	
seminoma + EC + T + CO	2 (1.6%)			2	
seminoma + EC + YST	2 (1.6%)			2	
seminoma + YST	2 (1.6%)			2	
seminoma + EC + YST + T + CO	1 (0.8%)			1	
seminoma + YST + T	1 (0.8%)			1	
Mixed germ cell tumours with “non-seminomatous” component (n=57 cases)	Number (%)	≤ 14a	15-19a	20-49a	≥ 50a
embryonal carcinoma + T	19 (15.6%)		5	14	
embryonal carcinoma + CO	16 (13.1%)	1	3	12	
embryonal carcinoma + T + CO	10 (8.2%)		1	9	
embryonal carcinoma + YST + T	5 (4.1%)		1	4	
embryonal carcinoma + YST	4 (3.3%)			4	
embryonal carcinoma + YST + CO	3 (2.5%)		1	2	
Mixed germ cell tumours:	122 (100.0%)	1	13	107	1

EC:embryonal carcinoma; YST: yolk sac tumour; T: malignant teratoma; CO: choriocarcinoma

Table 3:

Bilateral testicular germ cell tumours (GCTs) stratified by year of first diagnosis, histological type, age of the patients and site (n=8 cases, period 1980-2004).

First diagnosis of GCTs				Interval	Second diagnosis of GCTs		
		AGE	SITE				SITE
1984	embryonal carcinoma	32 y	right	1 year	1985	seminoma	left
1987	embryonal carcinoma +CO	23 y	right	12 years	1999	embryonal carcinoma + SE	left
1988	seminoma	34 y	left	13 years	2002	seminoma	right
1988	seminoma	29 y	left	9 years	1997	seminoma	right
1992	seminoma	37 y	right	2 years	1994	seminoma	left
1993	seminoma	30 y	left	10 years	2003	seminoma	right
1996	seminoma	53 y	right	6 years	2002	seminoma	left
1999	seminoma	33 y	left	7 years	1999	seminoma	right

CO: choriocarcinoma ; SE : seminoma

Table 4:

Testicular germ cell tumours and concomitant metachronous cancers (cmc) by histological types, age and interval of occurrence (n=15 cases, period 1980-2004).

	Testicular GCTs	Age	Interval	Organ	Histology (invasive cancers)	Death after cmc- diagnosis
1)	seminoma pure	47 y	7 years	prostate	adenocarcinoma G3	-
2)	seminoma pure	53 y	11 years	prostate	adenocarcinoma G3	-
3)	seminoma pure	43 y	12 years	prostate	adenocarcinoma G2	-
4)	embryonal carcinoma pure	41 y	19 years	prostate	adenocarcinoma G2	† 12 months
5)	seminoma pure	37 y	22 years	prostate	adenocarcinoma G3	-
6)	seminoma pure	46 y	12 years	lung	oat- cell carcinoma	† 24 months
7)	seminoma pure	62 y	13 years	lung	oat- cell carcinoma	† 24 months
8)	seminoma + EC	44 y	1 year	urinary bladder	transitional carcinoma G3	† 12 months
9)	seminoma pure	60 y	2 years	breast	ductal carcinoma G2	-
10)	seminoma + EC	25 y	2 years	tongue	epidermoid carcinoma G1	-
11)	seminoma pure	36 y	6 years	muscle	synoviosarcoma	-
12)	seminoma pure	41 y	8 years	bone	lymphoblastic leukemia	† 48 months
13)	seminoma pure	38 y	14 years	pharynx	epidermoid carcinoma G1	† 2 months
14)	seminoma pure	37 y	16 years	pancreas	adenocarcinoma G3	† 2 months
15)	embryonal carcinoma + T	19 y	18 years	colon	adenocarcinoma G2	-

EC : embryonal carcinoma ; T : malignant teratoma ; G : grading ;
cmc : concomitant metachronous cancer

Table 5.

Testicular germ cell tumours: observed survival rates (3-, 5-, 10-years) by histological subtypes; n= 397 cases, period 1980-2004.

	n	3 years 1980-2003	5 years 1980-2001	10 years 1980-1996
GCT PURE				
classic seminoma	216	99.0+/-1% (202/204)	97.8+/-2% (179/183)	96.1+/-3% (122/127)
spermatocytic seminoma	2	50.0* (1/2)	50.0* (1/2)	100% (1/1)
embryonal carcinoma	48	89.6+/-9% (43/48)	90.2+/-9% (37/41)	87.1+/-12% (27/31)
yolk sac tumour	4	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (3/3)
malignant teratoma	4	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (2/2)
choriocarcinoma	1	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)
MIXED GCT with seminomatous component				
seminoma and /or EC, YST, T, CO	65	91.2+/-7% (52/57)	90.4+/-8% (47/52)	90.2+/-9% (37/41)
MIXED GCT without seminomatous component				
embryonal carcinoma and / or YST, T, CO	57	92.9+/-7% (52/56)	92.5+/-7% (49/53)	90.7+/-9% (39/43)

*member of cases too low for calculating the 95% confidence interval

GCT: germ cell tumour; EC: embryonal carcinoma; YST: Yolk sac tumour;
T: malignant teratoma; CO: choriocarcinoma

Die Intensivmedizin im deutschen DRG (Diagnosis Related Groups)-System

Cyril A. Thix, Alexander R. Döbele, Klaus E. Unertl*

Abstract:

The Intensive Care in the German Diagnosis Related Groups – System

The introduction of a prospective per case reimbursement system in the year 2004 in Germany put the high end intensive care medicine to a considerable financial risk on the basis of risk selection and high maintenance costs. To face this situation, the German Interdisciplinary Union for Intensive Care Medicine (DIVI) suggested to encode intensive care services as a DRG procedure and thus to make them relevant for reimbursement. That is the case now since 2007.

The suggested procedure, called " complex intensive care treatment ", is based on a new intensive care scoring system ("Cost Predictor Score") which should quantify the costs per case. This paper provides an introduction into the **GR-DRG (German Refined - Diagnosis Related Groups)** health care reimbursement system and its financial implications for expensive hospital departments and presents a study carried out in the Anaesthesiological Intensive Care Unit of the Tübingen University Hospital examining the suitability of this new intensive care scoring system.

Key words: costs, intensive care, scoring, DRG, SAPS, TISS, health care insurance costs, intensive care costs, cost scoring.

Thematik

Dieser Beitrag möchte in die Problematik eines Fallpauschalen-vergütungssystems für spezialisierte und kostenintensive Klinikbereiche einführen und den für die Intensivmedizin in Deutschland gefundenen Lösungsansatz darstellen.

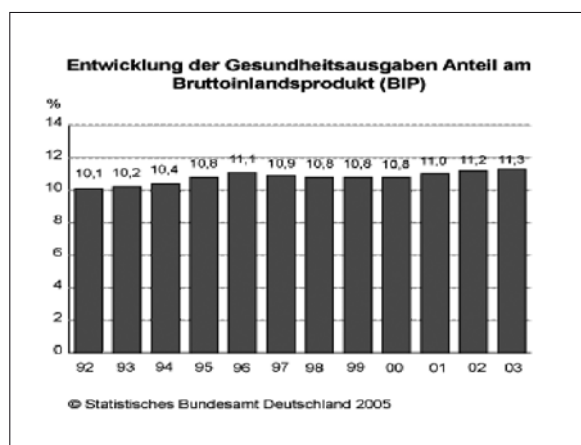
Während noch Anfang der 1970er Jahre in vielen europäischen Ländern auf der Basis optimistischer Konjunkturprognosen das Selbstkostendeckungsprinzip für die Krankenhäuser galt, läutete wenige Jahre später die damalige Wirtschafts-

* Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Hoppe-Seyler- Strasse 3, D-72076 Tübingen

krise einen Wandel in der Krankenhausfinanzierung ein. Der politische Wunsch einer Begrenzung der stetigen Kostensteigerung und einer Beitragsstabilität im Gesundheitswesen sollte durch eine pauschalierende Vergütung medizinischer Leistungen erreicht werden. Der Wille dazu wurde durch die demografischen Veränderungen noch weiter gestärkt.

In Deutschland führte das Gesundheitsstrukturgesetz von 1993 eine erste Version eines Fallpauschalensystems ein. Es wurden jedoch nur ausgewählte Leistungen mit hoher Standardisierung als Pauschale vergütet, sodass nur maximal ein Viertel des Krankenhausbudgets betroffen war und die gewünschte Kostenersparnis nicht erreicht werden konnte (siehe Abb.1).

Abb.1: Entwicklung der Gesundheitsausgaben in der BRD



Erst das Gesetzliche Krankenversicherungs (GKV) – Gesundheitsreformgesetz vom 22. Dezember 1999 und das Fallpauschalengesetz vom 23. April 2002, sowie zwei nachfolgende Änderungsgesetze bildeten einen realen Paradigmenwechsel. Der stationäre Bereich in der somatischen Medizin (also nicht die Psychiatrie) wird jetzt, nach einer Konvergenzphase von 2004 bis 2008, zu 90% über ein auf bundesweiten Durchschnittskosten beruhenden Fallpreissystem, dem DRG-System, vergütet.

In diesem Vergütungssystem wird nicht mehr jede Leistung einzeln, sondern pauschal als Behandlungsfall vergütet. Hierzu werden alle stationären (vollstationär und teilstationär) Krankenhausfälle in medizinisch sinnvolle und nach ökonomischem Aufwand vergleichbare DRG-Gruppen eingeteilt. Jeder Fall wird zunächst nach den Vorgaben der Kodierungskataloge ICD-10 und OPS-301 charakterisiert.

Der ICD-10-Katalog enthält 23 medizinische, nach Organen und Organsystemen sortierte Obergruppen, welche MDC (für Major Diagnostic Category) genannt werden. Hieraus wird diejenige Diagnose, die bei Entlassung in der Rückschau (retrospektiv) für den stationären Aufenthalt ausschlaggebend war, als Hauptdiagnose gewählt. Der OPS-301-Katalog enthält weitere Diagnosen, sogenannte „Nebendiagnosen“, sowie Krankenhausleistungen, sogenannte „Prozeduren“ (wie eine Operation oder ein Organersatzverfahren) und erlaubt den Behandlungsfall genauer zu beschreiben.

Die Kombination aus Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und Prozeduren ergibt die „Basis-DRG“. Für viele Basis-DRG ist eine weitere Abstufung nach dem klinischen Schweregrad und Ressourcenverbrauch, dem sogenannten „Patient Clinical Complexity Level“ (PCCL) vorgesehen. Mit Bestimmung dieses PCCL, (oder direkt, wenn keine PCCL-Differenzierung vorgesehen ist) erhält man schlussendlich die „End-DRG“. Zu bemerken ist, dass nicht alle Krankenhausleistungen durch diese Klassifikation berücksichtigt werden, entweder weil sie im Kodierungskatalog nicht enthalten sind, oder weil sie im Gesamtbehandlungsfall nicht zu einer weiteren Differenzierung führen. Die Kosten für solche anfallenden, aber nicht kodierbaren Leistungen sind nicht vergütungsrelevant.

Die Höhe der Vergütung der DRG wird durch eine Einheitspreisliste definiert, zu deren Erstellung eine Kostenkalkulation über ein nicht randomisiertes Kollektiv von Krankenhäusern aller Behandlungskategorien aus ganz Deutschland erfolgte. Vergütet werden demnach die Durchschnittskosten (Durchschnittspreis) je Behandlungsfall und kostenneutral wirtschaftet dementsprechend ein fiktives „durchschnittliches Krankenhaus“.

Hieraus ergibt sich, dass Krankenhäuser durch Kosten aus Leistungen, welche nicht in den DRGs enthalten sind, unterfinanziert werden. Andererseits können Krankenhäuser durch Selektion wenig aufwändiger Behandlungsfälle (Risikoabschluss), sowie durch Einsparnisse in personeller und apparativer Ausstattung, die Kosten unter den DRG-Durchschnittspreis reduzieren und Gewinne erzielen. Eine rein ökonomische Sicht bewirkt so wirtschaftliche Anreize zur Reduktion der Versorgungsstandards in den Kliniken.

Für teure Klinikbereiche wie die Intensivmedizin besteht bei mangelnder direkter Abbildung im Fallpauschalensystem ein erhebliches finanzielles Risiko. In der Erstversion des DRG-Systems von 2004 beruhte die Differenzierung zwischen intensivmedizinischen und normalstationären Behandlungen auf nur wenigen Kriterien, vor allem auf dem Vorliegen maschineller Beatmung. Dementsprechend war die Intensivmedizin nicht ausreichend in den DRGs abgebildet. Die entsprechenden Kosten wurden nur in so weit berücksichtigt wie sie in den Basis-kostenkalkulationsdaten vorkamen. Kliniken, welche von ihrem Versorgungsauftrag her aufwändige Behandlungsfälle rekrutieren (Risikoselektion), überdurch-

schnittliche intensivmedizinische Leistungen erbringen und hohe Vorhaltekosten zu tragen haben, erfahren finanzielle Abschläge.

Prozedur für die Intensivmedizin: DIVI-COST-Studie

Aus diesem Grund kam 2004 der Vorschlag der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI), die Intensivtherapie über eine eigene Prozedur im OPS-301-Katalog direkt zu berücksichtigen. Hierdurch soll eine qualitativ hochwertige Intensivmedizin im DRG-System abgesichert werden.

Grundlage für diese “Intensivmedizinische Komplexbehandlung” (IKB) genannte Prozedur, ist ein neues intensivmedizinisches, “Kosten-Predictor-Score” genanntes Scoringssystem, welches die Kosten fallbezogen quantifizieren soll. Die Daten zur Implementierung dieser Prozedur wurden in einer, über ganz Deutschland auf 14 Intensivtherapiestationen verschiedener Ausrichtung geführten Studie (DIVI-COST genannt) gesammelt. Im Folgenden wird die auf der Intensivtherapiestation (ITS) der Klinik für Anaesthesiologie des Universitätsklinikums Tübingen von August 2004 bis Januar 2005 durchgeführte Studie vorgestellt.

Auf dieser ITS werden Patienten aus allen chirurgischen Fachdisziplinen behandelt. Zahlenmäßig am stärksten vertretene Abteilungen sind die Thorax-Herz-Gefäß-, die Allgemein- und die Neurochirurgie. Ebenfalls vertreten sind: Ophthalmologie, Hals-Nasen-Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, Orthopädie, Dermatologie, Gynäkologie und Urologie. 2004 wurden auf 24 Betten insgesamt 1408 Patienten mit einer Gesamtverweildauer von 7298 Behandlungstagen (*) versorgt. Alle 24 Plätze erlauben eine Maximalversorgung mit, unter anderem, Beatmung und Dialyse.

Studienumfang

In die Studie eingeschlossen waren volljährige Patienten mit wenigstens 24stndigem Aufenthalt, Ausschlusskriterien bestanden nicht. Insgesamt entsprachen diesen Kriterien im Jahr 2004 auf unserer ITS 798 Patienten mit 6617 Behandlungstagen. Da vom Aufwand her nicht alle Patienten täglich für die Studie erfasst werden konnten, beschränkten wir uns auf 10 repräsentativ ausgewählte Bettenpltze. Im Erhebungszeitraum kamen so insgesamt 114 Behandlungsfälle (34 allgemeinchirurgische, 34 neurochirurgischen, 36 Thorax-Herz-Gefchirurgischen und 10 sonstige Patienten) zusammen. Die Gesamtverweildauer dieser Patienten betrug 1053 Tage. Dies entsprach etwa 15% der im Jahr 2004 auf der Station behandelten Patienten.

* Bemerkung: Ab einer Verweildauer von 24 Stunden, verstehen wir die Verweildauer als Differenz [Verlegedatum – Aufnahmedatum], so dass der Verlegungstag nicht mitgerechnet wird.

Bestimmung der Kosten

Die „evidence-based“ Implementierung eines leistungsgerechten Vergütungssystems der Intensivtherapie setzt eine genaue Kenntnis der Beziehung zwischen Leistungen und Kosten voraus. Bislang gab es nur einzelne monozentrische Studien, mit denen die patienten- bzw. diagnosebezogenen Kosten der Intensivbehandlung in Deutschland erfasst wurden.

Man unterscheidet verschiedene Kostenarten: Fixkosten sind geschätzte oder über einen längeren Zeitraum gemessene Kosten, die unabhängig vom Arbeitsaufkommen der ITS in konstanter Höhe anfallen. Hierzu gehören die Gemein- und die Personalkosten. Sie entstehen primär unabhängig vom Patientenaufkommen und vom Behandlungsaufwand und können nur durch zukunftsorientierte Schätzung oder nach retrospektiver Analyse angepasst werden. Die Gemeinkosten (Overheads) beinhalten Aufwendungen für langfristige Wirtschaftsgüter wie Infrastruktur und Mobiliar, sowie für klinikfernes Personal (Technik, Reinigung, Küche, Wäscherei, etc.). Sie sind im Gegensatz zu Personal- und Materialkosten indirekte Kosten. Variable Kosten sind patientenspezifisch. Sie sind durch Medikamente, Blutprodukte, diagnostische und therapeutische Prozeduren, Röntgen und Computertomographie, Laborleistungen, Mikrobiologie und Einmalmaterial bedingt.

Zur fallbezogenen Kostenermittlung werden idealerweise alle Kostenarten prospektiv bottom-up (d.h. patientenbezogen) vom einzelnen Patienten ausgehend ermittelt.

Für die direkten, variablen Behandlungskosten wurden in einem ersten Schritt die Häufigkeiten der medizinischen Einzelleistungen „bottom-up“ mittels eines elektronischen Erfassungsformulars („Clinical Record Form“, CRF genannt) erfasst. In einem zweiten Schritt wurden anschließend diese Häufigkeiten anhand des Kostenkatalogs durch Verknüpfung von verbrauchter Menge und Kosten pro Einheit in direkte Behandlungskosten umgerechnet.

Prinzipiell wäre es möglich auch die Personalkosten fallbezogen zu ermitteln. Weil die meisten Intensivstationen kein spezielles Programm (z.B. GISI oder LEP) zur Erhebung der patientenbezogenen Personalbeschäftigung besitzen, und auch die Personalkosteneinschätzung über den Therapieaufwandscore TISS sich nicht durchgesetzt hat, beruhen die meisten Studien zur Behandlungskostenermittlung bei den Personalkosten von Pflege und ärztlichem Dienst auf einer top-down Methodik. Für diese haben auch wir uns entschieden.

Overheads sind weitgehend fallunabhängig und können somit grundsätzlich pauschal pro Behandlungstag oder pro Behandlungsstunde („top-down“) verrechnet werden. Sie verursachen etwa 15% der ITS-Kosten. Je nach Literaturstelle werden sie auf bis zu 200€/Pflegetag geschätzt. Weil der entsprechende Wert unserer ITS uns nicht zur Verfügung stand, und um eine Überschätzung zu vermeiden,

übernehmen wir vorsichtigerweise den Kostenwert der operativen ITS des Universitätsklinikums Göttingen (97,46 €/Pflegetag).

Die effektiven Kosten der Patienten erhielten wir also durch eine gemischte bottom-up und top-down Rechnung.

Kosten-Predictor-Score

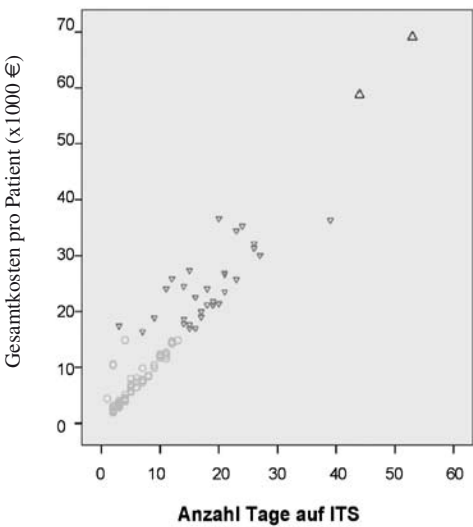
Der Kostenprediktor der DRG-Prozedur „Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ (OPS-Prozedur 8-980), im Folgenden „(DIVI-COST)-Prediktor-Score“ oder „Kosten-Predictor-Score“ genannt, errechnet sich aus zwei häufig eingesetzten Scoringssystemen: dem Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II) und dem Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) . Es handelt sich um Punktsommensysteme, deren Parameter die Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme widerspiegeln. Je nach dem Grad der Abweichung vom Normalzustand werden diese Parameter gemäß einer Punkteskala bewertet. Die Summe der Werte der einzelnen Parameter ergibt den Score-Wert, der somit mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.

Der SAPS II beruht auf 17 Variablen, u.a. auf 11 physiologischen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz und Leukozytenzahl sowie auf der Glasgow Coma Scale. Eine Formel ermöglicht die Berechnung des Letalitätsrisikos. Der TISS berücksichtigt ausschließlich diagnostische und therapeutische Maßnahmen (insgesamt 28 Variablen) wie z.B. die Art der medikamentösen Therapie, eine maschinelle Beatmung oder ein erweitertes Monitoring. Der TISS ist also vom Aufbau her ein Therapieaufwandsscore und hat dementsprechend eine große Bedeutung bei der Erfassung des Pflege- und Behandlungsaufwandes von Intensivpatienten für administrative und qualitätssichernde Zwecke. Er weist auch eine enge Beziehung zu den direkten ITS-Kosten auf .

Um die Datenerhebung für den Kosten-Predictor-Score möglichst einfach zu gestalten, wird beim SAPS II auf die normalerweise hierzu vorgesehene Bestimmung der Glasgow Coma Scale verzichtet, und der TISS auf 10 besonders aufwändige TISS-Werte reduziert. Die Parameter beider so modifizierter Scores werden täglich bestimmt und über die gesamte Verweildauer auf der Intensivstation zu einem Gesamtaufwand summiert.

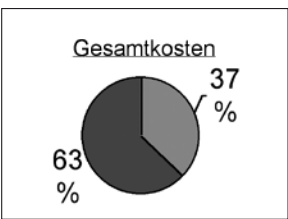
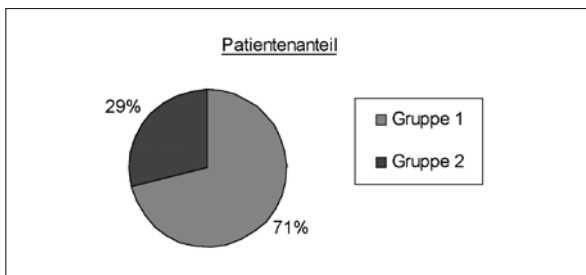
Bei dieser Dokumentation wird also neben dem gesundheitlichen Zustand des Patienten auch die erforderliche Behandlungsdauer berücksichtigt. Diese ist der wichtigste Kostenfaktor. Die Korrelation zwischen Liegedauer und Kosten ist quasi linear ($r > 0,95$) (Abb.2) . Diese Feststellung mag zwar als trivial erscheinen, ist aber wirtschaftlich von zentraler Bedeutung: im fallpauschalierten Vergütungssystem von 2004 wird die Behandlungsdauer nicht berücksichtigt.

Abb. 2: Beziehung zwischen Kosten und Liegedauer

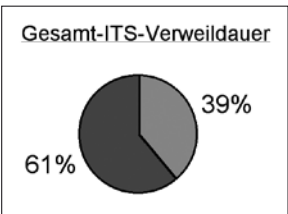


Wie Abb.3 zeigt, verursachten wenige „Langlieger“ die Mehrzahl der Kosten: ca. 1/3 der Patienten (Gruppe 2) benötigten ca. 2/3 der Gesamtverweildauer und ca. 2/3 der Gesamtkosten. Dieser Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Kosten findet sich auch auf anderen ITS.

Abb.3: Analyse bezüglich Kosten und Verweildauer



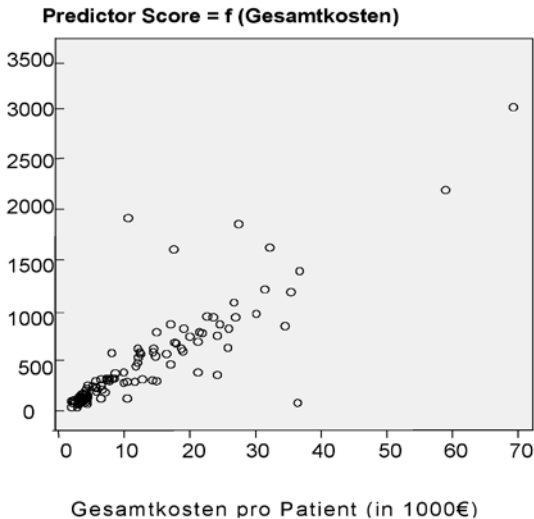
	Durchschnittswerte pro Patient	
	Behandlungs- dauer [Tage]	Kosten [€]
Gruppe 1	20	26680
Gruppe 2	5	6390



Korrelation des Prediktor-Scores mit den Kosten

Zur Evaluation des Kosten-Predictor-Scores wurde die Korrelation des Scores mit den ITS-Gesamtkosten nach Spearman berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0,89 in der von uns untersuchten Gruppe (Abb.4). Im multizentrischem Gesamt-COSSt-Kollektiv betrug er 0,84.

Abb. 4: Predictor Score in Abhängigkeit der Gesamtkosten



Schlussfolgerung

Als 2004 in Deutschland begonnen wurde, stationäre Behandlungen über DRG-Fallpauschalen zu vergüten, waren intensivmedizinische Leistungen wenig berücksichtigt. Lediglich die Beatmung oder Nierenersatzverfahren konnten als Prozeduren kodiert und somit vergütet werden. Wegen der fehlenden Berücksichtigung der Behandlungsdauer konnte diese insbesondere bei Patienten mit protrahiertem und kompliziertem Verlauf finanziell nur defizitär erfolgen. Der hohe intensivmedizinische Standard war daher unter den damaligen DRG-Bedingungen existenziell bedroht. Der in diesem Beitrag vorgestellte Kosten-Predictor-Score erlaubt es intensivmedizinische Leistungen fallbezogen und damit DRG-gerecht zu erfassen. Er erfasst gleichermaßen die Krankheitsschwere, den Therapieaufwand und die Behandlungsdauer. Seine gute Korrelation mit den Gesamt-ITS-Kosten ermöglicht eine leistungsgerechte Vergütung der Intensivtherapie.

Seit dem Jahr 2007 ist dieser Kosten-Predictor-Score über die DRG-Prozedur „Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ (Kode 8-980) vergütungsrelevant.

Literaturreferenzen

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
2. Staudacher, Moerer. Intensivmedizin unter DRG-Bedingungen - ein finanzielles Risiko für Krankenhäuser? *Krankenhaus* 2002;1/2002:34-38.
3. Neilson AR, Moerer O, Burchardi H, Schneider H. A new concept for DRG-based reimbursement of services in German intensive care units: results of a pilot study. *Intensive Care Med* 2004;30(6):1220-3.
4. Burchardi H. Intensivmedizin: In der Existenz bedroht. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(11):A-694 / B-577 / C-565.
5. Billing. Problem Schwerstkranke. *Deutsche Ärzteblatt* 2005;102(33):1871.
6. Burchardi H, Schneider H. Direkte, patientenbezogene Kosten der Intensivbehandlung in deutschen Universitätskliniken. 2003.
7. Burchardi H. Zusatzvergütung intensivmedizinischer Komplexbehandlungen. 2004.
8. Landauer B, Burchardi H. Vergütung intensivmedizinischer Behandlung im DRG-System. *Anästh Intensivmed* 2004;45:230-231.
9. Klepzig, Thierolf. Behandlungskosten auf einer med Intensivstation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1994;31:120-126.
10. Weiss M, Martin J, Feser U, Schafmayer C, Bauer M. [Necessity and problems with case-related costing for intensive care patients]. *Anaesthetist* 2005;54(3):254-62.
11. Rathgeber, Schürgers. Rationalisierung statt Rationierung. *Intensivmedizin* 1997;34:472-479.
12. Brügger, Urs. Beschreibung der Methode LEP Nursing 2. 2002.
13. Dickie. Relationship between TISS and ICU cost. *Intensive Care Medicine* 1998;24:1009-1017.
14. Jegers, Edbrooke. Definitions and methods of cost assessment. *Intensive Care Medicine* 2002;28:680-685.
15. Singer, Myers. The cost of IC: comparison on 1 unit between 1988 and 1991. *Intensive Care Medicine* 1994;20:542-549.
16. Prien, Groll. Ist-Kosten deutscher Anästhesieabteilungen - Bezugsjahr 1999. *Anästh Intensivmed* 2002;43:244-254.
17. Moerer, Schmid. Direct costs of severe sepsis. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1440-1446.

18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993;270(24):2957-63.
19. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24(1):64-73.
20. Gyldmark. A review of cost studies of ICU. *Critical Care Medicine* 1995;23:964-972.
21. Saltyer J. Costs, severity of illness, and outcome. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:381-389.
22. Clough. Use of TISS to calculate the cost of patient care. *Clin Intensive Care* 1992;3:272.
23. Wagner SF. *Introduction to Statistics*: HarperPerennial, 1992.

Radiothérapie après prostatectomie : expérience au Luxembourg de 2005 à 2006

M.Unterein*, S.Renard-Oldrini, H.Mecellem*, D.Burie*, Y.Lassen,
R.Ruchaud Phy*, S.Joseph Phy*, L.Harzee Phy***

Résumé :

La prostatectomie radicale constitue une option thérapeutique pour le cancer de la prostate localisé (T1 et T2). Après prostatectomie, les facteurs de pronostic définissant un risque de récurrence sont : atteinte capsulaire, atteinte de la tranche de section, atteinte des vésicules séminales. Deux essais randomisés démontrent un bénéfice de la radiothérapie adjuvante en terme de contrôle local et de survie sans récurrence biochimique.

En 2005 et 2006, 12 patients ont été traités par radiothérapie dans la loge de prostatectomie au Centre François Baclesse. L'irradiation post-opératoire immédiate a été privilégiée. La toxicité tardive est limitée à un de grade 1 (1 cas sur 8).

Sur base de la littérature, l'irradiation post-opératoire est proposée préférentiellement de façon immédiate devant au moins un des facteurs défavorables, ou éventuellement secondairement en cas de récurrence biologique (précocement, c'est à dire pour PSA inférieur à 0.5).

Mots-clés : cancer, prostatectomie, radiothérapie post-opératoire, résultats

Abstract :

Radical prostatectomy is a therapeutic option for the treatment of localized prostate cancer (T1 and T2). The prognostic factors which define risks of recurrence after prostatectomy are : capsular invasion, invasion of resection margins, seminal vesicle invasion.

Two randomized trials show that adjuvant radiotherapy improves local control and biochemical recurrence-free survival.

Between 2005 and 2006, 12 patients of Centre François Baclesse have been irradiated on the prostatic loge. Immediate post-operative radiotherapy was preferably used. Late toxicity (grade 1) occurred only in one patient (1 case out of 8).

* Centre François Baclesse B.P. 436 L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE, **Interne des Hôpitaux de Nancy

Based on the literature, immediate postoperative irradiation is preferentially proposed in case of unfavourable factors, or possibly used secondly, in case of biological recurrence (in early situation i.e. PSA < 0.5).

Key words : cancer, prostatectomy, postoperative radiotherapy, results

Introduction :

La prostatectomie radicale est, avec la radiothérapie externe et la curiethérapie, un des trois traitements curatifs reconnus dans l'adénocarcinome localisé de la prostate (stade T1 et T2). Lorsque le choix du patient et de l'urologue s'est porté sur la prostatectomie (sur la base de l'âge du patient, de critères pronostiques et de la morbidité propre à chaque option de traitement), il convient d'évaluer, pour chaque patient, le résultat post-opératoire en terme d'anatomo-pathologie.

Dés lors, la discussion multidisciplinaire (urologue-radiothérapeute) permet de proposer à certains patients à risque de récidence locale l'opportunité d'une radiothérapie post-opératoire de rattrapage. Si cette option de traitement complémentaire améliore les chances de guérison, elle augmente aussi les risques d'effets délétères (ceux de la chirurgie s'additionnant à ceux de la radiothérapie).

Le Centre François Baclesse publie ici ses résultats les plus récents (2005-2006) de radiothérapie après prostatectomie, avec un recul de un an.

Matériel :

12 patients ont bénéficié d'une radiothérapie de la loge prostatique en 2005 et 2006 au Centre François Baclesse. La moyenne d'âge est de 62.6 ans (48-71). On peut distinguer 2 groupes.

Le premier groupe est composé des 5 patients irradiés en phase post-opératoire immédiate : (dans les deux mois suivant l'intervention). La stadification TNM (cf. tableau 1) postopératoire est pT3a ou pT3b, R0 ou R1, N0 sauf un cas N1. Le score de Gleason est variable : un 10, deux 8, un 6 et un 5. La valeur moyenne du PSA pré-opératoire est de 19 (4.3-26.6).

Le deuxième groupe est composé de 7 patients irradiés en phase post-opératoire tardive : (en raison d'une progression biologique). La stadification TNM post-opératoire est : 2 pT2 R0, 1 pT3a R0, 2 pT3b R0, 1 pT3a R1 N1 et 1 R1 sans statut pT connu. On remarque que sur 7 patients, 5 sont pT3 et/ou R1. Le score de Gleason est variable : un 8, quatre 7, un 6, un 5.

Le délai post-opératoire moyen est de 20 mois (6-44).

T1	Non palpable, ni visible
T1a	<5% du tissu réséqué
T1b	>5% du tissu réséqué
T1c	Biopsie à l'aiguille
T2	Limité à la prostate
T2a	<à la moitié d'un lobe
T2b	>à la moitié d'un lobe
T2c	Les 2 lobes
T3	Extension au-delà de la capsule prostatique
T3a	Extension extra-capsulaire
T3b	Envahissement des vésicules séminales
T4	Fixée ou envahissant les structures adjacentes : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles élévateurs, paroi pelvienne
N1	Ganglion(s) lymphatique(s) régionaux
M1a	Ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux
M1b	Os M1c Autre(s) localisation(s)
R0	Pas de résidu
R1	Résidu microscopique (marges envahies)
R2	Résidu macroscopique

Tableau 1: classification TNM des adénocarcinomes prostatiques, 6^e édition

Méthode :

Radiothérapie : 4 patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle (RT-CF) et 8 patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT). Les volumes cibles irradiés et les doses reçues, selon la technique d'irradiation et le délai post-opératoire sont résumés dans le tableau 2. La dose dans la loge prostatique est délivrée en deux temps, différenciés par les marges appliquées autour du volume contouré. Ces marges sont composées de la marge clinique (mc), liée aux incertitudes concernant l'extension microscopique, et la marge interne et la marge set up (IM+SM), correspondant aux incertitudes techniques (mouvements internes du patient et incertitudes de repositionnement sous l'appareil). Pour le premier temps, la mc est en général de 7mm, sauf en direction du rectum où la mc est de 5mm ; IM+SM est de 5mm. Pour le deuxième temps, la mc est de 3mm, sauf en direction du rectum, où la mc est de 0mm et IM+SM est de 5mm.

	RT-CF	IMRT	RTE post op immédiate	RTE post op tardive	Nombre total patients
Loge prostatique premier temps 46 Gy	4	8	5	7	12
Loge prostatique boost 24 Gy	3	6	4	5	9
Loge prostatique boost 28 Gy	1	2	1	2	3
Aires ganglionnaires Pelviennes 46 Gy	1	3	2	2	4

Tableau 2 : doses administrées aux différents volumes cibles

Hormonothérapie : 4 des 12 patients ont bénéficié d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie : 1 patient en post-opératoire immédiat et 3 patients en récurrence biologique.

Résultats :

Les patients ont été suivis (alternativement ou exclusivement) par l'urologue et le radiothérapeute. La toxicité au niveau du rectum et de la vessie, le taux de PSA et l'évolution de la maladie ont été enregistrés à un an de la fin du traitement.

4 patients sont perdus de vue.

Toxicité rectale : aucune toxicité rectale n'est signalée parmi les 8 patients suivis. (cf. tableau 3)

Toxicité urinaire : 1 patient signale une pollakiurie et une dysurie modérées (cystite tardive de grade 1) (cf. tableau 4). Le pourcentage de vessie recevant 60Gy (V60) est de 11%, soit bien inférieur au seuil recommandé de 60% (référentiel du Centre François Baclesse).

Evolution des patients :

- 6 patients ont une évolution favorable, avec une valeur de PSA à un an inférieure à 0.4ng/ml.
- 2 patients ont une évolution défavorable.
- 1 patient présente des métastases osseuses apparues au cours de l'année et actuellement stabilisées, sous hormonothérapie, avec un recul post irradiation de 1 an. Ce patient présentait un stade pT3b N1, Gleason 7, traité suite à une récurrence biologique survenue 44 mois après la prostatectomie, par une dose totale de 70Gy avec irradiation des aires ganglionnaires, sans hormonothérapie concomitante.

- 1 patient présente une reprise de la progression biologique à 9 mois, il est actuellement sous hormonothérapie avec une valeur de PSA inférieure à 0.1ng/ml. Il présentait un stade pT3a N0 R1, Gleason 8, PSA 5.6ng/ml, traité immédiatement (2 mois) après la chirurgie par une dose totale de 74 Gy avec irradiation des aires ganglionnaires, sans hormonothérapie concomitante. A noter le jeune âge du patient (51 ans), qui est un facteur supplémentaire de mauvais pronostic.
- 1 patient présente une persistance à 1 an d'une valeur de PSA à 0.46, cette valeur est à suivre par des dosages ultérieurs, en l'absence d'argument formel en faveur d'un échec local actuellement. Il présentait un pT3b N0, Gleason 7, traité 26 mois après la chirurgie par 70 Gy avec irradiation des aires ganglionnaires.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Inconfort rectal, pas d'intervention médicale indiquée	Symptômes n'interférant pas avec la qualité de vie, intervention médicale indiquée	Incontinence des selles ou autres symptômes interférant avec la qualité de vie, intervention chirurgicale indiquée	Pronostic vital engagé	Décès

Tableau 2: classification des rectites radiques (CTCTAE v3.0)

Grade	1 Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique	Pollakiurie avec dysurie, hématurie macroscopique	Transfusion, antalgiques, irrigation vésicale	Saignements vésicaux majeurs, sans intervention indiquée	Décès

Tableau 3: classification des cystites radiques (CTCTAE v3.0)

Discussion :

La définition de critères précis d'indication de radiothérapie post-opératoire et la définition de récurrence biologique doivent être discutées.

La radiothérapie post opératoire immédiate : l'étude 22911 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(1)(2) a comparé, chez des

patients atteints de cancers classés pT3 après résection R0 ou R1, une radiothérapie adjuvante de 60 Gy à une surveillance avec radiothérapie en cas de récurrence biochimique isolée. Cette étude a montré une augmentation significative de la probabilité de survie sans récurrence biochimique à 5 ans, et une diminution de la probabilité de récurrence locale, chez les patients traités par irradiation adjuvante (74% de survie sans récurrence ni clinique ni biologique à 5 ans vs 52.6%, $p < 0.0001$). Par ailleurs, les résultats préliminaires de l'essai de phase III AR 96-02(3) sont en faveur de la radiothérapie adjuvante (81% de survie sans récurrence biologique vs 60% en surveillance simple, chez des patients pT3 R0-1 N0M0). Sur la base de ces données, même en attendant des résultats de survie globale, la radiothérapie post-opératoire immédiate est actuellement indiquée en cas de tumeur classée pT3 après résection R0 ou R1, chez les patients de moins de 75 ans.

Les récurrences biologiques et cliniques : selon l'AFU (Association Française des Urologues), le critère de la rémission après chirurgie est une valeur de PSA indétectable à 3 mois ou inférieure à 0.06ng/ml avec un test hypersensible. La récurrence biologique correspond à une élévation de la valeur de PSA sur 3 dosages successifs, réalisés à un mois d'intervalle. Le plus important facteur prédictif de réussite de la radiothérapie de rattrapage est la valeur du PSA: 50% des patients ayant une valeur de PSA inférieure ou égale à 0.5 sont en vie sans progression à 6 ans, contre 26% lorsque la valeur est supérieure à 0.5(4). Les autres facteurs de bon pronostic sont : un temps de doublement de la valeur de PSA >12 mois, l'absence d'atteinte des tranches de section chirurgicales, un score de Gleason <7, l'absence d'envahissement ganglionnaire lors de la prostatectomie, l'absence d'envahissement des vésicules séminales. La rechute clinique a un pronostic beaucoup plus défavorable que la rechute biologique.

La place de l'hormonothérapie concomitante : plusieurs essais sont en cours pour déterminer l'intérêt de l'hormonothérapie concomitante à la radiothérapie et sa durée, en fonction des différents facteurs pronostics. Il n'existe actuellement pas de consensus.

Conclusion :

Peu de toxicités tardives sont à déplorer concernant les patients irradiés dans la loge de prostatectomie au Centre François Baclesse en 2005 et 2006 (pas de toxicité rectale, 1 toxicité urinaire de grade 1, sur 8 patients suivis à un an). De plus, l'analyse de la littérature montre d'une part l'intérêt de la radiothérapie adjuvante (post-opératoire immédiate) en cas de pT3, par rapport à la radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique, et d'autre part l'importance d'une valeur de PSA basse, comme facteur de bon pronostic et de réussite de la radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique.

Ces données, fondées sur l'expérience luxembourgeoise conjointe des urologues et des radiothérapeutes, ont conduit à privilégier la pratique de l'irradiation post-

opératoire immédiate systématique des patients pT3. Par ailleurs, en cas de récurrence biologique confirmée, l'indication de la radiothérapie doit être posée le plus précocement possible, en tout cas avant que le taux de PSA ne dépasse 0.5.

La place de l'hormonothérapie concomitante à la radiothérapie après prostatectomie n'est pas définie actuellement. Le Conseil Scientifique du Centre François Baclesse (en date du 19.03.2008) a émis un avis favorable pour la participation du Luxembourg à un essai randomisé de l'EORTC (5) qui a pour objectif principal de répondre à cette question.

Bibliographie :

- (1) Bosset M., Maingon P., Bosset J.F., Radiothérapie pour récurrence biochimique isolée après prostatectomie pour cancer de prostate : quels volumes ?, *Cancer/Radiothérapie* 10(2006)117- 123
- (2) Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005, in press.
- (3) Wiegel T, Bottke D, Willich N et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy versus wait and see in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstract 4513)
- (4) Carrie C., Pommier P., Indications et résultats de la radiothérapie de rattrapage dans les cancers de la prostate, *Cancer/Radiothérapie* 11(2007)370-372
- (5) EORTC, Protocol 22043-30041, Post-operative external radiotherapy combined with neo-adjuvant, concomitant and adjuvant hormonal treatment versus postoperative external radiotherapy alone in pathological stage pT3a-bR0-1/pT2R1, N0M0 Gleason score 5-10 prostatic carcinoma. A Phase III study.

Note : Remerciements aux urologues luxembourgeois, qui ont permis la réalisation de ce travail, au bénéfice des patients.

Cancer localisé de la prostate : traitement par radiothérapie exclusive guidée par l'imagerie, expérience au Luxembourg en 2005 et 2006

M.Unterein* , S.Renard-Oldrini , H.Mecellem* , D.Burie* , Y.Lassen, R.Ruchaud Phy* , S.Joseph Phy* , L.Harzee Phy***

Résumé :

la radiothérapie exclusive est un des standards thérapeutiques du traitement curatif du cancer de la prostate, avec des résultats équivalents à ceux de la prostatectomie radicale ou de la curiethérapie, dans les formes localisées. Les profils de risques d'éventuels effets délétères sont cependant différents. En 2005 et 2006, 27 patients ont été traités, en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) et guidée par l'image (IGRT), après mise en place de grains d'or pour cibler la localisation de la prostate lors des séances quotidiennes d'irradiation. Une dose totale de 74 Gy a été délivrée dans la prostate, avec respect des seuils de dose définis pour le rectum et la vessie. La toxicité tardive s'est limitée à des grades 2 (rectite et cystite). Ces symptômes ont été transitoires. Un patient a présenté une récurrence biologique avec évolution métastatique sur les 20 patients suivis à 1 an. Les nouvelles technologies de la radiothérapie ont permis de réduire l'incidence de la toxicité, en particulier rectale tardive à 2.2% (résultats 2006), avec un recul encore limité (minimum 1 année).

Mots-clés : cancer, prostate, radiothérapie exclusive, résultats.

Abstract :

Exclusive radiotherapy is one of therapeutic standard in the curative treatment of localized prostate cancer. Results are equivalent when compared with other treatment regimens (radical prostatectomy or curietherapy) in localized forms. However, the patients risks profiles to predict noxious effects are different. Between 2005 and 2006, 27 patients have been treated with intensity modulated radiation therapy and image-guided radiotherapy (IGRT), after implantation of gold markers to target prostate localization during daily radiotherapy seances. The total dose of radiation delivered in prostate is 74 Gy with respect to the maximal dose defined to the rectum and to the bladder. Late toxicity was limited to grade 2

* Centre François Baclesse B.P. 436 L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE, **Interne des Hôpitaux de Nancy

(rectitis and cystitis). These symptoms were temporary. One patient out of 20 patients with one-year follow-up experienced biological recurrence with metastasis progression. New radiotherapy technologies have allowed to reduce the incidence of the toxicity especially late rectal toxicity (2.2 % in 2006) within a limited time period (one-year minimum).

Key words: cancer, prostate, exclusive radiotherapy, results

Introduction :

Les options thérapeutiques actuellement disponibles au Luxembourg pour le traitement curatif des cancers localisés de la prostate sont la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe. Si les données de la littérature ont aujourd'hui clairement établi l'équivalence de résultats en terme de survie sans récurrence et de survie globale, des différences significatives existent en concernant le retentissement fonctionnel pour le patient. Pour choisir l'option thérapeutique la plus adaptée, le patient et le médecin doivent disposer d'informations sur les résultats de chaque option et la qualité de vie après le traitement. Afin d'éclaircir la discussion, le Centre François Baclesse publie ici ses résultats les plus récents (2005-2006), obtenus en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), guidée par l'imagerie (IGRT), après mise en place de grains d'or pour cibler la localisation quotidienne de la prostate.

Matériel :

27 patients ont été traités par irradiation exclusive pour un adénocarcinome localisé de la prostate, en 2005 et 2006. La moyenne d'âge est de 72.5 ans (61-84). Les stades TNM (cf. tableau 1) se répartissent en : 3 T1a, 2 T1b, 8 T1c (soit 13 T1), 4 T2a, 4 T2b, 3 T2c, 1 T2 non précisé (soit 12 T2), 1 T3, 1 stade inconnu. Tous les patients sont N0M0. Les scores de Gleason varient de 2 à 7. Le PSA moyen est de 7.7 (2.5-14.2). En tenant compte du TNM, des valeurs de PSA et des scores de Gleason, les formes de pronostic (NCC4) sont : 13 favorables, 13 intermédiaires et 1 défavorable.

T1	Non palpable, ni visible
T1a	<5% du tissu réséqué
T1b	>5% du tissu réséqué
T1c	Biopsie à l'aiguille
T2	Limité à la prostate
T2a	<à la moitié d'un lobe
T2b	>à la moitié d'un lobe
T2c	Les 2 lobes
T3	Extension au-delà de la capsule prostatique
T3a	Extension extra-capsulaire
T3b	Envahissement des vésicules séminales
T4	Fixée ou envahissant les structures adjacentes : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles élévateurs, paroi pelvienne
N1	Ganglion(s) lymphatique(s) régionaux
M1a	Ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux
M1b	Os
M1c	Autre(s) localisation(s)

Tableau 1: classification TNM des adénocarcinomes prostatiques

Méthode :

La technique : L'irradiation a été réalisée avec l'IGRT. En effet, le problème du ciblage de la prostate en radiothérapie est lié au mouvement de la prostate dans le pelvis, en raison des variations de l'état de remplissage de la vessie et du rectum. La simulation puis les séances d'irradiation sont réalisées vessie vide, et après réalisation de micro lavements quotidiens. La localisation de la prostate est améliorée par l'implantation de grains d'or. Un mois avant la simulation, 3 grains d'or sont implantés dans la prostate par l'urologue, sous contrôle échographique, dans 3 plans différents. Le jour de la simulation, le patient réalise dans un premier temps un scanner d'acquisition, avec injection de produit de contraste. Dans un deuxième temps une IRM prostatique (séquence T1) est réalisée. Les deux types d'image de la prostate sont ensuite fusionnés, en se basant sur les grains d'or. La prostate est contournée sur le CT, en s'aidant de l'IRM, ce qui permet de définir un volume cible plus précis, particulièrement au niveau de l'apex et de la base prostatiques. Lors du traitement, les grains d'or sont repérés par radioscopie dans les 3 plans. Les champs d'irradiation sont ainsi replacés à chaque séance en fonction de ce repérage, et non en fonction des repères osseux (comme c'est le cas en radiothérapie classique). La localisation précise de la prostate permet de diminuer les

marges habituellement nécessaires autour de la prostate en raison des variations de position dans le pelvis. La diminution des marges a pour objectif de réduire les toxicités, en limitant en particulier la dose reçue par le rectum.

La dose délivrée : Les patients ont reçu une dose totale de 74 Gy dans la prostate : 46 Gy avec une marge de 12mm autour de la prostate (sauf en regard du rectum, où la marge est de 5mm), puis un boost de 28 Gy avec une marge de 8mm (sauf en regard du rectum, où la marge est de 5mm). De plus, 3 patients ont été irradiés au niveau du tiers inférieur des vésicules séminales, où ils ont reçu respectivement 46, 60 et 74 Gy; et 1 patient a reçu 46 Gy au niveau des aires ganglionnaires pelviennes (en raison d'un risque d'atteinte ganglionnaire évalué à plus de 15% sur la base des tables de PARTIN).

La dosimétrie des organes à risque : Le pourcentage de vessie recevant 60 Gy (V60) est en moyenne de 38.6% (6-73). La V60 seuil est inférieure à 60%, selon le référentiel du Centre François Baclesse. La V70 du rectum est en moyenne de 8.2% (1-18). La V70 seuil est de 10% selon ce même référentiel.

L'hormonothérapie concomitante : 15 patients ont bénéficié d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie, interrompue chez un patient après un mois de traitement suite à une réaction allergique.

Les résultats :

Les patients ont été suivis (alternativement ou exclusivement) par l'urologue et le radiothérapeute. La toxicité au niveau du rectum et de la vessie, la valeur de PSA et l'évolution de la maladie ont été enregistrés à un an de la fin du traitement. 4 patients sont perdus de vue. 1 patient est décédé, de cause inconnue.

La toxicité rectale : 1 patient présente des impériosités, sans diarrhée (rectite tardive de grade 1) (cf. tableau 2). La V70 rectum était de 8% (donc inférieure au seuil recommandé).

La toxicité vésicale : 1 patient présente une cystite tardive de grade 2 (cf. tableau 3), (avec une V60 de vessie de 60%), 1 patient présente une pollakiurie (V60 inconnue), 1 patient présente des impériosités (la V60 était de 30%). Au total, 2 cystites tardives de grade 2 sont identifiées.

Evolution de la maladie : 1 patient présente à un an une récurrence biologique avec une évolution métastatique. Il présentait un stade favorable : T2, Gleason 5, PSA à 9.02. Les 19 autres patients suivis ne sont pas évolutifs à un an.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Inconfort rectal, pas d'intervention médicale indiquée	Symptômes n'interférant pas avec la qualité de vie, intervention médicale indiquée	Incontinence des selles ou autres symptômes interférant avec la qualité de vie, intervention chirurgicale indiquée	Pronostic vital engagé	Décès

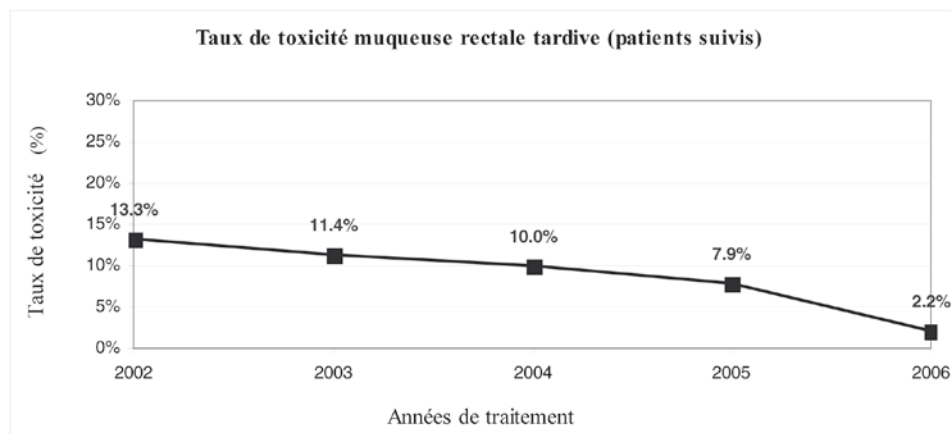
Tableau 2: classification des rectites radiques (CTCTAE v3.0)

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique	Pollakiurie avec dysurie, hématurie macroscopique	Transfusion, antalgiques, irrigation vésicale	Saignements vésicaux majeurs, sans intervention indiquée	Décès

Tableau 3: classification des cystites radiques (CTCTAE v3.0)

Discussion :

La méthode d'irradiation de la prostate a beaucoup progressé depuis l'ouverture du Centre François Baclesse en 2000. Le progrès essentiel est dû aux réductions des marges d'irradiation autour de la prostate contournée sur le CT, depuis 2002. Ces réductions des marges (actuellement 10mm sauf 5mm vers le rectum) ont été possible grâce à la collaboration avec les urologues, qui mettent en place les grains d'or dans la prostate, pour permettre le développement en routine de la technique d'IGRT. Par ailleurs, le recours à l'IRM systématique (avec fusion sur l'imagerie CT) a amélioré la qualité de la définition du volume cible prostatique. Dans le cadre de sa politique de gestion des risques, le Centre François Baclesse a mis en place une évaluation des résultats en terme de toxicité rectale (principal organe à risque). Le diagramme rend compte de la réduction de la toxicité rectale au cours des dernières années (avec au minimum un an de recul après la radiothérapie).



Diagramme

Conclusion :

La radiothérapie externe réalisée selon les techniques modernes, avec un investissement important des radiothérapeutes et des urologues, est une alternative curative, sans risque significatif de complication, pour l'adénocarcinome prostatique localisé. L'expérience acquise au Luxembourg par un travail collégial entre spécialistes confirme les données de la littérature, en faveur d'une équivalence de résultats en terme de survie sans récurrence biologique, même si le recul est encore limité pour les patients traités selon les modalités les plus innovantes. Les tableaux de bord de suivi réalisés au Centre François Baclesse permettront de disposer de données continues et réactualisées dans l'avenir.

Notes :

- La troisième option thérapeutique pour le cancer localisé de la prostate, la curiethérapie (par mise en place de grains d'Iode radioactifs), sera disponible au Luxembourg en 2009.
- Remerciements aux urologues luxembourgeois qui ont permis la réalisation de ce travail, au bénéfice des patients.

J'AI PEUR

Charles Pull, Marie-Claire Pull-Erpelding

Edition Saint-Paul, 2008, ISBN 978-2-87963-712-9

Mes amis Charles et Marie-Claire Pull, deux spécialistes hautement compétents et expérimentés se sentent penchés sur la pathologie fréquente mais combien complexe de la peur.

Ce livre bien compartimenté en six parties se caractérise par des exposés clairs et compréhensifs illustrés par des dessins suggestifs voire malicieux, mais situent les problèmes de l'anxiété d'une façon captivante.

Il s'adresse selon les auteurs surtout aux personnes qui souffrent de troubles anxieux pour les aider à comprendre leur maladie qu'ils partagent avec d'innombrables autres patients.

Mais il constitue à mon avis aussi une aide précieuse pour tous les médecins confrontés avec le problème de la peur de l'anxiété, de l'angoisse et de la panique.

L'on sent à travers les pages bien écrites l'harmonie de ce couple psychiatre-psychologue qui dans un travail de bénédictin ne manque pas de nous convaincre de l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale.

L'acquisition d'un diplôme universitaire dans cette thérapie peut être considéré comme un couronnement dans leur riche carrière académique.

Henri Metz



HISTOIRES ECRITES SOUR INDUCTION MUSICALE

Lony Schiltz

Editions Fuzeau, 2008, ISBN 2-84169-174-8

Lony Schiltz, docteur en psychologie clinique et musico-thérapeute a eu l'idée originale voir géniale de nous présenter son livre « Histoires écrites sous induction musicale » comme outil de diagnostic, de psychothérapie et de psychopédagogie de recherche.

L'idée lui est venu dans sa pratique avec des adolescents à problèmes où notamment dans les services de guidance elle a constaté le goût de la musique chez la plupart des adolescents.

Elle note que selon une enquête réalisée dans plusieurs lycées luxembourgeois 75% à 80% écoutent de la musique tous les jours et que chez les élèves complètement démotivés, la seule activité consiste parfois à écouter de la musique.

Dans ses recherches très fouillées elle nous explique l'intérêt des histoires écrites sous induction musicale pour le diagnostic psychologique et le cheminement vers une prise en charge musico-thérapeutique intégrée.

Dans son interprétation théorique elle part des bases neurobiologiques et neuro-psychologiques mises en évidence par l'électroencéphalogramme et de façon plus détaillée par l'imagerie cérébrale.

Mais au delà d'une thérapie non médicamenteuse pour les adolescents en souffrance elle envisage des applications en psychiatrie adulte jusqu'en gériatrie et cela même à des âges avancés.

Ce livre à visée psychanalytique est complété par une riche bibliographie avec index de tableaux et de figures.



Henri Metz

Les publications des médecins, médecins dentistes,
médecins vétérinaires, pharmaciens
et biologistes chimistes luxembourgeois
dans les revues scientifique à l'étranger

The Risk of Growth Changes During Transphyseal Drilling
in Sheep With Open Physes

Romain Seil, M.D., Dietrich Pape, M.D., and Dieter Kohn, M.D.

Purpose:

A sheep model was used to evaluate the risk of growth disturbances of transphyseal drilling and anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction.

Methods:

In group A, comprised of six 4-month-old Merino sheep, the ACL was resected and 5-mm tunnels were drilled and left empty. Unilateral ACL reconstruction using an autologous Achilles tendon graft, extracortical fixation, and tunnel diameters of 5 mm was performed in group B. A single-stranded graft with a diameter of 5 mm was used in group B-1 (N = 6) and a 3-mm double-stranded graft in group B-2 (N = 6). Six months after the procedure, the animals were euthanized. Growth changes were evaluated macroscopically, by magnetic resonance imaging, and by histology.

Results:

Central growth plate lesions on the tibia did not induce growth abnormalities. On the peripheral femur, posterolateral growth plate injuries with empty tunnels led to a shortening of the lateral femur of 8 mm (7 to 10 mm), a valgus deformity of 12.8° (12° to 14°), and a flexion deformity of 8.6° (5° to 15°). Histology revealed a strong bone bridge over the physis and an injury to the perichondral structures. Transphyseal ACL replacements did not cause growth disturbances on either the tibia or the femur, even if a drilling injury of the perichondral structures occurred.

Conclusions:

Despite consistent physeal damage, ACL reconstructions did not lead to clinically relevant growth disturbances.

Clinical Relevance:

The results suggest that transphyseal ACL reconstruction procedures might yield similar results in children with substantial growth remaining.

Key Words:

Anterior cruciate ligament — Growthplate — Knee — Open physes.

Published in **The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, Vol 24, No 7 (July), 2008: pp 824-833

The Reproducibility of Radiographic Measurement of Medial Meniscus Horn Position

**Philippe Wilmes, M.D., Konstantinos Anagnostakos, M.D.,
Christian Weth, Dieter Kohn, M.D., and Romain Seil, M.D.**

Purpose:

The objective of this investigation was to evaluate the possibility of locating and reproducing the tibial insertion areas of the anterior and posterior horns of the medial meniscus on preoperative radiographs according to an established method for the lateral meniscus.

Methods:

In 20 tibia heads, we prepared anterior and posterior horn insertions and marked their circumference with radiopaque steel balls of 1.6 mm in diameter. Standardized anteroposterior and lateral radiographs were made. On these radiographs, different landmarks were defined, their distances measured (tibial width and depth, distance from lateral tibia border to meniscus insertion midpoint, distance from anterior tibia border to meniscus insertion midpoint, distance from anterior and lateral tibia border to medial intercondylar spine), and ratios determined.

Results:

The anterior horn midpoint is located at $57.3\% \pm 2.7\%$ of tibial width and $12.0\% \pm 1.0\%$ of tibial depth, and the posterior horn midpoint is located at $56.5\% \pm 1.6\%$ of tibial width and $81.6\% \pm 3.4\%$ of tibial depth. The statistical analysis of the measurements showed a precise and constant positioning of the medial meniscus insertions on the tibia plateau. We also found constant topographic relations to the medial intercondylar spine.

Conclusions:

The midpoints of both insertion areas of the medial meniscus have constant positions at 57.3% and 56.5% of tibial width and at 12.0% and 81.6% of tibial depth for the anterior and posterior horn, respectively. They can precisely and reproducibly be defined on radiographs.

Clinical Relevance:

We have developed a technique for precise radiographic tibial horn determination, exact placement of the tibial tunnels, and thus reconstruction of meniscus insertion anatomy in medial meniscus transplantation.

Key Words:

Medial meniscus — Meniscus transplantation — Meniscus insertion anatomy — Bony landmarks

Published in **The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, Vol 24, No 6 (June), 2008: pp 660-668

