

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 164/12

**TUMEURS GERMINALES TESTICULAIRES CHEZ L'ADULTE
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE
CHU HASSAN II
(A propos de 16 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/12/2012

PAR

Mlle. FARHANE FATIMA ZAHRA

Née le 04 Janvier 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeurs germinales testiculaires- Orchidectomie - Chimiothérapie
Radiothérapie

JURY

Mme. SQALLI HOUSSAINI NADIA.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. KHALLOUK ABDELHAK.....	JUGE
Professeur agrégé d'Urologie	
M. MELLAS NAWFEL.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Oncologie médicale	

PLAN

INTRODUCTION	7
GENERALITES	9
Epidémiologie	10
1- Fréquence	10
2- Age	10
3- Caractéristiques ethniques et géographiques	11
4- Type histologique	12
Facteurs de risque	13
1- Anomalies génito-urinaires	13
2- facteurs de risque périnataux	14
3- facteurs de risque post nataux	15
4- facteurs familiaux	16
5- facteurs environnementaux	16
Anatomopathologie	17
A- Examen anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie	17
B- Compte rendu anatomopathologique	18
C- Diagnostic de la Néoplasie Germinale Intra Testiculaire (NGIT)	19
D- Classification anatomopathologique	19
Diagnostic	27
1- Circonstances de découverte	27
2- Examen clinique	29
3- Echographie testiculaire	30
4- Eléments de diagnostic	31
Bilan d'extension	32
1- Au niveau local	32

2- Au niveau régional	33
3-Au niveau général.....	37
Marqueurs tumoraux	39
1- Notions de marqueurs tumoraux testiculaires.....	39
2- Applications cliniques.....	40
Classification	43
Traitement	44
1- Modalités thérapeutiques	44
1-1 Chirurgie	44
1-2 Chimiothérapie	50
1-3 Radiothérapie	60
2- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :	68
2-1 Tumeurs germinales séminomateuses	68
2-2Tumeurs germinales non séminomateuses	74
2-3 PEC des masses résiduelles après chimiothérapie	80
2-4 Récidives tumorales après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie.....	82
2-5Récidives tardives	83
3- CONSERVATION DU SPERME.....	84
Suivi.....	85
Pronostic	88
MATERIELS ET METHODES.....	91
RESULTATS.....	92
1-Données épidémiologiques	92
1-1 Fréquence	92
1-2 Age	93

2-Données cliniques	96
2-1 Date de début	96
2-2 Antécédants	96
2-3 Symptomatologie révélatrice.....	96
2-4 Examen clinique	97
3- Données anatomopathologiques	98
3-1 Diagnostic positif	98
3-2 Type Histologique	97
3-3 Taille tumorale	99
3-4 Facteurs pronostiques	99
4- Bilan radiologique	99
4-1 local.....	99
4-2 à distance	99
5- Bilan biologique.....	100
6- Classification	100
7- Données thérapeutiques	102
7-1 Modalités thérapeutiques	102
7-2 Résultats thérapeutiques	104
8- Evolution et pronostic	105
DISCUSSION	106
1- Données épidémiologiques	107
2- Données cliniques	110
3- Données anatomopathologique.....	111
4- Bilan radiologique	112
5- Bilan biologique.....	112
6- classification.....	112

7- Données thérapeutiques	115
8- Evolution et pronostic	119
CONCLUSION	122
RESUME	125
BIBLIOGRAPHIE	131
ANNEXE	145

ABREVIATIONS :

AFP	: alphafoetoprotéine
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BEP	: Bléomycine+ Etoposide+ Cisplatine
BHCG	: Beta Gonadotrophine Chorionique Humaine
CTV	: Clinical Tumor Volume (volume cible anatomique)
EP	: Etoposide+ cisplatine
GTV	: Gross Tumor Volume (volume tumoral macroscopique)
IGCCCG	: International Germ Cell Cancer Collaborative Group
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LDH	: lactico-déshydrogénase
NGIT	: Néoplasie Germinale Intra testiculaire
NIT	: Néoplasie Intra Testiculaire
OAR	: Organes A Risque
PLAP	: Phosphatase Alcaline Placentaire
PTV	: Planing Tumor Volume (volume tumoral planifié)
PVB	: cisplatine+ Vinblastine+ Bléomycine
TAP	: Thoraco-Abdomino-Pelvien
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
TGNS	: Tumeurs Germinales Non Séminomateuses
TGS	: Tumeurs Germinales Séminomateuses
TGT	: Tumeurs Germinales Testiculaires

TLCO : Test de Diffusion de l'Oxyde de Carbone

TNM : T : taille de la tumeur primaire, N : atteinte ganglionnaire, M : présence de métastases

UICC : Union for International Cancer Control

UPSIO : fixation macrophagique des nanoparticules d'oxyde de fer

VIP : Etoposide+ Ifosfamide+ cisplatine

INTRODUCTION

Les tumeurs du testicule, majoritairement représentées par les tumeurs germinales, sont rares, cependant, elles sont en constante augmentation ces dernières décennies.

Le pic d'incidence se situe entre 20 et 40 ans. Les tumeurs germinales du testicule non séminomateuses sont pratiquement toujours des tumeurs de l'adulte jeune, alors que les tumeurs germinales du testicule séminomateuses peuvent également s'observer après la cinquantaine.

L'échographie scrotale dans le cadre du diagnostic et l'examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien, dans le cadre du bilan initial et de la surveillance, constituent les examens radiologiques de référence.

Les options thérapeutiques varient en fonction de stade : la chirurgie, la surveillance, la chimiothérapie, ou la radiothérapie.

Les tumeurs germinales testiculaires sont d'excellent pronostic à condition d'une PEC adéquate. Le taux de guérison, tous stades confondus, dépasse actuellement les 90%.

Ce travail est une étude rétrospective fondée sur l'analyse de 16 dossiers de patients suivis pour tumeurs germinales testiculaires au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre les années 2007 et 2012, dont le but est de comparer les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques à celles de la littérature.

GENERALITES

EPIDEMIOLOGIE :

1- Fréquence :

Le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent de l'homme jeune, d'âge compris entre 15 et 35 ans [1,2].

Il représente 1 à 1,5 % de tous les cancers masculins [1,2].

Les tumeurs germinales sont de loin les plus fréquentes des tumeurs malignes du testicule, puisqu'elles représentent 90 à 95% des cancers testiculaires [1,2].

En 2002, le taux d'incidence globale du cancer du testicule était de 1,5 pour 100.000 hommes. [3]

En France, l'incidence des TGT se situe autour de 4.5/100 000/an, en croissance de 5.7% par an entre 1980 et 1999[4].

Dans le monde, cette incidence varie entre 0,2 et 9,2 cas / 100 000 par an [4].

En Afrique, les taux d'incidence annuelle sont très bas (inférieur à 1/100 000) [5].

2-Age : [6]

Les pics d'incidence des tumeurs germinales testiculaires sont remarqués chez les jeunes adultes.

80% des TGT se produisent chez les hommes entre les âges de 15 et 44 ans, 15% surviennent chez les hommes âgés de 45 ans et plus, tandis que seulement 1% se produisent chez les garçons de moins de 15 ans (figure 1).

L'incidence des pics des tumeurs non séminomateuses est à environ l'âge de 25 ans, tandis que l'incidence des pics de séminome est à l'âge de 35 ans.

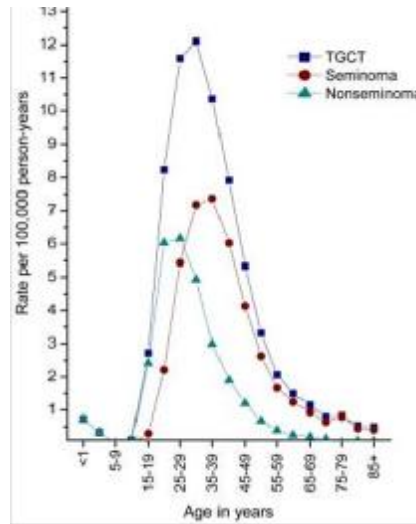


Figure N°1: Incidence des tumeurs germinales testiculaires en fonction de l'âge

3- Caractéristiques ethniques et géographiques :

Les taux d'incidence les plus élevés dans le monde surviennent dans les populations d'ascendance nord-européenne, indépendamment du lieu où ils résident (Figure 2). Les hommes scandinaves ont des taux de cinq à dix fois plus élevés que les hommes de descendance africaine et asiatique [7].

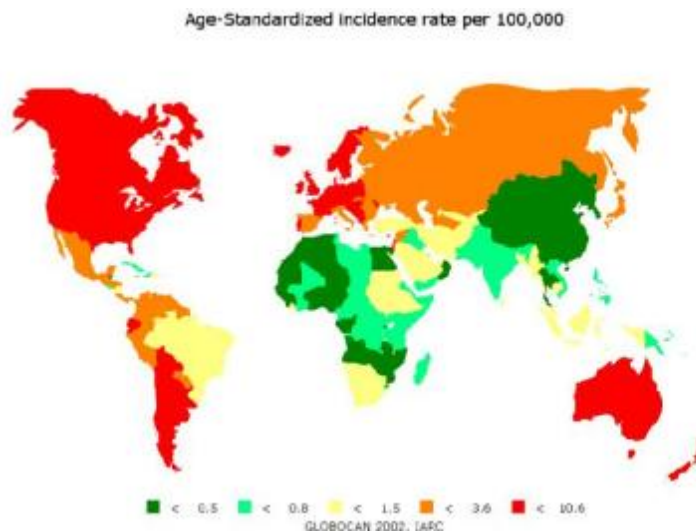


Figure N°2 : Taux d'incidence par 100 000 personnes en fonction de l'âge

4- Type histologique

Dans la littérature, les séminomes représentent environ 40 % des TGT et les TGNS représentent environ 60% [8].

Dans les registres du SEER des États-Unis entre 1973 et 2004, 67% des tumeurs non séminomateuses étaient des tumeurs du sac vitellin, 17% étaient des carcinomes embryonnaires et 13% étaient des tératomes. L'âge médian au moment du diagnostic du type le plus rare de TGT, séminome spermatocytaire, est d'environ 54 ans [3].

FACTEURS DE RISQUE :

1- Anomalies génito-urinaires

1-a Cryptorchidie

La cryptorchidie, est l'antécédant médical le plus étroitement associée aux TGT [9]. Une méta-analyse a estimé que le risque relatif de TGT chez les hommes atteints de cryptorchidie est de 4,8 (IC 95% = de 4.0 à 5.7) [10]. Néanmoins, seulement 10% des TGT sont développées chez les hommes atteints de cryptorchidie.

Certaines études ont montré que le retard d' orchidopexie augmente considérablement le risque de TGT [11,12].

1-b Hypofertilité

Des études ont constaté que les hommes hypofertiles sont à risque accru de développer des TGT [13.14].

1-c Troubles du développement sexuel

Ce sont les affections congénitales dans les quelles le développement du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique est atypique [15]. Le risque de développer des tumeurs germinales testiculaires semble être plus élevé (de l'ordre de 15-35%) dans la dysgénésie gonadique et dans le syndrome de l' insensibilité partielle aux androgènes (PAIS) . A l'inverse, le risque de TGT chez les hommes atteints du syndrome de l'insensibilité androgénique complet (PCSRA) est signalé être plus faible, se situant entre 0,8 et 2% [15,16].

1-d Atrophie testiculaire

Définie par un volume testiculaire inférieur à 12 ml.

DIECKMAN [17] a montré une plus grande fréquence des CIS chez des patients présentant une atrophie testiculaire, mais la pathogénie reste mal connue.

1-e Microlithiases testiculaires

Définie par la présence de dépôts calciques dans les tubes séminifères.

Elles sont liées à un risque de cancer testiculaire de moins de 20% [18].

La surveillance échographique de microlithiases connues dans une étude a montré l'apparition de tumeurs germinales confirmées histologiquement dans des délais de 6 mois à 3 ans, tous ces cas sont survenus sur des testicules cryptorchides hypofertiles ou atrophiques [19].

Autres :

Autres facteurs ont été associés au développement des TGT tels que l'hernie inguinale, l'hydrocèle, tumeur germinale dans le testicule controlatéral.

2- FACTEURS DE RISQUE PERINATAUX

2-a Facteurs périnataux :

L'hypothèse que le risque de TGT est initié très tôt dans la vie a suscité l'intérêt des facteurs périnataux tels que le poids de naissance, l'âge gestationnel, l'âge maternel, le tabagisme maternel, et la parité maternelle.

Le Faible poids de naissance a été signalé être associé à un risque de TGT par un certain nombre d'études [20,21].

La diminution de l'âge gestationnel qui est un facteur étroitement lié au faible poids de naissance, a également été lié à des risques de TGT [22,23].

L'âge de la mère a été à la fois inversement [22,24] et directement [21,25,26] associé à un risque de TGT. En outre, plusieurs études n'ont rapporté aucune association. Les résultats combinés ont indiqué qu'il existe une relation entre l'âge maternel et le risque TGT, de telle sorte que le risque est augmenté chez les mères les plus jeunes (<20) et les plus âgées (≥ 30). La faible parité a été lié à des risques

TGCT dans certains cas [25,27], le tabagisme maternel a été également signalé comme facteur de risque pour TGT.

2-b Facteurs hormonaux périnataux :

Des études suggèrent que le milieu hormonal intra-utérin peut affecter le risque de TGT. L'hyper-oestrogénie maternelle au cours de la grossesse a été associée à un risque élevé de TGT [28]:l'hypothèse de l'oestrogénie .Une hypothèse complémentaire a suggéré que des niveaux élevés d'oestrogènes maternels peuvent ne pas être aussi coupables que de faibles niveaux de testostérone maternels [29].

3- FACTEURS DE RISQUE POST NATAUX

Age

Bien que le jeune âge à la puberté a été rapporté par certaines études comme facteur augmentant le risque [11,30], d'autres études ont constaté que le risque n'est pas augmenté par le jeune âge à la puberté, mais le risque est diminué par l'âge avancé à la puberté [11,31,32].

Facteurs hormonaux post nataux

Des études ont constaté que les hommes avec TGT ont des niveaux élevés d'hormone folliculostimulante (FSH) et des concentrations de testostérone un peu plus faibles que chez les hommes normaux.

4- FACTEURS FAMILIAUX

Le risque du cancer du testicule a été signalé comme étant huit fois plus élevé chez les frères et quatre fois plus élevée chez les fils de pères hommes atteints [33,34].

Le risque du cancer du testicule a été signalé plus élevé chez les jumeaux que chez les non-jumeaux [24,35] et plus élevé chez les dizygotes que chez les jumeaux monozygotes [36,37].

Malgré la preuve que le cancer du testicule a une composante génétique [36], il est probable que le risque est largement médiatisé par des expositions environnementales.

5- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- Infectieux : Deux membres de la famille des herpès virus, virus Epstein-Barr (EBV) et le cytomegalovirus (CMV) ont été impliqués dans l'étiologie de la TGT [38,39]. Les deux virus sont connus pour provoquer une sur-expression de p53, une mutation commune dans les TGT [40], et les deux virus ont été démontrés pour avoir un potentiel pouvoir oncogène [41]. A l'inverse, des associations inverses entre TGT et la mononucléose [32] et entre TGT et l'infection à CMV [39] ont également été signalées.
- Alimentaires : Une étiologie nutritionnelle des TGT n'a pas été examinée en détail, mais des associations ont été rapportées pour les régimes alimentaires riches en calories et en gras total [40,41].
- Socioéconomiques : Les premières études ont indiqué que le statut socioéconomique plus élevé a été associé à un risque accru [42,44] tandis que d'autres études actuelles ont trouvé peu d'association [22,43].
- Activité physique : Un effet protecteur de l'activité physique pendant l'enfance a été rapporté par plusieurs études [44,45] , mais pas par d'autres [46,47].

ANATOMOPATHOLOGIE :

A- Examen anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie :

L'examen anatomopathologique ne peut être valablement effectué sans la connaissance de l'âge du patient et du taux des marqueurs sériques avant et après orchidectomie. Il comporte deux étapes fondamentales : [48]

- La première étape concerne l'étude macroscopique de la totalité de la pièce d'orchidectomie préalablement fixée au formol à 10 % pendant 24 à 48 heures. Toute la pièce est débitée en tranches de 3 à 4 mm d'épaisseur et des prélèvements multiples sont effectués en échantillonnant chaque zone de structure hétérogène. Un nombre significatif de prélèvements doit être réalisé (8 à 10 fragments pour une tumeur d'environ 4 cm de diamètre) ainsi que des prélèvements étagés du cordon.

Enfin, la pièce sera conservée au laboratoire pour être éventuellement reprise en cas de discordance avec le taux des marqueurs sériques pré- et postopératoire.

- La deuxième étape est une étude microscopique en technique standard, complétée par une étude immunohistochimique, actuellement indispensable, avec les marqueurs suivants [49] :
 - § PLAP (phosphatase alcaline placentaire) ;
 - § BHCG (Bêta Human Chorionic Gonadotrophin) ;
 - § AFP (alphafoeto-protéine) ;
 - § cytokératine (de faible poids moléculaire : 40, 50 et 56,5 kilodalton, kD) ;
 - § antigène carcinoembryonnaire.

B- Compte rendu anatomopathologique

L'examen doit comporter [50] :

Les caractéristiques macroscopiques : coté, taille du testis, plus grand axe tumoral, aspect de l'épididyme, du cordon et de la vaginale, multifocalité.

Un échantillon de 1 cm² doit être examiné pour chaque centimètre de tumeur, comportant du parenchyme sain, l'albuginée, l'épididyme, ciblé sur les zones suspectes (sections proximale et distale du cordon).

Les caractères microscopiques doivent définir le type histologique selon la classification OMS 2004, l'invasion des veines péri-tumorales, des lymphatiques, l'invasion de l'albuginée, de la vaginale, du rete testis, de l'épididyme, et du cordon spermatique, la présence de Néoplasie Germinale Intra Testiculaire (NGIT).

L'analyse immunohistochimique est recommandée en cas de doute.

Le compte rendu anatomo-pathologique de la pièce d'orchidectomie doit également mentionner : [51]

- § le pourcentage approximatif de chaque composante (< 10 %, entre 10 et 50 %, > 50 %), notamment un contingent de carcinome embryonnaire majoritaire, supérieur à 50 ou 80 % qui est un élément de pronostic péjoratif.
- § la présence d'emboles vasculaires non seulement en intra-tumoral mais également au sein du cordon qui est un élément pronostic majeur ;
- § le franchissement des limites d'exérèse ;
- § l'état du parenchyme testiculaire non tumoral (NIT, qualité de la spermatogénèse, lésions cicatricielles ou signes de régression tumorale).

C-Diagnostic de la Néoplasie Germinale Intra Testiculaire

(NGIT):[50]

Les biopsies controlatérales à la recherche de NGIT ne sont pas recommandées en routine. L'incidence de NGIT controlatérale est évaluée à 9% et celle des tumeurs controlatérales métachrones à 2,5% .

En raison de la morbidité des biopsies, elles peuvent être réservées aux patients à risque (moins de 40 ans, antécédent de cryptorchidie, volume testiculaire < 12ml). Deux prélèvements biopsiques améliorent la sensibilité.

Les biopsies sont systématiquement recommandées en cas de chirurgie partielle.

D-Classification anatomopathologique:

La classification des tumeurs germinales est celle qui a été définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [52] et qui distingue des tumeurs à une seule composante histologique (séminome, séminome spermatocytaire, carcinome embryonnaire, tumeur vitelline, polyembryome, choriocarcinome et tératome) et des tumeurs mixtes, à plusieurs contingents.

Cependant, si le pathologiste adopte cette classification pour définir la tumeur qu'il examine, il doit savoir que pour le clinicien, il n'existe que deux groupes fondamentalement opposés sur le plan clinique et thérapeutique : les tumeurs séminomateuses (séminomes purs) et les tumeurs non séminomateuses (autres types histologiques et toutes les tumeurs mixtes).

D-1 TUMEURS GERMINALES A UNE SEULE COMPOSANTE HISTOLOGIQUE

D-1-1 Les séminomes

Séminome typique

Définition

C'est une tumeur germinale maligne invasive formée d'une population uniforme de grandes cellules claires évoquant les cellules germinales primitives.

Fréquence et clinique :

C'est la plus fréquente de toutes les tumeurs germinales. Dans sa forme pure, le séminome représente 40 % de tous les néoplasmes mais il est aussi présent dans 15 % des formes mixtes. Légèrement prédominant à droite, il est bilatéral (et asynchrone) dans 2 % des cas et sur un testicule cryptorchide dans 8,5 % des cas. Dans 70 % des cas, le stade clinique est limité au moment du diagnostic.

Macroscopie :

Il s'agit d'une tumeur homogène, beige rosé, ferme à contours polycycliques, limitée mais non encapsulée. Certaines tumeurs volumineuses peuvent contenir des zones de nécrose.

Microscopie :

Le séminome est constitué d'une prolifération uniforme de grandes cellules arrondies de 15 à 25 μ , à cytoplasme clair et à noyau central riche en mitoses. Ces cellules se groupent en nappes, en travées ou en nids en s'accompagnant d'un stroma fibreux infiltré de nombreux lymphocytes.

Immunohistochimie :

Les cellules du séminome typique expriment de façon quasi constante la PLAP alors qu'elles n'expriment aucun marqueur des autres tumeurs germinales :
cytokératine, AFP, BHCG.

Variantes du séminome typique

Séminome « anaplasique » ou atypique

Il ne doit plus être individualisé comme une forme tumorale particulière assortie d'un pronostic plus péjoratif que la forme habituelle. En revanche, c'est dans cette variété qu'il existe le plus de problèmes de diagnostic différentiel avec les autres types histologiques (carcinome embryonnaire ou tumeur vitelline d'architecture solide).

Séminome avec élévation modérée du taux sérique de BHCG (valeurs comprises entre 20 et 70 mUI/ml).

Microscopiquement on observe, au sein de la population séminomateuse de grandes cellules multinucléées exprimant la BHCG et correspondant à des cellules syncytiotrophoblastiques. Ce contingent cellulaire n'étant pas associé à du cytotrophoblaste, n'a pas la signification d'un choriocarcinome. D'ailleurs, le pronostic de cette variante tumorale ne semble pas plus péjoratif que celui du séminome typique.

Le séminome spermatocytaire

Définition :

La tumeur est formée de cellules dont la taille varie de celle d'un lymphocyte à celle d'une cellule géante. Spécifiquement testiculaire (n'existe pas dans l'ovaire ou en site extragonadique), l'origine histogénétique de cette tumeur semble différente car elle proviendrait de cellules de la spermatogenèse du tube séminifère (spermatogonies ou spermatocytes) et non de cellules germinales primitives.

Fréquence et clinique

Rare, (moins de 5 % des séminomes), cette tumeur survient à un âge élevé, nettement au-dessus de 40 ans. Bilatérale et asynchrone dans 10 % des cas, ce type de tumeur ne se rencontre jamais sur testicule ectopique et ne s'associe pas non

plus à une autre tumeur germinale. Toujours confiné au testicule, on ne lui connaît pas de métastases. Enfin, les marqueurs sériques sont constamment négatifs.

Macroscopie :

Est une tumeur bien limitée, voire encapsulée, intratesticulaire, pouvant atteindre une taille importante. De coloration blanc grisâtre, sa consistance est molle, avec des zones kystiques mucoïdes ou oedémateuses.

Microscopie

La tumeur est formée de 3 types de cellules : petites, moyennes et géantes, ces derniers éléments étant rares avec parfois un réseau chromatinien nucléaire dessinant des figures de spirème.

Immunohistochimie

Les cellules tumorales n'expriment aucun marqueur en particulier la phosphatase alcaline placentaire.

D-1-2 tumeurs non séminomateuses

Carcinome embryonnaire

Définition

C'est une tumeur germinale formée de cellules d'aspect épithélial très primitif. Dans sa forme pure, le carcinome embryonnaire ne s'accompagne d'aucune production de marqueurs spécifiques (BHCG ou AFP). Cette définition stricte de l'OMS évite toute confusion avec d'autres formes tumorales ou mixtes, alors que d'autres classifications nomment le carcinome embryonnaire « tératome malin indifférencié » et la tumeur vitelline « carcinome embryonnaire infantile ».

Fréquence et clinique

Le carcinome embryonnaire ainsi défini est rare dans sa forme pure (moins de 3 %), mais très fréquent en association (35 - 40 %).

Il survient une décennie avant le séminome, entre 25 et 35 ans. Dans plus de 70 % des cas, le stade clinique est élevé au moment du diagnostic extratesticulaire.

Les marqueurs sériques sont négatifs.

Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur molle et grisâtre, de taille variable, mal limitée et parsemée de zones nécrotiques.

Microscopie

Les cellules d'apparence épithéliale primitive sont assez monomorphes, polyédriques, à noyau volumineux, riches en mitoses. Ces cellules se groupent en structures pseudo-glandulaires, tubulaires ou papillaires, parfois en nappes compactes posant alors des problèmes diagnostiques avec un séminome atypique.

Immunohistochimie

Les cellules du carcinome embryonnaire expriment à la fois la phosphatase alcaline placentaire et la cytokératine.

Tumeur vitelline (synonyme : tumeur du sac vitellin, tumeur du sinus endodermique, « Yolk sac tumor », carcinome embryonnaire infantile)

Définition :

C'est une tumeur germinale différenciée dans le sens extraembryonnaire, reproduisant des structures évocatrices du sac vitellin de l'homme ou du sinus endodermique du rat. Ces structures tumorales sont à l'origine de la sécrétion d'alfa-foeto-protéine qui est un marqueur spécifique de ce type tumoral.

Fréquence et clinique

La forme pure primitivement décrite est rare (2,5 %) et ne s'observe que chez l'enfant de 0 à 5 ans. Les formes associées sont l'apanage de l'adulte où leur fréquence ne cesse d'augmenter grâce à une meilleure détection par les marqueurs sériques. L'AFP sérique est constamment augmentée avant orchidectomie.

Macroscopie

Dans sa forme pure, chez l'enfant, il s'agit d'une tumeur volumineuse, ferme et fréquemment kystique. Dans sa forme associée, chez l'adulte, elle réalise volontiers des plages molles et mucoïdes.

Microscopie

La tumeur vitelline est d'une grande hétérogénéité architecturale, adoptant une disposition réticulaire, micro- ou macrokystique, solide ou papillaire. Deux aspects tumoraux sont pathognomoniques mais très inconstants : les corps de Shuller-Duval ou structures périvasculaires gloméruloïdes et les globules hyalins.

Immunohistochimie

Les cellules tumorales et les globules hyalins de la tumeur vitelline expriment, de façon constante et spécifique, l'AFP, ce qui permet de détecter de petits contingents disséminés au sein de plages de carcinome embryonnaire ou de tératome.

Polyembryome

Cette tumeur, essentiellement formée de corps embryoïdes, est rarissime à l'état pur et hautement maligne.

Choriocarcinome

Définition :

Tumeur germinale développée dans le sens extraembryonnaire, elle est constituée de cellules cytotrophoblastiques en étroite association avec des cellules syncytiotrophoblastiques.

Fréquence et clinique :

Rare dans sa forme pure (moins de 1 %), plus fréquente en association (15 à 20 %), elle survient entre 20 et 30 ans et se présente sous l'aspect d'une tumeur cliniquement évoluée, parfois symptomatique (hémorragie). La BHCG sérique est constamment élevée. La dissémination est à la fois hématogène et lymphatique.

Macroscopie

Dans sa forme pure, habituellement de petite taille, le choriocarcinome se présente comme une tumeur hémorragique, de consistance molle, mal limitée.

Microscopie

Le choriocarcinome associe de façon constante et obligatoire, les deux types cellulaires cyto- et syncytiotrophoblastique, étroitement agencés autour de lacunes sanguines, mais réalisant inconstamment des structures pseudo-villositaires.

Immunohistochimie

Seules les cellules syncytiotrophoblastiques expriment la BHCG ainsi que la cytokératine. Les cellules cytotrophoblastiques n'expriment aucun antigèneantigène.

TERATOME

Définition

C'est une tumeur germinale composée des dérivés des trois feuillets embryonnaires : ecto et neurecto, endo- et mésoderme. Le développement de ces dérivés peut être mature, immature ou intermédiaire (mature et immature). Il est admis actuellement que les tératomes entièrement matures ont une évolution bénigne tandis que la présence de tissu immature implique un potentiel malin.

Macroscopie

Il s'agit de tumeurs hétérogènes, souvent volumineuses, avec des zones kystiques à contenu clair ou mucineux, et des zones solides avec des plages chondroïdes.

Microscopie

Le tératome associe en proportion variable des contingents tissulaires appartenant aux trois feuillets qui se disposent de façon anarchique.

Immunohistochimie

Il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques spécifiques des tératomes.

HISTOLOGIQUES

Définition

Il s'agit de tumeurs germinales différenciant plus d'un type histologique y compris le séminome, à l'exception du séminome spermatocytaire.

L'association tumorale la plus fréquente est faite d'une prépondérance de carcinome embryonnaire et de tératome (tératocarcinome).

Macroscopie

Les tumeurs germinales mixtes sont souvent volumineuses, associant des zones kystiques (tératomateuses) et des zones charnues et nécrotiques (carcinome embryonnaire).

Microscopie

Chacun des contingents d'une tumeur germinale mixte présente un aspect comparable à celui que l'on peut observer dans la forme pure. Les plages de carcinome embryonnaire sont intriquées avec des plages de différenciation somatique plus ou moins immatures. D'autres contingents sont retrouvés en quantité moindre : éléments d'une tumeur vitelline, plages de choriocarcinome, corps embryoïdes. L'étude immunohistochimique détecte ces contingents par leur immunomarquage spécifique.

L'extension locale et générale des tumeurs germinales mixtes est très largement conditionnée par la proportion de carcinome embryonnaire au sein de l'association, car seul le carcinome embryonnaire et le trophoblaste auraient la capacité de donner des métastases à distance, avec possibilité de différenciation tératomateuse ultérieure dans les différents sites métastatiques.

DIAGNOSTIC :

1- Circonstances de découverte

Elles sont dominées par deux erreurs :

- Le retard diagnostique peut excéder 6 mois entre le début des symptômes et la consultation auprès du médecin. Ce retard est dû au fait que le patient ne comprend pas toujours la gravité de la lésion ou n'ose pas en parler à son médecin.
- L'erreur diagnostique au profit d'une pathologie bénigne (le plus souvent épididymite) est le fait d'un médecin qui adopte une attitude abstentionniste pensant que les choses s'amélioreront spontanément ou avec un traitement médical.

Le retard au diagnostic peut excéder 6 mois. Il est préjudiciable dans la mesure où il permet à la tumeur de croître [53]. La mortalité double après un retard de 6 mois [54].

Les symptômes révélateurs sont divers :

- masse scrotale :

La masse dure en plein parenchyme représente la forme typique.

A la palpation, elle est volontiers insensible ou peu douloureuse, séparée de l'épididyme par le sillon inter-épididymo-testiculaire (signe de Chevassu).

Le reste de l'appareil génital est normal, cordon, enveloppe vaginale, vésicules séminales.

A ce stade, il n'y a pas de diagnostic différentiel et l'indication d'exploration par voie inguinale doit être proposée.

- grosse bourse :

Une grosse bourse représente une deuxième circonstance de découverte.

Le contenu scrotal n'est pas dissociable. Il est simple d'éliminer une hydrocèle par la transillumination ou par une échographie. Plusieurs diagnostics sont possibles : pachyvaginalite, hématocele, orchépididymite refroidie par une antibiothérapie, orchite granulomateuse. En cas de doute, il faut proposer une exploration chirurgicale.

- Douleur testiculaire

20 à 27 % des patients présentent une douleur scrotale [50].

- bourse aigue :

Les « bourses aiguës » associent une douleur à des signes inflammatoires.

Elles représentent le diagnostic différentiel le plus courant des tumeurs malignes du testicule. La bourse aiguë fait évoquer 3 diagnostics (les torsions du cordon spermatique, les épидидymites et les tumeurs testiculaires compliquées).

Si les critères d'infection manquent (antécédents infectieux, fièvre, pyurie), l'exploration chirurgicale par voie haute doit être proposée immédiatement. Il en est de même si les signes inflammatoires ne réagissent pas rapidement à un traitement médical.

Des circonstances de découverte sont plus rares :

- Les douleurs lombaires sont retrouvées chez 10 % des patients et s'associent volontiers à des douleurs abdominales, à une anorexie ; elles sont le témoin d'adénopathies rétropéritonéales ;
- La gynécomastie est retrouvée dans 5 à 10 % des cas, tous les types de tumeurs germinales peuvent entraîner un tel symptôme, elle doit donc faire rechercher une tumeur du testicule. Une gynécomastie est associée dans 7% des cas, orientant vers une TGNS [50].

- Les métastases pulmonaires découvertes par la toux, la dyspnée ou l'hémoptysie représentent une circonstance de découverte rare ; elles sont volontiers le témoin de tumeurs ayant un contingent choriocarcinomateux .
- Un traumatisme scrotal est parfois révélateur [50].
- La bourse plate et vide associée à des douleurs abdominales et à une baisse de l'état général ou à une gynécomastie doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur du testicule en position ectopique.

Enfin, la découverte peut être fortuite à l'occasion d'un bilan de stérilité ou par la simple palpation des organes génitaux (toilette, partenaire sexuel).

2- Examen clinique

L'examen physique est fondamental.

L'examen des bourses obéit aux règles de la sémiologie :

- La palpation des repères sémiologiques : déférents, épидидymes, sillon inter-épididymo-testiculaire, testicules, ressaut de la vaginale.
- Le testicule sain est palpé en premier.
- Le testicule anormal est palpé en second.

Le but de l'examen est de rapporter la lésion à son origine anatomique (épididyme ou testicule).

Toute lésion testiculaire doit être considérée comme maligne jusqu'à preuve du contraire. Les lésions épидидymaires sont presque toujours bénignes.

L'ensemble de l'examen des bourses peut conduire à un dessin qui sera consigné dans l'observation.

La palpation de l'abdomen recherche les métastases rétropéritonéales sous forme de masse épigastrique.

La palpation des creux sus-claviculaires s'assure qu'il n'y a pas de métastases thoraciques.

3- Echographie testiculaire :

L'échographie scrotale s'est imposée comme le complément paraclinique de l'examen clinique d'une bourse.

Elle est réalisée avec des sondes haute fréquence (7 Mhz). La sensibilité du test est près de 100 % et sa spécificité de 95 % [55].

L'échographie scrotale présente outre sa fiabilité l'avantage de permettre un examen lorsqu'une hydrocèle gêne la palpation ou lorsqu'une réaction inflammatoire peut égarer le diagnostic ou enfin pour les tumeurs infracliniques du testicule [56].

La présence d'une image hypoéchogène dans le testicule ou l'évolution d'une image inhomogène doit faire suspecter une tumeur maligne du testicule [57].

L'échographie scrotale permet de confirmer les impressions tactiles mais n'évite pas l'orchidectomie exploratrice en cas de doute [58].

4- Éléments du diagnostic

La précocité du diagnostic diminue la morbidité et la mortalité des tumeurs germinales. L'orchidectomie radicale par voie inguinale reste la pierre angulaire du diagnostic. Elle doit être réalisée sans retard [59].

L'orchidectomie est réalisée par voie inguinale avec ligature haute du cordon testiculaire dans l'espace rétropéritonéal au-dessus de l'orifice inguinal profond.

C'est un geste qui obéit aux règles générales de la chirurgie cancérologique : l'isolement de l'organe par contrôle premier des pédicules vasculaires, puis ablation en bloc.

Lorsqu'un doute diagnostique existe quant à la présence ou à la nature de la tumeur, car ni la vue ni la palpation n'ont permis de conclure, et particulièrement en cas de testicule unique, alors, une orchidotomie, orientée par une échographie peropératoire sur une glande préalablement isolée, permet le plus souvent de résoudre le dilemme.

Si un doute persiste, l'examen histologique extemporané peut être réalisé mais reste imprécis et en l'absence de diagnostic précis, il vaut mieux enlever le testicule plutôt que de prendre le risque de laisser une tumeur maligne dans le testicule [60].

Les orchidectomies réalisées dans de mauvaises conditions augmentent les risques de récidives locales et alourdissent les conditions du traitement [48].

Bien que non souhaitable, l'orchidectomie compliquée n'affecte pas toujours la survie du patient [61] du fait de l'efficacité des traitements actuels. Elle conduit le plus souvent à un traitement plus agressif.

BILAN D'EXTENSION [62]

Le bilan d'extension est un point de passage obligatoire qui permet de classer le patient dans l'un des stades de la maladie et lui proposer un traitement.

Le but est de définir l'extension de la tumeur tant au niveau local (testicules), régional (ganglions rétropéritonéaux) et général (poumons, foie, os).

1- Au niveau local :Le stade T

Dans la détermination du stade T (extension locale), la contribution de l'imagerie est actuellement faible, voire nulle [62].

- Echographie :

En effet, l'échographie des bourses ayant permis d'affirmer le diagnostic de tumeur solide intra-testiculaire [63,64] , n'apporte pas d'éléments suffisamment fiables pour analyser ces points-clef du stade T qui sont l'atteinte de l'albuginée testiculaire, de la vaginale, de l'épididyme ou du cordon spermatique et la recherche d'embolies vasculaires ou lymphatiques [65,66] .

- IRM :

L'IRM testiculaire serait plus performante que l'échographie pour détecter une atteinte de l'albuginée testiculaire, de l'épididyme et du cordon spermatique [67].

Cependant, seule l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire d'orchidectomie par voie inguinale est, de nos jours, prise en compte pour déterminer le stade T du cancer du testicule qui est donc systématiquement un stade postopératoire pT [62].

2- Au niveau régional :Le stade N

Pour préciser l'extension ganglionnaire, il est indispensable de se rappeler que le drainage lymphatique des testicules s'effectue préférentiellement le long des vaisseaux spermatiques et que les premiers ganglions atteints « ganglions régionaux » par une extension néoplasique se situent dans le rétropéritoine médian, au niveau de la confluence entre les veines spermatiques et la veine cave inférieure.

Dans l'exploration d'un cancer du testicule gauche, ces ganglions doivent être recherchés sous la veine rénale gauche, à proximité de l'abouchement de la veine spermatique gauche (Figure 3). Pour un testicule droit, ces ganglions doivent être recherchés dans les régions para-caves droites, pré-caves ou inter-aortico-caves à hauteur de la vertèbre L2 (Figure 4).

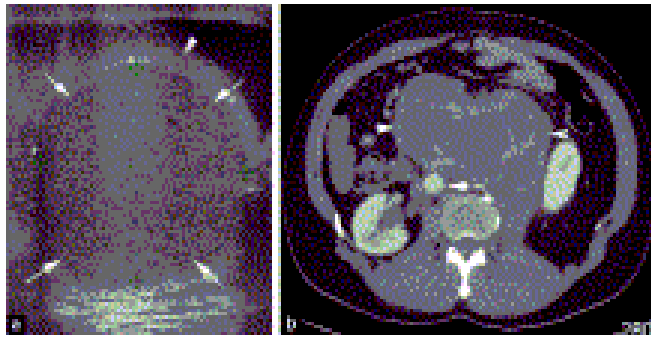


Figure3 :

Adénomégalie régionale d'un séminome testiculaire gauche : a : bilan initial : échographie de la bourse gauche : masse hypoéchogène bien limité du testis gauche (flèches). Pulpe testiculaire normale (tête de flèche) ; b : bilan initial : scanner thoracoabdominopelvien avec injection de produit de contraste ; coupe abdominale passant par les pédicules rénaux : masse rétropéritonéale ganglionnaire latéro-aortique gauche satellite de la veine rénale gauche (têtes de flèche), refoulant l'aorte et la veine cave inférieure vers la droite (flèche).

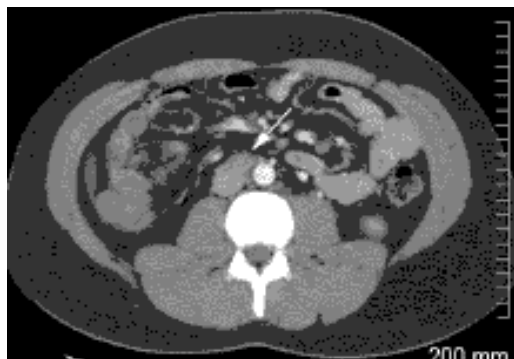


Figure 4 :

Adénomégalie régionale d'un séminome testiculaire droit. Bilan initial : scanner thoracoabdominopelvien avec injection de produit de contraste ; coupe abdominale passant par les pédicules rénaux : adénomégalie rétropéritonéale inter-aortico-cave (flèche), correspondant à une extension ganglionnaire régionale du séminome testiculaire droit

Ces sites ganglionnaires rétropéritonéaux, satellites des veines spermatiques, sont à analyser en priorité pour préciser le stade N.

Au-delà de ces sites régionaux, toute atteinte ganglionnaire est considérée comme métastatique et doit être intégrée dans le stade M.

- Tomodensitométrie thoracoabdominale :

Les recommandations actuelles font clairement appel à des examens d'imagerie pour la détermination du stade N [65,66] et plus précisément à la réalisation systématique d'un scanner thoracoabdominopelvien immédiatement avant ou après l'orchidectomie.

L'affirmation d'une diffusion ganglionnaire néoplasique au scanner (stade > N0) revient à mettre en évidence un ganglion hypertrophié (adénomégalie) localisé dans le rétropéritoine médian.

Le petit diamètre des ganglions doit être considéré. En prenant comme limite le centimètre, la spécificité du scanner est excellente (100 %). En revanche sa sensibilité est mauvaise (37 %), car les micrométastases ne provoquent pas d'hypertrophie ganglionnaire et sont donc systématiquement occultées (faux-négatifs de la méthode) [68].

La différenciation entre les stades N1, N2 et N3 est en revanche facile au scanner, dès que des adénomégalies ont été isolées dans le rétropéritoine médian.

Si les adénomégalies mesurent moins de 2 cm, il s'agit d'un stade N1 ; entre 2 et 5 cm, il s'agit d'un stade N2 et au-dessus de 5 cm, il s'agit d'un stade N3 [69].

- IRM :

Si l'on se limite à la simple analyse des mensurations ganglionnaires et à la recherche d'adénomégalies, les performances de l'IRM sont superposables à celles du scanner dans la détection des métastases ganglionnaires rétropéritonéales. En

effet, le pourcentage de micrométastases n'hypertrophiant pas les ganglions est similaire en IRM et au scanner [70].

Certaines publications ont rapporté l'intérêt de coupler les séquences classiques d'IRM à une injection de produit de contraste à visée ganglionnaire (USPIO) pour permettre l'analyse du contenu ganglionnaire et ainsi mettre en évidence des micrométastases [71,72] .

L'IRM n'est donc proposée qu'en remplacement du scanner dans cette indication, et uniquement chez les patients présentant une contre-indication à l'injection d'un produit de contraste iodé [65,73] .

- TEP au 18FDG :

Une étude récente menée par « the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group » [74] a évalué les performances de la TEP au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire des cancers testiculaires de bon pronostic qui a conclu à la sensibilité insuffisante de la TEP au 18FDG pour détecter les micrométastases ganglionnaires et isoler les patients à faible risque de récurrence.

Sa réalisation n'est donc pas recommandée dans le bilan d'extension initial du cancer du testicule [62].

- La lymphographie

La lymphographie est délaissée au profit de la tomodensitométrie pour plusieurs raisons :

Elle n'est pas pratiquée par tous les centres ;

Elle utilise un produit liposoluble qui embolise l'espace alvéolocapillaire du poumon et peut entraîner un retard à la mise en oeuvre des traitements chirurgicaux ou chimiothérapeutiques.

Le produit de contraste génère une réaction inflammatoire des ganglions rétropéritonéaux qui peut gêner la dissection chirurgicale.

3- Au niveau général : stade M

Le stade M1 comprend les atteintes métastatiques viscérales et les atteintes ganglionnaires non régionales (par exemple, une atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique).

L'extension par voie hématogène du cancer du testicule est à l'origine de métastases viscérales, principalement pulmonaires et, à un moindre degré, hépatiques, cérébrales ou osseuses.

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Le scanner est actuellement la modalité d'imagerie la plus précise et la plus rapide pour explorer l'ensemble du tronc et rechercher des métastases dans les poumons et les autres organes cibles [65,66].

La supériorité du scanner du thorax sur la radiographie du thorax a été démontré dans ce contexte [62]. Cependant, pour les tumeurs séminomateuses de bon pronostic, le scanner du thorax peut être remplacé par une simple radiographie des poumons [65,73].

- IRM cérébrale

Une IRM cérébrale peut être proposée en complément du scanner thoracoabdominopelvien, lorsqu'une localisation secondaire cérébrale est suspectée sur les données cliniques et plus systématiquement pour des tumeurs testiculaires de mauvais pronostic [65,73].

Ses performances pour détecter des métastases cérébrales sont supérieures à celles du scanner cérébral. Une IRM rachidienne peut aussi être proposée lorsqu'une métastase vertébrale a été mise en évidence sur le scanner.

- Scintigraphie osseuse

Une scintigraphie osseuse à l'aide de dérivés des phosphates marqués par le Technecium 99m est recommandée chez les patients ayant une suspicion clinique ou biologique de métastase osseuse [65,73].

- PET scanner

La TEP au 18FDG n'a en revanche pas d'indication dans le bilan d'extension initial d'un cancer du testicule [62].

Tableau 1. Recommandations du bilan paraclinique initial de stadification de la maladie.		
Examens	Recommandations	Grades
Échographie scrotale	Systématique	B
Marqueurs sériques (α FP, hCG totales, LDH)	Systématique	B
TDM thorax-abdomino-pelvien	Systématique	B
Radio thoracique	TGS (si TDM AP normale)	B
IRM abdominale	Contre-indications au scanner	B
TEP TDM	Non recommandée	B
Autres	Fonction du contexte clinique	C

Recommandations du bilan paraclinique initial dans les tumeurs germinales testiculaires [50]

MARQUEURS TUMORAUX : [48]

1- Notion de marqueurs testiculaires

Les tumeurs du testicule « sécrètent » un certain nombre de marqueurs :

- ✓ alpha-foeto-protéine (AFP),
- ✓ gonadotrophine chorioniquegonadotrophine chorionique humaine (HCG),
- ✓ lactico-déshydrogénase (LDH),
- ✓ phosphatase alcaline placentaire (PLAP).

Certains ont un intérêt clinique (AFP, HCG, LDH), d'autres sont utilisés comme marquage tissulaire en anatomie pathologique.

Alphafoetoprotéine :

L'alpha-foeto-protéine est une glycoprotéine de poids moléculaire 70 000, produite par les carcinomes embryonnaires surtout lorsqu'ils ont une flexion vitelline. La demi-vie est d'environ 5 jours. Le taux des AFP peut être élevé au cours des hépatites, des cirrhoses et surtout de l'hépatocarcinome. La valeur normale dans une population d'hommes sains varie entre 5 et 30 ng/ml.

BHCG :

La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est une glycoprotéine de poids moléculaire 36 000, composée de deux chaînes (alpha et bêta). La chaîne alpha est commune aux autres hormones hypophysaires (LH, FSH, TSH). La chaîne bêta est assez spécifique de l'HCG, puisqu'elle présente quelques analogies avec la LH.

Elle est produite par des cellules syncytiotrophoblastiques. La demi-vie se situe entre 12 et 24 heures. Le taux normal chez un adulte est inférieur à 2 ng/ml.

Elle peut être élevée dans certains cas de cancer du sein et carcinome bronchique à petites cellules.

LDH :

La lactico-déshydrogénase est un marqueur non spécifique des tumeurs du testicule. L'élévation porte sur l'isoenzyme 1. Elle est dosée par une méthode enzymatique. Elle témoigne du remaniement cellulaire et peut être augmentée pour beaucoup d'autres causes, en particulier, hépatopathie ou pathologie cardiaque.

Sa sensibilité varie en fonction du stade et de l'histologie de la tumeur [94]

2- Applications cliniques :

L'élévation des marqueurs (AFP et HCG) dépend du type histologique de la tumeur et du stade de la tumeur. Les deux marqueurs principaux (AFP et HCG) sont dosés en même temps, ce qui augmente la sensibilité du test d'environ 20 %.

- Valeur des marqueurs avant l'orchidectomie :

La mesure des marqueurs testiculaires ne remplace pas l'exploration scrotale pour affirmer la présence et la nature de la tumeur primitive. Certaines épидидymites aiguës peuvent être accompagnées d'une élévation des marqueurs (AFP) et tous les patients souffrant de tumeur du testicule maligne stade I clinique ne présentent pas d'élévation des marqueurs testiculaires (seulement 30 % des cas de séminome et 60 % des cas de tumeurs non séminomateuses présentent une élévation). Ces données expliquent pourquoi la mesure des marqueurs testiculaires ne peut pas être utilisée comme un moyen de dépistage. Cependant, le dosage de ces marqueurs, avant tout acte thérapeutique, est indispensable pour servir de référence dans la suite du traitement.

- Valeur des marqueurs après orchidectomie :

Après celle-ci et avant toute thérapeutique adjuvante, la mesure des taux des marqueurs testiculaires est d'un grand intérêt. L'étude de la pente de la courbe de décroissance du taux des marqueurs permet de donner une indication sur la notion de tumeur restante. Malheureusement, un tel raisonnement n'est valable que si au départ le taux de marqueurs est élevé. En effet, devant des taux de marqueurs normaux, il n'est pas possible d'affirmer ou non la présence d'un tissu tumoral restant. Une autre limite est due au fait qu'environ 30 à 50 % des métastases rétropéritonéales de petit volume (inférieures à 5 cm de diamètre) ne sécrètent pas de marqueurs tumoraux même si la tumeur primitive en sécrétait. En définitive, la mesure des marqueurs testiculaires après l'orchidectomie est un élément de plus dans le bilan d'extension mais ne peut pas remplacer l'imagerie conventionnelle : tomographie, échographie, lymphographie.

- Valeur des marqueurs après un geste thérapeutique :

Après un geste thérapeutique adjuvant (lymphadénectomie, radiothérapie, chimiothérapie), l'étude longitudinale du taux des marqueurs présente un intérêt considérable pour suivre l'évolution des patients. L'élévation précède souvent de plusieurs mois toute apparition clinique de métastases. Lorsque les marqueurs sont négatifs, en dépit d'une augmentation de la masse tumorale rétropéritonéale, ils permettent d'évoquer l'existence d'une tumeur bénigne (tératome), d'un kyste ou d'une lymphocèle post-thérapeutique.

Par contre, le retour à la normale du taux des marqueurs n'est pas toujours synonyme d'une guérison car certains contingents tumoraux ne sécrètent pas de marqueurs et certaines récurrences secrétantes sont d'un trop petit volume pour être dépistées par le taux de marqueurs du moins au début.

- Intérêt pronostique de la mesure du taux des marqueurs

La mesure du taux des marqueurs présente un intérêt pronostique. La persistance de taux élevés après traitement marque l'échec thérapeutique (100 % de mortalité) [77].

Par ailleurs, les patients qui présentent des taux très élevés (HCG supérieurs à 1000 UI, AFP supérieurs à 500 UI) sont considérés comme présentant un pronostic grave et nécessitent un traitement d'emblée agressif [78]. La décision qui consiste à classer un patient dans un groupe à faible ou à haut risque évolutif est importante et doit tenir compte du taux des marqueurs.

CLASSIFICATION

Dans le bilan initial d'une tumeur germinale du testicule, plusieurs classifications sont utilisées dans la littérature.

Dans le domaine de l'imagerie, il est recommandé d'appliquer les critères de la classification internationale TNM qui différencient l'atteinte tumorale locale et les extensions lymphatiques ou hématogènes [65,69]

Grace aux critères de la classification TNM, il est possible d'inclure les patients dans un des quatre stades de la classification de l'AJCC.

Cette dernière classification est souvent utilisée pour déterminer le pronostic et la survie des patients, ce que propose aussi la classification de l'IGCCCG [79].

VOIR ANNEXE

TRAITEMENT :

1- Modalités thérapeutiques :

1-1 Chirurgie

1-1-1 Orchidectomie :

L'orchidectomie par voie inguinale avec ligature première du cordon à l'anneau est systématiquement recommandée en cas de tumeur diagnostiquée. Il s'agit d'un geste diagnostique et thérapeutique. [50]

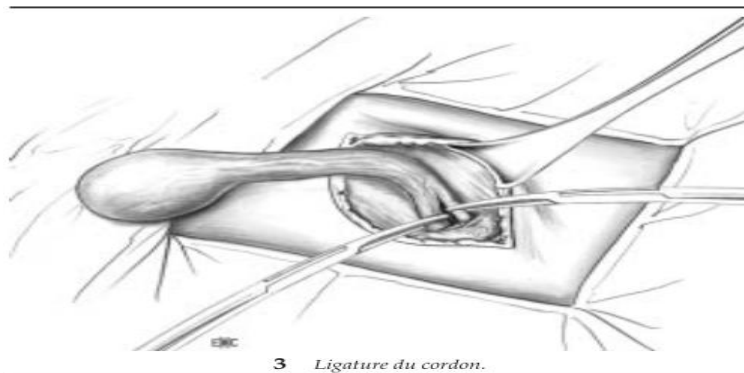
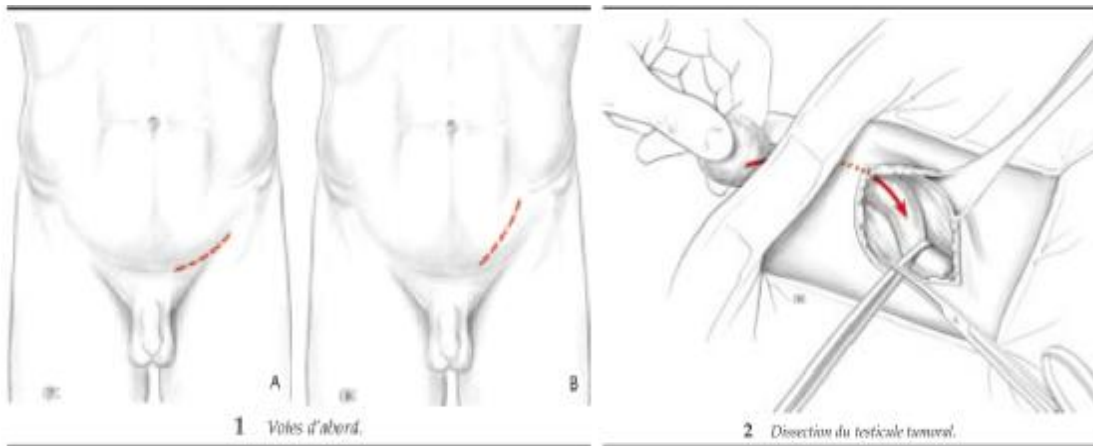
En cas de menace vitale par une maladie métastatique avancée, la chimiothérapie doit être débutée avant l'orchidectomie [50]

A- Technique : [80]

L'abord est analogue à celui d'une cure de hernie inguinale. Le cordon est libéré et clampé. Une ligature première peut être effectuée en cas de certitude diagnostique.

Le contenu scrotal est luxé en position inguinale. Le déférent et les vaisseaux sont ligaturés séparément. Les vaisseaux sont ligaturés avec du fil non résorbable qui est volontairement coupé long pour un repérage facile lors d'un éventuel curage rétro péritonéal. Ce repère représente la limite inférieure du curage.

La pièce opératoire est transférée non ouverte pour fixation. Une prothèse testiculaire adaptée aux mensurations du patient peut être implantée en l'absence d'infection ou d'effraction scrotale. Une implantation différée sera effectuée au moindre doute.



B-Complications de l'orchidectomie

Cette intervention peut donner les complications suivantes :

- hémorragie
- infection de la paroi abdominale en regard de l'incision.
- formation d'une collection sous cutanée de liquide ou hématome
- trouble de la sensibilité autour de la cicatrice.

1-1-2 Lymphadénectomie rétropéritonéale [81]

A- Les indications du curage rétropéritonéal :

A-1 Curage de stadification:

Cette indication ne s'adresse qu'aux patients porteurs d'une lésion non séminomateuse à marqueurs normalisés 4 semaines après l'orchidectomie, et chez lesquels l'examen tomodensitométrique initial est normal (stade N0).

Basé sur l'évaluation du risque métastatique ganglionnaire, il ne concerne que les patients à risque faible ou intermédiaire [82].

Ce risque est basé principalement sur l'existence d'une invasion vasculaire ou lymphatique dans la tumeur (stade pT2) et sur le type histologique (carcinome embryonnaire majoritaire) [83,84].

L'indication du curage se discute avec la surveillance pour les patients à faible risque (aucun facteur de risque) ou avec la chimiothérapie adjuvante dans le groupe à risque intermédiaire [82,83].

Le curage de stadification peut également être proposé en cas de tératome mature exclusif [93].

A-2 Curage de masse résiduelle

L'objectif est de ne pas laisser en place du tissu tumoral résiduel après chimiothérapie[94]. La situation est différente selon la nature de la tumeur initiale.

En cas de séminome initial, l'involution des masses résiduelles est la règle. Une surveillance de la décroissance est recommandée. L'intervention ne se discute que si la taille des lésions résiduelles reste supérieure à 3 cm [82]. L'utilisation du FDG-PET scan est en train de modifier cette attitude [85].

En cas de lésion non séminomateuse, on appelle masse résiduelle, toute lésion, quelle que soit sa taille, visible sur la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne réalisée à la fin de la chimiothérapie [86]. Il n'existe pas d'examen d'imagerie fiable permettant de connaître précisément leur nature [87]. Le curage sera systématiquement envisagé chez les patients ayant normalisé leurs marqueurs à la fin de la chimiothérapie. Le curage peut être également discuté en cas de faible taux résiduel de marqueurs associé à de volumineuses masses kystiques, ou après une chimiothérapie de seconde ligne si les masses sont totalement extirpables [88].

L'IRM peut être d'un appoint intéressant en cas de masse résiduelle (évaluation des rapports avec les gros vaisseaux et les organes de voisinage) [82]. Le PET scan n'a pas de place en dehors des tumeurs germinales séminomateuses.

B- Les techniques chirurgicales :

B-1 curage de stadification :

Ses limites se sont progressivement modifiées et limitées.

Actuellement il s'agit d'un curage dit modifié (par référence au curage bilatéral utilisé initialement). Pour une lésion droite, les régions inter-aortico-cave et pré-cave, rétro-cave et iliaque primitive droite sont prélevées, la région pré-aortique est conservée. Pour une lésion gauche, seules les régions para-aortiques, pré-aortiques et rétro-aortiques sont concernées, la région inter-aortico-cave étant respectée [89,90]. (Figure 5).

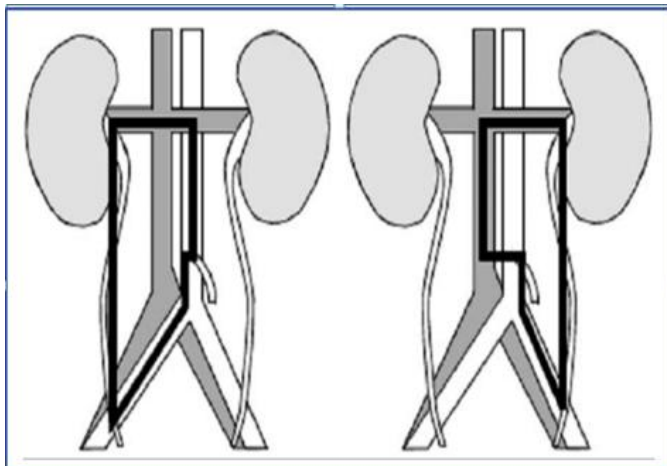


Figure 5 :

Limites de lymphadénéctomie
retropéritonéale unilatérale (curage de
stadification)

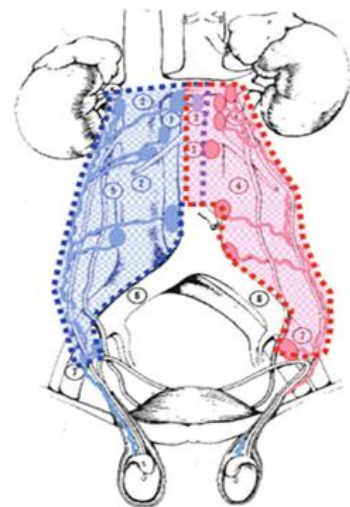


Figure 6 :

Limites de curage modifié

testicule droit testicule gauche

Il est préférable de réaliser un curage techniquement correct au prix du sacrifice de quelques filets nerveux, plutôt que de laisser du tissu lymphatique dans le champ du curage.

Dans ces curages de stadification, l'examen extemporané n'a pas de place.

Dans tous les cas, le cordon doit être enlevé en totalité, jusqu'à l'orifice inguinal profond; la marge chirurgicale ayant été repérée lors de la castration.

Cette intervention est réalisée par voie abdominale antérieure. Pour diminuer la morbidité du curage, la voie coelioscopique a été décrite.

B-2 Masse résiduelle

Elle concerne principalement les lésions non séminomateuses.

Son but est d'enlever la totalité du cordon spermatique et des masses résiduelles, quelle que soit leur topographie ou leur taille.

Si initialement le curage étendu bilatéral incluait la région supra-hilaire homolatérale était le standard, l'attitude s'est considérablement modifiée, diminuant ainsi la morbidité tout en conservant la sécurité carcinologique.

Ainsi le curage modifié est devenu le standard, permettant de préserver une partie du plexus hypogastrique supérieur.

Ce curage modifié ne concerne que les patients dont les masses visibles en pré-opératoire sont uniquement situées au sein de la zone du curage planifié. L'intervention débute par une palpation systématique de l'ensemble du rétropéritoine. L'existence de lésions palpables en dehors des limites du curage planifié devra systématiquement conduire à réaliser un curage bilatéral.

Un examen extemporané de toutes les lésions prélevées sera systématique. La découverte de tératome ou de tissu tumoral actif conduira à réaliser un curage bilatéral [91].

Ils reposent sur la technique du "split and roll" popularisée par Donohue. Il s'agit d'une chirurgie "vasculaire", les gros vaisseaux représentant à la fois un danger et un guide pour la chirurgie.

Lors de la réalisation d'un curage bilatéral, les limites du curage sont représentées par l'association d'un curage modifié droit et gauche

Dans cette chirurgie, la conservation nerveuse est exceptionnellement possible.

Récemment certains ont proposé de limiter encore plus le curage en n'enlevant que la masse résiduelle sans effectuer de curage systématisé [92]. Cette attitude ne peut actuellement être recommandée, compte tenu du très faible nombre de données disponibles.

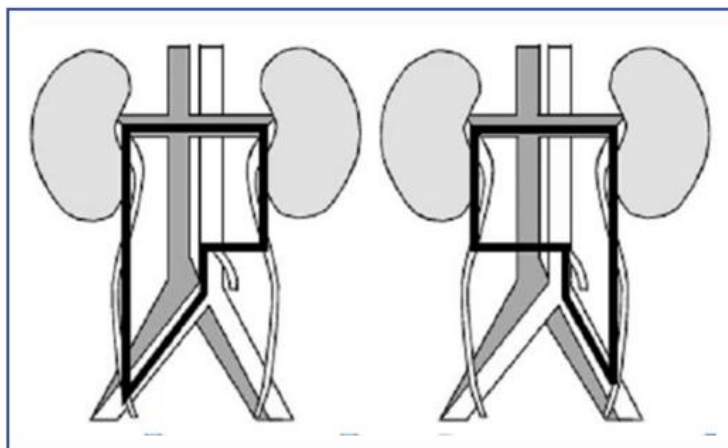


Figure 7 :

Limites de la lymphadénectomie rétropéritonéale unilatérale modifiée (curage des masses résiduelles)

C- Complications :

- Complications précoces :
 - Hémorragie et hématomes
 - Plaie de l'uretère, plaie digestive
 - Ascite chyleuse

- Lymphocèle : il s'agit d'une collection de lymphe dans la zone opérée. Elle peut être responsable d'un retard de reprise de transit intestinal et nécessiter une ponction évacuatrice sous scanner.
- La survenue d'une phlébite ou d'une embolie pulmonaire .
- Complications tardives :
 - Anorexie prolongée
 - Eventration : elle est d'autant plus fréquente que l'intervention s'est déroulée par chirurgie classique incisionnelle et qu'une complication post opératoire est survenue (hématome ou abcès de paroi).
 - Troubles de l'éjaculation

1-2 Chimiothérapie

Les tumeurs germinales sont sensibles à la chimiothérapie [93]

Les premières études ont porté sur des médicaments actuellement non utilisés [94]

La première association a comporté de la vinblastine et de la bléomycine, auxquelles s'est rapidement adjoint le cisplatine [94].

1-2-1 Classes de molécules utilisées :[93]

- Les inhibiteurs de la topo-isomérase 2

La topoisomérase II est une enzyme clef dans le métabolisme de l'ADN. Les inhibiteurs de la topoisomérase II les plus utilisés sont l'étoposide.

- Les alkylants

Les agents alkylants sont capables de fixer de façon covalente un groupe alkyle sur les bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques.

Les agents alkylants sont généralement bifonctionnels : une seule molécule se fixe sur deux sites proches pour créer des ponts entre les bases de la même chaîne

ou de deux chaînes d'ADN. Il en résulte un blocage de la réplication de l'ADN et de la division cellulaire.

L'ifosfamide fait partie de la classe des alkylants.

On rapproche du groupe des alkylants, les organoplatines, capables de former des adduits de platine sur l'hélice d'ADN et dont le cisplatine est actuellement le représentant le plus ancien mais aussi probablement le plus utilisé.

- Les poisons du fuseau mitotique

Les inhibiteurs de la polymérisation des microtubules

Il s'agit des agents dérivés de la pervenche tels que la vinblastine (Velbé®), qui empêchent la formation normale du fuseau de division mitotique, d'où une mort cellulaire.

Les inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules

Ils se fixent sur la sous-unité bêta de la tubuline dans les microtubules bloquant ainsi leur dépolymérisation et créant des paquets de microtubules.

Ils sont représentés par la classe des taxanes.

- La Bléomycine

Parmi les agents cytotoxiques n'appartenant pas à une des grandes classes présentées ci-dessus, la bléomycine occupe une place particulière.

Le mécanisme d'action de la bléomycine est de produire des cassures simples ou double brin de l'ADN préformé, par ailleurs elle possède un pouvoir toxique sur les mitochondries et une capacité d'activation des DNases.

1-2-2 Principaux protocoles de chimiothérapie : [95]

Principaux protocoles de chimiothérapie

Protocole	Dose	Jour
<i>BEP</i>		
Bléomycine	30 mg	J1, J8, J15
Etoposide	100 mg/m ² /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m ² /j	J1 à J5
<i>EP</i>		
Etoposide	100 mg/m ² /j	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m ² /j	J1 à J5
<i>VIP ou VeIP = protocole de rattrapage</i>		
Ifosfamide	1 200 mg/m ²	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m ²	J1 à J5
Vinblastine (Ve) ou étoposide (V)	0,11 mg/kg 100 mg/m ²	J1 à J3 J1 à J5

Premiers protocoles de base

- PVB

L'efficacité de l'association PVB a été démontrée pour la première fois par l'équipe d'Indianapolis. Cette association a fait l'objet d'affinements au cours de protocoles montrés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Etudes randomisées sur des populations non sélectionnées de patients et qui ont établi des standards de traitement au cours des années 1980

Question	Protocole	Variable	Nombre de patients	% NED	Toxicité	Conclusion	Référence
Dosage optimal de vinblastine	PVB ± A	V 0,4 mg/kg	26	69	-	V 0,3 mg/kg	15
Rôle de la doxorubicine		V 0,3 mg/kg	27	67	Moins	Pas de rôle de A	
		V 0,2 mg/kg	25	68	-		
Rôle de la maintenance par vinblastine	PVB	Maintenance	58	97		Pas de rôle de la maintenance	16
		Pas de maintenance	58	95			
ID du cisplatine	PVB	ID = 30 mg/m ² /semaine	56	80	-	ID optimale =	17
		ID = 18,5 mg/m ² /semaine	58	65	Moins	30 mg/m ² /semaine	
Rôle de l'ETO	PVB (x 4)	V	121	82	-	BEP > PVB	18
	BEP (x 4)	ETO	123	78	Moins	Si mauvais	

On a montré que l'adjonction de doxorubicine n'apportait aucun bénéfice, qu'une chimiothérapie d'entretien était sans effet, que l'intensité de dose était importante, avec une valeur optimale est 33 mg/m²/semaine. Néanmoins, l'étude charnière est celle comparant le PVB avec l'association bléomycine, étoposide, cisplatine (BEP).

- BEP

L'étude comparant le PVB et le BEP a montré que le BEP était moins toxique que le PVB, aussi efficace dans les formes de bon pronostic, plus efficace dans les formes de mauvais pronostic [94] en termes de survie sans progression et de survie globale. En fait, aucune modification fondamentale n'est intervenue depuis cette étude publiée en 1987. Des raffinements ont pu être étudiés, en distinguant les patients selon leur pronostic.

1-2-3 Chimiothérapie des tumeurs germinales non séminomateuses de bon pronostic :[95]

Différentes études randomisées ont analysé le rôle du nombre de cycles de chimiothérapie et de la bléomycine ; elles sont montrées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : études randomisées dans les formes de bon pronostic :

Question	Protocole	Variante	Nombre de patients	% NED	Toxicité	Conclusion	Référence
Rôle de la bléomycine	BEP × 4	Bléomycine	200	95	-	4 EP < 4 BEP	24
	EP × 4 (E = 260 mg/m ² /cycle)	Sans bléomycine 4 cycles	195	87	Moins		
Rôle de la bléomycine	BEP × 3	Bléomycine	85	85	-	3 EP < 3 BEP	25
	EP × 3 (E = 500 mg/m ² /cycle)	Sans bléomycine 3 cycles	85	88	Moins		
Nombre de cycles	BEP × 4	4 cycles	99	92	-	3 BEP > 4 BEP	27
	BEP × 3 (E = 500 mg/m ² /cycle)	3 cycles	88	92	Moins		
Nombre de cycles	BEP × 4	4 cycles	406	89,4	Identique	3 BEP > 4 BEP	28
	BEP × 3 (E = 500 mg/m ²)	3 cycles	406	90,4			
Rôle de l'étoposide	EP × 4	4 cycles	82	96	Moins	4 VAB-6 > 4 EP	24
	VAB-6 × 3-4	3 ou 4 cycles	82	93			
Rôle de l'étoposide	BE (500 mg) P × 4	4 cycles	83	3 morts	-	étoposide 360 < 500	28
	BE (360 mg) P × 4	4 cycles	83	13 morts			
Bléomycine et nombre de cycles	BEP × 3	3 cycles	131	5 morts	Identique	3 BEP > 4 EP	25
	EP × 4 (500 mg)	4 cycles	126	10 morts			
Dose CISCAYB	CISCA 100 %		65	82	Moins	Identique	27
	CISCA 80 %		59	90			

NED: maladie non évolutive; B: bléomycine; E: étoposide; P: cisplatine; IFO: ifosfamide; CISCA: cisplatine + cyclophosphamide + doxorubicine; V: vinblastine.

La conclusion est clairement que trois cycles de l'association BEP (étoposide 100 mg/m²/j pendant 5 jours) est le standard.

On peut discuter le rôle de l'association d'étoposide (100 mg/m²/j pendant 5 jours) et de cisplatine (sans bléomycine, mais quatre cycles) (EP) : deux études en montrent l'efficacité [95].

Quatre cycles de EP est une option si la bléomycine est contre-indiquée. Le Tableau 3 montre les trois études randomisées analysant le rôle du carboplatine.

Dans ces trois études, le carboplatine est moins efficace que le cisplatine : il ne doit jamais être utilisé.

Tableau 3 : études randomisées du carboplatine dans le traitement des formes de bon pronostic

Protocole	Carboplatine	Bléomycine	Étoposide mg/m ²	Nombre de patients	Effets défavorables	% NED	Référence
EP	500 mg/m ²	0	500	134	17	87	28
EC Q4S				131	32	87	
BEP	ASC = 5	30 mg/sem	360	300	30	97	29
CEB Q3S		30 mg/sem	360	298	79	90	
3 × BEP	ASC = 5	30 mg/sem	500	29	7	97	30
4 × CEB Q3S		30 mg/sem	360	25	11	84	

NED : maladie non évolutive ; E : étoposide ; P : cisplatine ; B : bléomycine ; C : carboplatine ; Q3S : toutes les 3 semaines (sem) ; Q4S : toutes les 4 semaines ; ASC : aire sous la courbe.

1-2-4 Chimiothérapie des tumeurs germinales non séminomateuses de mauvais pronostic [95]

Le Tableau 4 détaille les études randomisées publiées dans cette situation.

Tableau 4 : études randomisées dans les formes de mauvais pronostic

Question	Protocole	Variable	Nombre de patients	% NED	Toxicité	Conclusion	Référence
ID de cisplatine	BEP × 4	ID = 33/m ² /sem	77	65	-	4 BEP = 4 BE2P	31
	BE2P × 4	ID = 66/m ² /sem	76	68	Plus		
Rôle de ifosfamide	VIP × 4	IFO	145	65	Plus	4 VIP = 4 BEP	32
	BEP × 4	B	141	65	-		
CT alternée	BEP	Alternance	102	61	Identique	BEP = PVB/BEP	33
	PVB/BEP		102	64			
Induction intensive	BEP	Intensification	190	60	Identique	BEP = BOP/VIP	34
	BOP/VIP		190	53			
Consolidation CTHD	PVeBV	CTHD	57	70	Moins	Supérieur	35
	PVeBV + PEC (+ ABMT)		57	58	Plus		
GETUG 93MP	BEP × 4	Standard	90	55	Plus	Pas de différence	36
	CISCAVB 80%	Alternance	91	45			
CTHD séquentielle	PEI + (hdPEI × 3)	Phase II	221	73	Importante	À comparer au standard	37

NED : maladie non évolutive ; CT : chimiothérapie ; BEP : bléomycine + étoposide + cisplatine ; PVB cisplatine + vinblastine + bléomycine ; BOP : bléomycine + vincristine + cisplatine. VIP : étoposide + ifosfamide + cisplatine. PVeBV : cisplatine (double dose) + étoposide + cyclophosphamide (haute dose).

Seule la dernière étude est un protocole phase II analysant l'effet d'une chimiothérapie intensive séquentielle qui fait l'objet d'un essai randomisé actuel en Europe. Aucune des hypothèses testées n'a montré sa valeur : doubler l'intensité de dose de cisplatine; remplacer la bléomycine par l'ifosfamide ; faire une chimiothérapie alternée .

Quatre cycles de BEP restent le standard [94]

1-2-5 chimiothérapie du séminome [95]

Fondamentalement, les séminomes sont aussi sensibles à la chimiothérapie que les tumeurs non séminomateuses. Les protocoles actifs sont ceux utilisés dans les tumeurs germinales de bon pronostic : soit trois cycles de BEP, soit quatre cycles de EP. Le carboplatine seul testé au cours de deux essais randomisés, regroupés dans une analyse combinée, s'est révélé d'activité inférieure à l'association EP. En effet, on observe 25 % d'échecs avec le carboplatine seul : il ne doit donc pas être utilisé.

1-2-6 Nouveaux médicaments de chimiothérapie [95]

Le paclitaxel et la gemcitabine ont fait l'objet d'études phase II en troisième ligne. Le taux de réponse est de l'ordre de 30 %. La combinaison des deux produits a permis d'obtenir six réponses chez 28 patients, dont deux réponses durables.

L'oxaliplatine a une activité modeste en cas de résistance au cisplatine.

Néanmoins, la combinaison à la gemcitabine [ou gemcitabine et paclitaxel est intéressante en troisième ligne et en cas de malade réfractaire (le taux de réponse est de l'ordre de 20 % dans cette population au pronostic très défavorable).

Toutefois, cela est modifié par l'éventuelle utilisation du paclitaxel en deuxième, voire en première ligne.

1-2-7 Traitement de rattrapage des tumeurs germinales non séminomateuses [95]

Lorsque l'association BEP est utilisée en première ligne, les meilleurs résultats ont été obtenus par la combinaison vinblastine, ifosfamide, cisplatine (VeIP). Une étude randomisée a montré que l'intensification avec support de cellules souches hématopoïétiques du quatrième cycle n'apportait aucun bénéfice.

Globalement, le taux de réponses objectives est de l'ordre de 50 %, mais le taux de guérison n'excède pas 20 à 30 % en traitement de deuxième ligne. Une perspective intéressante est offerte par le remplacement de la vinblastine par le paclitaxel lorsque les facteurs de bon pronostic sont présents : rechute après rémission complète ; marqueurs peu élevés ; un seul site de rechute. On peut alors espérer environ 50% de guérisons. Dans les formes les plus graves, une intensification séquentielle avec support de cellules souches hématopoïétiques est étudiée.

1-2-8 Chimiothérapie de rattrapage du séminome [95]

Il s'agit d'une situation rare, néanmoins la combinaison VeIP permet d'obtenir une guérison dans environ 50 à 60 % des cas.

L'introduction du paclitaxel peut être envisagée.

1-2-9 Principaux effets secondaires de la chimiothérapie

- AIGUES [93]

Toxicités neurologiques périphériques

Les troubles neurologiques périphériques à type de paresthésies, d'hypoesthésie sont rencontrés avec le cisplatine, les dérivés de la pervenche et les taxanes ; elles sont peu ou lentement réversibles.

Les complications hématologiques

Il s'agit de la leuconéutropénie, parfois compliquée d'infections sévères, de la thrombopénie exposant à un risque hémorragique, et de l'anémie responsable d'asthénie et augmentant le risque de décompensation de certaines tares notamment cardiaques.

En ce qui concerne l'anémie et la leucopénie, on dispose actuellement de traitements de supports adaptés, les facteurs de croissance des lignées cellulaires concernées, érythropoïétine (EPO) pour l'anémie, et *Granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF) en prévention des neutropénies fébriles.

Les complications rénales

Le cisplatine est responsable d'une insuffisance rénale aiguë organique par tubulopathie, efficacement prévenue par une bonne hydratation. Pour cette raison, le cisplatine ne peut être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale altérée.

Autres

L'effet secondaire souvent le plus invalidant demeure la fatigue, d'origine multifactorielle (notamment anémie).

Des réactions d'hypersensibilité peuvent nécessiter l'interruption du traitement, par exemple pour la bléomycine.

La toxicité pulmonaire de la bléomycine, cumulative, impose une limitation des doses totales et une surveillance étroites de la TLCO.

- TARDIVES :[96]

Complications vasculaires :

Le plus fréquent des effets secondaires vasculaires chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie testiculaire est le phénomène de Raynaud, caractérisé par une vasoconstriction transitoire des artères digitales. Bien que cet

effet indésirable a été lié à l'administration de bléomycine, il a également été confirmé après le traitement par la bléomycine et la vinblastine.

Ce symptôme dure longtemps après la fin de la chimiothérapie dans 23-45% des patients. En particulier, dans une série de l'Université de l'Indiana, où les patients avaient été suivis pendant 8,5 ans, un léger inconfort des doigts au froid a été décrit dans 49% des patients.

Même si le mécanisme exact de la lésion vasculaire n'est pas connu, le phénomène de Raynaud peut être attribué à une hypomagnésémie liée au cisplatine,

Plusieurs études ont également rapporté une corrélation de la chimiothérapie avec des événements cardiovasculaires. Dans une série à long terme du suivi, 10% des patients atteints de tumeurs des cellules germinales ont développé une angine de poitrine ou un infarctus de myocarde dans les 20 ans après le traitement.

En outre, le syndrome métabolique, qui se compose de l'hypertension, l'obésité abdominale, hypertriglycémie, HDL bas et résistance à l'insuline se produit dans 25-40% des survivants à long terme par rapport à seulement 3-4% de la population générale.

Les tumeurs malignes secondaires :

Les survivants du cancer du testicule présentent un risque plus élevé de développer des tumeurs malignes secondaires par rapport à la population générale. Dans une série de 40.000 patients atteints de cancer du testicule suivis pendant 11,5 années et 2000 d'entre eux suivis pendant au moins 30 ans, 5,6% ont développé une tumeur solide secondaire. Le risque après le traitement avec la chimiothérapie ou la radiothérapie est double par rapport à la population générale et 3 fois plus élevé avec la combinaison des deux modalités.

Le risque de développer un cancer du testicule controlatéral est de 2%.

D'autres affections malignes les tumeurs de la plèvre, pancréas, de l'estomac, de la vessie et du tissu conjonctif.

L'infertilité :

L'infertilité est un problème majeur pour les patients atteints de cancer du testicule en raison du jeune âge de ce groupe de patients, des taux de guérison élevés et de l'espérance de vie longue après le traitement. Au moment du diagnostic du cancer, 10-35% des hommes ont présenté une infertilité, avec des analyses de sperme anormales dans 50% des cas. Il a été démontré que le risque de cancer du testicule est 20 fois plus élevé chez les hommes souffrant d'infertilité et ayant un spermogramme anormal par rapport aux témoins de même âge. Le lien entre le cancer et l'infertilité pourrait s'expliquer en partie par la production d'hormones par la tumeur, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes, la présence de cancer controlatéral ou de cryptorchidisme.

On distingue des effets de la chimiothérapie, ceux qui affectent la fonction endocrine du testicule, et ceux qui ont un impact direct sur la spermatogenèse en endommageant l'épithélium spermatique et les cellules de Leydig.

1-3 RADIOTHERAPIE :

Modalités thérapeutiques :

- Tumeurs germinales séminomateuses stade I : [96]

La radiothérapie est un standard thérapeutique en situation adjuvante après orchidectomie par voie inguinale, dans les séminomes testiculaires de stade I opérés.

1- Modalités du traitement [97]

1-1 Radio-anatomie et détermination des volumes cibles et des OAR

1-1-1 Volume cible anatomique :

Le traitement standard adjuvant du séminome de stade I opéré a longtemps consisté en une irradiation adjuvante des aires ganglionnaires de drainage impliquées ou à risque de dissémination micro-métastatique.

La détermination des volumes cibles s'établit après réalisation d'une tomodynamométrie dosimétrique avec de préférence une injection de produit de contraste après vérification du bilan rénal.

Il n'y a pas de volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume, GTV*) dans la délimitation des aires ganglionnaires en situation adjuvante. Le volume cible déterminé est directement le volume cible anatomoclinique (*Clinical Tumor Volume, CTV*).

Historiquement, la radiothérapie était délivrée dans les aires ganglionnaires lombo-aortique et iliaques homolatérales (*dog-leg* du côté du testicule opéré) à la dose de 30 Gy en 15 fractions étalées sur trois semaines. Le volume cible comprenait les aires ganglionnaires lombo-aortiques, obturatrices et iliaques homolatérales à la lésion (Figure 8).

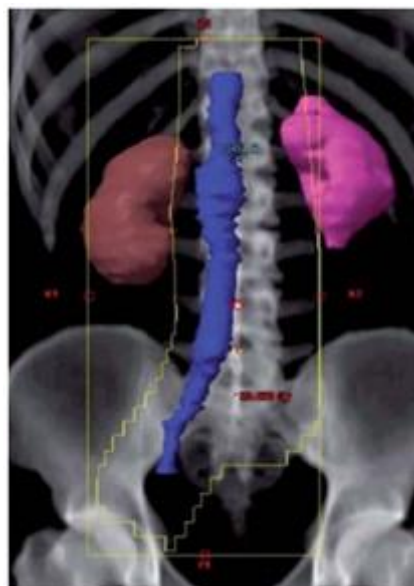


Figure 8 : Digital Reconstructed Radiography (DRR) : irradiation en dog-leg classique

Cette irradiation permettait d'obtenir un taux de survie sans rechute de 96 % et un taux de survie globale de 98 % avec cependant une toxicité aiguë contraignante et un risque non négligeable de cancer radio-induit à long terme.

En raison de cette toxicité et du très faible taux de rechute iliaque (2 à 3 %) de nombreux auteurs ont proposés de réduire le volume cible aux seules aires ganglionnaires lombo-aortiques (Figure 9). Kiricuta et al. ont d'abord proposé ce type d'irradiation dans des séries non comparatives, avant qu'un essai randomisé mené par le Medical Research Council ne montre des taux de survie sans récurrence comparables à ceux obtenus avec une irradiation en *dog-leg* classique. Classen et al. ont montré dans leur large étude sur 675 patients des taux de survie sans récurrence comparables (de 1,6 % de récurrence iliaque) en utilisant une radiothérapie lombo-aortique exclusive.

Ces deux études ont permis de valider l'irradiation lombo-aortique seule comme un standard (au même titre que l'irradiation en *dog-leg*) dans le traitement adjuvant par irradiation des séminomes testiculaires de stade I opérés.

Le volume cible planifié (*Planning Tumor Volume, PTV*) est réalisé avec une extension physique de 0,5 à 1 cm sur le volume cible anatomoclinique.



Figure 9 : Faisceau antérieur : irradiation lombo-aortique seule (volume cible anatomique en rouge)

La radiothérapie médiastinale adjuvante est maintenant abandonnée en raison d'une toxicité cardio-pulmonaire inacceptable sans efficacité prouvée.

1-1-2 Organes à risque : OAR

- Moelle épinière :
 - dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel.
 - La contrainte est aisément respectée dans le contexte d'une irradiation lombo-aortique des séminomes testiculaires qui ne dépasse pas la dose de 36 Gy.
- Rein :

Dose maximale de 20 Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier sur des reins fonctionnellement normaux.

- Estomac, intestin grêle, colon :

Les doses prescrites pour les séminomes testiculaires ne dépassent pas 36 Gy, les contraintes de dose pour ces organes à risque sont habituellement respectées.

1-2 Technique d'irradiation :

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée [98]

1-2-1 Position et immobilisation du malade :

Le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras le long du corps.

Des moyens de contention simples sont utilisés (kneefix / coques thermoformées, cales sous les genoux).

1-2-2 Balistique et dosimétrie

L'irradiation est réalisée par des photons de haute énergie.

La balistique la plus communément utilisée comprend deux faisceaux opposés à 0 et 180 degrés (antéropostérieurs) iso-pondérés. Cette balistique simple permet notamment d'éviter au maximum l'irradiation rénale qu'engendrerait l'utilisation de faisceaux obliques.

Les limites du champ d'irradiation sont :

- La limite supérieure du champ d'irradiation intéressait initialement le bord supérieur de la vertèbre T12 mais peut aussi se situer au bord supérieur de T11 sans que l'on ne retrouve une majoration des rechutes au dessus de T11 (Figure 10).
- La partie inférieure du champ d'irradiation se situe à la bifurcation aorto-iliaque, qui peut présenter des variations anatomiques individuelles (L4/I5-L5/S1) et doit être déterminée sur la tomодensitométrie dosimétrique (Figure 11).



Figure 10 : vue sagittale : irradiation lomboaortique seule (CTV en rouge)

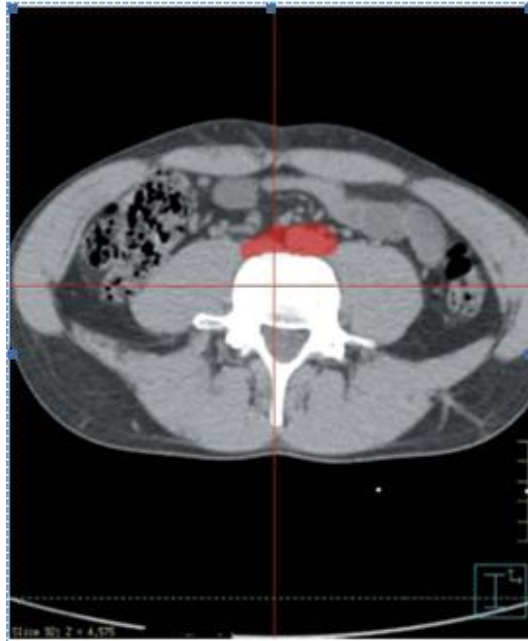


Figure 11 : coupe transversale basse : dernière coupe délinée comprenant le volume cible anatomique

Les doses prescrites

L'ancien standard était une irradiation à la dose de 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy sur 3 semaines. Le séminome testiculaire étant une tumeur radio-sensible de nombreux auteurs ont rapporté des taux de survie sans récurrence similaires avec l'utilisation de doses d'irradiation plus faibles.

Une étude allemande non randomisée proposait de délivrer 26 Gy en 13 fractions de 2 Gy.

L'équipe de l'institut Gustave-Roussy a proposé dans un essai une diminution à 20 Gy en 10 fractions de 2 Gy étalés sur deux semaines en même temps qu'une diminution des volumes. Cette désescalade de dose a été confirmée par l'essai du Medical Research Council (MRC) TE18 et de l'European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial (EORTC) 30942, qui comparait pour des volumes semblables une dose de 30 Gy en 15 fractions sur trois semaines à une dose de 20 Gy en dix fractions sur deux semaines. L'efficacité en termes de rechute était la

même avec un suivi de quatre ans. La toxicité aiguë était réduite dans le bras 20 Gy en dix fractions.

Tumeurs germinales séminomateuses stades IIA et IIB : [99]

Il repose encore classiquement sur une radiothérapie avec un champ d'irradiation s'étendant de T9-T11 au trou obturateur selon le classique Y inversé ou *dog leg* avec un surdosage sur la zone intéressée par les adénopathies mises en évidence sur la tomodensitométrie. La dose de base de 20 à 26 Gy en 20 fractions est donc renforcée jusqu'à 30 Gy pour le stade N1 et jusqu'à 35 Gy pour le stade N2.

L'irradiation médiastinale, associée de principe dans les séries plus anciennes, est actuellement abandonnée en raison de ces inconvénients qui sont supérieurs au bénéfice attendu.

Complications radiothérapie :

Elles ont fait l'objet de nombreuses études rétrospectives ayant souvent pour inconvénient de regrouper des champs d'irradiation et des doses différentes. En dehors des effets secondaires à court terme, il faut essentiellement retenir la toxicité cardiaque potentielle et le risque de second cancer.

- Toxicité aiguë : [97]

Les effets aigus sont le plus souvent rapidement résolutifs dès la fin de l'irradiation. Les troubles digestifs sont au premier plan et sont représentés par des diarrhées et des vomissements dans 15 % des cas. L'utilisation du métoclopramide et des 5 anti-HT3 permet de contrôler simplement les symptômes digestifs. Ils dépendent principalement du volume d'irradiation. L'asthénie est souvent retrouvée avec un taux qui semble plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement en *dog-leg*.

- Toxicité tardive :

1- Infertilité post thérapeutique : [97]

L'infertilité post-thérapeutique est une des complications tardives redoutées en raison de la jeunesse des patients touchés par cette pathologie. Une préservation du sperme doit être envisagée avant, ou à défaut après, l'opération, même si le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le taux de fécondité n'a pu être démontré. Il semble qu'une irradiation lombo-aortique exclusive serait moins hypofertilisante qu'une irradiation en *dog-leg* classique.

2- Les seconds cancers : [99]

Il s'agit, pour les tumeurs situées dans les champs d'irradiation, de sarcome de la paroi abdominale, de cancers de la thyroïde, de la trachée ou du pancréas.

Le risque potentiel carcinogène de ces irradiations apparaît faible pour les doses et les champs actuellement utilisés dans les stades I. En revanche, il apparaît non négligeable pour les stades N1 et N2 avec des doses plus importantes. Il fait en général référence à l'importante étude multicentrique de Travis estimant un risque de 18,2 % de développer un second cancer à 25 ans en dehors des tumeurs controlatérales

3- la toxicité cardiaque : [99]

La toxicité cardiaque directement liée à l'irradiation est évoquée par Zagars mais elle semble peu probable actuellement avec l'abstention du champ médiastinal. La fréquence des événements cardiovasculaires est doublée, que l'irradiation soit isolée ou qu'elle soit associée à une chimiothérapie. Elle serait de 10 % après irradiation médiastinale.

2- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

2-1 Tumeurs germinales séminomateuses

2-1-1 TGS localisées : stade I

Trois attitudes sont actuellement possibles à l'issue de l'orchidectomie, le curage ganglionnaire rétropéritonéal de stadification n'étant qu'exceptionnellement réalisé chez des patients refusant toute autre alternative thérapeutique [99]. Ces trois options thérapeutiques sont la surveillance, la chimiothérapie ou la radiothérapie [50].

- Radiothérapie :

Cette option constitue le standard de référence en raison de l'importante radiosensibilité des séminomes [99]

La radiothérapie para-aortique ou para-aortique avec l'axe ipsilatéral (crosse de hockey) à des doses comprises entre 20 et 24 Gy, réduit le taux de récurrence entre 1 et 3% [100].

L'irradiation para-aortique exclusive réduit la toxicité aiguë et les troubles de la fertilité mais expose à une récurrence iliaque (2% vs 0% toutes à droite) [50].

L'irradiation des ganglions supradiaphragmatiques n'est pas recommandée

Il n'existe pas de différence significative entre 20 et 30 Gy en termes de risque de récurrence [100].

La radiothérapie para-aortique à la dose de 20 Gy est le protocole recommandé [50].

- Chimiothérapie : [99]

Elle constitue également pour certains une alternative à la radiothérapie. Elle repose sur l'utilisation du carboplatine initialement préconisée par Oliver et al. à raison d'une seule cure en monothérapie. Actuellement, avec un recul plus important, il est classiquement admis que la réalisation de deux perfusions à 3

semaines d'intervalle apporte un bénéfice plus important. L'étude comparative multicentrique récente de Dieckmann et al., portant sur 125 patients, permet de comparer l'efficacité d'une par rapport à deux cures. Le taux de rechutes avec une seule cure de carboplatine apparaît non négligeable, huit patients sur 93 (8,6 %), encourageant à utiliser deux cures comme alternative à la radiothérapie. L'action sur les micrométastases d'une seule cure apparaît nettement insuffisante. La toxicité du carboplatine apparaît bien moins intense que celle liée au cisplatine. L'étude de Steiner, portant sur 108 patients, évalue l'intérêt de deux cycles de carboplatine à la dose de 400 mg/m² de surface corporelle, à 3 semaines d'intervalle. La toxicité hématologique, en particulier sur les leucocytes et les plaquettes, apparaît faible dans la quasi-totalité des cas de grade I. Cette série ne note que deux rechutes (1,85 %) sur un suivi moyen de 59,8 mois, découvertes dans la première année qui a suivi la chimiothérapie, d'évolution favorable après chimiothérapie complémentaire. Les résultats très encourageants de cette attitude thérapeutique sont confortés par sa plus grande maniabilité, ce qui diminue également les contraintes liées à une surveillance prolongée.

Il n'existe pas de différence significative entre un cycle de carboplatine AUC7 et une radiothérapie adjuvante (20Gy, para aortique ou crosse de hockey), en terme de taux de récurrence, de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul moyen de 4 ans [101] avec un profil de tolérance meilleur pour le bras carboplatine.

Une mise à jour plus récente avec un suivi médian de 6,5 ans a montré que la chimiothérapie par carboplatine à la dose unique AUC = 7 n'est pas inférieure à la radiothérapie rétropéritonéale en termes de survie sans récurrence à 5 ans et de décès lié au séminome. Il existait même peut-être une tendance protectrice du carboplatine en dose unique par rapport à la radiothérapie en termes de récurrence dans le testicule restant [102].

- Surveillance

Cette option thérapeutique, proposée par certaines équipes, peut paraître séduisante dans la mesure où elle permet, la plupart du temps, d'éviter les conséquences à plus ou moins long terme d'un traitement adjuvant souvent réalisé dans un but prophylactique [99].

Il est apparu nécessaire de déterminer la notion de facteurs pronostiques afin d'isoler les patients à faible risque pouvant bénéficier avec une plus grande sécurité de cette surveillance. Les plus pertinents ont été évalués à partir d'analyses multivariées. Il s'agit en particulier de l'âge des patients, de la taille de la tumeur, de l'envahissement du rete testis et de la présence d'emboles vasculaires ou lymphatiques.

Un suivi rigoureux s'impose avec un contrôle préconisé tous les 4 mois pendant les 3 premières années puis tous les 6 mois jusqu'à 7 ans puis une fois par an jusqu'à 10 ans.

Il semble néanmoins difficile de considérer cette attitude comme un standard eu égard aux contraintes et au stress d'un suivi très prolongé, nécessitant une excellente compliance. En effet, si la majorité des rechutes survient dans les 2 premières années, les rechutes tardives au-delà de 4 ans sont également rapportées dans 25 % des cas.

Les récurrences sous surveillance, compte tenu de leur faible volume habituel, peuvent relever d'une radiothérapie dans 70% des cas. 20% de ces patients récidivent et requièrent une chimiothérapie de rattrapage [50].

Le taux de survie spécifique des séminomes stade I surveillés varie entre 97 à 100% [50].

Recommandations de prise en charge des séminomes stade I [50]

Tumeur Germinale Testiculaire de stade I	Grade de Recommandation
Tumeur Germinale Séminomateuse (TGS) de Stade I	
La taille de la tumeur (> 4 cm) et l'invasion du rete testis sont les facteurs pronostiques	B
Options thérapeutiques	
- Surveillance (en cas d'observance et de disponibilité des examens).	B
- Radiothérapie adjuvante para aortique ou en croisse de hockey, à la dose de 20 Gy	A
- Chimiothérapie (une cure de carboplatine AUC7 (hors AMM)) peut être recommandée comme alternative à la radiothérapie et à la surveillance	A

2-1-2 TGS métastatiques

- Traitement des séminomes N1, N2 : stades IIA IIB [99]

Il repose encore classiquement sur une radiothérapie avec un champ d'irradiation s'étendant de T9-T11 au trou obturateur selon le classique Y inversé ou *dog leg* avec un surdosage sur la zone intéressée par les adénopathies mises en évidence sur la tomодensitométrie. La dose de base de 20 à 26 Gy en 20 fractions est donc renforcée jusqu'à 30 Gy pour le stade N1 et jusqu'à 35 Gy pour le stade N2.

Dans l'étude multicentrique de Classen concernant 94 patients, la toxicité aiguë diffère peu de celle rencontrée pour les stades initiaux. Il s'agit essentiellement de nausées dans la phase initiale de traitement.

L'irradiation médiastinale, associée de principe dans les séries plus anciennes, est actuellement abandonnée en raison de ces inconvénients qui sont supérieurs au bénéfice attendu. Il s'agit essentiellement du risque accru de toxicité cardiaque, ainsi que du risque plus élevé de second cancer. Elle constitue également une contrainte en cas de nécessité de chimiothérapie de rattrapage, conduisant à cumuler la toxicité sur l'hématopoïèse.

Le taux de rechutes varie selon les séries. Acceptable pour Classen qui rapporte quatre rechutes dont deux médiastinales traitées efficacement ; elle

apparaît non négligeable notamment dans l'expérience du Royal Marsden Hospital pour Patterson qui rapporte un taux de rechutes de 14,7 % pour les stades N1 et de 29,6 % pour les stades N2.

Plus récemment, par analogie aux stades plus évolués, une chimiothérapie est proposée par certaines équipes. Les premières évaluations dans les années 1970 avec l'association vinblastine-bléomycine se sont avérées peu efficaces ; de meilleurs résultats sont obtenus dans les années 1986 avec l'utilisation du cisplatine et l'apport de l'étoposide. Horwich, pour sa part, évalue l'usage du carboplatine seul en complément de la radiothérapie plus actif sur les micrométastases. Certains auteurs proposent un protocole plus classique associant étoposide et cisplatine.

L'étude Chung et al. compare les deux attitudes thérapeutiques dans une étude rétrospective intéressant 87 patients dont 79 traités par radiothérapie et huit par chimiothérapie. Huit rechutes sont rapportées dont sept après irradiation et une après chimiothérapie. Les taux de survie sans récurrence à 5 ans pour les stades N1 et N2 sont respectivement de 91,7 et de 89,7 %. Après chimiothérapie, il est de 83,3 % pour le stade N2. La différence n'apparaît pas statistiquement significative mais le nombre de patients traités par chimiothérapie est faible dans cette série. La majorité des rechutes surviennent précocement dans les 2 premières années. Il semble difficile de définir des facteurs prédictifs de rechute contrairement au stade 1. L'envahissement vasculaire ou de rete testis ne constitue pas, dans cette série, un facteur prédictif de rechute, en revanche, il existe probablement un lien avec la présence d'adénopathies multiples par opposition aux masses tumorales uniques rétropéritonéales.

La radiothérapie est le traitement de référence : respectivement 30 et 36 Gy, para-aortique incluant l'axe iliaque ipsilatéral, la limite latérale doit excéder de 10mm la limite tumorale [50]

La chimiothérapie (3BEP ou 4EP) est une alternative pour les stades IIB [50]

- Traitement des séminomes avancés : stades IIC III [99]

Il s'agit des stades N3, M1a et M1b relativement rares en raison du diagnostic souvent précoce de cette tumeur et de son évolution plus lente.

La radiothérapie exclusive est restée pendant longtemps le traitement de référence, obligeant à des champs plus étendus sous- et sus-diaphragmatique, voire du creux sus-claviculaire. Les fortes doses délivrées expliquent les effets secondaires de ces traitements, en particulier cardiaques mais également de seconds cancers rapportés notamment dans les importantes études rétrospectives multicentriques de Travis et al. et de Van Leuven. En présence de métastases viscérales, l'attitude thérapeutique est fonction de facteurs pronostiques différents de ceux retenus pour les tumeurs germinales non séminomateuses en l'absence de marqueurs spécifiques. L'International Germ Cell Cancer Collaboration Group (IGCC), à partir d'une analyse portant sur 600 patients, distingue deux groupes à risque. Les patients de pronostic favorable n'ayant pas de métastases viscérales extrapulmonaires pour lesquels le taux de survie sans progression est de 82 % à 5 ans, et ceux de pronostic intermédiaire porteurs de métastases viscérales sur d'autres organes viscéraux que le poumon pour lesquels le taux de survie sans progression est évalué à 67 % à 5 ans.

Parallèlement à l'utilisation classique pour le groupe de pronostic favorable de trois cures associant bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP), le MSKCC a validé un protocole excluant l'usage de la bléomycine pour les patients de pronostic favorable comprenant quatre cures associant étoposide et cisplatine (EP). Ce choix permet de diminuer la toxicité de cette chimiothérapie pour une efficacité similaire. Pour le groupe de pronostic intermédiaire, cette même équipe préconise, en revanche, un protocole comprenant quatre cures BEP.

Les rechutes, après ces premières lignes de chimiothérapie, nécessitent un traitement de seconde ligne associant vinblastine, ifosfamide et cisplatine ou l'autogreffe de moelle permettant des traitements à haute dose associant carboplatine et étoposide.

Recommandations de prise en charge des séminomes stade II [50]

Tumeur germinale séminomateuse (TGS)	
Tumeur métastatique de stade IIA/IIB	
- Radiothérapie	A
- Ou Chimiothérapie par 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP	B
Tumeur métastatique de stade > IIC	
- Chimiothérapie par 3 ou 4 cycles de BEP	B
Masse résiduelle après chimiothérapie	
- Évaluation par TEP-scan	C
- Résection si masse > 3 cm	B

2-2 Tumeurs germinales non séminomateuses

2-2-1 TGNS localisées [103]

Différentes alternatives thérapeutiques peuvent actuellement être proposées à ces patients : le curage de stadification, la chimiothérapie adjuvante et la surveillance simple. La morbidité liée à chacune de ces options doit être prise en compte au même titre que le choix des patients et la capacité de l'équipe à en assurer le suivi.

Le taux de survie à long terme apparaît comparable pour ces différentes options[103] . Les recommandations des différentes sociétés savantes qu'il s'agisse de celles de IGCCC ou de celles du CCAFU définissent actuellement différentes options thérapeutiques en distinguant les patients à faible risque de rechute de ceux à haut risque

- Facteurs pronostiques des formes localisées

Ils permettent d'isoler les patients à haut risque de rechute pour lesquels la chimiothérapie constitue l'option thérapeutique la plus classiquement préconisée.

De nombreux facteurs ont été évalués dans les études les plus anciennes comme celle de Freedman et al. et celles permettent actuellement de retenir essentiellement deux facteurs histopronostiques : la présence exclusive ou majoritaire de carcinome embryonnaire et la présence d'embolies tumorales intravasculaires. Il existe une grande variation dans la définition du caractère majoritaire du carcinome embryonnaire, le seuil variant de 50 à 80% selon les études.

- Curage de stadification

Il a pendant longtemps constitué le standard pour les équipes anglo-saxonnes. Certaines d'entre elles comme l'équipe d'Indianapolis le considèrent encore actuellement comme l'attitude de référence pour les stades I cliniques

La technique de curage a beaucoup évolué. Le curage modifié unilatéral est actuellement remplacé par un curage avec préservation nerveuse réalisé de façon bilatérale pour l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) afin de diminuer le taux de rechute rétropéritonéale chez les patients de stade I pathologique sur les données de l'analyse du curage (pS1) de même que chez les patients N1 et N2 (pS2) n'ayant pas fait l'objet d'une chimiothérapie adjuvante. Le risque de rechute rétropéritonéale après ces curages est en effet particulièrement faible, évalué à 2% pour la série de Foster¹³, à 1,5% des patients dans celle de Stephenson (4/211).

Cette attitude permet de simplifier le suivi ultérieur de ces patients en évitant la réalisation des scanners abdominopelviques.

La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante après curage révélant une atteinte ganglionnaire n'est pas bien définie. Pour Sweeney et al., elle n'est pas systématique puisque seulement 25 des 40 patients à carcinome embryonnaire prédominant ont eu une chimiothérapie comprenant deux cycles de bléomycine , étoposide et cisplatine (protocole BEP). L'auteur rapporte un taux élevé de rechutes au cours du suivi évolutif après curage. Elle constitue alors un traitement de rattrapage comportant trois cures au lieu de deux, augmentant ainsi la toxicité pour ces patients.

- Chimiothérapie pour les patients à haut risque de rechute

Le manque de recul et le risque élevé d'effets secondaires ont longtemps constitué les principaux reproches face à cette attitude. Les études multicentriques comme celle de Cullen et al., portant sur 114 patients, ou celle de Pont et al., portant sur 42 patients, montrent un faible taux de rechute, respectivement de 2 à 5%. Le recul plus important des séries de Bohlen et al. et de Chevreau et al. confirment la faible toxicité à long terme d'un protocole reposant sur deux cures de BEP avec l'absence de leucémie aigue ou d'effets cardiaques. L'étude de la spermatogénèse et de la fertilité chez 22 patients dans la série de Chevreau et al. montre l'absence de retentissement de ce type de protocole. Il faut néanmoins reconnaître que l'adoption d'une telle attitude chez l'ensemble des patients de stade I à haut risque conduit à en surtraiter 50% qui n'auraient pas rechuté. Une meilleure définition de ces facteurs de risque s'avère encore nécessaire.

- Surveillance

Elle repose sur la réalisation régulière d'un dosage des marqueurs tumoraux et d'un scanner abdominopelvien. La périodicité de ces examens est établie sur la base des recommandations de différentes sociétés savantes(EAU, CCAFU). Cette

surveillance permettra de détecter les rechutes et de les traiter efficacement par chimiothérapie. La fréquence de ces rechutes s'établit entre 25 et 27 %.

Le manque de compliance de certains patients vis-à-vis de ces examens de surveillance, parfois contraignants, explique les réticences de certaines équipes à proposer une telle attitude. Hao et al. sur une série de 76 patients, rapportent des résultats peu encourageants avec un suivi clinique respecté dans seulement 61,5% des cas pour la 1^{ère} année et 35,5% pour la 2^{ème}. Il faut néanmoins constater que ces contrôles apparaissent particulièrement fréquents avec un suivi clinique tous les mois la première année et tous les deux mois la deuxième. Il semble difficile de proposer un programme optimum de surveillance. L'analyse récente de la littérature effectuée par Ségal et al. sur les données de 18 centres montre une certaine hétérogénéité dans la périodicité et le choix des examens pratiqués. Ils rapportent un taux de survie comparable évalué entre 97 et 98% quelle que soit la périodicité des examens proposés au titre de cette surveillance. La tendance actuelle la plus répandue repose sur le principe d'un scanner abdominopelvien tous les 3 mois la première année tout en maintenant, pour la majorité de ces équipes, un dosage des marqueurs associé à un examen clinique tous les mois pendant la première année.

Le scanner thoracique est fréquemment remplacé par une radiographie pulmonaire.

Spermon et al. ont proposé de comparer trois schémas un plus léger, limitant ce suivi aux 2 premières années. Si le protocole simplifié expose à un risque trop élevé de décès liés directement à l'évolution du processus tumoral, il apparaît en revanche que le fait d'imposer un contrôle radiologique thoracique trop fréquent est trop contraignant sans bénéfice réel supplémentaire. Dans leur expérience portant sur 99 patients, Amato et al. isolent un groupe de 23 patients à faible risque de rechute. Deux d'entre eux (soit 8,6%) ont rechuté et ont été efficacement traités par

chimiothérapie de rattrapage. Cette équipe propose d'alléger la fréquence des examens avec une radiographie thoracique, un scanner abdominopelvien et un dosage des marqueurs tous les 3 mois la 1^{ère} année, tous les 4 mois la 2^{ème} année, tous les 6 mois la 3^{ème} année puis annuellement jusqu'à 5ans 25. Ce choix thérapeutique appliqué à une population ciblée dite à faible risque de rechute serait plus facile à proposer aux patients peu compliants.

Alexandre et al. évaluent de manière rétrospective une série de 88 patients placés en surveillance. Ils définissent un sous groupe de 27 patients considérés comme à très faible risque de rechute. Les critères retenus correspondent à l'absence d'envahissement vasculaire et la présence d'une composante de tératome mature. En l'absence de rechute observée dans ce sous groupe de patients, une surveillance pourrait être proposée à cette population de malades .

Les options thérapeutiques sont la surveillance, la chimiothérapie ou la chirurgie. La discussion avec le patient est un élément fondamental du choix de traitement [50].

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'adaptation du traitement au risque de récurrence (basé sur l'invasion vasculaire), rapportant des taux de survie spécifique et de rémission complète autour de 100% [50]

Les TGNS I avec invasion vasculo-lymphatique requièrent une chimiothérapie par 2 cycles de BEP. Les TGNS I sans invasion vasculaire relèvent d'un programme de surveillance [50].

La survie sans récurrence à 2ans de TGNS I est significativement augmentée après un cycle de BEP par rapport à une LDNRP [50].

2-2-2 Traitement des TGNS métastatiques stade II et III

Stades IIA IIB [103]

Il est défini selon les groupes pronostiques de la classification internationale pronostique.

Il repose sur l'association de trois substances de chimiothérapie : la bléomycine, l'étoposide, et le cisplatine (protocole BEP).

- Formes de pronostic favorable

Elles relèvent d'une chimiothérapie par trois cycles de BEP. En cas de contre-indication à l'utilisation de la bléomycine compte tenu de sa toxicité pulmonaire, les trois cycles de BEP peuvent être remplacés par quatre cycles d'étoposide et cisplatine (protocole EP) dont l'efficacité semble néanmoins légèrement plus faible.

- Formes de pronostic intermédiaire et de pronostic défavorable

Le traitement est représenté par quatre cycles de BEP. En cas de contre-indication à l'utilisation de la bléomycine pour des raisons respiratoires, la bléomycine est remplacée par l'ifosfamide pour réaliser le protocole VIP (étoposide, ifosfamide, cisplatine) délivré également pour quatre cycles avec une efficacité comparable. A ce jour, aucune alternative thérapeutique n'a montré de supériorité au traitement de première intention par quatre cycles de BEP dans les formes de pronostic défavorable, y compris l'intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle osseuse ou support de cellules souches périphériques. Les espoirs reposent désormais sur une stratification des formes de pronostic défavorable selon leur cinétique de décroissance des marqueurs après un cycle de BEP afin d'intensifier précocement le traitement des mauvais répondeurs, sans majorer inutilement la toxicité des traitements des patients répondeurs pour les quels quatre cycles de BEP seront suffisants.

Le traitement de référence des TGNS de stade II est la chimiothérapie à base de platine (3ou 4BEP selon le groupe pronostique IGCCCG bon ou intermédiaire) [50].

Les rares cas de stade II sans élévation de marqueurs peuvent être traités par LDNRP ou surveillance [50].

2-3 PEC des masses résiduelles après chimiothérapie (50)

2-3-1 Tumeurs germinales séminomateuses

Les masses résiduelles de TGS doivent faire l'objet d'une réévaluation biologique et morphologique(TDM+/- TEP), entre 3et 6mois post chimiothérapie avant éventuelle résection, leur régression est habituellement retardée.

Deux situations doivent être distinguées en fonction de la taille des masses résiduelles (+/- 3cm)

En cas de masse < 3cm, une surveillance attentive est recommandée. La TEP au 18FDG est optionnelle car pas assez spécifique [50]

En cas de masse > 3cm, il est recommandé de réaliser une TEP au 18FDG pour apprécier la présence d'une activité métabolique témoin de tissu tumoral actif. Une résection par lymphadénectomie rétropéritonéale (unilatérale modifiée) est recommandée d'autant plus qu'elle fixe à la TEP au 18FDG [50].

En cas de tumeur active présente lors de la lymphadénectomie rétropéritonéale, il peut être discuté soit une surveillance, soit une radiothérapie complémentaire, soit une chimiothérapie complémentaire. Il n'existe pas de standard.

En cas de progression sous chimiothérapie, un traitement de sauvetage pourra être proposé incluant chimiothérapie et éventuellement chirurgie.

2-3-2 Tumeurs germinales non séminomateuses

En cas de normalisation des marqueurs, toute masse résiduelle supra-centimétrique, doit faire l'objet d'une résection chirurgicale 4 à 6 semaines après l'achèvement de la chimiothérapie [50]

La TEP au 18FDG n'a pas de place dans cette situation [50].

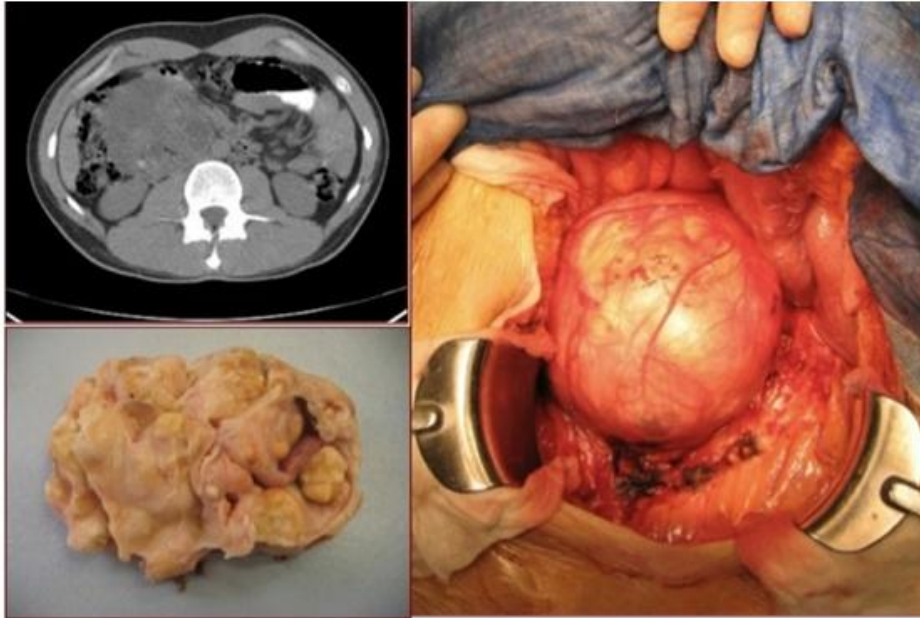
L'ensemble des sites métastatiques doit être concerné et en aucun cas, se limiter à l'exérèse des masses macroscopiquement visibles. Il s'agit d'une chirurgie régionale, multidisciplinaire, pouvant nécessiter le sacrifice d'organes voisins. La résection concerne l'ensemble du territoire de drainage du testicule (unilatérale modifiée) concerné et doit être totalement bilatéral en cas d'ADP visible au scanner ou palpée en peropératoire en dehors de ce territoire. Il s'agit d'une lymphadénectomie rétropéritonéale étendue dont les limites sont différentes du curage de stadification.

La résection de masses résiduelles de TGNS post chimiothérapie comporte du tissu tumoral actif dans 10% des cas, du tératome dans 40% des cas et de la nécrose dans 40%. Il n'existe pas d'examen d'imagerie, ni de modèle prédictif permettant de prévoir ces différentes histologies.

La présence exclusive de tératome ou de nécrose au sein des masses résiduelles n'indique pas de chimiothérapie complémentaire.

La présence de tumeur active au sein des masses indique l'administration d'une chimiothérapie à base de cisplatine, seulement en cas de résection incomplète (pour les patients de mauvais pronostic) ou de proportion de carcinome actif > 10% dans le curage.

Le pronostic est très détérioré en cas de tissu tumoral actif retrouvé dans les masses résiduelles après une seconde, voire une troisième ligne de chimiothérapie et n'est pas amélioré par une nouvelle chimiothérapie post opératoire.



Aspect TDM, vue peropératoire d'une masse résiduelle tératomateuse

2-4 Récidives tumorales après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie [50]

2-4-1 TGS

Les combinaisons de drogues à base de cisplatine conduisent à un taux de rémission à long terme de 50% après récurrence d'une première ligne de chimiothérapie. Plusieurs combinaisons sont indiquées (4PEI/VIP soit cisplatine, étoposide, ifosfamide, paclitaxel (hors AMM) ; 4VeIP soit vinblastine, ifosfamide, cisplatine).

Les données actuelles ne permettent pas de définir une recommandation quant à l'intérêt d'une chimiothérapie d'intensification précoce par rapport à des chimiothérapies conventionnelles de seconde ligne.

Il est recommandé d'entreprendre le traitement de cas rares dans les centres référents.

2-4-2 TGNS

Le traitement de référence de la rechute après chimiothérapie est l'administration au choix de 4 PEI/VIP (cisplatine, étoposide, ifosfamide) ; 4 TIP (cisplatine, ifosfamide, paclitaxel (hors AMM) ou 4 VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatine).

Le taux de rémission à long terme, varie entre 15 et 40%, dépendant de facteurs pronostiques identifiés : localisation et histologie de la tumeur primitive, réponse à la première ligne de traitement, durée de la rémission, taux des marqueurs à la récurrence.

En présence de ces facteurs péjoratifs, les résultats de la chimiothérapie de sauvetage sont décevants. Des études de phase II ont montré une amélioration de la survie de 10% en procédant à une intensification de dose précoce, mais les résultats sont contradictoires.

Le paclitaxel (hors AMM) et la gemcitabine ont prouvé une efficacité dans le traitement de maladie réfractaire par une action synergique avec le cisplatine.

2-5 Récidives tardives [50]

Les récurrences tardives sont définies comme toute forme de récurrence survenant plus de 2 ans après une chimiothérapie initialement efficace pour maladie métastatique.

Le traitement de référence est chirurgical : résection de toutes les lésions identifiées, quel que soit le taux de marqueurs tumoraux dans le but d'éliminer les récurrences de tumeur active, de tératome ou une seconde tumeur germinale.

En cas de lésion non extirpable, des biopsies doivent être réalisées en vue d'orienter un traitement systémique de seconde ligne. La chirurgie d'exérèse peut être proposée après une chimiothérapie de sauvetage en cas de réponse au traitement .

En cas de lésion inextirpable, mais localisée, la radiothérapie trouve une indication.

La chirurgie de sauvetage : les masses résiduelles après chimiothérapie de sauvetage peuvent être réséquées 4 à 6 semaines après normalisation ou stabilisation en plateau des marqueurs.

En cas de progression biologique, une chirurgie peut être envisagée si l'exérèse de l'ensemble des lésions semble possible. Un taux de survie à long terme de 25% peut alors être atteint.

3- Conservation du sperme : [50]

Les anomalies du spermogramme sont fréquentes (20%) chez les patients atteints du cancer du testicule. La chimiothérapie ou la radiothérapie contribuent à dégrader encore la fertilité de ces patients.

Une cryo-préservation de sperme est recommandée et a une valeur médico-légale. Elle peut être réalisée avant ou après l'orchidectomie, mais avant toute chimiothérapie.

1- Suivi les 5 premières années :

Le suivi des tumeurs du testicule doit être rigoureux car les chances de guérison d'une éventuelle récurrence sont importantes.

Ce suivi est basé sur l'examen clinique, les scanner thoraco-abdomino-pelviens et le dosage des marqueurs tumoraux. La périodicité de ces examens est fonction du stade de la tumeur.

Les données sont actuellement limitées, en ce qui concerne les modalités optimales de surveillance d'une tumeur du testicule.

La surveillance des tumeurs germinales après traitement initial a des objectifs évolutifs dans le temps. Au cours des deux premières années, le but est de déceler précocement une récurrence métastatique dans la mesure où les traitements de rattrapage permettent d'obtenir des guérisons chez 25 à 50% patients. Au-delà de deux ans, la surveillance a pour objectif principal de diagnostiquer les rechutes tardives (rares et plus difficilement curables) et surtout les tumeurs testiculaires controlatérales.

SEMINOME
Stades I – IIa-b

	Clinique	Marqueurs	TDM*
1ère année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
2ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
3ème – 5ème années	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

* TDM TAP systématique SAUF dans les stades I si radiothérapie avec branche iliaque homolatérale; dans ces conditions, TDM thoracique seule.

Stade ≥ IIc

Si le PET scan est négatif: même attitude que pour les stades < IIc

Si le PET scan est positif: clinique, marqueurs et TDM TAP tous les 6 mois pendant 5 ans.

TUMEURS NON SEMINOMATEUSES

Surveillance seule

	Clinique	Marqueurs	TDM TAP
1ère année	Tous les mois	Tous les mois	Tous les 3 moi
2ème année	Tous les 2 mois	Tous les 2 mois	Tous les 4 moi
3ème année	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 moi
4ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
5ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi

Stade I

a) Après curage pN0

	Clinique	Marqueurs	TDM thoraciq
1ère année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois'
2ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois'
3ème – 5ème années	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

** : pendant les 2 premières années uniquement, TDM abdominal annuel.

b) Après curage pN+ clinique, marqueurs, TDM TAP tous les ans pendant 5 ans

c) Après chimiothérapie

	Clinique	Marqueurs	TDM TAP
1ère année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
2ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
3ème – 5ème années	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

Stade métastatique de bon pronostic (IGCCCG) ou stade I à marqueurs non normalisés après castration

	Clinique	Marqueurs	TDM TAP
1ère année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
2ème année	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi
3ème – 5ème années	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

Stades métastatiques de pronostic intermédiaire ou mauvais (IGCCCG)

	Clinique	Marqueurs	TDM TAP
1ère année	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 moi
2ème année	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 moi
3ème – 5ème années	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 moi

2- Suivi au delà de 5 ans :

Au-delà de 5 ans, la survenue possible de rechutes tardives, dont le traitement est avant tout chirurgical, pourrait justifier un contrôle clinique, biologique et radiologique annuel. Mais leur très faible fréquence de survenue, rend discutable une surveillance systématique, en particulier dans les tumeurs non séminomateuses de stade I. Il n'est pas possible actuellement de proposer un schéma cohérent de surveillance quant au rythme des examens cliniques, biologiques et d'imagerie.

PRONOSTIC [50]

Stade I

TGS :

- Surveillance :

Le taux de survie spécifique des séminomes stade I surveillés varie entre 97 à 100%. Leur taux de récurrence à 5 ans avoisine 15 à 20% dont la grande majorité survient en siège sous diaphragmatique.

- Chimiothérapie ou radiothérapie :

Il n'existe pas de différence significative entre un cycle de carboplatine AUC7 et une radiothérapie adjuvante en terme de taux de récurrence de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul moyen de 4 ans [126] et [127].

TGNS :

- Surveillance

Le taux de récurrence des TGNS de stade I surveillées avoisine 30%, dont 80% se produisent dans les 12 premiers mois du suivi, 60% se produisent dans le rétropéritoine.

- Chimiothérapie :

Chez des patients à haut risque (50% de risque de récurrence), le taux de récurrence après 2cures de BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine) diminue à 2,7%.

- LNDRP

Lors d'une LNDRP chez des patients non sélectionnés, 30% des patients sont pN+(stade II pathologique). Si le curage ne retrouve pas de ganglions envahis, entre 3 et 10% des patients récidivent tout de même.

Le taux de récurrence après LNDRP suivie de chimiothérapie à base de 2 cycles de BEP (est >2N+, ou rupture capsulaire identifiée) est réduit de 30 à 2%.

Maladie métastatique :

TGS :

Les survies sans récurrence à 6 ans pour les stades IIA et IIB sont respectivement de 95 et 89%, la survie globale approche 100 %.

Les TGS métastatiques de bon pronostic ont une survie globale à 5ans de 86%.

Les TGS métastatiques de pronostic intermédiaire ont une survie globale à 5ans de 72%.

TGNS :

Les TGNS métastatiques de bon pronostic, de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic ont une survie globale à 5 ans à 92%, à 80% et à 48% respectivement.

NOTRE ETUDE

MATERIELS ET METHODES :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Mai 2007 et Novembre 2012 sur 16 dossiers de malades suivis pour tumeurs germinales testiculaires au service d'oncologie médicale au CHU HASSAN II de Fès.

Les informations étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque patient.

Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de cette série de patients afin de les comparer avec celles de la littérature.

RESULTATS :

1- Caractéristiques épidémiologiques :

1-1 Fréquence :

Les tumeurs germinales testiculaires ont représenté 0,4 % des cancers suivis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II depuis 2007.

Sur la durée s'étalant entre Mai 2007 et Novembre 2012, 16 cas de tumeurs germinales testiculaires ont été colligés.

Leur fréquence annuelle a été de 2.6 nouveaux cas par an.

Tableau N° 1 : répartition des malades par année

année	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de cas	1	0	2	3	4	6

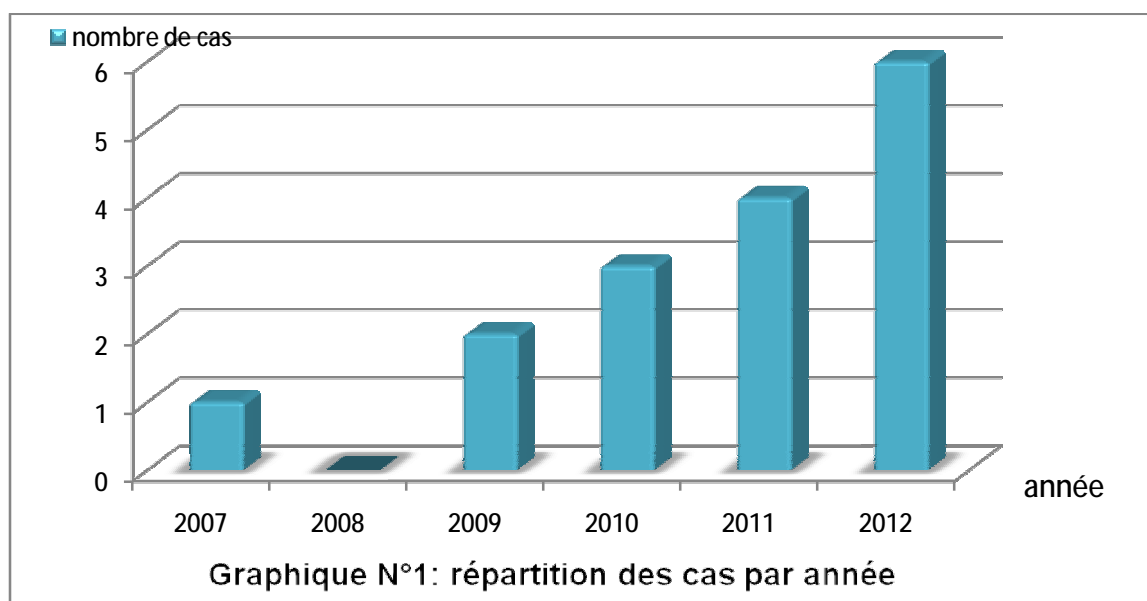
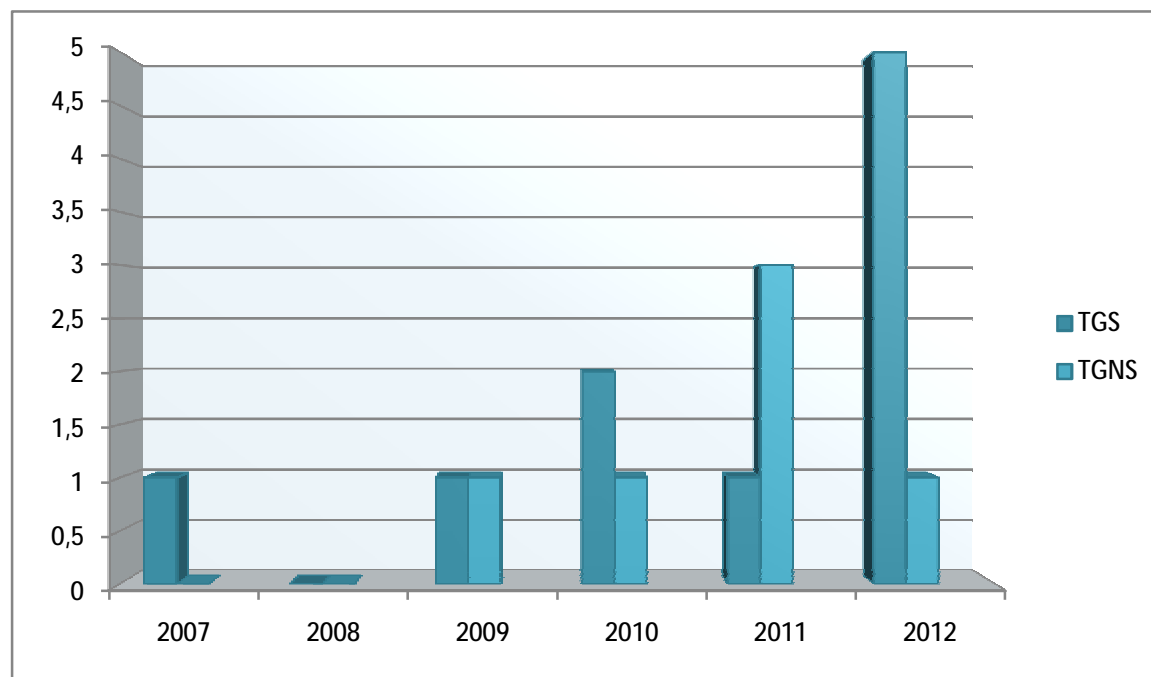


Tableau N° 2 : répartition des cas par année selon les deux grands groupes

histologiques

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
TGS	1	0	1	2	1	5
TGNS	0	0	1	1	3	1



Graphique N°2 : répartition des cas par année selon les deux grands groupes histologiques

1-2 Age :

La moyenne d'âge de nos patients était de 35,2 ans avec des extrêmes de 21 et 56 ans. Celle des séminomes était de 47,6 ans (27 et 56ans), celle des tumeurs germinales non séminomateuses était de 27.6 ans (21 et 35 ans)

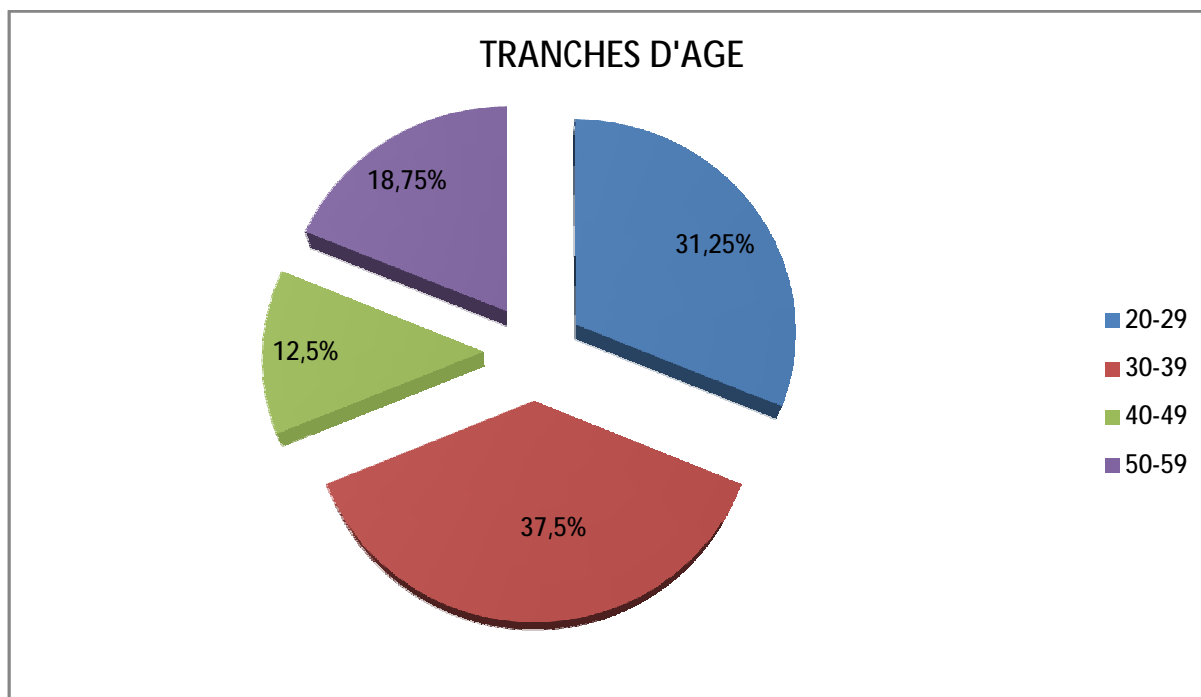
Tableau N°3 : âge en fonction du type histologique

TYPE HISTOLOGIQUE	AGE MOYEN	EXTREMES
Séminome	47,6 ans	27 - 56
TGNS	27,6 ans	21 - 35

La répartition selon les tranches d'âge de 10 ans a montré un pic entre 30 et 39 ans, de 37,5%.

Tableau N°4 :répartition selon les tranches d'âge de 10 ans

AGE	NOMBRE	%
20 - 29 ans	5	31,25
30 - 39 ans	6	37,5
40 - 49 ans	2	12,5
50 - 59 ans	3	18,75



Graphique N°3 :répartition selon les tranches d'âge de 10 ans

La répartition selon les tranches d'âge de 10 ans dans les deux grands groupes histologiques a objectivé :

- deux pics entre 30 et 39 ans et entre 50 et 59 ans chez les patients atteints de TGS
- un pic entre 20 et 29 ans chez les patients atteints de TGNS

Tableau N°5 : répartition selon les tranches d'âge de 10 ans dans le groupe des TGS

AGE	NOMBRE	%
20 - 29 ans	2	20
30 - 39 ans	3	30
40 - 49 ans	2	20
50 - 59 ans	3	30

Tableau N°6 : répartition selon les tranches d'âge de 10 ans dans le groupe des

TGNS

AGE	NOMBRE	%
20 - 29 ans	4	66,7
30 - 39 ans	2	33,3
40 - 49 ans	0	0
50 - 59 ans	0	0

2- Caractéristiques cliniques :

2-1 Date de début :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois.

2-2 Antécédants :

a-personnels :

Trois patients avaient un ATCD de cryptorchidie, deux patients avaient un antécédent de cryptorchidie unilatérale droite, le troisième avait une cryptorchidie bilatérale.

Un patient avait un ATCD de stérilité.

b-familiaux :

Un seul patient avait un ATCD de cancer familial chez un cousin dont la localisation est inconnue.

2-3 Symptomatologie révélatrice :

L'augmentation du volume scrotal a été le premier signe révélateur observée chez 10 patients.

La localisation droite était la plus fréquente, retrouvée chez 10 patients.

La douleur testiculaire était le signe révélateur dans 5 cas, seule ou associée à d'autres signes.

La tuméfaction inguinale a été rapportée dans 2 cas, un patient avait un antécédent de cryptorchidie bilatérale, l'autre patient avait un testicule controlatéral en place.

Un seul patient avait consulté pour une masse scrotale.

Un seul patient avait consulté pour douleur abdominale hypogastrique.

2-4 Examen clinique :

b- Etat général :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

9 patients avaient un OMS à 0

5 patients avaient un OMS à 1

1 patient avait un OMS à 2

Aucun patient n'avait un OMS à 3

1 patient avait un OMS à 4

c- Examen testiculaire :

L'examen testiculaire a été fait en consultation d'oncologie médicale chez des patients déjà opérés, il a révélé :

- Une bourse vide du côté de la tumeur opérée, avec un testicule en place et sans anomalies dans 15 cas.
- Deux bourses vides chez un patient présentant une cryptorchidie bilatérale avec testicule controlatéral en position inguinale droite.

d- Examen des aires ganglionnaires

Les aires ganglionnaires étaient libres chez tous les malades.

e- Examen général

L'examen général était sans particularités chez 13 patients.

Une hépatomégalie a été retrouvée chez un seul patient.

Une masse abdominale a été retrouvée dans 2 cas.

3- Caractéristiques anatomopathologiques :

3-1 Diagnostic positif :

Le diagnostic positif a été porté sur la pièce d'orchidectomie qui a constitué en même temps un geste thérapeutique.

3-2 Type histologique :

Le séminome pur a été le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 10 patients (62,5%), les TGNS ont été retrouvées chez 6 patients (37,5%).

Les tumeurs germinales mixtes avec ou sans composante séminomateuse étaient au nombre de 5.

Tableau N°7 : répartition des cas selon le type histologique

TYPE HISTOLOGIQUE			NOMBRE	%
Séminome	pur		10	58
	Composante mixte	Séminome+ teratome immature+ sac vitellin	1	7
TGNS	Une seule composante	Teratome cancerisé	1	7
	Composante mixte	Teratome+Carcinome embryonnaire+ Tm vitelline	2	14
		Teratome+Carcinome embryonnaire+ Tm endodermique	1	7
		Tm vitelline +teratome mature	1	7

3-3 Taille tumorale :

La taille moyenne des tumeurs testiculaires de notre série était de 8cm avec des extrêmes de 4.5 et 16 cm.

3-4 Facteurs pronostiques :

Pour les stades I des TGS, la taille tumorale supérieure à 4 cm était le facteur de mauvais pronostic le plus fréquent, elle a été observée chez 4 patients atteints de TGS. L'invasion tumorale du rete testis n'a été objectivée en aucun cas.

Pour les stades I des TGNS les facteurs pronostiques représentés par l'invasion des vaisseaux ou lymphatiques ont été observés chez un seul patient.

Les facteurs pronostiques n'ont pas été précisés dans les autres cas.

4- Bilan radiologique:

4-1 local :

- Echographie scrotale :

L'échographie scrotale a été réalisée après la chirurgie chez 5 patients et a révélé un testicule controlatéral en place et sans anomalies dans 4 cas, et un testicule à la hauteur de la symphyse pubienne mais sans anomalies dans un seul cas de cryptorchidie unilatérale.

4-2 à distance :

- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM TAP a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez tous les malades de notre série.

Elle était normale dans 6 cas

Elle a révélé des métastases :

- viscérales dans 6 cas : 3 cas de métastases pulmonaires, 2 cas de métastase hépatiques et 1 cas de métastases hépatiques et pulmonaires à la fois.

- ganglionnaires dans 5 cas
- osseuses dans 0 cas

Elle a révélé une masse abdominale dans 2 cas

5- Bilan biologique : marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux préopératoires ont été réalisés chez 9 patients :

AFP était élevé dans 4 cas de TGNS et normal ou non réalisé en cas de TGS

BHCG était élevé dans 2 cas de TGNS et dans 1 cas de TGS

LDH était élevé dans 3 cas de TGNS et 3 cas de TGS

Les marqueurs tumoraux préopératoires n'étaient pas précisés dans 7 cas ce qui a rendu difficile le calcul du pourcentage de leurs taux d'élévation dans notre série.

Les marqueurs tumoraux post opératoires ont été réalisés chez 10 patients.

Les marqueurs tumoraux ont été réalisés en pré et post opératoire dans 4 cas.

On a noté 3 cas de diminution des valeurs des marqueurs tumoraux après orchidectomie dont 2 chez des patients ayant une TGS et 1 chez un patient ayant une TGNS.

6 - Classification en stades :

Au terme de ces données cliniques, histologiques et radiologiques les résultats de stadification de la maladie de nos patients étaient les suivants :

- 6 patients ont été classés en stade I
- 2 patients ont été classés en stade II
- 8 patients ont été classés en stade III

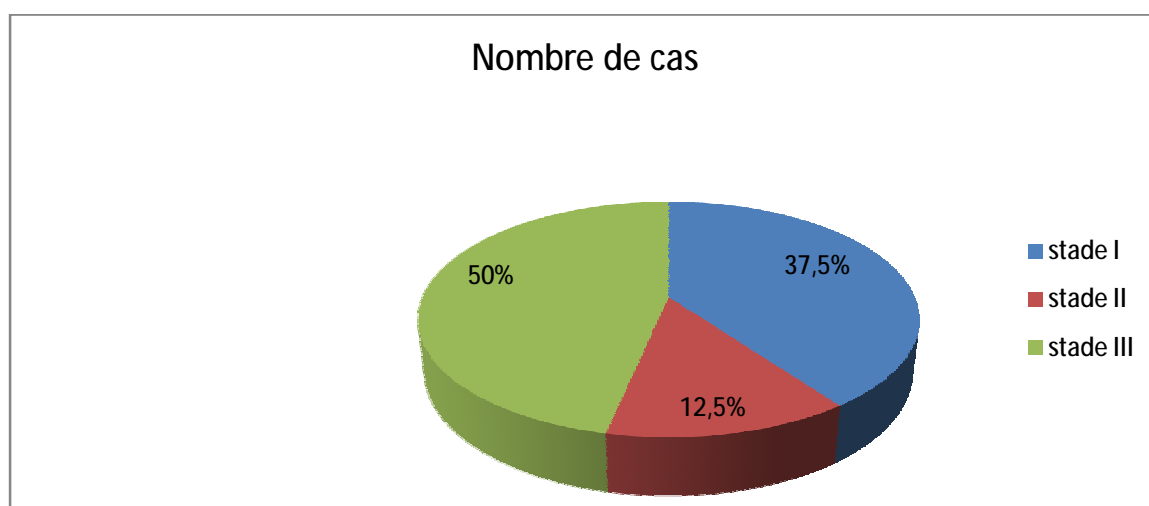
Le stade le plus fréquent dans notre série était le stade III retrouvé dans 50% des cas, suivi par le stade I retrouvé dans 37,5% des cas, puis le stade II retrouvé dans 12,5% des cas.

Tableau N°8 : répartition des cas selon le stade de la maladie

STADE	TGS	TGNS	TOTALE
Stade I	5 (50%)	1 (16,6%)	6 (37,5%)
Stade II	1 (10%)	1 (16,6%)	2 (12,5%)
Stade III	4 (40%)	4 (66,7%)	8 (50%)

Le stade le plus fréquent en cas de TGS était le stade I avec un pourcentage de 50%.

Le stade le plus fréquent en cas de TGNS était le stade III avec un pourcentage de 66,7%.



Graphique N°4 : répartition des cas en fonction des stades

Classification pronostique de l'IGCCCG :

Les résultats de la distribution des patients selon la classification pronostique de l'IGCCCG étaient comme suite :

Dans le groupe des TGS : 80% des patients étaient classés dans la catégorie de bon pronostic, 20% étaient classés dans la catégorie de pronostic intermédiaire

Dans le groupe des TGNS : 0% des patients étaient classés dans la catégorie de bon pronostic, 60% étaient classés dans la catégorie de pronostic intermédiaire, 40% étaient classés dans la catégorie de mauvais pronostic.

Distribution des patients classés selon la classification pronostique de l'IGCCCG :

TGS stade II-III	N = 5
Bon pronostic	4 (80%)
Pronostic intermédiaire	1 (20%)
TGNS stade II-III	N= 5
Bon pronostic	0 (0%)
Pronostic intermédiaire	3 (60%)
Mauvais pronostic	2 (40%)

7- Données thérapeutiques :

7-1 Modalités thérapeutiques :

7-1-1 chirurgie :

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une orchidectomie par voie haute.

Le curage ganglionnaire n'a été réalisé que dans un seul cas.

Un seul patient a bénéficié d'un curage de masse résiduelle.

7-1-2 chimiothérapie :

La chimiothérapie n'a été utilisée en néoadjuvant en aucun cas.

Une chimiothérapie adjuvante a été prescrite chez tous les malades de notre études :

- 5 patients ont reçu une seule cure de carboplatine AUC 7
- 2 patients ont reçu 2 cures de BEP
- 3 patients ont reçu 3 cures de BEP
- 2 patients ont reçu 4 cures de BEP
- 1 patient a reçu 4 cures de EP
- Un seul patient a reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne après progression sous 4cures de BEP et c'était une chimio à base de 2 cures de TIP.

2 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie, dont un était perdu de vue et un décédé avant de démarrer la chimiothérapie.

Un seul patient est en cours de sa chimiothérapie à base de 4 BEP.

7-1-3 Radiothérapie :

Aucun des patients de notre série n'a reçu de radiothérapie à but curatif.

Un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie palliative pour ses métastases cérébrales.

Tableau N° 9 : les différents traitements reçus par les patients de notre série

TRAITEMENT	TGS		TGNS	
	Stade I (n=5)	Stade II-III (n=5)	Stade I (n=1)	Stade II-III(N=5)
Surveillance	-	-	-	-
chimiothérapie				
- Carboplatine AUC 7	5	-	-	-
- 2 BEP	-	-	1	1
- 3 BEP	-	3	-	-
- 4 BEP	-	-	-	2
- 4 EP	-	1	-	-
Radiothérapie	-	-	-	-
Lymphadénectomie	-	-	-	-
Résection de masse résiduelle	-	1	-	-

7-2 Résultats thérapeutiques :

7-2-1 Réponse biologique :

5 patients ont eu une réponse biologique définie par une diminution du taux des marqueurs tumoraux après chimiothérapie en comparaison aux valeurs préopératoires.

7-2-2 Progression :

Un seul cas a connu une progression, il s'agit d'une progression radiologique caractérisée par l'augmentation en taille des métastases pulmonaires et l'apparition de métastases cérébrales.

7-2-3 Réponse :

- Partielle : 4 patients ont présenté une réponse partielle
- Complète : aucun patient n'a présenté une réponse complète

7-2-4 Stabilité :

La stabilité a été maintenue chez 6 patients

La réponse n'a pas pu être évaluée chez 5 malades pour différentes raisons :

- 1 patient est décédé au cours du traitement avant l'évaluation.
- 2 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie, dont un était perdu de vue et un décédé avant de démarrer la chimiothérapie.
- Et 2 patients ont reçu leurs premières cures récemment donc on a pas encore pu évaluer leur réponse au traitement.

8- Evolution et Pronostic :

Notre série d'étude a été marquée par :

- 3 décès, un avant la chimio et 2 au cours du suivi après chimiothérapie.
- 1 perdu de vue, avant la mise en route de la chimiothérapie.

D'une façon générale :

Après un suivi médian de 8 mois [1-65], On a noté un taux de SSP et SG à un an de 83% chacune

Dans les séminomes:

La SSP et SG à un an étaient 100% chacune.

Dans les TGNS:

La SSP et SG à un an étaient 50% chacune.

DISCUSSION

1-Caractéristiques épidémiologiques :

A-Fréquence :

Dans notre série, les tumeurs germinales testiculaires ont représenté 0,4 % des cancers suivis au service d'oncologie du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre Mai 2007 et Novembre 2012.

Le fait que nous avons colligé seulement 16 cas de tumeurs germinales testiculaire sur une période de 6 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

Leur fréquence annuelle était de 2.6 nouveaux cas par an.

Nos résultats sont différents de ceux de G.C.W. Howard et al. [105] et ceux de J.R Germà et al. [106] qui ont trouvé respectivement 703 cas de tumeurs germinales du testicule au cours d'une étude rétrospective sur une période de 14 ans allant de 1988 à 2002 soit une fréquence annuelle de 50,2 nouveaux cas par an en Angleterre, et 1490 cas au cours d'une étude rétrospective sur une période de 7 ans allant de 1994 à 2001 soit une fréquence annuelle de 212 nouveaux cas par an en Espagne.

Multiplés études épidémiologiques ont montré une augmentation marquée de l'incidence du cancer du testicule au fil du temps en Ecosse [107] en Angleterre et au Pays de Galles [108] en Europe [109] en Amérique du Nord [110] et en Australie [111].

Cette incidence augmente lentement mais régulièrement, et s'est multipliée par un facteur 3 à 4 lors de ces 50 dernières années , essentiellement aux dépens des séminomes [112].

Dans notre série une augmentation marquée de l'incidence des TGT a été également observée, cette augmentation a été plus marquée pour les séminomes que pour les non séminomes, ce résultat est proche de celui rapporté par G.C.W.

Howard et al. Une telle disparité manque dans d'autres études qui ont rapporté les sous-types histologiques séparément [111] et [113].

B- Age :

Dans notre série :

- l'âge médian de nos patients était de 35,2 ans avec des extrêmes de 21 et 56 ans. Il correspond à celui de la littérature.
- l'âge médian des patients avec séminomes était de 47,6 ans (27 et 56ans), celui des patients avec tumeurs germinales non séminomateuses était de 27.6 ans (21 et 35 ans), et donc la corrélation entre l'âge et le type histologique semble bien établie.

Dans la littérature, les pics d'incidence des tumeurs non séminomateuses est à environ l'âge de 25 ans, tandis que l'incidence des pics de séminome est à l'âge de 35 ans [6].

Dans l'étude rétrospective menée par le groupe espagnole des tumeurs germinales et portant sur 1490 patients suivis pour TGT entre Janvier 1994 et Avril 2001(J.R Germà et al.), l'âge médian des patients avec TGS était de 33 ans (18 – 81), celui des patients avec TGNS était de 26 ans (18 – 74).

Dans l'étude rétrospective menée par le centre de cancérologie d'Edinburgh (G.C.W. Howard) entre 1988 et 2002, l'âge médian des patients avec TGS était de 38,7 ans (18 – 75), celui des patients avec TGNS était de 31,3 ans (14 – 67).

	Notre série	J.R Germà et al. [106]	G.C.W. Howard [105]
TGS	47,6 ans (27 - 56)	33 ans (18 - 81)	38,7 ans (18 - 75)
TGNS	27,6 ans (21 - 35)	26 ans (18 - 74)	26 ans (14 - 67)

L'âge médian de survenue des TGNS dans notre série est similaire à celui de la littérature.

Comparativement à la littérature et aux études de G.C.W. Howard et al. et J.R Germà et al.[131et[132] l'âge médian de survenue des TGS dans notre série est moins jeune de 10 ans.

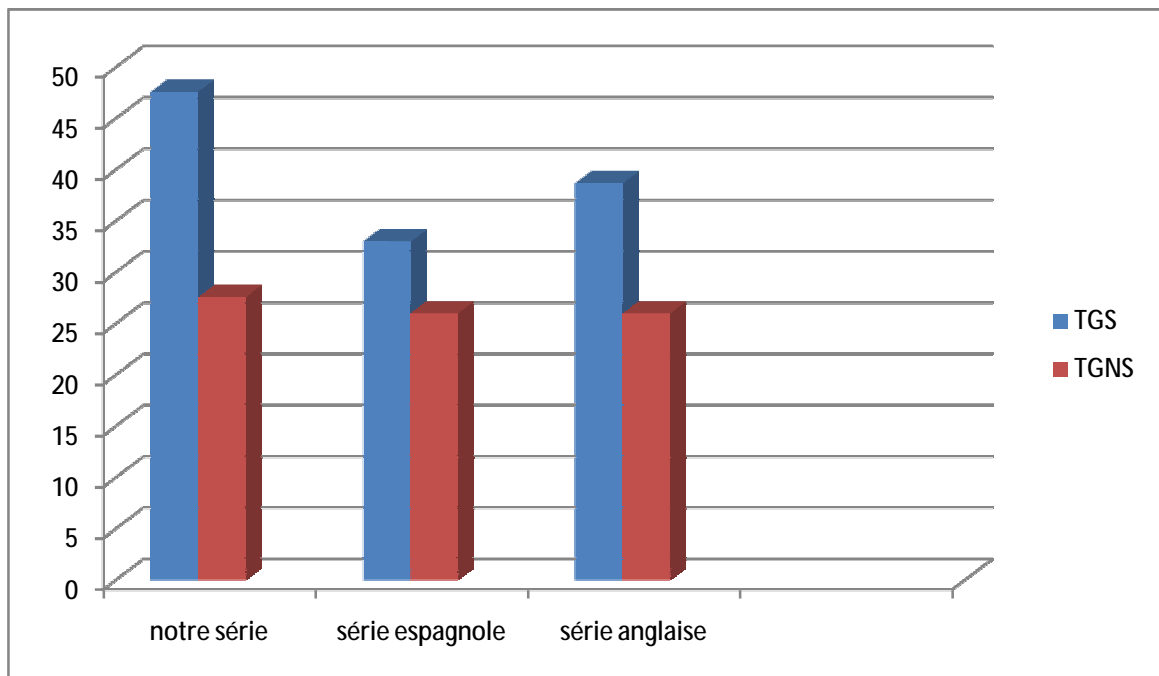


Figure N° : âge médian de survenue des TGT en fonction du type histologique

2- Caractéristiques cliniques :

En général, les paramètres cliniques des patients de notre série ne sont pas différents de ceux rapportés par d'autres pays [109] et [110].

Motif de consultation :

Les tumeurs testiculaires se présentent généralement comme une grosse bourse non douloureuse.

Cette symptomatologie a été le signe révélateur le plus fréquent dans notre série, observé chez 10 patients soit 71 % des patients. Ce résultat concorde avec celui de J.R Germà et al.

Coté atteint :

Comme d'autres études l'ont souligné [136], les tumeurs sont plus fréquentes dans le testicule droit que dans le gauche, tant pour les tumeurs séminomateuses et non-séminomateuses. Ce résultat a été confirmé dans notre série. Le même résultat a été rapporté par J.R Germà et al.

Facteurs de risque :

La Cryptorchidie s'est produite dans 18% des cas de cette série, ce qui constitue un résultat proche de celui rapporté par de nombreux autres auteurs [111] et [113].

Mise à part l'hypofertilité rencontrée chez un seul patient, aucun autre facteur de risque n'a été retrouvé.

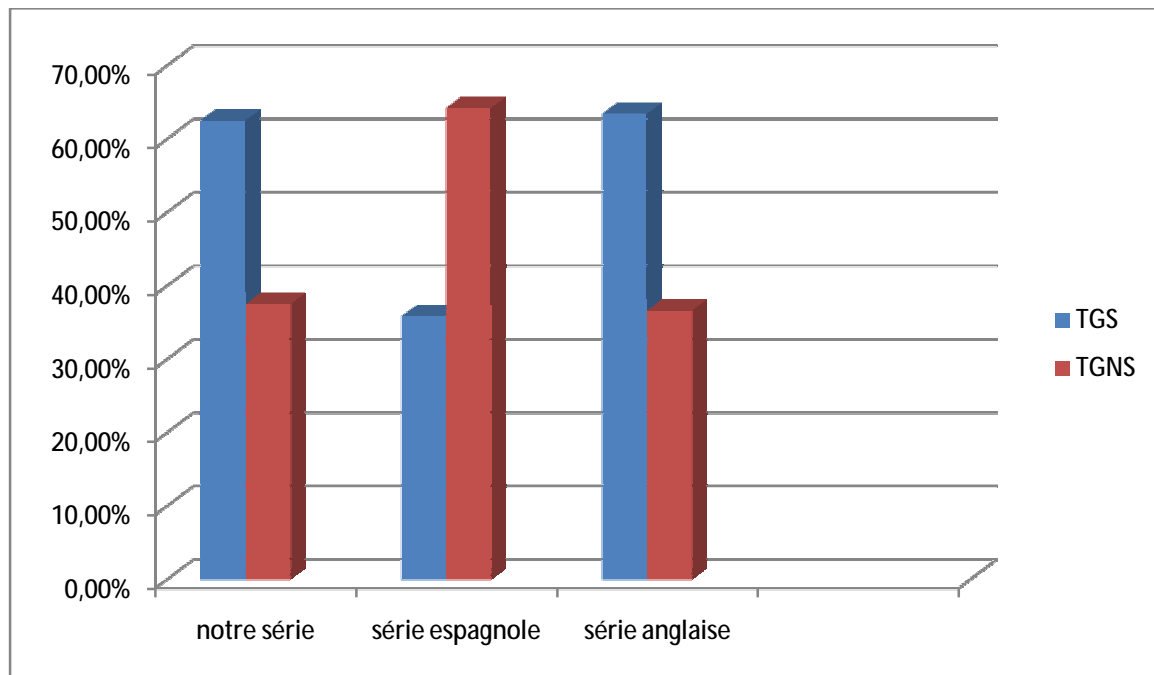
3- Caractéristiques anatomopathologiques :

Dans la littérature, les séminomes représentent environ 40 % des TGT et les TGNS représentent environ 60% des TGT [114].

Dans notre série, le contraire a été remarqué ou les séminomes et les TGNS ont représenté 62,5% et 37,5% des TGT respectivement.

Ces résultats sont différents de ceux rapportés par J.R Germà et al, et identiques à ceux rapportés par G.C.W. Howard et al. et d'autres séries anglaises, américaines et canadiennes.[115,116, 117].

	Notre série N= 16	Série anglaise N=703	Série espagnole N= 1490
TGS	10 (62,5%)	446 (63,4%)	533 (35,8%)
TGNS	6 (37,5%)	257 (36,6%)	957 (64,2%)



4- Bilan radiologique:

Dans notre série, le bilan d'extension initial comportait une TDM thoraco-abdominopelvienne chez tous les patients.

5- Bilan biologique : marqueurs tumoraux :

Le manque de données concernant les marqueurs tumoraux a rendu difficile l'étude des caractéristiques de ce bilan biologique dans notre série.

6- Classification :

- en stades :

La distribution selon les stades dans notre série est similaire à ce qui est rapporté dans la littérature [110], les séminomes étaient diagnostiqués plus fréquemment au stade I qu'aux stades avancés.

En revanche les TGNS étaient diagnostiqués plus fréquemment aux stades avancés qu'au stade localisé alors qu'ils étaient diagnostiqués plus fréquemment au stade I qu'aux stades avancés dans certaines séries notamment celles de J.R Germà et al. et G.C.W. Howard et al.

Notre série :

STADE	TGS	TGNS	TOTAL
Stade I	5 (50%)	1 (16,6%)	6 (37,5%)
Stade II	1 (10%)	1 (16,6%)	2 (12,5%)
Stade III	4 (40%)	4 (66,7%)	8 (50%)

Série espagnole :

STADE	TGS	TGNS	TOTAL
Stade I	410 (77%)	496 (51,9%)	906 (60,8%)
Stade II	103 (19,3%)	252 (26,3%)	355 (23,9%)
Stade III	20 (3,5%)	209 (21,8%)	229 (15,4%)

Série anglaise :

STADE	TGS N=446	TGNS N=257	TOTAL N= 703
Stade I	386 (86%)	155 (60,3%)	541 (77%)
Stade II	50 (11,2%)	60 (23,3%)	110 (15,6%)
Stade III	10 (2,2%)	42 (16,4%)	52 (7,4%)

- Classification pronostiques de l'IGCCCG :

La distribution des patients selon la classification pronostique de l'IGCCCG a montré que approximativement tous les cas de séminomes de notre série étaient classés dans la catégorie du bon pronostic (80%) : résultat similaire à celui de la série de J.R Germà et al. [106], et que les proportions des TGNS classées dans les catégories de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic étaient de 0%, 60% et 40% respectivement : résultat différent de celui enregistré dans les séries espagnole [106] et anglaise [105] dans lesquelles la catégorie de bon pronostic a été prédominante.

	Notre série	Série espagnole	Série anglaise
TGS stade II-III	N = 5	N=123	
Bon pronostic	4 (80%)	118 (96%)	-
Pronostic intermédiaire	1 (20%)	5 (4%)	-
TGNS stade II-III (et IM+ pour les séries [] et [] anciennes)	N= 5	N= 523	N=123
Bon pronostic	0 (0%)	329 (62,9%)	79 (64,2%)
Pronostic intermédiaire	3 (60%)	98 (18,7%)	26 (21,1%)
Mauvais pronostic	2 (40%)	96 (18,4%)	18 (14,7%)

7- données thérapeutiques :

En ce qui concerne les résultats thérapeutiques, le présent document décrit l'expérience homogène sur 6 ans du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II dans la prise en charge thérapeutique des TGT.

Tous les malades ont bénéficié d'une orchidectomie. Le curage ganglionnaire n'a été réalisé que dans un seul cas.

Un seul patient avait bénéficié d'un curage d'une masse résiduelle.

Les dernières recommandations de traitement des TGT ont été respectées en matière de chimiothérapie:

- Les 5 patients présentant un séminome stade I ont été traités par une seule cure de carboplatine AUC 7.(la surveillance et la radiothérapie n'ont pas été adoptées).
- Un patient présentant un séminome stade II a été traité par 3 BEP.
- Pour les 4 patients présentant un séminome stade III , 2 patients ont été traités par 3 BEP, un patient a reçu 4 EP, et un est en cours de traitement par 3BEP.
- Le patient présentant une TGNS stade I a été traité par 2 BEP. Malgré qu'il était classé dans le groupe à faible risque, le choix entre surveillance et chimiothérapie était en faveur de la chimiothérapie.
- Le patient présentant une TGNS stade II (avec élévation des marqueurs) a été traité par 4 BEP
- Chez les 4 patients présentant une TGNS stade III, tous avec un pronostic mauvais ou intermédiaire, le protocole préconisé était 4 BEP :
 - 1 patient a reçu 4 BEP
 - 1 patient a reçu 2 BEP (décédé avant de terminer ses cures)

2 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie, dont un était perdu de vue et un est décédé avant de démarrer la chimiothérapie.

La surveillance seule n'a été proposée en aucun cas vu notre contexte marqué par la non compliance des patients nécessaire pour surmonter les contraintes et le stress d'un suivi très prolongé.

La radiothérapie à but curatif, la lymphadénectomie rétropéritonéale n'ont été indiquées en aucun cas.

Tableau N° 9 : les différents traitements reçus par les patients de notre série

TRAITEMENT	TGS		TGNS	
	Stade I (n=5)	Stade II-III (n=5)	Stade I (n=1)	Stade II-III (N=5)
Surveillance	-	-	-	-
chimiothérapie				
- Carboplatine AUC 7	5	-	-	-
- 2 BEP	-	-	1	1
- 3 BEP	-	3	-	-
- 4 BEP	-	-	-	2
- 4 EP	-	1	-	-
Radiothérapie	-	-	-	-
Lymphadénectomie	-	-	-	-
Résection de masse résiduelle	-	1	-	-

Dans la série espagnole de J.R Germà et al. ,sur 410 cas de séminome stade I, 233 patients ont subi la politique de surveillance, 150 cas avec des facteurs histologiques de mauvais pronostic, ont reçu une chimiothérapie adjuvante, principalement avec deux cures de CBDCA et 27 cas ont été traités par radiothérapie adjuvante. La politique de surveillance a été appliquée seulement chez 262 patients atteints de TGNS de stade I , alors que 168 cas avec facteurs de mauvais pronostic histologiques ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Seuls deux patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire rétropéritonéal

La majorité des patients atteints de séminome avancé a subi une chimiothérapie avec la combinaison de cisplatine et l'étoposide. En ce qui concerne les TGNS métastatique, tous les cas ont été traités par chimiothérapie à base de cisplatine, principalement BEP chez les patients de bon pronostic (95%) et intermédiaire (74%) et BOMP-EPI (70%) chez les patients classés dans la catégorie de mauvais pronostic.

Tableau N° 10 : les différents traitements reçus par les patients de la série

espagnole :

Traitement	Stade I (n=410)	Stade II-III (n=123)	Stade I (n=434)	Stade II-III (N=498)
Surveillance	233	-	262	-
chimiothérapie				
- CBDCA	137	-	1	-
- EP	4	101	3	4
- BEP	2	12	155	388
- BOMP-EPI	-	-	2	96
- autre protocole à base de CDDP	-	2	-	10
- protocole non précisé	7	-	7	-
Radiothérapie	27	8	2	-
Lymphadénectomie	-	-	2	-

CBDCA: carboplatine; E: etoposide; P: cisplatine; B: bleomycin; O: vincristine; M: metotrexate; I: ifosfamide

8- Evolution et Pronostic :

Notre série d'étude a été marquée par :

- 3 décès, un avant la chimio et 2 au cours du suivi après la chimiothérapie. Les 3 décès ont été enregistrés dans le groupe des TGNS.
- 1 perdu de vue, avant la mise en route de la chimiothérapie.

D'une façon générale:

Après un suivi médian de 8 mois [1-65], On a noté un taux de SSP et SG à un an de 83% chacune.

Dans les séminomes:

La SSP et la SG à un an étaient 100% chacune.

Dans les TGNS:

La SSP et la SG à un an étaient 50% chacune.

Notre série confirme le bon pronostic des TGT rapporté dans la littérature avec un taux de SG à 83%.

Pour les TGS, nos résultats sont proches de ceux rapportés par G.C.W. Howard et al.[131] qui ont enregistré une SG à 97,7%.

Pour les TGNS, nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés dans la même étude anglaise [131] qui a enregistré une SG à 90%.

Le nombre limité des patients de notre série n'a pas permis de calculer les taux de survie dans chaque stade et dans chaque groupe pronostique dans les deux groupes de la maladie (TGS et TGNS) afin de les comparer aux autres études.

En conclusion, la série de notre étude a révélé que le tableau épidémiologique de nos patients est identique à celui de la littérature et à celui de certaines séries en ce qui concerne la fréquence et l'augmentation des taux d'incidence de ces tumeurs. L'âge médian de survenue des TGT et l'âge médian de survenue des TGNS

dans notre série sont identiques à ceux de la littérature, l'âge médian de survenue des TGS de nos patients est moins jeune de 10 ans par rapport à la littérature.

Le tableau clinique des tumeurs germinales testiculaires dans cette série s'est révélé similaire à celui de la littérature et à celui de certaines séries.

La distribution en fonction du type histologique a objectivé une nette prédominance des TGS par rapport aux TGNS, ce résultat est différent des données de la littérature et est similaire à celui de certaines séries d'études européennes et américaines.

La distribution en fonction des stades a montré que les TGS sont plus fréquemment diagnostiquées au stade localisé, et que les TGNS sont diagnostiquées plus fréquemment dans les stades avancés, contrairement aux séries européennes ou le diagnostic des TGT, indépendamment du type histologique, était posé le plus fréquemment aux stades localisés.

En ce qui concerne la classification pronostique de l'IGCCCG, approximativement tous les cas de séminomes de notre série étaient classés dans la catégorie du bon pronostic, ce résultat est similaire à celui de la série espagnole de J.R Germà et al. [106]. La proportion des TGNS classées dans les catégories pronostic intermédiaire et mauvais étaient prédominante contrairement aux séries européennes ou la catégorie de bon pronostic était la plus fréquente.

Sur le plan thérapeutique, l'orchidectomie était le premier geste thérapeutique réalisée chez tous nos patients. Les protocoles de chimiothérapies adoptés dans cette série de patients répondaient aux recommandations thérapeutiques internationales concernant la prise en charge des TGT. La chimiothérapie a été préférée dans certains cas aux autres options thérapeutiques telle que la radiothérapie et la surveillance, ceci peut être expliqué par la non disponibilité d'un service de radiothérapie à Fès durant la durée de cette étude, et par notre contexte

caractérisé par la non compliance des patients nécessaire pour une surveillance armée et prolongée.

Concernant les résultats thérapeutiques, d'une façon générale, notre étude a pu confirmé le bon pronostic des TGT avec une SG à 83%. Le pronostic des TGS était similaire à celui de la littérature, tandis que le pronostic des TGNS était inférieur à ce qui est rapporté dans la littérature et dans certaines études.

CONCLUSION

Les tumeurs du testicule sont 9 fois sur 10 malignes. Elles naissent le plus souvent des lignées germinales du testicule. Elles atteignent l'homme jeune (15-35 ans) dans une période de sa vie caractérisée par l'importance des engagements familiaux ou professionnels.

Les grands écarts géographiques et ethniques dans les taux font valoir que les facteurs environnementaux et génétiques peuvent contribuer à provoquer les tumeurs germinales testiculaires. L'association avec des facteurs de risque périnataux et les anomalies congénitales, ainsi que le jeune âge d'apparition, suggèrent que la tumeur peut provenir in utéro.

Pour le diagnostic d'une masse testiculaire, l'échographie est l'examen clef de première intention en complément de l'examen clinique. Le diagnostic de cancer et le degré d'atteinte locale sont apportés par l'exérèse chirurgicale (orchidectomie par voie inguinale). Le bilan d'extension ganglionnaire et viscéral est réalisé par le scanner thoracoabdominopelvien. La surveillance sous traitement et le suivi post-thérapeutique font largement appel au scanner, ne laissant que peu d'indications à l'IRM et à la TEP.

Le séminome occupe parmi les tumeurs germinales testiculaires, une place particulière en raison de sa radiosensibilité. Bien que la radiothérapie reste le traitement privilégié des tumeurs localisées de stade I, la surveillance et la chimiothérapie peuvent actuellement, dans certains cas, représenter une alternative thérapeutique. La chimiothérapie constitue actuellement le traitement de référence pour les stades plus évolués, qu'il s'agisse d'une extension rétropéritonéale de volume important ou d'une extension métastatique. Son efficacité conduit à limiter les indications de chirurgie des masses résiduelles en se reposant, notamment lors du bilan de réévaluation, sur les données de la tomographies à émission de positons.

Les tumeurs germinales non séminomateuses se caractérisent par leur importante chimiosensibilité, modifiant leur pronostic grâce en particulier à l'usage de cisplatine. Le diagnostic au stade précoce permet, dans certains cas, de limiter le traitement à la simple orchidectomie. La chimiothérapie des stades métastatiques dont le nombre de cures est fonction de la catégorie pronostique s'avère particulièrement efficace. Une chirurgie des masses résiduelles reste le plus souvent nécessaire à l'issue de ce traitement. La chimiothérapie, voire la chirurgie de rattrapage permettent d'améliorer l'évolution des formes de pronostic défavorable.

Dans ce travail nous avons essayé de comparer les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de notre série de patients avec celles de la littérature.

RESUME

RESUME

Introduction :

Le cancer du testicule est une tumeur rare, les tumeurs germinales en représentent plus de 90% . Malgré leur faible incidence, les tumeurs germinales testiculaires tirent leur importance de l'âge jeune des patients et de leur taux élevé de guérison.

Matériels et méthodes :

Nous avons colligé 16 cas de patients suivis pour tumeurs germinales testiculaires au service d'oncologie médicale au CHU HASSAN II durant la période s'étalant entre Mai 2007 et Novembre 2012.

Résultats :

La fréquence annuelle était de 2,6 cas/an , l'âge médian était de 35,2 ans avec des extrêmes allant de 21 à 56 ans. L'âge médian des patients atteints de TGNS était plus jeune de 20 ans que celui des patients atteints de séminome. Environ 18% avaient l'antécédent de cryptorchidie.

L'augmentation du volume scrotal était la symptomatologie révélatrice la plus fréquente retrouvée dans 62,5% des cas. Le testicule droit a été le plus fréquemment impliqué. les TGS (62,5%) étaient plus fréquentes que les TGNS (37,5 %). Nos malades ont été classés en stade I dans 37,5% des cas, stade II dans 12,5% des cas, stade III dans 50% des cas. Selon la classification pronostique de l'IGCCG 40% avaient un bon pronostic 40 % avaient un pronostic intermédiaire et 20 % avaient un mauvais pronostic.

Après un suivi médian de 8 mois [1-65], on a noté un taux de SSP et SG à un an de 83% chacune. Dans les séminomes, la SSP et SG à un an étaient 100% chacune. Dans les TGNS, la SSP et SG à un an étaient 50% chacune.

Conclusion :

Dans ce travail nous avons essayé de comparer les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de cette série de patients avec celles de la littérature. Les tableaux épidémiologiques et cliniques étaient proches de ceux de la littérature. D'une façon générale notre étude a permis de confirmer le pronostic bon des TGT.

ABSTRACT

Introduction :

Testicular cancer is a rare neoplasm, germ cell tumors account for more than 90%. Despite its low incidence, GCT is significant due to its presentation in the young population and its high cure rate.

Materials and methods:

We collected 16 cases of patients treated for testicular germ cell tumors in medical oncology at the University Hospital Hassan II during the period spanning between May 2007 and November 2012.

Results:

The annual incidence was 2.6 cases / year, the median age was 35.2 years with a range from 21 to 56 years. Non-seminoma patients were 20 years younger than seminoma. Approximately 18% had the antecedant of cryptorchidism. local symptomatology was increased testis size in 62,5 % of cases 62.5%. Right testis was involved predominantly. the TGS (62.5%) were more frequent than NSGCT (37.5%). Our patients were classified as stage I in 37.5% of cases, stage II in 12.5% of cases, stage III in 50% of cases. According to the prognostic classification of IGCCCG 40% had a good prognosis 40% had an intermediate prognosis and 20% had a poor prognosis.

After a median follow-up of 8 months [1-65], PFS rate and OS rate at one year were of 83%. In seminomas, PFS rate and OS rate at one year were of 100%. In NSGCT, PFS rate and OS rate at one year were of 50%.

Conclusion:

In this work we tried to compare the different epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and prognostic tables in this series of patients with those in the literature. Epidemiological and clinical tables were close to those in the literature. In general our study confirm the good prognosis of TGT.

ملخص

مقدمة

يعتبر سرطان الخصيتين ورمانا نائرا وتمثل الخلايا الجرثومية اكثر 90% من هذا النوع من السرطان. رغم انخفاض معدل الإصابة بسرطان الخلايا الجرثومية على مستوى الخصيتين فإن أهمية هذا المرض تكمن في صغر سن المرضى وفي استجابتها الجيدة للعلاج.

أهداف وأساليب

قمنا بجمع 16 حالة مرضية متابعة من اجل سرطان الخلايا الجرثومية على مستوى الخصيتين في مصلحة الانكولوجية الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني على طول الفترة الممتدة ما بين ماي 2007 ونونبر 2012.

نتائج

معدل الإصابة السنوي بلغ 6.2 حالة في السنة. متوسط العمر بلغ 35.2 سنة. متوسط العمر لدى المصابين بسرطان الخلايا الجرثومية اللانموية يصغر بعشر سنوات متوسط عمر المصابين بسرطان الخلايا الجرثومية المنوية . 18% من المرضى كانت تعاني من عدم نزول الخصيتين كسابق مرضي.

وكانت الزيادة في حجم الصفن اكثر الأعراض شيوعا وحدث في 62.5% من الحالات وقد كانت الخصية اليمنى الأكثر إصابة. في هذه السلسلة كانت حالات سرطان الخلايا الجرثومية المنوية (62.5%) اكثر عددا من مثيلاتها اللانموية (37.5). وتم تصنيف المرضى لدينا كما يلي : المرحلة الأولى 37.5% المرحلة الثانية 12.5% من الحالات المرحلة 50% من الحالات. وفقا لتصنيف الندير IGCCCG ، 40% كانت ذات تكهن جيد 40% كانت ذات تكهن متوسط 20% كفت ذات تكهن سيئ.

بعد متوسط المتابعة من 8 أشهر (5 إلى 16)، كان معدل البقاء على قيد الحياة ومعدل البقاء على قيد الحياة بدون تقدم المرض لمدة سنة 83% لكل منهما بصفة عامة. لدى مرضى سرطان الخلايا الجرثومية المنوية بلغ هذان المعدلان 100% لكل منهما. لدى مرضى السرطان الخلايا الجرثومية اللانموية بلغا 50% لكل منهما.

خاتمة

في هذا العمل حاولنا مقارنة مختلف المعطيات الوبائية، السريرية، العلاجية والنديرية في هذه السلسلة من المرضى مع تلك الموجودة في الأدبيات. فكانت الجداول الوبائية والسريرية من تلك المتعارف عليها وبصفة عامة استطاعت لراستنا تأكيد المال الجيد لهذا النوع من السرطانات بعد العلاج

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PILLAR LAGUNA M., PIZZOCARO G., KLEPP O., ALGABA F., KISBENEDEK L., LEIVA O. and the EAU working group on oncological urology. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur. Urol.*, 2001,40, 102-110
- [2] DONG C., LONNSTEDT I., HEMMINKI K.: familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. *Eur.J. Cancer*,2001, 37, 1878-1885
- [3] Stefania Goria,Author VitaStella Porrozzia Author Vitae, Fausto RoilaaAuthor Vitae, Gemma GattabAuthor Vitae, Ugo De Giorgi. *Critical Reviews in Oncology/Hematology Volume 53, Issue 2*, February 2005, Pages 141-164
- [4] Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, Bachaud JM, Bujan L,Thonneau P. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control* 2008;19:155-61.
- [5] Stefania Gori^a. Germ cell tumours of the testis. Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy July 2004
- [6] Carriere P, Baade P, Fritschi L. Population Based Incidence and Age Distribution of Spermatocytic Seminoma. *J Urol.* 2007
- [7] Parkin DM, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII*. IARC; Lyon: 2002. IARC Scientific Publication, No 155.
- [8] Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control.* 1996;7:264-74.
- [9] Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer.* 1987;55:97-103.
- [10] Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004;22:2-14.

- [11] United Kingdom Testicular Cancer Study Group Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ*. 1994;308:1393–9.
- [12] Dusek L, Abrahamova J, Lakomy R, et al. Multivariate analysis of risk factors for testicular cancer: a hospital-based case-control study in the Czech Republic. *Neoplasma*. 2008;55:356–68.
- [13] Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*. 2005;174:1819–22. discussion 1822.
- [14] Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod*. 1998;13:3256–61.
- [15] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol*. 2006;2:148–62.
- [16] Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 2006;27:468–84.
- [17] DIECKMANN K.P., LOY V: prevalence of bilateral testicular germ cell tumors and early detection by testicular intraepithelial neoplasia. *Eur.Urol.*,1996,23(suppl.2),22-23
- [18] O.CUSSENOT, G.KOURI: Génétique et tumeurs germinales du testicule, progrès en urologie (2003),13, 1257.
- [19] FRAUSCHER F, KLAUSER A, STENZLA, HELWEG G, AMORT B, ZURNEDDEN D: US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology* 2001; 219:427-431
- [20] Ahlgren M, Wohlfahrt J, Olsen LW, Sorensen TI, Melbye M. Birth weight and risk of cancer. *Cancer*. 2007

- [21] Moller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1997;8:904-12.
- [22] Coupland CA, Forman D, Chilvers CE, Davey G, Pike MC, Oliver RT. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK) *Cancer Causes Control*. 2004;15:277-83.
- [23] Richiardi L, Akre O, Bellocco R, Ekblom A. Perinatal determinants of germ-cell testicular cancer in relation to histological subtypes. *Br J Cancer*. 2002;87:545-50.
- [24] Dieckmann KP, Endsinn G, Pichlmeier U. How valid is the prenatal estrogen excess hypothesis of testicular germ cell cancer? A case control study on hormone-related factors. *Eur Urol*. 2001;40:677-83. discussion 684.
- [25] Sabroe S, Olsen J. Perinatal correlates of specific histological types of testicular cancer in patients below 35 years of age: a case-cohort study based on midwives' records in Denmark. *Int J Cancer*. 1998;78:140-3.
- [26] Wanderas EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S. Maternal health and pre- and perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control*. 1998;9:475-86.
- [27] Cook MB, Graubard BI, Rubertone MV, Erickson RL, McGlynn KA. Perinatal factors and the risk of testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2008;122:2600-6.
- [28] Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res*. 1988;48:246-53.
- [29] Henderson BE, Bernstein L, Ross RK, Depue RH, Judd HL. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: potential effects on male offspring. *Br J Cancer*. 1988;57:216-8.

- [30] Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer. A case-control study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:39-52.
- [31] Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testis cancer: post-natal hormonal factors, sexual behaviour and fertility. *Int J Cancer.* 1989;43:549-53.
- [32] Weir HK, Kreiger N, Marrett LD. Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada) *Cancer Causes Control.* 1998;9:253-8.
- [33] Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006;29:205-10.
- [34] Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer.* 1997;80:1954-60.
- [35] Hemminki K, Li X. Cancer risks in twins: results from the Swedish family-cancer database. *Int J Cancer.* 2002;99:873-8.
- [36] Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet.* 1997;350:1723-8.
- [37] Hemminki K, Chen B. Are twins at risk of cancer: results from the Swedish family-cancer database. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8:509-14.
- [38] Algood CB, Newell GR, Johnson DE. Viral etiology of testicular tumors. *J Urol.* 1988;139:308-10.
- [39] Holl K, Surcel HM, Koskela P, et al. Maternal Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and risk of testicular cancer in the offspring: a nested case-control study. *Apmis.* 2008;116:816-22.

[40] Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15:617-31.

[41] Sigurdson AJ, Chang S, Annegers JF, et al. A case-control study of diet and testicular carcinoma. *Nutr Cancer*. 1999;34:20-6.

[42] Ross RK, McCurtis JW, Henderson BE, Menck HR, Mack TM, Martin SP. Descriptive epidemiology of testicular and prostatic cancer in Los Angeles. *Br J Cancer*. 1979;39:284-92.

[43] Moller H, Skakkebaek NE. Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer*. 1996;66:287-93.

[44] Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada) *Cancer Causes Control*. 1995;6:398-406.

[45] United Kingdom Testicular Cancer Study Group Social, behavioural and medical factors in the aetiology of testicular cancer: results from the UK study. *Br J Cancer*. 1994;70:513-20.

[46] Thune I, Lund E. Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men. *Cancer Causes Control*. 1994;5:549-56.

[47] Dosemeci M, Hayes RB, Vetter R, et al. Occupational physical activity, socioeconomic status, and risks of 15 cancer sites in Turkey. *Cancer Causes Control*. 1993;4:313-21.

[48] Paul Perrin, Nicole Berger Tumeurs germinales du testicule chez l'homme adulte *Urologie*, 18-650-A-10, 1992

- [49] KLAPPENBACH S.R., KURMAN R.J. - Immunohistochemistry of testicular germ cell tumors. In : R. Talerman, L. Roth (eds), Pathology of the testis and its adnexa. - Churchill Livingstone, ed., New York, 1986, pp. 169-179.
- [50] X.DURAND ,J.RIGAUD,C ; AVANCES, P. CAMPARO, S.CULINE,F.IBORRA, N.MOTTET, P.SEBE, M.SOULIE et les membres de CCAFU Recommandations en Onco-Urologie 2010: Tumeurs germinales du testicule
- [51] D Thoumas ^[1] A Caty ^[1] F Gobet ^[1] L Lemaître ^[2] :[1] CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Service de Radiologie, Département central d'imagerie, Rouen ;[2] Hôpital C. Huriez, Service Plateau d'Imagerie, Lille .
- [52] MOSTOFI F.K., SOBIN L.H. - Histological typing of testis tumors no 16. - World Health Organization, Geneva, 1977.
- [53] OLIVER RT Factors contributing to delay in diagnosis of testicular tumours. Br. Med. J. 1985 ; 290 : 356-359
- [54] NIKZAS D, CHAMPION AE, FOX M Germ cell tumours of testis : prognostic factors and results. Eur. Urol. 1990 ; 18 : 242-247
- [55] LONDON NJ, SMART JG, KINDER RB, WATKIN EM, REES Y, HALEY P Prospective study of routine scrotal ultrasonography in urological practice. Br. J. Urol. 1989 ; 63 : 416-419
- [56]WEAVER DJ, HAVEY AD, WEINSTEIN SH, TULLY RJ Non palpable occult testis tumor. Urology 1989 ; 34 : 218-220
- [57] SEE WA, MACK LA, KRIEGER JN Scrotal ultrasonography : a predictor of complicated epididymitis requiring orchiectomy. J. Urol. 1988 ; 139 : 55-56
- [58]MILNER SJ, BLEASE SC Does scrotal ultrasound reduce the need for orchiectomy in the clinically malignant testis ? Br. J. Radiol. 1990 ; 63 : 263-265

- [59] WISHNOW KI, JOHNSON DE, PRESTON WL, TENNEY DM, BROWN BW Prompt orchiectomy reduces morbidity and mortality from testicular carcinoma. Br. J. Urol. 1990 ; 65 : 629-633
- [60] PERRIN P, MONSALLIER M Méthodes de traitement du cancer du testicule. Rev. Prat. 1987 ; 37 : 1121-1126
- [61] GIGUERE JK, STABLEIN DM, SPAULDING JT, McLEOD DG, PAULSON DF, WEISS RB The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer. A report from the testicular cancer intergroup study. J. Urol. 1988 ; 139 : 1225-1228
- [62] L.Brunereau, F.Bruyère, C.Linassier, J.L.Baulieu Role de l'imagerie dans le bilan d'extension et la surveillance du cancer du testicule journal de radiologie diagnostique et interventionnelle (2012) 93, 334-343
- [63] Rifkin MD, Kurtz AB, Pasto ME, Goldberg BB. Diagnostic capabilities of high-resolution scrotal ultrasonography: prospective evaluation. J Ultrasound Med 1985
- [64] Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. Radiology 2003 ; 227 :18-36
- [65] Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Beyer J, Kollmanns-berger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group(EGCCCG). Ann Oncol 2004; 15: 1377-99.
- [66] Mottet N, CULINE s, Iborra F, Avances C, Bastide C, Lesourd A, et al. Tumeurs du testicule. Prog Urol 2004 ;14 891-901
- [67] Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, Sofitikis N, Tsampoulas K. MRI characterization of local staging of testicular neoplasms. AJR 2010; 194:682-9.

- [68] Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, Begg CB, Castellino RA. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. *AJR* 1997;169:521-5
- [69] Sobin LH, Wittekind CH, editors. *UICC: TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Liss:2002.
- [70] Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, Parikh J, Husband JE, Dear-naley DP, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2009;348:2491-9.
- [71] Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348: 2491-9.
- [72] Harisinghani MG, Barentsz J, Saksena M, Ross RW, Dahi D, McDougal S, et al. A pilot study of lymphotropic nano-particle-enhanced magnetic resonance imaging technique in early stage testicular cancer: a new method for non invasive lymph node evaluation. *Urology* 2005;66:1066-71;
- [73] Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the EGCCCG: Part I, *Eur Urol* 2008;53:478-96.
- [74] Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high risk, clinical stage I non seminomatous germ cell tumors- The NCRI testis tumour clinical study group. *J Clin Oncol* 2007;25:3090-5.
- [75] White PM, Adamson DJ, Howard GC, Wright AR. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. *Clin Radiol* 1999;54:207-11.

- [76] Von EYBEN FE Lactate deshydrogenase and its isoenzymes in testicular germ cell tumors : an overview oncodevelopmental biology and medecine. Oncodev. Biol. Med. 1983 ; 4 : 395-414
- [77] BASSOULET J., PABOT du CHATELARD P., RICORDEL I., TUMBAL Y. - Ecco 4 Fourth European Conference on clinical oncology and cancer nursing. - Federation of European Cancer Societies, 1987, 187.
- [78] SECKL MJ, RUSTIN GJ, BAGSHAWE KD Frequency of serum tumour marker monitoring in patients with non seminomatous germ cell tumours. Br. J. Cancer 1990 ; 61 : 916-918
- [79] International Germ Cell Cancer Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. J Cli, Oncol 1997; 15:594-603.
- [80] G.KOURI chirurgie des cancers des organes génitaux externes :castration pour tumeur du testicule. Prog Urol, 2005, 15, 5, 1023-1024, suppl. 2
- [81] Nicolas MOTTET.Chirurgie des cancers des organes génitaux externes : curage rétropéritonéal pour tumeur du testicule. Prog Urol, 2005, 15, 5, 1025-1029, suppl. 2
- [82] MOTTET M, AVANCES C, BASTIDE C, CULINE S, IBORA F, KOURI G, LESOURD A, MICHEL F, ROCHER L. cancer du testicule. Recommandations. progrès14. 4 (supl 1): 891-901. 2004
- [83]CULINE S. Prise en charge des tumeurs germinales non séminomateuses de stade I après orchidectomie. Progrès 14: 1112-1118; 2004
- [84] VERGOUWE Y, STEYERBERG EW, EIJKEMANS MJ, ALBERS P, HABBEMA JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. Y, et al. J Clin Oncol 2003;21; 4092-4099

- [85] DE SANTIS M, BECHERER A, BOKEMEYER C. FDG-PET as prognostic indicator for seminoma residuals: an update from the multicenter SEM-PET study. *J Clin Oncol.* 22: 382. #1535. 2003
- [86] TAVERNIER E, FLECHON A, MEEUS P, RIVOIRE M, DROZ JP. Indication of post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in the treatment of non seminomatous germ cell tumors of the testis(NSGCTT): the case of minimal initial and residual disease. *J Clin Oncol.* 23 :405 #4599 2004
- [87] OLDENBURG J, ALFSEN GC, LIEN HH, AASS N, WAEHRE H, FOSSA SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 21 :3310-3317. 2003
- [88] BECK SDW, PATEL MI, SHEINFELD J. () Tumor marker levels in post-chemotherapy in post chemotherapy cystic masses : clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol.* 171 :168-171. 2004
- [89] COLLESELLI K, POISEL S, SCHACHTNER W, BARTSCH G. Nerve-preserving bilateral retroperitoneal lymphadenectomy: anatomical study and operative approach. *J Urol* 144: 293-298; 1990
- [90] DONOHUE JP, FOSTER RS, ROWLAND RG, BIHRLE R, JONES J, GEIER G. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 144: 287-292; 1990
- [91] HERR HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol.* 80:653-657. 1997
- [92] OZEN H, EKICI S, SOZEN S, ERGEN A, TEKGUL S, KENDI S. Resection of residual masses alone: an alternative in surgical therapy of metastatic testicular germ cell tumors after chemotherapy. *Urology.* 57:323-327.2001

- [93] J.-L. Deville Chimiothérapie en oncologie urologique. *Service d'oncologie médicale, CHU Timone, Marseille , France*. Prog Urol, 2011.
- [94] Droz J.P., Culine S. New prospects for the treatment of germ-cell tumours Expert Opin. Investig. Drugs 1998
- [95] Cancer du testicule : quelle chimiothérapie, pour quels malades ? A. Fléchon, J.-P. Droz
Département de cancérologie médicale, Centre Léon-Bérard, Lyon, France. 2007 Elsevier Masson.
- [96] Late complications of chemotherapy in testicular cancer Kyriaki Pliarchopoulou
Second Department of Internal Medicine, Propaedeutic Oncology Section, University of Athens, "Attikon" University Hospital, Rimini 1, Haidari, Athens, Greece 2010
- [97]E. Gross^a Séminomes testiculaire de stade 1 ^a Département de radiothérapie, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France. Décembre 2010
- [98] Guide de procédures de radiothérapie externe 2007. Société française de radiothérapie oncologique
- [99] tumeurs germinales séminomateuses : diagnostic et traitement. Houlgatte A. Bauduceau EMC Urologie 2005
- [100] Jones WG et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. J Clin Oncol 2005
- [101] Oliver RT et al. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial Lancet 2005
- [102] Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP, MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). J Clin Oncol Suppl 2008;26 (abstract no 1).

[103] tumeurs germinales non séminomateuses . Houlgatte A. L Vedrine EMC Urologie 2007

104] Stéphane CULINE, Frédéric MICHEL, Laurence ROCHER, Nicolas MOTTET, Jean-Louis DAVIN Comité Tumeurs du Testicule .Suivi des tumeurs germinales de testicule du CCAFU Prog Urol, 2005, 15, 4, 593-596

[105] G.C.W. Howard, D.S. Conkey, S. Peoples, D.B. McLaren, T.B. Hargreave, D.N. Tulloch, W. Walker, G.R. Kerr.*Clinical Oncology, Volume 17, Issue 6, September 2005, Pages 435-440*The Management and Outcome of Patients with Germ-cell Tumours Treated in the Edinburgh Cancer Centre Between 1988 and 2002

[106] J.R Germà-Lluch, *et al. European Urology, Volume 42, Issue 6, December 2002, Pages 553-563*

Clinical Pattern and Therapeutic Results Achieved in 1490 Patients with Germ-Cell Tumours of the Testis: the Experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG)

[107] M.Q.F. Hatton, J. Paul, M. Harding, G. MacFarlane, A.G. Robertson, S.B. KayeChanges in the incidence and mortality of testicular cancer in Scotland with particular reference to the outcome of older patients treated for non-seminomatous germ cell tumoursBr J Cancer, 31 (1995), pp. 1487-1491

[108] M.B. Toledano, L. Jarup, N. Best, J. Wakefield, P. ElliottSpatial variation and temporal trends of testicular cancer in Great BritainBr J Cancer, 84 (2001), pp. 1482-1487

[109] R. Bergstrom, H.O. Adami, M. Mohner *et al.*Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenonJ Natl Cancer Inst, 88 (1996), pp. 727-733

[110] J.M. McKiernan, E.T. Goluboff, G.L. Liberson, R. Golden, H. FischRising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973-1995J Urol, 162 (1999), pp. 361-363

- [111] J.M. Stone, D.G. Cruickshank, T.F. Sandeman, J.B. Matthews Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950–1985) *Cancer*, 68 (1991), pp. 211–219
- [112] MOTTET: Epidémiologie du cancer du testicule, *Progrès en Urologie* (2003), 13, 12431
- [113] Richardi, R. Bellocco, H.O. Adami, A. Torrang, L. Barlow *et al.* Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13 (2004), pp. 2157–2166
- [114] Germ cell tumours of the testis Stefania Gori^a, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy July 2004
- [115] G Steele, J Richie, A Stewart, H.R Menck The national cancer data base report on patterns of care for testicular carcinoma 1985–1996 *Cancer*, 86 (1999), pp. 2171–2183
- [116] E.N Mackay, A.H Sellers A statistical review of malignant testicular tumours: the Ontario cancer clinics, 1938–1961 *Can. Med. Ass. J.*, 94 (1966), pp. 889–895
- [117] Horwich A. Testicular germ cell tumours: an introductory overview. In: Horwich A, editor. *Testicular Cancer: Investigation and Management*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p 1–13.
- [118] Tumeurs germinales (testicule, rétro-péritoine, médiastin). RESEAU REGIONAL DE CANCEROLOGIE EN LORRAINE, Mai 2012.

ANNEXE

CLASSIFICATIONS

1- Classification TNM 2009 [50]

Tableau 2. Classification TNM 2009 du cancer du testicule (UICC, 2009, 7 th edition).			
pT	Tumeur primitive		
pTx	Tumeur primitive non évaluable		
pT0	Absence de tumeur primitive		
pTis	Néoplasie germinale intra tubulaire (carcinome <i>in situ</i>)		
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculo-lymphatique. La tumeur peut atteindre l'albuginée mais pas la vaginale		
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculo-lymphatique ou tumeur atteignant la vaginale		
pT3	Tumeur étendue au cordon spermatique avec ou sans invasion vasculo-lymphatique		
pT4	Tumeur étendue au scrotum avec ou sans invasion vasculo-lymphatique		
N	Extension régionale ganglionnaire clinique et radiologique		
Nx	Ganglions régionaux non évaluables		
N0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale		
N1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm		
N2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies de plus de 2 cm dont aucune ne mesure plus de 5 cm		
N3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe		
pN	Extension régionale ganglionnaire pathologique		
pNx	Ganglions régionaux non évaluables		
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale		
pN1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou moins de 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm		
pN2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 5 cm ou extension extra ganglionnaire histologique		
pN3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe		
M	Extension métastatique à distance		
Mx	Extension à distance non évaluable		
M0	Absence de métastase distante		
M1	Métastase à distance		
M1a	Ganglions autres que rétropéritonéaux ou pulmonaires		
M1b	Autres sites métastatiques		
S	Marqueurs sériques au nadir après orchidectomie		
Sx	Marqueurs non disponibles ou non réalisés		
S0	Valeurs normales des marqueurs sériques		
	LDH (U/l)	hCG (mUI/ml)	αFP (ng/ml)
S1	< 1,5N	et < 5 000	et < 1 000
S2	1,5 à 10N	ou 5 000 à 50 000	ou 1 000 à 10 000
S3	> 10N	ou > 50 000	ou > 10 000

2- Classification AJCC en stades [50]

Tableau 3. Classification AJCC en stades des tumeurs germinales testiculaires réactualisée en 2009.

Stade	T	N	M	S
Stade 0	pTis	N0	M0	S0, Sx
Stade I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III	pT1-4	N0-3	M1a	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
	pT1-4	N0-3	M1a	S2
Stade IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
	pT1-4	N0-3	M1a	S3
	pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

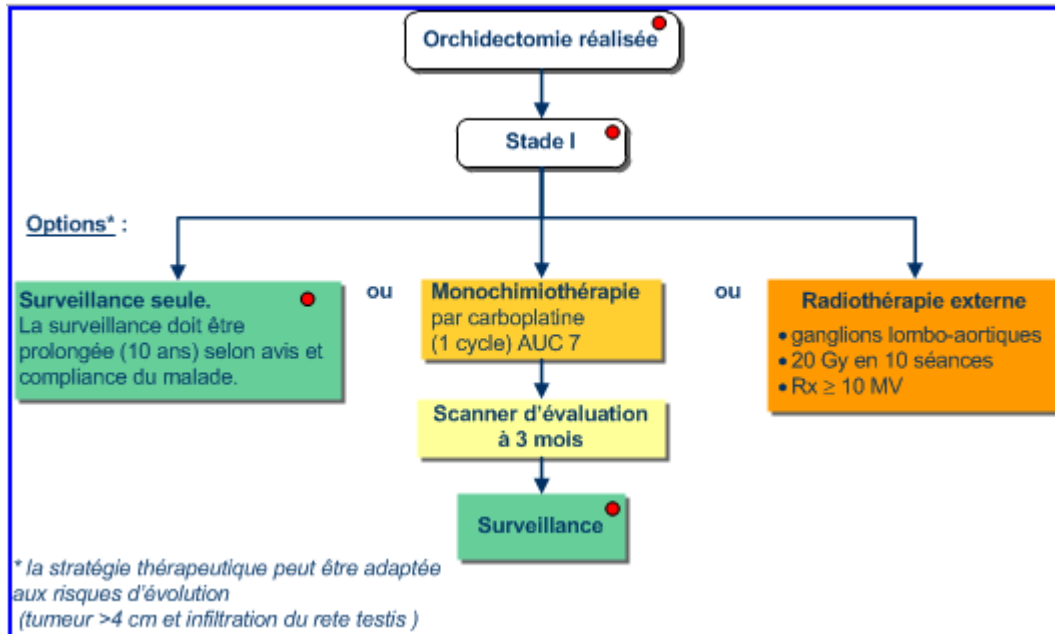
3- Classification pronostique IGCCCG[50] :

Tableau 4. Classification pronostique IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) des stades métastatiques [7].

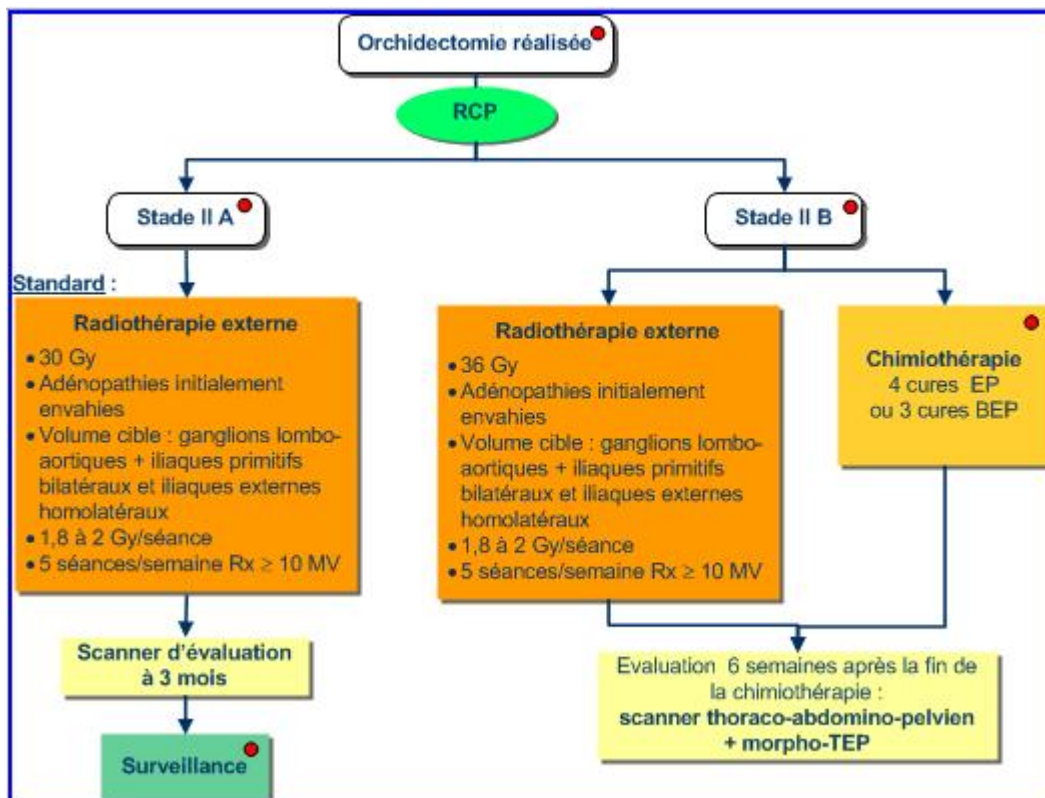
Pronostic	Tumeur germinale non-séminomateuse (TGNS)	Tumeur germinale séminomateuse (TGS)
Bon	Tous les critères ci dessous - Primitif : testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extra-pulmonaires - α FP < 1 000 ng/ml - hCG < 5 000 UI/l - LDH < 1,5 U/l Survie globale à 5 ans : 92 %	Tous les critères ci dessous : - Primitif : quel que soit le site - Absence de métastases extra-pulmonaires - α FP normale - Quelque soit hCG - Quelque soit LDH Survie globale à 5 ans : 86 %
Intermédiaire	Tous les critères ci dessous - Primitif : testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extra-pulmonaires - α FP > 1 000 ng/ml et < 10 000 ng/ml ou - hCG > 5 000 UI/l et < 50 000 UI/l ou - LDH > 1,5 U/l et < 10 U/l Survie globale à 5 ans : 80 %	Un critère parmi - Quel que soit le site primitif - Présence de métastases extra-pulmonaires - α FP normale - Quelque soit hCG - Quelque soit LDH Survie globale à 5 ans : 72 %
Mauvais	Un critère parmi - Primitif médiastinal - Présence de métastases extra pulmonaires - α FP > 10 000 ng/ml ou - hCG > 50 000 UI/l ou - LDH > 10 U/l Survie globale à 5 ans : 48 %	Pas de patient avec TGS classé en mauvais pronostic

TESTICULAIRES [118]

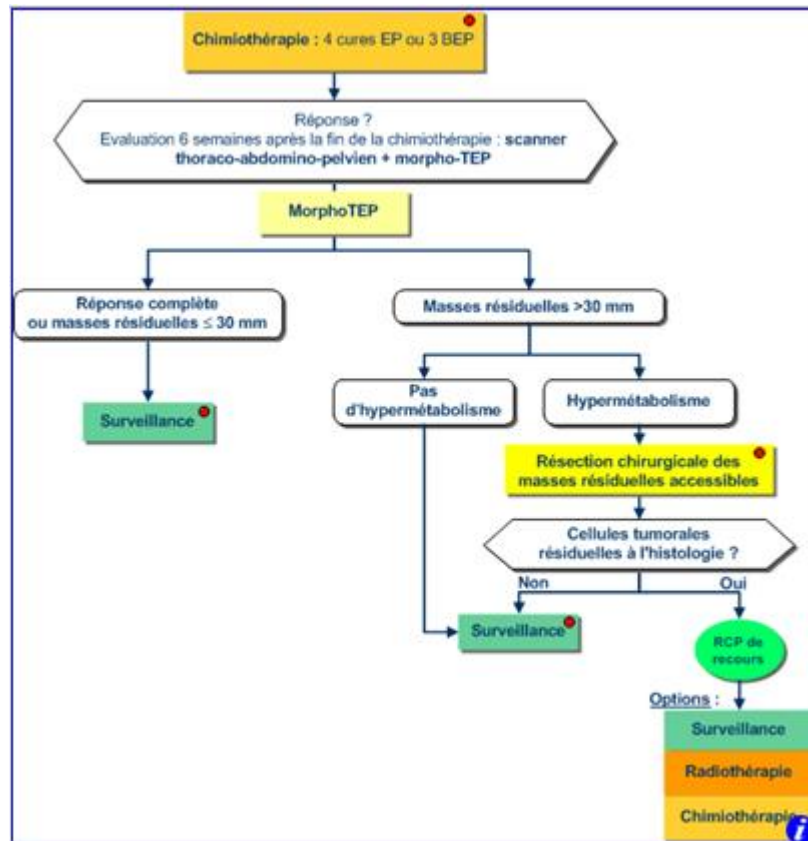
Séminome stade I



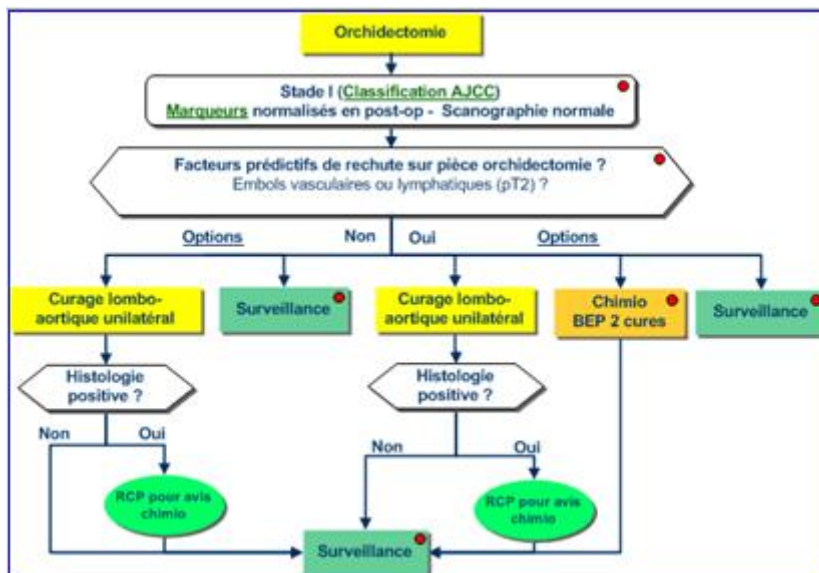
Séminomes stade IIA ou IIB



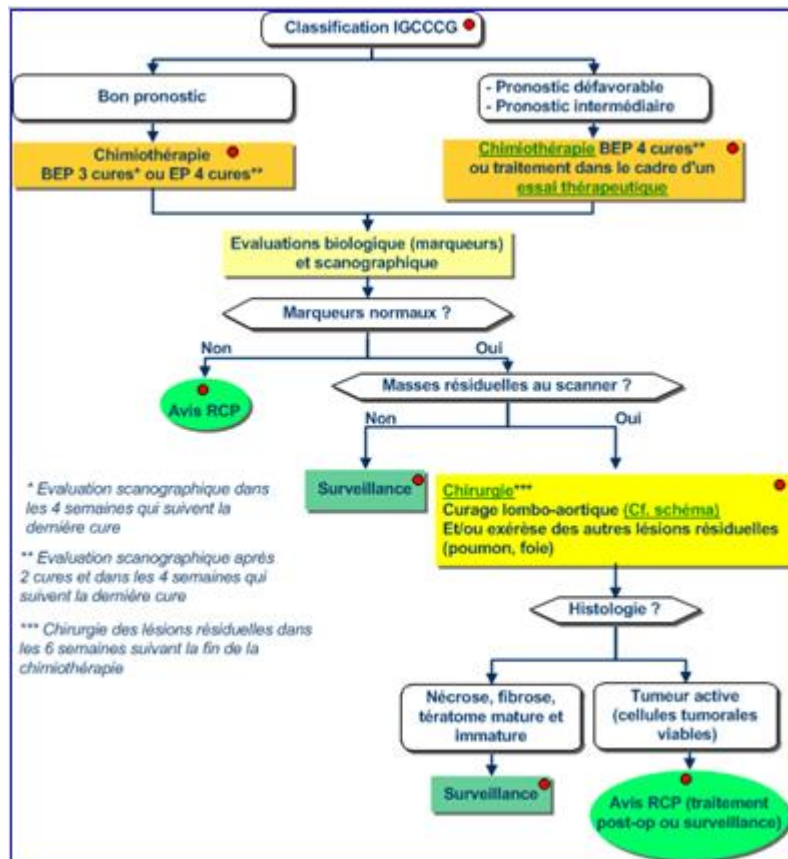
Séminomes stade IIC ou III



Tumeurs germinales non séminomateuses stade I



Tumeurs germinales non séminomateuses stade II ou III



RECOMMANDATIONS DU RYTHME DE SUIVI : [50]

Tableau 7. Proposition de rythme de surveillance des tumeurs du testicule en fonction du stade et du traitement selon les recommandations de l'European Association of Urology.

		1 ^{re} année	2 ^e année	3 ^e -5 ^e année	6 ^e -10 ^e année
Tumeur germinale non-séminomateuse (TGNS) de stade I					
Surveillance	Examen clinique et Marqueurs (α FP, LDH, hCG)	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	-	-
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
Chimiothérapie (ZBEP) ou lymphadénectomie	Examen clinique et marqueurs (α FP, LDH, hCG)	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	-	-
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois	-	-
Tumeur germinale séminomateuse (TGS) de Stade I					
Surveillance ou radiothérapie ou chimiothérapie (carboplatine (hors AMM))	Examen clinique et Marqueurs (α FP, LDH, hCG)	Tous les 4 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
Tumeur germinale testiculaire métastatique					
	Examen clinique et marqueurs (α FP, LDH, hCG)	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
	Radio thoracique*	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
* La radiographie de thorax peut être remplacée par le scanner thoracique, en particulier lorsqu'elle est réalisée avec une tomodensitométrie abdomino-pelvienne.					