

Unité de Recherche et Développement pour les Risques Aggravés

Focus

Juillet 2007

Assurances et tumeurs génitales des hommes jeunes

SCOR
Global Life

Assurances et tumeurs génitales
des hommes jeunes

Auteur
Dr Patrick Malamud
pmalamud@scor.com

Responsable de Publication
Bérangère Mainguy
tél. + 33(0)1 46 98 84 73
bmainguy@scor.com

1, avenue du Général de Gaulle
92074 Paris la Défense cedex France
www.scor.com
N° ISSN : en cours

Conception et réalisation : Franklin Partners

SCOR
Global Life

Sommaire

Introduction	5
Epidémiologie	6
Génétique	7
Clinique	7
Histologie	8
▶ L'anatomie explique la variété histologique des tumeurs testiculaires	8
▶ Classification des tumeurs du testicule	8
Bilan d'appréciation d'une tumeur testiculaire	9
Classification des Stades	10
Traitement	12
▶ Traitement des séminomes localisés ou régionaux. Stades I,IIA, IIB	12
▶ Traitement des séminomes aux Stades IIC et III	12
▶ Traitement des tumeurs non séminomateuses Stade I	12
▶ Traitement des tumeurs non séminomateuses de Stades II et III	13
▶ Complications des traitements	13
Tarifification	14
Conclusion	15

Focus est une publication du Groupe SCOR.

La présente édition vous est proposée par le Dr Patrick Malamud, médecin-conseil au sein de l'Unité de Recherche et Développement pour les Risques Aggravés de SCOR Global Life.

Cette brochure a été imprimée sur un papier mat produit à partir d'un minimum de 50% de fibres recyclées combinées à des fibres vierges, certifié sur le plan environnemental, ISO 14001

Introduction

En octobre 1996, un jeune coureur cycliste de 25 ans, promis à un bel avenir professionnel, consulte un médecin et une tumeur maligne du testicule, avec métastases ganglionnaires, pulmonaires et cérébrales, est alors diagnostiquée. Après deux interventions chirurgicales, dont une sur le cerveau, et plusieurs cures de chimiothérapie lourde, la rémission complète est annoncée. Depuis 1999, ce champion hors normes a gagné sept Tours de France...

A l'automne 2002, un joueur de rugby de niveau international est opéré d'une tumeur du testicule. Lui aussi va subir une chimiothérapie agressive. En octobre 2003, il disputera la Coupe du Monde de Rugby en Australie.

Ces deux exemples mettent en valeur l'extraordinaire amélioration du pronostic des cancers du testicule observée depuis 20 ans. L'approche tarifaire de ces tumeurs tient définitivement compte des progrès obtenus par les équipes médicales.

Epidémiologie

Malgré sa faible incidence, 0,03 ‰ par an, le cancer du testicule est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme entre 15 et 35 ans. Jusqu'en 1977, les tumeurs germinales non séminomateuses ont représenté la première cause de décès par cancer chez l'homme de 25 à 35 ans.

C'est devenu, au cours des années 85-95, l'affection néoplasique la plus curable, toujours chez l'homme. Entre 1970 et 1975, 10 % des hommes atteints de cancer du testicule survivaient. En 1995, on compte 90 % à 95 % de survivants.

TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE OBSERVES AUX ETATS-UNIS (2001-2003)

	NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ESTIMES (2006)	TAUX D'INCIDENCE	TAUX DE MORTALITE
Cancer des organes génitaux	321 490	77,9	10,9
Cancer du testicule	8 250	2,7	0,1

Source : SEER tables I-1 et I-4, Cancer Facts & Figures 2006 – American Cancer Society et National Cancer Institute USA.

Cette amélioration spectaculaire est due à l'amélioration des techniques de diagnostic, aux progrès réalisés dans le dosage et l'interprétation du taux des marqueurs tumoraux, à l'efficacité des nouvelles associations de drogues cytostatiques utilisant les sels de platine et enfin aux nouvelles techniques chirurgicales qui sont désormais bien codifiées.

Mille cinq cent nouveaux cas de cancer du testicule sont diagnostiqués en France tous les ans. Les pics de fréquence suivant l'âge se situent entre 20 et 40 ans puis vers 60 ans.

Si le séminome est rare chez les sujets de moins de 10 ans et de plus de 60 ans, il s'agit néanmoins du type histologique le plus fréquent.

L'incidence mondiale a plus que doublé depuis quarante ans. Les variations géographiques sont importantes. Les pays scandinaves, l'Allemagne et la Nouvelle-Zélande ont les taux les plus élevés. Les Etats-Unis et les pays occidentaux tempérés ont une incidence intermédiaire. L'Asie et l'Afrique sont les continents les moins touchés.

POURCENTAGE DE CANCER DU TESTICULE DIAGNOSTIQUE A UN AGE DONNE (ETATS-UNIS) (2001-2003)

AGE ACTUEL	DIAGNOSTIC SURVENANT :			
	DANS 10 ANS	DANS 20 ANS	DANS 30 ANS	AU COURS DE LA VIE
10 ans	0,02 %	0,12 %	0,24 %	0,36 %
20 ans	0,10 %	0,22 %	0,29 %	0,34 %
30 ans	0,12 %	0,19 %	0,22 %	0,24 %
40 ans	0,07 %	0,11 %	0,12 %	0,13 %
50 ans	0,03 %	0,05 %	0,05 %	0,06 %
60 ans	0,01 %	0,02 %	0,02 %	0,03 %

Source : SEER table XXV-7, Avril 2006, National Cancer Institute USA.

La cause des tumeurs testiculaires germinales est inconnue. On a retrouvé des cas familiaux particulièrement dans la fratrie des malades.

La relation entre testicule atrophié et survenue d'un cancer du testicule est très forte. Le testicule atrophié

dégénère avec une fréquence 20 à 40 fois plus grande qu'un testicule normal. Depuis 1851, on connaît la relation entre cryptorchidie et cancer du testicule. Dix pour cent des tumeurs testiculaires surviennent chez des sujets ayant été atteints d'une cryptorchidie. Le syndrome de Klinefelter est également un facteur prédisposant.

Génétique

La caractéristique essentielle de la lignée germinale est le passage de cellules ayant 2 x N chromosomes (2 x 23 = 46, 44 + XY chez l'homme + XX chez la femme) à des gamètes (spermatozoïdes) ne contenant que N chromosomes (23, 22 + X ou 22 + Y). Les tumeurs germinales sont presque toujours hyper diploïdes, parfois triploïdes voire tétraploïdes. Cette hyper ploïdie implique la précocité de la duplication chromosomique dans le processus de transformation néoplasique des cellules germinales.

Les cellules cancéreuses des tumeurs germinales contiennent au moins un chromosome X et un Y. Cette observation prouve que la transformation cancéreuse se fait en amont de l'anaphase de la méiose.

L'iso chromosome du bras court du 12^e chromosome, i(12p), est un marqueur génétique spécifique des tumeurs germinales. Il a été identifié dans tous les types histologiques et dans les tumeurs in situ. Les cellules des tumeurs germinales

n'exprimant pas i(12p) sont le siège d'une expression amplifiée des gènes 12p qui a été mise en évidence sur des marqueurs génétiques comme des bandes aberrantes de segments 12p répétitifs. Par conséquent, l'excès de matériel génétique 12p est constant dans les tumeurs germinales et représente l'un des événements génétiques les plus précoces dans le processus de transformation cancéreuse de cette lignée. Il met également en évidence l'origine monoclonale de ces tumeurs.

En plus de ce gain de matériel génétique (hyper ploïdie, excès de matériel 12p), on a constaté de nombreuses et importantes pertes de gènes. Le chromosome 12q présente deux sites très fréquents de pertes acquises qui ne sont pas liées au hasard. La délétion homozygote de la bande 12q 22.2 suggère l'existence à ce niveau d'un gène suppresseur de tumeur qui est peut être spécifique des tumeurs germinales.

L'iso chromosome i(12p) a été identifié dans les leucémies aiguës associées aux tumeurs germinales médiastinales.

Clinique

La survie des patients atteints d'un cancer du testicule est étroitement liée à l'extension tumorale lors de la présentation initiale. La symptomatologie est banale et se résume la plupart du temps à une sensation d'augmentation de volume partiel ou globale d'un testicule par le sujet ou son entourage.

Les autres symptômes retrouvés sont les suivants :

- › Douleur testiculaire et/ou scrotale : 10 %,
- › Présentation liée à un site métastatique : 10 %,
- › Hydrocèle vaginale,
- › Une stérilité, plus rarement.

TOUTE TUMEFACTION TESTICULAIRE DOIT ETRE CONSIDEREE COMME UN CANCER JUSQU'A LA PREUVE DU CONTRAIRE.

Histologie

L'anatomie explique la variété histologique des tumeurs testiculaires

Les tubes séminifères contiennent deux types de cellules :

- Les cellules de SERTOLI qui longent la membrane basale du tubule séminifère en entourant les cellules germinales tout au long de leur maturation vers le spermatozoïde.
- Le stroma, qui unit tous les tubes séminifères, contient des cellules de LEYDIG productrices d'androgènes indispensables - entre autres - à la spermatogénèse.

Classification des tumeurs du testicule

On distingue avant tout les tumeurs germinales et non germinales.

Les tumeurs germinales

Elles représentent plus de 95 % des tumeurs du testicule. Le carcinome in situ (carcinome intra tubulaire à cellules germinales) est le précurseur des tumeurs germinales invasives. Une composante in situ est pratiquement retrouvée dans tous les cas de tumeurs germinales. Cette tumeur in situ met en moyenne 5 ans pour devenir invasive. Ces tumeurs germinales se divisent en tumeurs séminomateuses et non séminomateuses.

Les Séminomes

Ils représentent la moitié des tumeurs germinales observées.

Le séminome typique ou séminogoniome : il s'agit de 85 % des séminomes. Il survient surtout entre 40 et 50 ans.

Le séminome anaplasique : cette forme est responsable de 30 % des décès par séminome.

Le séminome anaplasique est plus agressif. Son diagnostic est fait sur la constatation d'une forte activité mitotique. Ces tumeurs peuvent être constituées de cellules syncytiotrophoblastiques géantes et sécréter de la β H.C.G. Son pronostic rejoint celui des tumeurs non séminomateuses. L'extension réelle est souvent mal appréciée.

Le séminome spermatocytique : il représente 10 % de l'ensemble des séminomes. La médiane de survenue se situe au-delà de 50 ans. Cette variété histologique n'est pas associée aux carcinomes in situ. De ce fait, sa relation avec les autres tumeurs germinales est incertaine.

Son potentiel métastatique est très faible. Le pronostic est excellent. La chirurgie seule est recommandée.

Les tumeurs non séminomateuses

Le tératome et le tératocarcinome : tous deux sécrètent de l'alpha 1 foeto-protéine.

Le carcinome embryonnaire prend souvent l'aspect d'un cancer épithélial.

Le pléiomorphisme, les cellules géantes et les nombreuses mitoses signent le potentiel hautement malin de ces tumeurs.

Le choriocarcinome : cette variété histologique se compose de deux types cellulaires :

- La composante syncytiotrophoblastique et la composante cytotrophoblastique. La composante syncytiale est extrêmement agressive. Le marqueur essentiel des choriocarcinomes est la β H.C.G (fraction β de l'hormone gonadotrope chorionique).
- La tumeur du sinus endodermique.

L'examen anatomo-pathologique des tumeurs germinales révèle souvent des lésions mixtes avec deux ou trois composantes distinctes.

Il est fondamental de comprendre que le pronostic sera celui de la composante la plus agressive et la thérapeutique sera adaptée essentiellement à elle. L'étude du taux des marqueurs avant et après intervention peut aider à démasquer de très faibles contingents cellulaires qui ne sont pas forcément identifiables lors de l'examen microscopique de la pièce.

Les tumeurs non germinales

Elles sont très rares, moins de 5 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires. Nous ne citerons que les tumeurs des cellules de Leydig, les tumeurs des cellules de Sertoli et les autres tumeurs du stroma gonadique : gonadoblastome, adénocarcinome du rete testis, sarcome du testicule, mésothéliome et tumeur carcinoïde.

Il existe par ailleurs des lymphomes du testicule et des métastases d'autres tumeurs primitives.

Les marqueurs immunohistochimiques

Les tumeurs germinales n'expriment pas les marqueurs habituels des tumeurs somatiques (Kératine, vimentine, etc.). Néanmoins, les séminomes et les tumeurs non séminomateuses expriment la phosphatase alcaline placentaire. La recherche immunohistochimique de cette substance permet de typer certaines tumeurs d'origine incertaine.

Bilan d'appréciation d'une tumeur testiculaire

Les éléments d'imagerie sont : une radiographie du thorax de face et de profil, un examen tomodensitométrique (TDM) cérébral, thoracique et abdomino-pelvien. La lymphographie a perdu son intérêt depuis l'apparition de la tomodensitométrie. Elle ne fait plus partie du bilan standard du cancer du testicule.

L'apparition du TEP SCAN (scanner à émission de positons) est très positive. La meilleure sensibilité de cette technique d'imagerie permet de ne pas méconnaître les extensions de petite taille.

Les ganglions recherchés se situent dans l'espace rétro péritonéal en regard du pédicule rénal, dans l'espace inter aortico cave et en latéro aortique. Embryologiquement, l'ébauche testiculaire se situe au niveau du rein. Les pédicules vasculaires et lymphatiques naissent à ce niveau et suivent le testicule dans sa migration vers les bourses scrotales. Les ganglions iliaques ne sont envahis que par voie rétrograde.

Les éléments principaux du contrôle biologique sont le taux de la fraction β de l'hormone gonadotrophine chorionique (β H.C.G.), le taux d'alpha 1 foeto protéine et le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) dont l'augmentation accompagne une forte masse tumorale.

L'alpha 1 foeto protéine n'est pas sécrétée par un séminome pur et l'augmentation du taux de ce paramètre suffit à faire reclasser une interprétation anatomo-pathologique d'une tumeur testiculaire.

L'alpha 1 foeto protéine a une demi-vie de 5 à 7 jours. Elle signe le plus souvent un tératocarcinome, une tumeur du sinus endodermique ou un carcinome embryonnaire.

En dehors des tumeurs germinales, l'alpha 1 foeto protéine augmente lors des agressions du foie (infection, alcool ou drogue), au cours des hépatocarcinomes et rarement lors du développement de certaines tumeurs du tractus gastro-intestinal.

La β H.C.G. est souvent synonyme d'une composante choriocarcinomateuse. Sa demi-vie est de 8 à 36 heures. L'étude de la pente d'élimination de la β H.C.G. en post opératoire permet d'obtenir un index pronostique et de décider d'une thérapeutique adjuvante. Elle est parfois élevée au cours de certains séminomes métastatiques (15 à 20 % des cas). La fraction β de l'H.C.G. est commune à de nombreuses hormones hypophysaires. Le dosage de l'H.C.G. totale est donc sans intérêt pour apprécier le pronostic d'une tumeur testiculaire.

Un troisième marqueur, les lactico-déshydrogénases (LDH), est pris en compte car sa valeur est indépendante chez les patients ayant une tumeur avancée. Les LDH sont non spécifiques et expriment l'existence d'une grosse masse tumorale.

La concentration de ces marqueurs doit être mesurée avant et après l'orchidectomie première puis très régulièrement lors du suivi des patients. S'il existe une élévation préopératoire, l'étude de la pente d'élimination est très importante pour poser les indications thérapeutiques.

Pour tenter de mettre en évidence des facteurs pronostiques des tumeurs localisées, les équipes de quatre grands hôpitaux (du Princess Margaret Hospital, du Danish Testicular Cancer Study Group, du Royal Marsden Hospital et du Royal London Hospital) ont donc réuni leurs efforts en mettant en commun les résultats concernant la surveillance de 638 patients atteints d'un séminome dont l'extension ne dépassait pas le testicule (Stade I). Afin de dégager les facteurs pronostiques de la rechute pendant la période de surveillance, les caractéristiques suivantes ont été analysées :

- la taille de la tumeur,
- l'atteinte du rete testis,
- le sous-type histologique,
- l'âge au moment du diagnostic,
- la présence d'embolie vasculaire.

Sur une période médiane de sept années de surveillance, 121 rechutes ont été retrouvées. En analyse univariée, **la taille de la tumeur** (inférieure ou égale à 4 cm, 87 % sans récurrence si la taille est inférieure à 4 cm versus 76 % si la taille est plus grande que 4 cm, $p=0.003$), **l'atteinte du rete testis** (absente : 86 % de patients sans récurrence versus 77 % si elle est présente, $p=0.003$) et **la présence ou non d'embolie vasculaire** 77 % versus 86 % ($p=0.038$) sont des facteurs prédictifs de la rechute. En analyse multivariée, la taille de la tumeur ainsi que l'atteinte du rete testis sont reconnues comme des facteurs importants de la rechute.

Les patients porteurs d'un séminome de Stade I avec une tumeur supérieure à 4 cm, ou une atteinte du rete testis devraient en principe avoir en post opératoire un traitement (radiothérapie ou chimiothérapie) et une surveillance plus rigoureuse.

> Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 15;20(22):4448-52.

Classification des Stades

Schématiquement, il existe 2 grandes classifications.

La **classification nord-américaine (W.Reed)** comprend trois Stades.

Stade I :

La maladie est limitée au testicule, à l'épididyme et au cordon spermatique.

Stade II :

Il décrit l'atteinte rétro péritonéale ganglionnaire. Il est divisé en :

- Stade IIA, où les ganglions envahis ne mesurent pas plus de 2 cm dans leur plus grand diamètre.
- Stade IIB, où les dimensions des sites atteints se situent entre 2 et 5 cm de diamètre.
- Stade IIC, les nodules ont un diamètre supérieur à 5 cm.

Stade III :

Il regroupe les atteintes ganglionnaires supra diaphragmatique et les métastases viscérales.

L'**Union internationale contre le cancer (UICC)** et l'**American Joint Committee on Cancer (AJCC)** ont récemment révisé la classification « TNM ». La tumeur primitive est étudiée après l'orchidectomie de première intention. Elle est donc toujours « pathologique » (pT) ou T_x.

pT : ne concerne que les tumeurs germinales

pT_x : est une tumeur primitive qui ne peut pas être classée (absence d'orchidectomie en particulier).

pT₀ : absence de tumeur primitive.

pT_{is} : tumeur in situ (intra tubulaire).

pT₁ : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, pouvant envahir l'albuginée, mais pas la vaginale. Il n'existe pas de signes d'envahissement vasculaire ou lymphatique.

pT₂ : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, avec envahissement vasculaire ou lymphatique ; ou tumeur franchissant l'albuginée et envahissant la vaginale.

pT₃ : tumeur atteignant le cordon spermatique (avec ou sans envahissement lymphatique ou vasculaire).

pT₄ : tumeur envahissant la paroi scrotale (avec ou sans envahissement lymphatique ou vasculaire).

N : ne concerne que les ganglions régionaux

N_x : ganglions régionaux non évaluables.

N₀ : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N₁ : moins de 5 ganglions envahis, chacun mesurant moins de 2 cm de diamètre.

N₂ : ganglion unique de 2 à 5 cm de diamètre, ou ganglions multiples mesurant chacun au maximum 5 cm de diamètre ; ou extension extra ganglionnaire.

N₃ : un ou plusieurs ganglions mesurant plus de 5 cm de diamètre.

M : précise l'existence de métastase

M_x : métastases à distance non évaluables.

M₀ : pas de métastases à distance.

M₁ : présence de métastases à distance.

M_{1a} : présence de métastases ganglionnaires non régionales ou de métastases pulmonaires.

M_{1b} : autres localisations.

De plus, un paramètre complémentaire est introduit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'UICC au sein de la classification TNM qui devient alors TNMS :

S : classification selon les marqueurs sériques

S_x : dosages non effectués.

S₀ : marqueurs normaux.

S₁ : LDH inférieurs à 1,5 fois la normale et β H.C.G. inférieure à 5 000 mUI/ml et alpha 1 foeto protéine inférieure à 1 000 ng/ml.

S₂ : LDH comprises entre 1,5 fois et 10 fois la normale ou β H.C.G. entre 5 000 et 50 000 mUI/ml ou l'alpha 1 foeto protéine comprise entre 1 000 et 10 000 ng/ml.

S₃ : LDH supérieures à 10 fois la normale, ou β H.C.G. supérieures à 50 000 mUI/ml ou l'alpha 1 foeto protéine supérieure à 10 000 ng/ml.

Le **Stade I** qui regroupe les tumeurs apparemment limitées au testicule est subdivisé suivant l'existence ou non d'une infiltration vasculaire ou lymphatique dans le cordon spermatique. Une autre sous-classe est consacrée aux patients qui présentent des marqueurs élevés sans aucune atteinte clinique ou radiologique des sites ganglionnaires ou viscéraux.

Le **Stade II** rassemble tous les patients ayant une diffusion ganglionnaire rétro péritonéale de leur maladie, mais sans métastases viscérales, avec ou sans élévation des marqueurs.

Le **Stade III** est réservé aux malades présentant des métastases viscérales ou des taux sériques de marqueurs tumoraux élevés.

Le pronostic des patients métastatiques est considéré comme bon ou pauvre selon les critères suivants :

Bon pronostic

➢ **Séminomes** : pas de métastases extra pulmonaires.

➢ **Tumeurs non séminomateuses** : malades S₀ ou S₁. Pas de métastases viscérales en dehors des poumons.

Pronostic intermédiaire

➢ **Séminomes** : métastases extra pulmonaires.

➢ **Tumeurs non séminomateuses** : malades S₂. Pas de métastases viscérales en dehors des poumons.

Mauvais pronostic

➢ Pas de **séminomes** dans ce groupe.

➢ **Tumeurs non séminomateuses** : malades S₃. Métastases viscérales extra pulmonaires.

C'est la première fois qu'une classification anatomique a été étendue de manière à tenir compte d'un facteur biologique.

Traitement

Thérapeutique et attitude diagnostique se confondent au début, car il faut toujours opérer une tuméfaction testiculaire en réalisant une orchidectomie avec abord premier du cordon spermatique.

Traitement des séminomes localisés ou régionaux. Stades I, IIA, IIB

Après l'orchidectomie, une radiothérapie de 25 à 35 Gy (suivant le Stade I ou II) est effectuée sur les ganglions rétro péritonéaux aortiques et sur les ganglions pelviens homo latéraux.

4 % des malades Stade I vont rechuter, 10 % au Stade II. La chimiothérapie va guérir plus de 90 % de ces rechutes. Globalement, 99 % des patients, présentant un séminome peu étendu, vont guérir.

La surveillance seule a été proposée comme alternative à la radiothérapie systématique chez les patients présentant une tumeur séminomateuse apparemment limitée au testicule. 15 à 20 % de rechutes vont être observées. La moitié de ces rechutes se font au cours de la première année de surveillance mais certaines ne se font jour qu'au bout de 5 ans. Certains auteurs préconisent une radiothérapie si la rechute est ganglionnaire et une chimiothérapie si une métastase viscérale apparaît. D'autres préconisent une chimiothérapie d'emblée. Aux Etats-Unis, la simple surveillance est peu recommandée.

Traitement des séminomes aux Stades IIC et III

La chimiothérapie est indiquée. En principe, 4 cycles du protocole « EP » (Etoposide à 100 mg/m² J1 à J5 et Cisplatyl. 20 mg/m² J1 à J5). 80 à 95 % de malades doivent être guéris. Le facteur de mauvais pronostic est la présence de métastases viscérales extra pulmonaires. Des chimiothérapies de deuxième et troisième ligne VeIP, VAB-6 ou autres sont associées à de la radiothérapie et éventuellement à la chirurgie réductrice. Un taux de 50 % de guérison est espéré.

Traitement des tumeurs non séminomateuses au Stade I

Plus de 95 % de ces patients vont guérir, mais il faut savoir que 20 % des sujets ayant une tumeur au Stade I, ne présentant aucun franchissement lymphatique ou vasculaire, ni aucun envahissement de l'albuginée, du cordon ou du scrotum, sont porteurs, au moment de l'intervention, d'une extension au niveau d'un ganglion régional ou d'une métastase à distance, indétectable lors du premier bilan.

Deux attitudes sont proposées pour traiter ces tumeurs Stade I. La surveillance simple qui s'appuie sur le haut pouvoir curateur de la chimiothérapie ou le curage ganglionnaire rétro péritonéal systématique.

Pour préconiser la première attitude, il faut être certain de la compliance du patient à la surveillance très étroite qu'il va subir. 20 % des patients surveillés vont donc rechuter, en général au niveau des ganglions rétro péritonéaux et recevront une chimiothérapie à base d'étoposide et de sels de platine.

L'alternative est représentée par un curage ganglionnaire lombo-aortique épargnant les plexus nerveux sympathiques. 20 % des malades subissant cette chirurgie sont porteurs d'une atteinte anatomique. Cette méthode peut malheureusement se compliquer de stérilité ou encore de troubles de l'éjaculation et notamment d'éjaculation rétrograde. Les techniques chirurgicales les plus récentes préservent l'éjaculation dans près de 85 % des cas. Ce taux de 15 % de troubles de l'éjaculation chez des hommes jeunes est difficile à accepter. La préférence va donc vers une attitude non interventionniste en privilégiant la chimiothérapie.

Si le curage ne montre aucune atteinte, un suivi simple est de mise. A l'opposé, un curage positif impose de gérer le patient comme un Stade II. Cet envahissement ganglionnaire est fortement suspecté lorsque l'examen de la pièce d'orchidectomie retrouve une infiltration vasculaire ou lymphatique, un envahissement du cordon ou encore une atteinte des parois péri testiculaires. Certains auteurs préconisent, dans ces cas de Stade I à haut risque,

deux cures de chimiothérapie suivies d'une surveillance très étroite sur plusieurs années. Les rechutes sont rares. Certains estiment néanmoins que les complications à long terme de la chimiothérapie ne sont pas encore bien évaluées et préfèrent proposer le curage ganglionnaire lombo-aortique avec préservation des nerfs. Toutes ces attitudes se partagent des taux de guérison équivalents, de l'ordre de 90 à 100 %. C'est souvent le patient qui prend la décision finale quant au choix du traitement, après qu'une information très complète de toutes les conséquences de chaque choix lui ait été apportée.

Traitement des tumeurs non séminomateuses des Stades II et III

La chimiothérapie première est le traitement de référence. Certains auteurs, américains notamment, préconisent un curage lombo-aortique chez les patients présentant une simple atteinte ganglionnaire régionale dont le plus grand diamètre est inférieur à 3 cm sur les clichés tomodynamométriques. Le taux de rechute est pourtant de 35 % environ quand la taille de chaque ganglion envahi ne dépasse pas 2 cm de diamètre lors de l'examen anatomique.

Quel que soit le Stade lorsque la chimiothérapie est décidée, il faut impérativement obtenir une normalisation des marqueurs sériques. Une évaluation radiologique doit être réalisée à la suite pour faire le bilan des masses résiduelles. Une exérèse chirurgicale est pratiquement toujours réalisée dans ce cas. S'il persiste du tissu tumoral « actif », une nouvelle ligne de chimiothérapie sera administrée au patient.

Trois cures du protocole BEP (Bléomycine, Etoposide, cisPlatyl) sont réalisées en première intention ou bien quatre cures sans BLEOMYCINE (protocole EP), sur les patients de bon pronostic. Les malades de mauvais pronostic recevront d'emblée quatre cures de BEP.

Dans les tumeurs de bon pronostic, le taux de guérison est de 80 à 90 % contre 50 % pour les patients de mauvais pronostic.

Les sujets qui ne sont pas mis en rémission complète ainsi que ceux qui rechutent précocement vont subir un traitement de rattrapage. Le protocole VeIP (Velbé, Ifosfamide, CisPlatine) est la référence. Certains peuvent bénéficier d'un protocole de chimiothérapie intensive avec support hématologique, cette attitude est encore expérimentale. 25 à 30 % des patients en situation de deuxième ligne vont présenter des rémissions de longue durée.

Complications des traitements

A court terme

Nausées, vomissements, hypo-magnésémie, toxicité rénale et neurologique périphérique sont les conséquences possibles des traitements à base de platine. La bléomycine peut rarement provoquer des fibroses pulmonaires. Le remplacement de la vinblastine par l'étoposide dans la majorité des protocoles a permis de réduire considérablement la toxicité neuro-musculaire. En revanche, les hypoplasies médullaires profondes sont rarement observées après la réalisation de la plupart des protocoles de chimiothérapies utilisés en première ligne pour les cancers du testicule. Mais, les procédures de rattrapage sont très agressives pour la moelle hématopoïétique, ce qui rend l'utilisation des facteurs de croissance pratiquement indispensable.

Le curage ganglionnaire lombo-aortique peut se compliquer de troubles de l'éjaculation, notamment d'éjaculation rétrograde, source de stérilité. C'est une complication très grave chez un homme jeune. La décision thérapeutique doit tenir compte de cette possibilité.

La radiothérapie lombo-aortique et iliaque homolatérale à la dose de 25 à 35 Gray est rarement une source de complications.

A moyen et long terme

Les complications majeures sont la toxicité gonadique et le risque de deuxième tumeur ou de leucémie.

La spermatogenèse est toujours perturbée par la chimiothérapie. La qualité de sa récupération est fonction

du nombre de cures réalisées, mais surtout de la qualité du sperme avant toute action thérapeutique. Il est donc systématiquement proposé aux patients une conservation du sperme, si possible avant l'orchidectomie, mais toujours avant une autre action agressive. La récupération de la spermatogenèse se fait à 75 % chez les sujets sans anomalie du sperme avant le traitement, et 45 % chez les autres.

Les risques de seconde tumeur non germinale ou de leucémie ont été analysés dans des études rétrospectives. Le risque relatif, par rapport à une population témoin, est augmenté de 1,5 à 2 fois. Il s'agit d'un risque très faible comparé au taux de guérison obtenu avec les traitements modernes.

2 à 5 % des patients suivis pour cancer du testicule vont présenter une deuxième tumeur sur le testicule restant. Ces deuxièmes tumeurs sont d'excellent pronostic, dans

la mesure où le diagnostic se fait à un stade précoce. La surveillance clinique et échographique est essentielle. Une chirurgie limitée peut être envisagée.

Le rythme de la surveillance

Il est dicté par le risque de récurrence qui est important dans les deux premières années pour les tumeurs non séminomateuses. Les séminomes purs, en revanche, peuvent rechuter cinq à sept ans après le diagnostic.

Les consultations de suivi comprennent un examen clinique et des dosages de marqueurs tous les trois mois. Une étude radiologique par examen tomodensitométrique est effectuée deux fois par an. Ensuite, les intervalles sont régulièrement espacés. Une visite annuelle à vie est conseillée.

Les résultats du bilan d'extension et éventuellement les comptes-rendus des interventions complémentaires (curage ganglionnaire ou exérèse des masses résiduelles) si elles ont été effectuées, ainsi que les comptes-rendus anatomo-pathologiques, le détail des traitements effectués avec dose et durée, les bilans de surveillance spécialisés avec l'interprétation des examens tomodensitométriques et le dosage de surveillance des marqueurs tumoraux.

Tarifification

La tarifification étant directement liée à l'extension initiale de la tumeur, les critères de tarifification sont donc très stricts.

En dehors d'un questionnaire médical et d'un rapport médical, il faut avoir connaissance du compte-rendu opératoire de l'orchidectomie première avec le résultat des dosages de marqueurs faits **avant et après l'intervention**, du compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce **(le compte-rendu définitif)**.

Conclusion

Très peu d'affections ont vu une transformation aussi radicale de leur pronostic en l'espace d'une génération humaine.

Notre attitude d'assureur doit être à la mesure de cette évolution sans oublier les risques imputables aux traitements, indispensables mais agressifs.