

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1990



106 007907 5

Thèse N° 7411

LES TUMEURS GERMINALES PRIMITIVES DU MEDIASTIN

A propos de 7 cas
Revue de la littérature

THESE

POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1990 à 19 H
par

Jean-François BERDAH

Né le 11 Avril 1962 à Lyon

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO	Président
Monsieur le Professeur DUMAS.....	Juge
Monsieur le Professeur LASKAR	Juge
Monsieur le Professeur OLIVIER	Juge
Monsieur le Docteur ROULLET	Membre invité

THÈSE N° 7411 - 1990 - U. 144



Ex 2

Sib.P: 257 858

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1990

Thèse N° 74

LES TUMEURS GERMINALES PRIMITIVES DU MEDIASTIN

**A propos de 7 cas
Revue de la littérature**

THESE

POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1990 à 19 H
par

Jean-François BERDAH

Né le 11 Avril 1962 à Lyon

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO	Président
Monsieur le Professeur DUMAS.....	Juge
Monsieur le Professeur LASKAR	Juge
Monsieur le Professeur OLIVIER	Juge
Monsieur le Docteur ROULLET	Membre invité

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
• BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Valérie,

avec un immense amour, et pour tout ce que nous partageons.

A Marion et à Floriane,

pourvu que vos sourires soient toujours aussi beaux et demeurent,
pour moi, source de bonheur et de force.



A mes parents,

votre soutien a toujours été immense et toujours tel que je l'espérais. Il m'a permis de mener dix ans d'études dans les meilleures conditions. Sans votre amour, je n'y serai pas parvenu.

A toute ma famille,

vous avez toujours vécu un peu trop loin, mais nos liens sont forts...

A toute ma belle-famille,

vous m'avez accueilli avec beaucoup d'affection, il m'est ainsi très facile de vous offrir la mienne.

A tous mes camarades de l'Internat, particulièrement Paul Mercury et Pierre Nouyrigat.

A mes amis et collègues de Nice, et tout particulièrement à Eric François dont la patience et le Macintosh sont pour beaucoup dans ce travail.

Au personnel hospitalier du 3° CAL,
au contact duquel j'ai tant appris, et qui peut être sûr de ma très grande affection.

A toute l'équipe du service de Médecine Interne A de Limoges,
qui va m'accueillir à nouveau. J'espère ne pas vous décevoir.

A l'équipe infirmière du service de Radiothérapie de Limoges.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Catanzano

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de bien vouloir présider notre jury de thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service pendant six mois. Nous avons pu ainsi apprécier l'étendue de vos connaissances et votre grande rigueur.

Nous avons été très touchés par vos qualités humaines qui permettent de travailler à vos côtés dans les meilleures conditions.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Laskar

Professeur des Universités de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Chef de service

Vous avez très gentiment accepté de faire partie de ce jury de thèse. Nous sommes très honorés qu'un chirurgien de votre valeur puisse juger ce travail.

Soyez assuré de notre très grand respect.

Monsieur le Professeur Dumas

Professeur des Universités d'Urologie

Chirurgien des hôpitaux

Nous sommes particulièrement honorés que vous fassiez partie de nos juges.

L'urologue est indiscutablement concerné par ce travail. Votre passion pour cette spécialité et votre grande expérience l'enrichissent certainement.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de notre très grand respect.

A Monsieur le Professeur Olivier

Professeur des Universités de Cancérologie-Radiothérapie
Electroradiologiste des hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez permis de bénéficier de votre très grande expérience de la cancérologie, et vous nous avez appris que cette belle discipline n'est pas seulement thérapeutique.

Vos qualités humaines et la précision de votre enseignement sont connues de tous.

Soyez assuré Monsieur, pour votre présence parmi ce jury, pour tout ce que vous nous avez apporté, et aussi pour nous avoir supporté, de notre très fidèle attachement et de notre respectueux dévouement.

A notre membre invité

Monsieur le Docteur Roulet

Vous nous avez inspiré ce travail et prodigué vos conseils.

Votre dynamisme et votre gentillesse n'ont d'égaux que l'amour de votre travail. Nous avons pu, à vos côtés, apprendre plus encore.

Soyez certain que votre présence à notre thèse est un honneur, que votre jugement nous est très précieux, et que notre attachement est très grand.

A Monsieur le Professeur Namer

Professeur associé de Cancérologie

Chef de service

Par vos immenses qualités humaines et l'étendue de votre savoir, vous nous avez, très tôt, guidés vers la cancérologie.

A votre contact, nous avons vu que cette discipline est souvent douloureuse, mais toujours belle et pleine d'espoir.

Soyez remercié pour tous vos conseils, pour votre enseignement au lit du malade, pour la confiance que vous nous témoignez, et pour tout ce que vous avez encore fait pour nous.

Nous sommes très honorés de vous avoir pour Maître, et infiniment fiers de pouvoir se dire votre élève.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur Namer

Monsieur le Professeur Olivier

Monsieur le Professeur Liozon

Monsieur le Professeur Desproges-Gotteron

Monsieur le Professeur Catanzano

PLAN

1 - INTRODUCTION

2 - NOSOLOGIE, DEFINITION

3 - HISTORIQUE

4 - FREQUENCE

5 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

51 - Tumeurs faites d'un seul type histologique

52 - Tumeurs à plusieurs composantes

53 - Apport de l'immunohistochimie

6 - HYPOTHESES PATHOGENIQUES

7 - PRESENTATION CLINIQUE

71 - Découverte fortuite

72 - Signes cliniques révélateurs

73 - Pathologies associées

8 - EXAMENS PARA-CLINIQUES

81 - Affirmer la tumeur médiastinale

811 - Radiographie thoracique

812 - Tomodensitométrie (scanner) thoracique

813 - Imagerie par résonance magnétique nucléaire

(IRM)

814 - Autres examens :

- Endoscopie bronchique
- Angiographie cave supérieure
- Transit baryté de l'oesophage

82 - Obtenir une histologie

821 - Biopsie sous scanner

822 - Biopsie ganglionnaire

823 - Médiastinoscopie

824 - Thoracotomie exploratrice

83 - Eliminer une tumeur primitive du testicule

831 - Examen clinique

832 - Echographie testiculaire

84 - Bilan d'extension

841 - Bilan sous-diaphragmatique : Scanner,
échographie

842 - Lymphographie bi-pédieuse

843 - Scanner cérébral

844 - Scintigraphie osseuse au Technetium 99m

845 - Scintigraphie au Gallium 67

846 - Les marqueurs tumoraux

9 - OBSERVATIONS CLINIQUES (numéro 1 à numéro 7)

10 - ANALYSE CRITIQUE DES SEPT OBSERVATIONS

11 - DISCUSSION THERAPEUTIQUE

111 - La chirurgie

1111 - Bilan pré-opératoire et voies d'abord

1112 - Résultats

112 - La radiothérapie

1121 - Méthodes d'irradiation

1122 - Résultats

113 - La chimiothérapie

1131 - Différents protocoles

1132 - Résultats

1133 - Problème des masses résiduelles

114 - Indications thérapeutiques

12 - EVOLUTION ET PRONOSTIC

13 - CONCLUSION

INTRODUCTION

1 - INTRODUCTION

Les tumeurs germinales primitives du médiastin sont rares, et de connaissance récente, puisque la première observation est classiquement celle de Friedman en 1951.

Les hypothèses étiopathogéniques initiales, évoquent un cancer testiculaire microscopique ou spontanément régressif, qui aurait donné une métastase dans le médiastin antérieur.

Actuellement, la localisation médiastinale d'un dysgerminome est considérée comme primitive et représente une entité anatomo-clinique.

Après avoir rapporté sept observations, colligées au Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges entre 1982 et 1987, nous nous efforcerons, guidés par les données de la littérature, de définir la pathogénie, les caractéristiques cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques de ces tumeurs.

Enfin, nous tenterons de discuter les différents protocoles thérapeutiques utilisés depuis la description princeps de Friedman afin d'en dégager un axe tendant vers un objectif double : meilleure efficacité et moindre toxicité.

DEFINITION

2 - DEFINITION

On entend habituellement par tumeur germinale du médiastin, une tumeur séminomateuse ou non-séminomateuse, siégeant dans le médiastin antérieur, sans cancer testiculaire décelable.

Il s'agit donc d'une tumeur primitivement extragonadique.

D'autres tumeurs extragonadiques existent. Elles se développent dans les régions rétro-péritonéale, épiphysaire ou présacrée.

Toutes ces tumeurs sont rares, et l'argument fondamental pour en porter le diagnostic, est l'absence de tumeur testiculaire, au moins à l'examen clinique. Cependant, la normalité de ce dernier n'exclut pas la possibilité rare, mais indiscutable, d'un cancer testiculaire occulte.

HISTORIQUE

3 - HISTORIQUE

La première description d'une tumeur germinale extragonadique est relativement ancienne puisqu'au siècle dernier, des descriptions autopsiques font état de tumeurs médiastinales contenant des poils et des dents. Il s'agit selon toute vraisemblance de tératomes, mais il est impossible de savoir s'il s'agit de formes matures ou immatures.

En 1927, Prym (181) rapporte le cas autopsique d'un chorioépithéliome rétropéritonéal primitif chez un homme de 51 ans. Il décrit des métastases hépatiques, pulmonaires, rénales issues selon lui d'une masse ganglionnaire tumorale du rétropéritoine. Il s'étonne de trouver un testicule droit atrophique avec un petit nodule fibreux en son centre.

Il évoque, pour la première fois l'hypothèse d'une tumeur germinale maligne extragonadique, mais émet des doutes quant au testicule droit dont une tumeur pourrait avoir essaimé dans l'abdomen avant de régresser spontanément.

En 1934, Kantrowitz (in 71) publie un cas de chorioépithéliome médiastinal.

Néanmoins, la première description d'un séminome du médiastin revient à Friedman en 1951 (71). Il s'est appuyé sur l'étude de trente tumeurs tératoïdes du médiastin colligées à l'Armed Forces Institute of Pathology. Friedman insiste déjà sur trois points fondamentaux.

Tout d'abord, il existe une similitude troublante entre l'aspect histologique de cette nouvelle tumeur et celui de germinomes (séminomes) de la glande pinéale. Ensuite, la localisation est médiastinale, antéro-supérieure. Enfin, il n'existe pas d'anomalie testiculaire à l'examen clinique. Pour mémoire, ce premier cas de séminome médiastinal est celui d'une tumeur mixte, puisqu'il existe des plages tératoïdes dans la tumeur.

A partir de 1955, date de la publication du second cas de séminome médiastinal par Woolner (245), les observations vont se multiplier puisqu'en 1960, 23 cas sont recensés dans la littérature anglo-saxonne.

Dans le même temps, les descriptions de tumeurs non séminomateuses primitives du médiastin apparaissent. Un cas de choriocarcinome pur du médiastin est publié par Fine (66) en 1962, et la première tumeur du sac vitellin par Teilmann (219) en 1967.

FREQUENCE

4 - FREQUENCE

NOMBRE DE CAS PUBLIES

Depuis la description de Friedman en 1951, il y a eu quelques revues complètes de la littérature.

Le nombre exact de cas de séminomes médiastinaux publiés dans la littérature est difficile à évaluer.

En 1979, Polansky (180) recense 103 cas publiés auxquels il ajoute 4 cas personnels.

En 1981, Osada (173) cite 138 observations dont 31 dans l'expérience japonaise (218), qui n'apparaissaient pas dans le travail de Polansky.

En 1984, Aygun (9) estime à 124, le nombre de cas de séminomes médiastinaux publiés dans la littérature anglo-saxonne et à 195, le nombre de tumeurs non-séminomateuses.

En 1984, Magnin (139), dans sa thèse, fait une revue qui paraît exhaustive des séminomes du médiastin. Il en dénombre 282.

Depuis, ces tumeurs font l'objet de publications de plus en plus nombreuses, sous forme de séries regroupant des patients traités dans plusieurs institutions, et mêlant tumeurs séminomateuses et non-séminomateuses.

Jain (94), par exemple, publie en 1984 l'expérience de la chimiothérapie des séminomes extragonadiques (rétropéritonéaux inclus) au Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 14 patients sur 21 ont un séminome primitif du médiastin.

Un an plus tard, la même équipe analyse ses résultats dans 38 cas de tumeurs germinales extragonadiques, toutes histologies confondues (92).

Il y a 9 séminomes et 29 non-séminomes. Nul doute que la plupart de ces observations sont communes avec le travail précédent.

Parfois, ce fait est précisé ou facilement retrouvé. Ainsi, l'observation de Bagshaw (12) en 1969, est la même que celle de Meares (149) en 1972 et se trouve colligée par Bush (37) dans sa série, en 1981.

Enfin, tous les cas ne sont pas toujours publiés dans des revues indexées dans les Current's Contents ou l'Index Medicus et, pour finir, certains cas ne sont pas publiés du tout.

Ainsi, la Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire de Langue Française (SCTCVLF) a déclenché une enquête en 1984, sur ce sujet. 157 tumeurs germinales médiastinales ont été ainsi recensées (153).

Admettons comme proche du total exact, le chiffre de 400 séminomes primitifs du médiastin et autant de tumeurs non-séminomateuses (62).

Il est indéniable qu'il s'agit donc d'une famille de tumeurs rares. Cette rareté implique une plus grande difficulté à regrouper les

informations. Par là même, une interprétation prudente des résultats s'impose, ceux-ci dépendant depuis 35 ans, de nombreuses évolutions diagnostiques et thérapeutiques.

FREQUENCE DES TUMEURS GERMINALES PARMIS LES TUMEURS DU MEDIASTIN

La fréquence des tumeurs germinales médiastinales par rapport à l'ensemble des tumeurs du médiastin varie peu selon les grandes séries de la littérature.

Depuis 1952, date à laquelle les tumeurs germinales du médiastin commencent à être décrites, 15 séries au moins de plus de 30 cas de tumeurs médiastinales opérées, sont dans la littérature. Elles recensent, au total, plus de 8400 observations (3,13,20,34,41,49,68,85,137,170,174,187,190,194,205)

Les résultats sont regroupés dans le tableau de la page suivante.

Ils font état d'une fréquence globale de 4,22%, mais les tératomes matures sont recensés comme tumeur germinale dans la plupart de ces travaux.

Les tumeurs germinales malignes représenteraient donc moins de 4% des tumeurs médiastinales.

Tumeurs Médiastinales

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	AUTEUR	SABISTON	HEIMBURGER	BURKELL	FONTENELLE	BENJAMIN	CONKLE	LUOSTO
2	TOTAL TUMEURS MEDIASTINALES	101	97	61	90	209	43	153
3	TOTAL TUMEURS GERMINALES	9	10	3	7	27	2	14
4	POURCENTAGE	8.90%	10.30%	4.90%	7.70%	12.90%	4.60%	9.10%
5								
6								
7								
8								
9								

I	J	K	L	M
OVUM	ADKINS	PARISH	DAVIS	O'GARA
91	38	997	400	51
5	11	99	42	5
5.40%	28.90%	9.90%	10.50%	9.80%

N	O	P	Q
BARIETY	SILVERMAN	RENAULT	RUBUSH
2648	1687	705	1037
49	19	14	39
1.80%	11.20%	1.90%	3.70%

TOTAL GENERAL	8408
TOTAL TUMEURS GERMINALES	355

La fréquence des tumeurs germinales malignes médiastinales est cependant sous-estimée, comme en témoignent les travaux sur les carcinomes indifférenciés d'origine indéterminée (= Carcinoma of unknown primary site : " CUP syndrome " des anglo-saxons).

Le travail de Richardson (189) est très significatif : 12 patients chez qui le diagnostic de carcinome indifférencié avait été initialement porté, ont été traités, pour 11 d'entre eux, comme des cancers testiculaires métastatiques. Tous se présentaient avec une masse médiastinale ou rétropéritonéale et des métastases pulmonaires ou osseuses. Il y a eu 7 réponses complètes dont 5 considérées comme des guérisons à ce jour. Le diagnostic exact a pu être redressé avec certitude 4 fois, grâce à de nouveaux prélèvements, à élévation de l'Alpha foeto protéine (AFP) et de la fraction β de l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG), ou à l'apparition secondaire d'une tumeur testiculaire. L'âge jeune des patients, la positivité des marqueurs et la grande chimio-sensibilité font dire aux auteurs qu'il s'est agi 10 fois de tumeurs germinales extragonadiques (8 fois médiastinales) et 2 fois de tumeurs testiculaires métastatiques.

FREQUENCE DES TUMEURS GERMINALES MEDIASTINALES PAR RAPPORT AUX TUMEURS TESTICULAIRES

Il y a très nettement moins de tumeurs germinales du médiastin que de tumeurs germinales des gonades.

On estime l'incidence du cancer testiculaire à 2 pour 100.000 habitants par an.

Martini (143) estime que l'on diagnostique 3 tumeurs germinales du médiastin tous les 2 ans, dans un centre hospitalier spécialisé, pendant que l'on observe dans le même temps, 90 cancers testiculaires métastatiques. Or, ceux-ci ne représentent, selon les séries, que 2 à 20% des cas de cancers du testicule (123,221).

FREQUENCE DES TUMEURS GERMINALES DU MEDIASTIN PAR RAPPORT AUX AUTRES TUMEURS EXTRAGONADIQUES

Les tumeurs germinales extragonadiques se localisent, outre le médiastin, dans le rétropéritoine, la région pinéale et la région sacro-coccygienne.

* Rétropéritoine : Il s'agit d'une tumeur très rare dont moins de 100 cas sont publiés (72 observations en 1984). Les formes d'histologie mixte sont majoritaires par rapport aux séminomes. L'atteinte semble exclusivement masculine, autour de 30 à 40 ans (1,35,228).

Le diagnostic extragonadique de certitude est difficile car le rétropéritoine est la voie ganglionnaire de drainage obligée des cancers du testicule (53,171). Il faut donc, dans un souci de définition, mais surtout pour guérir le patient, s'assurer qu'aucune tumeur primitive, même de très petit volume, n'existe dans un des testicules.

* Epiphyse : Les tumeurs germinales épiphysaires représentent 0,5 à 4,5% des tumeurs cérébrales et 40% des tumeurs de l'épiphyse. Le séminome pur est le plus fréquent (60% des cas) et les formes non-séminomateuses sont souvent mixtes. L'histologie exacte est parfois difficile à obtenir. Actuellement, une tumeur de l'épiphyse chez l'enfant ou l'adulte jeune, avec AFP ou BHCG élevées dans le sang ou le LCR, peut être traitée, sans histologie, par chimiothérapie initiale.

Les formes ectopiques sont possibles dans l'hypothalamus, le plancher du troisième ventricule, les parois des ventricules latéraux ou le chiasma optique. On les observe dans 15 à 35% des cas, plus volontiers chez la jeune fille.

* Sacro-coccyx : Il s'agit exclusivement de tératomes matures ou immatures qui surviennent chez l'enfant. On n'observe pas de séminome ou de formes non-séminomateuses (42,226).

D'autres localisations curieuses ont été décrites, en particulier primitivement pulmonaires comme dans la série de Feun (65),

puisque l'analyse de la pièce d'orchidectomie du patient, n'a localisé aucune tumeur.

Des cas uniques, toujours médians, ont été rapportés : chorioépithéliome de la prostate (54), choriépithéliome de la vessie (90) et choriocarcinome de l'estomac (86). Ils sont anecdotiques et manquent de précisions.

REPARTITION

Ben Ayed (19) estime la fréquence des séminomes à environ 25% des tumeurs germinales du médiastin.

Aygun (9) l'évalue à 40% et Economou (59) à 53%.

Les tératomes représentent près de la moitié des tumeurs non-séminomateuses. Beaucoup de travaux, surtout avant 1975, incluent des tératomes matures, ce qui rend les appréciations plus imprécises. Aujourd'hui on peut considérer que les carcinomes embryonnaires et les tératomes immatures représentent les principales formes histologiques non-séminomateuses. Les formes mixtes sont également possibles. Les choriocarcinomes purs et les tumeurs du sac vitellin primitives sont exceptionnels.

SIEGE

La localisation est pratiquement exclusive dans le médiastin antéro-supérieur (93,102,195,202,207). Il s'agit d'une tumeur apparemment thymique (61,103,111,114,122,196).

L'extension se fait latéralement, plutôt à gauche, mais aussi dans toutes les directions, expliquant la diversité des signes révélateurs.

Seuls Bush (37) et Shin (203) rapportent chacun une observation de séminome du médiastin postérieur.

SEXE

La prépondérance masculine est très nette.

On dénombre dans la littérature 22 cas féminins, dont 8 sur la série de 56 patients de Knapp (113). La répartition entre formes féminines de séminomes et de tumeurs non-séminomateuses semble homogène, bien que tous les articles ne précisent pas toujours l'histologie en fonction du sexe.

AGE

Il s'agit de tumeurs des sujets jeunes.

Comme pour les tumeurs testiculaires, l'âge moyen est plus bas pour les tumeurs non séminomateuses.

Il est de 25 ans (extrêmes : 14 - 55 ans). L'âge moyen des séminomes médiastinaux est de 29 ans (extrêmes : 11 - 63 ans).

Des cas chez le jeune enfant sont décrits (109), mais à cet âge, les tumeurs germinales du médiastin sont le plus souvent des tératomes matures.

FORMES FAMILIALES

Il n'existe dans la littérature qu'une seule observation de séminome extragonadique survenant chez des frères non jumeaux (58).

PATHOLOGIES ASSOCIEES

Nous les verrons plus en détail avec les signes cliniques au moment du diagnostic.

Il s'agit d'associations non fortuites, avec une fréquence statistiquement significative, avec des hémopathies malignes ou des syndromes de Klinefelter. Les anomalies congénitales ou malformatives sont très exceptionnelles.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

5 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique est une étape capitale puisque, par définition, la reconnaissance de la nature maligne des lésions est le préalable obligé à toute thérapeutique antinéoplasique. Cet examen revêt ici une importance double en raison des éléments pronostiques qu'il apporte et des conséquences thérapeutiques qui en découlent.

En effet, si les séminomes purs conservent, peu ou prou, leur radio - et chimiocurabilité, même en localisation médiastinale, les tumeurs non séminomateuses prennent un pronostic plus défavorable.

Le diagnostic histologique n'est pas aisé.

La localisation de ces tumeurs rend l'accès aux prélèvements délicat. La petite taille de ceux-ci ne permet pas d'éliminer une seconde composante tumorale associée. Les ponctions trans-pariétales, sous contrôle radiologique, ne permettent pas d'examiner toute la tumeur.

L'examen extemporané est un art difficile. Il conserve ici toute son importance mais doit aussi garder toute sa prudence. Le diagnostic de prolifération carcinomateuse est aisé, mais l'approche plus fine du diagnostic peut demander du temps et des techniques particulières irréalisables en extemporané.

Les diagnostics différentiels les plus souvent évoqués sont : les thymomes indifférenciés, les lymphomes de grande malignité et les carcinomes indifférenciés d'origine indéterminée.

De fait, l'utilisation de techniques de prélèvement ramenant plus de tissu tumoral est souhaitable. Les indications de la médiastinoscopie doivent être fréquentes. L'emploi de techniques d'immunohistochimie ou la microscopie électronique sont souhaitables dans les cas difficiles.

En 1970 il existait une classification française, scandinave, anglaise et nord-américaine pour les tumeurs testiculaires.

Les systèmes les plus utilisés étaient ceux de Friedman et Moore (72), et de Collins et Pugh.

En 1973, au moment de l'introduction des sels de platine dans les essais cliniques, Mostofi (158, 159) proposa une classification et l'OMS décida d'adopter une classification unique qui en est une variante peu modifiée.

Il semble important de prendre en compte également le potentiel de différenciation des cellules germinales, qui explique la pathogénie de certaines tumeurs.

La classification des tumeurs testiculaires selon l'OMS est basée sur l'aspect histologique.

A - Tumeurs faites d'un seul type histologique

1 - Séminome

- * séminome ou séminogoniome

- * séminome spermatocytaire

- * séminome anaplasique

2 - Carcinome embryonnaire

3 - Tumeur du sinus endodermique (ou du sac vitellin)

4 - Polyembryome

5 - Choriocarcinome

6 - Tératome mature

 " immature

B - Tumeurs à plusieurs composantes histologiques

1 - Carcinome embryonnaire et tératome

2 - Choriocarcinome et toute autre histologie

3 - Autre combinaison (à spécifier)

Toutes ces tumeurs peuvent se retrouver au niveau du médiastin.
Nous allons tenter d'en faire une description macroscopique et
microscopique, à partir des aspects les plus fréquents.

Les tumeurs faites d'un seul type histologique

Comme dans les tumeurs testiculaires, ces formes ne sont pas les plus fréquentes, puisqu'elles représentent 40% des cas (159).

1- Séminome

Aspect macroscopique : Il s'agit de tumeurs de grande taille, habituellement entre 8 et 15 cm de grand axe, pouvant aller jusqu'à 36 cm (169) et peser 1500 grammes. Elles ont une couleur grise, blanchâtre, ivoire ou rosée. La consistance est ferme et il existe souvent une capsule (7,22,38,44,55,91,111,114,198,245). L'envahissement des organes de voisinage est possible, touchant préférentiellement la plèvre, le péricarde, les gros vaisseaux du médiastin et le poumon.

A la section, la tumeur apparaît homogène et la présence de zones kystiques ne remet pas en cause le diagnostic (64,198). Si la pièce opératoire est le fruit d'une exérèse complète ou incomplète, les prélèvements doivent être réalisés en plusieurs endroits et toujours sur des zones macroscopiquement suspectes. Il ne faut pas méconnaître un contingent non-séminomateux associé.

Aspect microscopique : La structure des séminomes du médiastin est identique à celle des séminomes testiculaires (21,22,111,230). La prolifération est faite de grandes plages de cellules

monomorphes, séparées par de fines travées de tissu conjonctif.

Les cellules ont une taille de 15 à 30 μ de diamètre. Le cytoplasme est clair, parfois éosinophile, souvent riche en glycogène, et PAS +. Les noyaux apparaissent arrondis, sombres et parfois irréguliers (21). Ils sont hyperchromatiques avec un ou deux nucléoles basophiles bien définis. La membrane nucléaire est épaisse (180). La fréquence des mitoses est variable : rare pour Besznyak (22) et El Domeiri (64), modérée pour Nazari (162) et Polansky (180) ou élevée selon Bagshaw, Inada, Johnson, Levine et Patcher (12,91,99,128,176).

Il existe toujours un infiltrat lymphoïde dans le stroma. Il est fondamental au diagnostic. Il se présente comme l'association, de lymphocytes d'aspect normal et de fibrose, d'importance variable. Dans 10 à 20% des cas, le stroma est le siège d'une réaction granulomateuse où prédominent les histiocytes (204).

Avec une fréquence de plus de 80% (17 cas sur 21), Schantz (198) décrit des granulomes épithélioïdes comportant une (ou plusieurs) cellule géante mononucléée. Ce même aspect est retrouvé 2 fois sur les 4 cas de Polansky (180).

Cette réaction giganto-cellulaire ne doit pas amener le pathologiste vers un diagnostic d'hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire et doit surtout faire éliminer un îlot choriocarcinomateux.

Il existe rarement des zones de nécrose dans les séminomes (111,162,176,245) surtout dans les tumeurs très volumineuses. La formation de kystes est fréquente selon Sterchi (212) et Schantz

(198), expliquée comme le résultat d'une nécrose tumorale ou d'une transformation kystique du thymus résiduel.

Des petits dépôts, interprétés comme des reliquats de corpuscules de HASSAL, bien qu'il leur manque un pourtour épithélial, rappellent en de rares cas, le tissu thymique normal (128,169).

Bien évidemment, pour affirmer le diagnostic de séminome pur, aucun élément embryonnaire, trophoblastique ou choriocarcinomateux ne doit être retrouvé.

Il n'existe pas de cas de séminome spermatocytaire du médiastin.

Les formes anaplasiques, avec activité mitotique intense, atypies cyto-nucléaires et phénomènes de nécrose focale ne sont pas rares (65,75).

Microscopie électronique (128,180,230)

Dans les cas de séminomes et dans le cytoplasme, les organites sont peu abondants. Par contre, le glycogène l'est. Il est représenté par des particules denses aux électrons, de 200 Å°, disposées en rosette.

On n'observe pas de tonofilaments ni de membrane basale. Les desmosomes sont rares. Le noyau a un diamètre moyen de 1,4 µ, avec une chromatine en amas et un ou deux nucléoles finement réticulaires.

Toutes ces constatations sont celles que l'on peut faire dans un séminome de gonade mâle ou femelle.

La microscopie électronique peut permettre aussi de différencier séminome médiastinal et thymome lympho-épithélial, depuis le travail de LEVINE (128). Ses conclusions sont résumées sur le tableau suivant :

	SEMINOME MEDIASTINAL	THYMOME
NOYAU	IRREGULIER	REGULIER
NUCLEOLES	COMPLEXES	SIMPLES
PROLONGEMENTS	COURTS	LONGS
TONOFILAMENTS	ABSENTS	TRES APPARENTS
DESMOSOMES	RARES	TRES FREQUENTS
MEMBRANE BASALE	ABSENTE	TRES APPARENTE
ORGANITES	RARES	TRES DEVELOPPES
GLYCOGENE	ABONDANT	ABSENT

2 - Carcinome embryonnaire

L'aspect macroscopique est voisin de celui du séminome. Mais, on ne retrouve pas de capsule et l'infiltration péri-tumorale est fréquente. L'aspect à la section est blanc crayeux et la consistance est encéphaloïde. Enfin, les zones de nécrose et l'aspect hétérogène à la section doivent attirer l'attention.

Aspect microscopique : Les cellules tumorales peuvent avoir un aspect de épithélial avec un cytoplasme clair. La distribution des des cellules prend des aspects variables : papillaire, acineux, tubulaire ou compact. Les cellules sont souvent plus grandes que dans les séminomes, avec un noyau vésiculeux à chromatine marginée. Le cytoplasme est acidophile. L'index mitotique est élevé. Le stroma, peu abondant, n'est pas très lymphoïde et il n'y a pas de réaction giganto-cellulaire.

3 - Tumeur du sinus endodermique

C'est une description récente de Teilum (220), en 1959, qui a isolé ce type de tumeur germinale. Elle n'est pas présente dans la classification de Dixon et Moore ni dans celle, britannique, de Pugh. Elle est aussi dénommée tumeur du sac vitellin, yolk sac tumor ou carcinome embryonnaire infantile. Chez l'enfant, c'est la forme de tumeur germinale la plus fréquente.

L'aspect macroscopique n'a rien d'original; mais les zones de nécrose ou d'hémorragie sont rares au sein d'une tumeur grisâtre, de consistance molle, et sans capsule. L'adhérence aux structures de voisinage est fréquente. La taille de la tumeur peut atteindre 15 x12 x12 cm.

Aspect microscopique : La prolifération de cellules anastomotiques volumineuses, claires, fusiformes, s'agence en colonnes ou en formations cubiques, typiquement en un lâche réseau aux larges mailles. Elles sont de taille modérée avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Le noyau bombe, "en clou

de tapissier", au pôle apical des cellules. Le cytoplasme est PAS positif et contient des vacuoles lipidiques.

Dans certains cas, des structures péri-vasculaires, pseudo-glomérulaires, dites corps de SCHILLER-DUVAL, alternent avec des zones plus denses PAS + et plus complexes. Celles-ci peuvent prendre un aspect polyvésiculaire, compact, papillaire ou, plus fréquemment, réticulaire.

Cette prolifération très immature a pourtant des propriétés sécrétoires. L'alpha foëto-protéine est retrouvée élevée dans 97% des cas de tumeurs du sinus endodermique.

4 - Choriocarcinome

C'est une tumeur rare, hautement maligne, composée entièrement de cellules cyto et syncytiotrophoblastiques.

En macroscopie, les zones hémorragiques sont extrêmement fréquentes.

Aspect microscopique : La prolifération cellulaire est extrêmement dense et homogène, faite d'éléments cyto et syncytiotrophoblastiques. Ces cellules peuvent être de grande taille avec un cytoplasme éosinophile multi-vacuolaire, et sont souvent multinucléées. Parfois elles peuvent être allongées comme des cellules endothéliales. Ces variations sont voisines de celles visibles dans des cellules placentaires. Il n'y a pas de stroma ni de véritables villosités placentaires, mais il existe des

structures pseudo-villositaires avec des syncytiotrophoblastes entourant des massifs de cytotrophoblastes.

Les embols vasculaires sont particulièrement fréquents et d'importance pronostique majeure.

5 - Tératomes

La classification de l'OMS définit les tératomes comme des tumeurs composées de plus d'un élément dérivé d'au moins un des feuillets embryonnaires primordiaux (endoderme, mésoderme, ectoderme).

Aspect macroscopique : Il s'agit de tumeurs de grande taille, polylobées, de consistance variable. A la section, une partie du diagnostic peut être avancé. On trouve, en effet, des aspects mucineux alternant avec des zones cartilagineuses, sébacées et solides.

Aspect microscopique : Le tératome mature est exclusivement composé de tissus bien différenciés, parfois organisés de manière normale, presque anatomique. On identifie des plages cartilagineuses, épithéliales, musculaires et de tout autre type. Il n'y a que de très rares mitoses. Un examen très minutieux de la pièce est indispensable pour affirmer l'absence d'un contingent immature qui assombrit considérablement le pronostic.

Dans sa forme immature, ces tissus ne sont pas totalement différenciés et les atypies cyto-nucléaires sont fréquentes. l'activité mitotique est élevée. Il peut y avoir association entre plages matures et plages immatures. Les différents feuillets et les proliférations qui en découlent ne sont pas faciles à isoler.

6 - Polyembryome

C'est une tumeur rarissime, composée exclusivement de corps embryoïdes.

Les corps embryoïdes ou boutons embryonnaires sont des structures organoïdes, constituées par les différents feuillets primordiaux. Cet aspect, microscopiquement variable, simulant typiquement un embryon de 2 semaines, peut être exclusif ou associé à d'autres types histologiques (en particulier carcinome embryonnaire et tératomes).

Il ne semble pas en exister de forme médiastinale.

52 - Les tumeurs faites de plusieurs types histologiques

Toutes les combinaisons sont possibles et s'observent en clinique. L'association la plus fréquente reste celle du carcinome embryonnaire et du tératome immature.

Dans les tumeurs du médiastin, ces formes représentent 10 à 40% des observations.

Loin d'être considérée comme une catégorie "fourre-tout", ce groupe doit être examiné avec attention. La proportion de chaque forme histologique retrouvée est capitale puisque la tumeur prend le pronostic du contingent le plus défavorable présent en son sein.

53 - Apport de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie aide indéniablement à la caractérisation de ces tumeurs.

C'est une technique indispensable si aucun marqueur tumoral sérique n'a été prélevé en pré-opératoire. Elle demeure très utile si les marqueurs sont normaux.

Elle permet, par les marquages anti-AFP et anti- β HCG, de repérer des zones vitellines ou trophoblastiques.

Il existe une concordance parfaite entre les taux sériques et les résultats immunohistochimiques pour les choriocarcinomes et les tumeurs du sinus endodermique. Pour les séminomes, la présence - même rare - de β HCG plasmatique, n'est le plus souvent pas corrélée avec un marquagea tissulaire.

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

6 - HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Dès l'identification des premiers cas de tumeurs germinales apparemment extragonadiques, les hypothèses concernant leur origine ont été nombreuses.

- La première nie toute identité aux tumeurs germinales extragonadiques. Il ne s'agirait que d'une forme histologique particulière de thymome lympho-épithélial.
- La deuxième identifie ces tumeurs comme des métastases d'un cancer testiculaire méconnu, qu'il soit infra-clinique ou qu'il ait spontanément régressé.
- La troisième enfin, évoque la possibilité d'une origine primitive de ces tumeurs. Elles se développent aux dépens de cellules germinales "égarées" pendant leur migration embryonnaire.

Nous allons passer en revue ces trois hypothèses, et, après avoir développés les arguments en faveur ou en défaveur de chacune d'elles, nous tenterons d'en retenir une. Cependant, à la lumière de travaux récents, nous verrons que rien n'est encore définitivement fixé.

61 - La forme particulière d'un thymome

Les arguments en faveur de cette hypothèse, repris dans l'article de Molina (156), sont les suivants :

- Localisation dans le médiastin antérieur, particulièrement dans la loge thymique, parfois au sein du tissu thymique (7).
- Caractères histologiques très proches en microscopie optique (60).

Cependant Levine a clairement montré en 1973, la stricte identité en microscopie électronique, entre séminome médiastinal et séminome gonadique (128).

Il existe donc bien une tumeur médiastinale qui n'est pas un thymome et qui a les caractéristiques d'un séminome. De là, affirmer l'existence à part entière des séminomes médiastinaux est facile. Il reste cependant à démontrer qu'ils naissent primitivement dans le médiastin.

Il est remarquable de constater que dix ans après cette démonstration, des observations publiées sous le titre de "séminome thymique" ou "pseudo-séminome", entretiennent encore la confusion (38,44).

62 - Métastase médiastinale d'un cancer testiculaire méconnu

C'est historiquement, la première hypothèse émise. Prym, décrivant un cas autopsique de chorioépithéliome rétropéritonéal, rapporta l'observation d'un nodule fibreux de 1 cm de diamètre dans le testicule droit. Il considéra ce nodule comme la régression de la tumeur germinale initiale.

Son idée ne pouvait être adoptée car cette observation méritait une confirmation, par confrontation à d'autres cas identiques.

En 1954, Rather (184) dénombre déjà 24 cas de métastases florides associées à une suspicion de tumeur testiculaire. Dans le nombre, aucun tissu carcinomateux n'est retrouvé. Mais on trouve, 7 cas où une cicatrice fibreuse de quelques millimètres siège en plein parenchyme testiculaire, 9 cas d'association entre des cellules germinales atypiques, de la fibrose et de l'hémosidérine et 8 cas de lésions micro-kystiques.

Les cas de régression spontanée de tumeurs malignes sont bien connus. Ils sont rarissimes et conservent peut être une affinité pour les mélanomes et les cancers rénaux.

Dans les tumeurs testiculaires ce phénomène existe. Friedman (72) l'a prouvé, en observant une régression suivie de nécrose, dans 18 cas sur 922 tumeurs testiculaires précédemment diagnostiqués.

De même, Michel (citée par Rather (184)) voit, entre la description princeps de Prym et un cas personnel de régression spontanée d'une métastase pulmonaire d'un chorioépithéliome, une identité microscopique.

Friedman (71) toujours, dans l'article de 1951, considéré comme la première description de séminome médiastinal, rapporte 23 régressions possibles de tumeurs testiculaires.

Azzopardi (11) n'a jamais mis en évidence de tumeur, mais publie aussi 17, puis 6 observations de nodules fibreux testiculaires probablement témoins, selon lui, d'une régression tumorale.

Cette hypothèse a engendré un débat passionnant entre plusieurs pathologistes de renom. Ce d'autant que dans certains cas, une tumeur germinale, et non plus une cicatrice fibreuse, a été authentifiée dans un des testicules.

Il est certain que le concept même de tumeur extragonadique, devient sujet à grands débats, si la tumeur testiculaire est retrouvée.

Meares (149) rapporte les cas de 2 patients, présumés porteurs de tumeurs extragonadiques (une est médiastinale, l'autre rétropéritonéale), qui, en cours d'évolution, vont présenter une tumeur testiculaire authentique.

Le premier patient, atteint d'un séminome médiastinal, va présenter 8 ans après le diagnostic, un séminome de 2 cm de diamètre dans le testicule droit.

Le second est un patient atteint d'un carcinome embryonnaire rétropéritonéal. A la faveur d'un examen clinique minutieux, une atrophie modérée du testicule gauche est découverte et conduit à l'orchidectomie. Un foyer microscopique de séminome est présent dans le testicule. La différence entre les deux histologies peut s'expliquer. De la même manière qu'une tumeur

à une seule composante peut régresser, une tumeur à deux composantes peut donner des métastases avant qu'un des types histologiques ne régresse, n'en laissant qu'un seul dans le testicule.

Ces cas ne sont pas uniques.

Abell, Asif, Friedman, Luna, et Rudnick, ont observé aussi des cas de tumeur testiculaire microscopique, diagnostiquée après la tumeur extragonadique, ou lors de l'autopsie (1,6,72,136,191).

Plus récemment, Bohle (25) et Daugaard (47), à l'aide de l'échographie scrotale et de biopsies testiculaires systématiques ont aussi identifié des cas de cicatrices ou de foyers tumoraux passées inaperçus.

Cependant, il s'agit toujours de tumeurs germinales rétropéritonéales.

Ces faits ne prêtent pas à discussion. Malgré tout, et a contrario, un nombre au moins équivalent d'observations réfutant cette théorie peut être avancé.

Dans la littérature internationale, les cas où l'on détecte une tumeur testiculaire dans le bilan d'un dysgerminome extragonadique sont très rares.

Les séries autopsiques sont rares dans les tumeurs germinales du médiastin. Il n'y a que Cox, Luna et Aliotta (45,136,4) qui aient rassemblés plusieurs cas.

Des observations ponctuelles existent aussi, il y en a 42.

Ces autopsies nous montrent que sur les 13 cas de Cox (45), aucune anomalie testiculaire n'est trouvée, pas même la moindre cicatrice fibreuse.

Luna (136), sur 20 autopsies ne trouve que 2 anomalies testiculaires. Il s'agit d'une cicatrice fibreuse et d'un foyer de 0,4 cm de diamètre de carcinome embryonnaire.

Aliotta (4) note 2 cicatrices fibreuses sur 19 autopsies.

Les 42 cas isolés rapportés par plusieurs auteurs montrent l'absence de foyer néoplasique ou cicatriciel dans les testicules examinés (100,112,169,176,182,185,199,211).

Donc, si les anomalies testiculaires sont indéniables, parfois même la probable tumeur primitive étant isolée, ces observations sont rares et concernent le plus souvent des séminomes rétropéritonéaux et non médiastinaux.

On trouve parfois des métastases rétropéritonéales dans les tumeurs germinales du médiastin.

Ces cas s'expliquent par blocage lymphatique thoracique par la tumeur, et diffusion ganglionnaire vers les aires sous-diaphragmatiques, à contre courant. Ils ne doivent pas remettre en cause le diagnostic de tumeur primitivement médiastinale, mais invitent à explorer les testicules avec beaucoup de minutie.

Le drainage habituel des tumeurs testiculaires passe par le rétropéritoine.

De ce fait, comment expliquer qu'une tumeur primitive testiculaire méconnue n'ait pas donné des métastases rétropéritonéales décelables ?

Là encore, les données autopsiques sur plus de 400 patients nous montrent que les tumeurs testiculaires ne donnent pas de métastase médiastinale isolée sans atteinte rétropéritonéale préalable ou synchrone (32,99,136, Grieling in 138). Qui plus est le drainage médiastinal n'est pas médiastinal antérieur dans les tumeurs testiculaires (53,111).

Il est donc difficile d'imaginer comment il pourrait y avoir plus de 200 cas décrits de séminome testiculaire, spontanément régressif, qui auraient tous donné une métastase médiastinale antérieure de 10 cm de diamètre.

Un argument thérapeutique peut être aussi avancé.

L'efficacité régulière du traitement sans intervention sur le rétropéritoine et les testicules, laisse penser que la tumeur primitive est bien celle que l'on a guérie, donc médiastinale.

Toutes ces constatations nous indiquent compte tenu du nombre non négligeable d'anomalies observées, que toute tumeur germinale rétropéritonéale est une métastase d'une tumeur testiculaire jusqu'à preuve (histologique s'il le faut) du contraire.

Elles plaident surtout en faveur d'une entité propre aux tumeurs germinales médiastinales.

63 - L'hypothèse d'une tumeur primitivement médiastinale

Nous avons vu que cette hypothèse est valable tant sur des arguments cliniques que thérapeutiques.

Comment l'expliquer sur le plan pathogénique ?

2 théories sont régulièrement avancées pour y répondre.

- La théorie d'aberration somatique de Schlumberger
- La théorie d'anomalie de migration des cellules germinales émise par Friedman

631 - La théorie de Schlumberger

Schlumberger (199) constate la présence fréquente de tératomes matures dans les régions où les dislocations tissulaires peuvent inclure les trois feuillets primordiaux (ectoderme, endoderme, mésoderme). La plupart des tératomes pourraient alors être expliqués par une malposition tissulaire soumise à des inductions de son nouvel environnement.

Il applique cette constatation au thymus par la persistance de la vésicule cervicale (ectoderme) qui troublerait l'organisation de l'ébauche thymique (endoderme).

Dans certains cas de tératomes médiastinaux, il observe du tissu thymique autour de la tumeur, ce qui corrobore son hypothèse.

Mais, cette hypothèse n'explique pas la présence de tumeurs germinales extragonadiques hors du médiastin (épiphyse, rétropéritoine), de même qu'elle ignore les tumeurs à plusieurs composantes histologiques.

Précisons qu'en 1946, les cas de tumeurs germinales extragonadiques étaient isolés et non reconnus. Cette théorie ne pouvait pas être divinatoire.

632 - La théorie de Friedman

Friedman propose, en 1951 (71), le concept de cellule germinale primordiale, qui serait le précurseur totipotent des cellules germinales de l'adulte.

Cette théorie germinale s'appuie sur des constatations expérimentales qui montrent que l'on peut, chez l'animal, obtenir le développement d'un tératome sur un oeuf non fécondé. D'autre part, le développement d'un tératome ne peut se faire que sur un testicule en phase de spermatogénèse (Stevens in (128)).

Pendant l'embryogénèse, les cellules germinales n'arrivent dans ce qui sera le scrotum, qu'après un long périple. Le point de départ de ce voyage se trouve dans la partie antérieure de la zone pellucide. Au cours de la troisième semaine de vie, ces cellules sont transportées par le flux sanguin vers les crêtes génitales, qu'elles atteignent en totalité à la cinquième semaine.

D'après Friedman, des cellules pourraient s'égarer, au long du périple, dans les régions épiphysaire, thymique, rétropéritonéale, sacro-coccygiennes mais aussi surrénaliennes ou mésentériques (5).

Ainsi elles se retrouvent en position extragonadique, et sous l'influence de facteurs de croissance hormonaux, elles peuvent donner naissance à des tumeurs germinales.

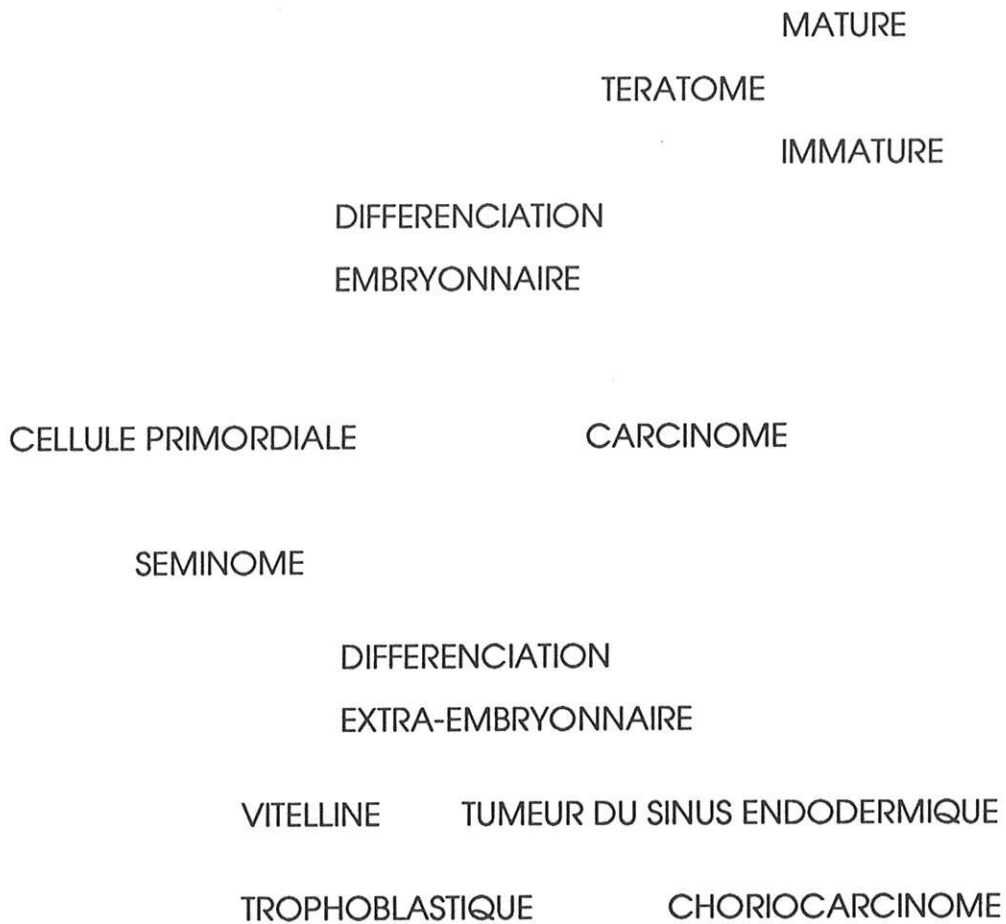
Quand Friedman décrit son premier cas de séminome médiastinal, les séminomes (dénommés germinomes) épiphysaires sont connus depuis 4 ans (193).

Ses études sur l'histologie des métastases des séminomes purs montrent qu'on trouve parfois, associés au séminome, du carcinome embryonnaire et du choriocarcinome.

Il observe aussi des formes transitionnelles entre séminomes et carcinomes embryonnaires.

Il en conclut que le séminome est un précurseur du carcinome embryonnaire, lequel peut évoluer vers une différenciation trophoblastique, vitelline, ou tératomateuse.

Le schéma suivant représente cette évolution :



La cellule primordiale peut ainsi évoluer vers la lignée germinale et donner un séminome ou rester totipotente. Dans ce cas, elle acquiert une différenciation embryonnaire laquelle peut aussi évoluer en carcinome embryonnaire ou se majorer vers une lignée trophoblastique ou vitelline. Dans ce cas, peuvent naître respectivement un choriocarcinome ou une tumeur du sinus endodermique.

En conclusion, l'existence des tumeurs germinales extragonadiques ne saurait être discutée. Les théories sur leur histoire naturelle restent encore sans preuve expérimentale ou clinique formelle.

L'hypothèse des cellules germinales égarées et donnant naissance ensuite à une tumeur d'histologie variable selon la différenciation acquise, est la plus séduisante.

Les tumeurs germinales du médiastin sont devenues une entité anatomo-clinique.

La discussion reste encore vive sur les tumeurs du rétropéritoine qui ne sont admises réellement primitives qu'après avoir formellement éliminé une tumeur testiculaire.

Avant de clore le chapitre de l'histogénèse, il nous a paru intéressant de rapporter ici plusieurs observations colligées depuis 1985 par l'équipe de Nichols. Il s'agit de l'association non fortuite de tumeurs germinales du médiastin et d'hémopathies malignes (163,165).

En 5 ans, 16 patients traités à l'Université d'Indiana ont présenté simultanément ces 2 types d'affections, d'incidence très rare au demeurant.

Tous avaient une tumeur non-séminomateuse (le plus souvent tératome immature) pour laquelle 14 ont reçu une chimiothérapie à base de Cis-Platinum.

Dans la première année, 13 hémopathies ont été diagnostiquées dont 5 à l'entrée du patient à l'hôpital sur les constatations de l'hémogramme. Toutes sont apparues dans les 2 premières années.

La plupart étaient des leucémies mégacaryoblastiques d'évolution foudroyante (survie médiane inférieure à 1 mois). Seuls 2 patients sont actuellement vivants avec une thrombocytémie essentielle, 15 et 22 mois après le diagnostic.

28 autres cas similaires isolés sont recensés dans la littérature. On y trouve en particulier des associations entre tumeur germinale et histiocytose maligne ou anomalies plaquettaires malignes ou non (15,75,118).

Aucun argument ne peut plaider en faveur d'une coïncidence. Il ne peut pas s'agir d'hémopathies chimio-induites pour 3 raisons. Certains n'ont pas reçu de chimiothérapie pour leur tumeur médiastinale. Dans d'autres cas, le diagnostic d'hémopathie a été posé avant celui de tumeur germinale et surtout, chez 654 patients consécutifs du même hôpital, porteurs d'un cancer testiculaire, traités par la même chimiothérapie, aucune hémopathie n'a été découverte.

Enfin, un argument nouveau est apparu cette année. L'analyse cyto-génétique des blastes effectuée chez un des patients de Nichols a montré la présence d'un isochromosome 12. Curieusement, le caryotype des cellules tumorales du médiastin de ce patient a trouvé la même anomalie.

Bosl (28) a donc étudié rétrospectivement l'analyse caryotypique de 3500 leucoses, 600 lymphomes et 200 tumeurs solides (76).

Il n'a trouvé que 2 cas d'isochromosome 12.

Il s'agissait des caryotypes de 2 tumeurs non-séminomateuses du médiastin...

Nichols conclut donc que l'association non-fortuite entre ces deux pathologies, est peut être marquée par la présence d'un isochromosome 12.

Ceci évoque une origine commune à ces 2 proliférations malignes, à partir d'un progéniteur cellulaire totipotent, situé dans la différenciation cellulaire, avant la cellule germinale primordiale et la cellule souche hématopoïétique.

PRESENTATION CLINIQUE

7 - PRESENTATION CLINIQUE

Les tumeurs germinales du médiastin n'ont pas de traduction clinique spécifique. Leurs signes révélateurs, s'il en existe, sont la traduction des effets de la masse tumorale sur les organes intra-thoraciques qui l'entourent.

Ces signes sont variables et communs à toutes les néoplasies du médiastin. De ce fait, la présentation clinique des séminomes et des tumeurs non-séminomateuses est très voisine.

71 - La découverte peut être fortuite

La tumeur peut être diagnostiquée, alors qu'elle a déjà atteint un volume important, sur un cliché radiographique du thorax de face pratiqué à titre systématique.

Dans les formes séminomateuses ce mode de découverte n'est pas rare. 30% des cas seraient diagnostiqués ainsi.

Dans les séries de plus de 10 patients, on peut ainsi voir 3 cas sur 24 pour Knapp (113), 6 cas sur 24 pour Cox (45), 4 cas sur 21 pour Hurt (89) et 7 cas sur 30 pour Martini (143).

Les grandes revues de la littérature parlent de 25 cas sur 127 (9), ou de 28 cas sur 93 (222).

Les cas décrits isolément sont également retrouvés (102,109,162,168,195,208).

Les formes non-séminomateuses sont plus volontiers symptomatiques, car elles sont plus agressives. Les cas de découverte fortuite sont donc rares et concernent plutôt des tératomes. Ainsi Knapp sur 32 cas n'observe que 3 formes asymptomatiques qui sont toutes des tératomes immatures (113).

72 - Signes révélateurs

Dans la majorité des cas, des signes révélateurs d'apparition récente et d'évolution rapide attirent l'attention. Ils orientent rapidement les recherches diagnostiques vers l'appareil pleuro-pulmonaire et conduisent parfois à l'hospitalisation en urgence.

Les signes généraux : Ils sont habituellement discrets et n'ont pas de valeur pronostique.

Les moins rares sont l'amaigrissement et l'asthénie présents d'après Magnin (139) dans 14% des cas.

La fièvre est plus rare. 9 cas sont recensés par Touboul (222) sur 93 dossiers étudiés. Knapp (113) arrive au même pourcentage (proche de 10%) avec 5 cas (tous des non-séminomes) sur 56.

Quand l'index de Karnofsky est précisé (65) il est compris entre 20 et 90 (moyenne: 40).

La douleur : Elle est typiquement rétro-sternale, continue, majorée par les mouvements respiratoires et n'a pas d'irradiation. Elle peut être isolée (73). Elle n'épargne pas plus les séminomes que les tumeurs non séminomateuses.

Elle serait présente dans 30 à 50% des cas.

Knapp (113) la trouve présente, en effet, 6 fois sur 24 cas de séminome (25% des cas) et 11 fois sur 32 cas de tumeurs non-séminomateuses (34% des cas). D'autres auteurs font état d'une plus grande fréquence, proche de 50% : 5 cas sur 11 (107), 50 cas sur 103 (139), 43 cas sur 93 (222) et 11 cas sur 12 pour Mc LEOD (146).

La dyspnée : Elle est rapidement progressive, mais rarement isolée. Il n'y a pas d'observation de dyspnée aiguë.

Elle serait, au total, présente dans près de 25% des cas.

On la trouve mentionnée 8 fois sur 11 par Kiffer (107), 3 fois sur 24 séminomes pour Knapp (113), mais plusieurs travaux n'en parlent pas.

La toux : C'est une toux sèche, non productive et rebelle. Elle est signalée par la plupart des auteurs mais elle est rarement quantifiée. Magnin (139) estime qu'elle est présente initialement dans 11% des cas, souvent associée à la douleur ou à la dyspnée (55,107,109,116,154,183).

Les hémoptysies : Il n'est pas rare d'observer des hémoptysies dans les cas de tumeurs non-séminomateuses du médiastin (45,113,135,169,176,199).

Elles traduisent surtout la présence de choriocarcinome pur ou associé à d'autres composants histologiques. En effet, ce type histologique, s'accompagne souvent de plages de nécrose hémorragique au sein de la tumeur. Cette particularité se retrouve aussi cliniquement, et ce, dans toutes les localisations. les choriocarcinomes de l'épiphyse se révèlent ainsi fréquemment par une hémorragie ventriculaire ou cérébrale.

Dans les tumeurs du médiastin, sur 4 cas d'hémoptysies observés par Knapp, 3 étaient dus à des choriocarcinomes. De même, sur les 7 observations de choriocarcinome de cette étude, 3 présentaient ce symptôme isolé ou associé à d'autres.

L'éventualité est plus rare dans les séminomes, mais a été décrite (39,58,167).

Signes laryngés : Des signes laryngés associant dysphonie ou rauçité de la voix, par compression récurrentielle, sont très rares (100,117,180) mais moins cependant qu'une dysphagie (107, Robinson in (139),180) par compression œsophagienne.

Syndrome cave supérieur : Le syndrome de compression cave supérieur est un mode révélateur rencontré dans 10 à 20%

des cas. Il n'existe pratiquement aucune série de plus de 5 patients sans présence de cette compression vasculaire. Ainsi, Bush (37) la mentionne 3 fois sur 13, Bagshaw (12) 1 fois sur 5, El Domeiri (64) 1 fois sur 9, Raghavan (182) 1 fois sur 6, Knapp (113) 5 fois sur 56, Kiffer (107) 3 fois sur 11 et Hurt (89) 2 fois sur 21.

Parmi les cas isolés, les descriptions sont aussi fréquentes que dans les séries (116,202,248).

L'histologie de la tumeur ne semble pas influencer la fréquence du syndrome cave supérieur.

Plus rares sont les observations de tumeurs révélées par des signes sthétacoustiques.

Kinding (108) rapporte le cas d'un souffle de rétrécissement de l'artère pulmonaire qui semble être le seul signe révélateur d'un séminome médiastinal.

Bomalaski (27) mentionne un cas de frottement péricardique, non révélateur, mais présent à l'examen initial d'un séminome.

Deux cas observés par Shin (203) simulent une coarctation de l'aorte.

Autres signes : Les tumeurs germinales médiastinales peuvent aussi être à l'origine de signes très divers au moment du diagnostic.

On découvre ainsi des observations de pleurésie hémorragique (156), de syndrome de Claude Bernard Horner (38), d'uvéïte (94) ou de troubles visuels dûs à des métastases choroïdiennes révélatrices d'un choriocarcinome (217).

L'atteinte pleurale est sans doute plus fréquente qu'on ne l'imagine, car la tomodensitométrie met en évidence des atteintes pariétales ou pleurales dans 15% des cas.

Deux signes méritent encore une discussion. Il s'agit des signes myasthéniformes et de la gynécomastie.

Un seul cas de myasthénie avec diplopie est décrit dans la littérature (243). Les signes ont disparu après chimiothérapie et chirurgie. Typiquement, les tumeurs germinales du médiastin pouvaient se distinguer des thymomes avec, notamment, l'absence de signes de myasthénie. Il semble donc que cette règle ne soit pas sans exception.

La gynécomastie est classique dans les choriocarcinomes testiculaires. Elle est présente dans 15% des tumeurs non-séminomateuses du médiastin (3 cas sur 12 pour Kay (104), 1 sur 1 pour Martini (143), 1 cas sur 11 pour Kiffer (107)).

Recondo (185) rapporte l'unique cas de séminome du médiastin avec gynécomastie. Un contingent choriocarcinomateux associé et non visible n'a jamais été exclu dans cette observation.

Extension ganglionnaire : Elle est présente dans 20% des cas.

Il est difficile de savoir s'il s'agit de métastases ganglionnaires prévalentes, comme dans l'une de nos observations, ou d'une extension initiale découverte au premier examen. Quoi qu'il en soit, il s'agit là d'un renseignement précieux sur l'évolution de ces tumeurs.

Les tumeurs germinales sont naturellement lymphophiles et il y a une extension de proche en proche dans les relais ganglionnaires régionaux. L'atteinte métastatique est, en règle générale, secondaire à cette étape lymphatique. De plus, compte tenu sans doute de leur temps de doublement moins rapide, les séminomes paraissent plus lymphophiles que les autres types de tumeurs germinales. En fait, il ne s'agit vraiment que d'une apparence car sur les rares cas analysés, il n'y a pas de différence de fréquence entre ces deux catégories histologiques (37).

Dans les tumeurs germinales du médiastin, l'extension est principalement sus-claviculaire. Sur les 56 observations de Knapp (113), l'atteinte sus-claviculaire est présente 7 fois. Il s'agit de 2 séminomes et de 5 carcinomes embryonnaires. Green l'observe aussi avec association à des adénopathies cervicales (79).

Bush (37) retrouve ce signe 5 fois sur 13 séminomes, Cox (45) 3 fois sur 24 et Martini (143) 3 fois sur 30. Jain (94) l'observe 9 fois sur 15 cas de séminomes.

La dissémination ganglionnaire peut également se faire vers les ganglions lombo-aortiques. Cette atteinte est incontestable, provoquée par un blocage des voies lymphatiques thoraciques et une extension rétrograde de la maladie. On la retrouve dans les observations de Bagshaw (12), Cox (45), Kiffer (107), Larmi (120), Mc Leod (146), Polansky (6 fois sur 12)(180) et Bush (3 fois sur 13)(37). Très récemment Jain (94) la chiffre à 40% des cas si l'on utilise la lymphographie et la tomodensitométrie.

Cette atteinte sous-diaphragmatique ne fait qu'augmenter la suspicion de tumeur testiculaire occulte ou ayant régressé. Dans l'étude de Jain (94), tous les patients ont été examinés successivement par le chimiothérapeute et l'urologue et tous ont eu une échographie scrotale. Tous ces examens se sont pourtant révélés normaux.

L'origine médiastinale ou rétropéritonéale primitive peut être alors délicate à déterminer.

Les métastases d'emblée : La présence d'une dissémination viscérale d'emblée n'est pas exceptionnelle. Nichols (166) l'estime comprise entre 18 et 40%. Elle tient compte, d'une part du retard fréquent au diagnostic et, d'autre part de la forme histologique de la tumeur en cause.

Le retard au diagnostic est fréquent en raison de la symptomatologie souvent pauvre, parfois absente, toujours non spécifique. Ce retard permet une croissance tumorale progressive jusqu'à des masses de 10 x 10 cm ou parfois davantage. A ce stade, le temps de doublement des tumeurs

germinales étant voisin de trente jours, la probabilité d'une métastase, même infra-clinique, est voisin de 100%.

La forme histologique intervient également. Les séminomes et les tératomes immatures sont, parmi ces tumeurs redoutables, les moins agressifs. Les choriocarcinomes et les tumeurs du sac vitellin sont les plus rapidement métastatiques.

Même si le développement d'une métastase doit passer par la mobilisation, le transport, la fixation sur l'organe site et la croissance d'un clone tumoral, les conditions histologiques de la tumeur primitive et les conditions anatomiques locales s'y prêtent ici volontiers. La dissémination est lymphatique et veineuse, favorisée par la proximité du canal thoracique et des gros vaisseaux médiastinaux.

Les localisations secondaires au moment du diagnostic peuvent être pulmonaires, pleurales et osseuses.

Comme dans les tumeurs testiculaires, le site préférentiel est le parenchyme pulmonaire, soit par extension directe (104), soit par atteinte de type "lâcher de ballons" (82,104,107).

De manière plus insolite, l'os est atteint avec une fréquence non négligeable. Cet envahissement est surtout dû aux séminomes. Polansky (180) en recense 16 cas sur 80. Depuis, on le trouve aussi décrit une fois par Hainsworth (82), une fois par Garnick (75), deux fois par Jain (94) et trois fois par Feun (65).

L'atteinte pleurale est classique et facilement explicable compte tenu de la localisation. Hurt (89) l'observe 2 fois sur 17 séminomes et 1 fois sur 4 tumeurs germinales de composants mixtes. Jain (94)

décrit 2 atteintes sur 15 séminomes. Kiffer (107) la décrit 2 fois sur 11 cas.

Les autre localisations sont hépatiques, sous-cutanées ou digestives. Si la première peut se rencontrer dans quelques observations (65,75,146) et se voit dans les formes non-séminomateuses, les trois autres sont anecdotiques (65,75,94).

73 - Pathologies associées

Hémopathies malignes : L'équipe de l'Université d'Indiana s'est attachée à rechercher les cas d'hémopathies malignes associées aux tumeurs germinales du médiastin. En effet, depuis 1980, des cas isolés d'hémopathies diverses survenant chez des patients atteints de ces tumeurs sont décrits. A ce jour, il en existe 28 observations dans la littérature. Elles concernent des leucémies aiguës, des thrombopathies et des cas d'histiocytose maligne (50,118,163,186).

Nichols à partir de 5 nouveaux cas, a colligé au total 16 observations entre 1983 et 1988 (165). Tous concernent l'association entre une tumeur non-séminomateuse du médiastin et une hémopathie qui est :

une leucémie aiguë mégacaryocytaire (6 fois), une leucémie aiguë monoblastique (3 fois), une leucémie aiguë myéloblastique indifférenciée (2 fois), une myélodysplasie de la lignée plaquettaire (3 fois), une thrombocythémie essentielle (2 fois), une leucémie aiguë myélo-monoblastique (1 fois).

La survie médiane de ces patients a été inférieure à 1 mois après le diagnostic de l'hémopathie. Celle-ci est apparue une fois sur deux en même temps que la tumeur germinale. Les deux patients avec une thrombocythémie essentielle sont vivants, avec leur maladie active, à 15 et 22 mois après le diagnostic.

Syndrome de Klinefelter : Ce syndrome a été décrit en 1942 par Klinefelter sur l'association d'une atrophie testiculaire, d'une stérilité, d'un habitus caractéristique et d'une élévation des taux de FSH plasmatique. Un caryotype (47, XXY) est caractéristique de la maladie.

Plusieurs tumeurs malignes ont été décrites chez des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter, notamment des cancers mammaires. Plus rares sont les associations avec les tumeurs germinales. Mais les tumeurs germinales non-séminomateuses du médiastin semblent plus fréquentes car 25 jeunes hommes ont, ou ont eu, ces deux pathologies. Il s'agirait même, selon Nichols, de la tumeur germinale la plus fréquente dans ce syndrome (164).

Afin de chiffrer de manière prospective cette affirmation, entre 1984 et 1986, 22 patients consécutifs porteurs d'un dysembryome médiastinal ont eu un caryotype. 5 avaient une distribution (47, XXY) et 1 avait une délétion sur le chromosome 16 associée à une thrombocythémie essentielle.

Il n'y a aucun cas d'association Klinefelter - séminome du médiastin. Toutes les observations sont celles de tumeurs non-séminomateuses (15,46,147,164).

Aucune hypothèse n'explique de manière très convaincante ces associations, qu'il s'agisse des hémopathies ou des anomalies génotypiques ou phénotypiques du syndrome de Klinefelter. Pourtant, le potentiel de transformation maligne de cellules germinales totipotentes égarées dans le médiastin pendant

embryogenèse est probable. Il pourrait être accru par un micro-environnement hormonal particulier lors des syndromes de Klinefelter. Les voies de différenciation pourraient aussi conduire vers des hémopathies malignes, principalement plaquettaires.

Anomalies congénitales : Elles sont décrites parfois avec les tératomes sacro-coccygiens. Dans les dysembryomes du médiastin, une seule association est connue. Raghavan (182) décrit un cas de séminome médiastinal chez un jeune homme porteur d'une héli-vertebre D7 et d'un un déficit septal.

EXAMENS PARACLINIQUES

8 - LES EXAMENS PARACLINIQUES

81 - Affirmer la tumeur médiastinale

Dans 30% des cas les tumeurs germinales du médiastin sont découvertes de manière fortuite sur une radiographie du thorax. D'autres examens sont pourtant nécessaires pour confirmer la masse médiastinale, éliminer une tumeur testiculaire ou apporter un diagnostic histologique.

811 - Radiographie thoracique

C'est généralement le premier examen réalisé dans ce type de pathologie, étant donné d'une part, le caractère peu ou pas symptomatique d'un quart des cas, et d'autre part, l'absence de toute spécificité des signes thoraciques révélateurs.

De plus, les modes de présentation, certes variables, comportent toujours un signe pleuro-pulmonaire qui conduit à demander une radiographie du thorax.

La tumeur se présente généralement comme une opacité dense, homogène, polylobée, de grand volume et occupant le médiastin antéro-supérieur.

La croissance tumorale oblige à des extensions vers le médiastin moyen ou latéralement, le plus souvent à gauche. L'opacité tumorale efface alors les bords du coeur.

Des signes de compression trachéale (120,182) ou bronchique sont possibles avec atélectasie d'un lobe ou d'un poumon (58). L'extension peut atteindre les séreuses dans 15% des cas, et engendrer un épanchement pleural (39,156) ou plus rarement péricardique (65) en particulier dans les formes hautement malignes. Ces épanchements sont souvent hémorragiques. Tous ces épanchements ne sont pas tumoraux. Bien peu de cas mentionnent en effet le résultat d'éventuelles ponctions exploratrices.

La paroi peut aussi être envahie (65).

Dans les séminomes il est parfois mis en évidence des calcifications intra-tumorales (26).

Dans les tumeurs non-séminomateuses, la radiographie thoracique standard est peu différente. Les cas asymptomatiques sont un peu moins nombreux, sans doute par croissance tumorale plus rapide et signes compressifs plus nombreux. Les tumeurs sont donc volontiers de grande taille, compressives, mais de même siège et de même aspect que les séminomes, hormis la présence possible de calcifications dans des rares cas de tératomes.

Enfin, la visualisation de métastases pulmonaires d'emblée est possible (75,82) dans les séminomes et surtout dans les non-

séminomes, en particulier les choriocarcinomes (113) et les tumeurs du sac vitellin (223).

A vrai dire, il est impossible, par manque total de signe spécifique, de porter un diagnostic de tumeur germinale du médiastin, sur une radiographie du thorax. Tout au plus, peut-on affirmer la présence d'une volumineuse formation tumorale du médiastin antéro-supérieur.

812 - La tomодensitométrie (scanner)

Utilisée depuis 1972 pour le crâne et 1975 pour le corps entier, la tomодensitométrie est devenue un outil indispensable en cancérologie et en pathologie tumorale médiastinale.

Les renseignements fournis sont d'ordre diagnostique mais aussi thérapeutique. Bien entendu, son utilisation en période de surveillance post-thérapeutique est également fort utile pour diagnostiquer précocement les poursuites évolutives locales ou les métastases pulmonaires, qui sont les deux modes d'échappement les plus fréquents de ce type de tumeurs.

Le scanner thoracique, dans les tumeurs germinales du médiastin, a été relativement peu étudié car les cas sont rares. Seules quelques grandes études radio-cliniques des tumeurs du médiastin en général isolent un chapitre sur ce sujet sans toutefois entrer dans une séméiologie très fine (14). On trouve néanmoins plusieurs articles spécifiques à propos de quelques

cas de dysembryomes du médiastin (23,26,38,125,129,157,203,215).

L'exploration du médiastin au scanner permet une appréciation quasi-anatomique de la taille de la tumeur, de ses rapports avec les organes de voisinage, de son caractère invasif et approche parfois sa structure. A l'issue de l'examen une approche diagnostique peut être faite et de grandes indications thérapeutiques se dégagent. Ainsi, une tumeur bien localisée, voire encapsulée, bénéficie plus volontiers d'un traitement loco-régional. Par contre, des signes d'extension déjà visibles, ou des signes d'envahissement vasculaire invitent à proposer un traitement par voie générale.

D'après les descriptions de Shin (203), Lee (125), Mori (157) et Suzuki (215), on peut retenir les constatations suivantes :

* La distinction tomодensitométrique entre thymome et séminome est possible.

Le thymome apparaît comme une masse solide, homogène, de densité variant entre 45 et 75 UH. Les limites sont nettes. en cas de thymome invasif, l'hétérogénéité prend forme et les limites sont irrégulières. Des calcifications en coquille d'oeuf sont possibles (157) et sont retrouvées à l'examen de la pièce opératoire. Les signes radiologiques de Mori semblent, malgré le faible nombre de cas étudiés, d'une grande force diagnostique car toutes les anomalies de structure ont été confirmées à l'examen macroscopique.

Le séminome médiastinal peut être longtemps silencieux. Quand il est diagnostiqué, son volume est souvent grand. La tumeur est d'aspect homogène, lobulée, sans liseré graisseux avec les organes au contact (aorte, plèvre, œsophage). La densité est de 30 à 45 UH, peu modifiée par l'injection de produit de contraste iodé (26). Les zones kystiques sont rares. Elles ne doivent cependant pas faire écarter le diagnostic au profit de celui de tumeur non-séminomateuse.

* La difficulté est plus grande pour différencier un séminome d'une tumeur non-séminomateuse.

Les tumeurs non-séminomateuses renferment souvent des plages de densité liquidienne (10 à 15 UH) avec faible atténuation. Elles indiquent des zones kystiques remplies de nécrose ou de sang. La propension des tumeurs choriocarcinomateuses à montrer des zones nécrotiques ou hémorragiques est bien connue.

Sur 8 cas rapportés par Lee (125), 5 présentent ce phénomène. Ces kystes sont toujours parcourus de septa.

Les limites tumorales sont imprécises, spiculées, avec rehaussement des images après injection iodée. Le diagnostic différentiel principal est celui d'une forme kystique de maladie de Hodgkin médiastinale de grand volume, ce qui est au moins aussi rare.

Blomlie (23) a étudié, à part, deux cas de tumeurs du sac vitellin qui présentaient le même aspect local au scanner. Seule

l'évolution à distance était différente. Les liserés graisseux avaient disparu, laissant le médiastin antérieur occupé par une masse de 10 à 15 cm de grand axe, hétérogène, à bords irréguliers avec grande atténuation.

L'occupation des espaces normalement graisseux du médiastin n'est pas synonyme de malignité. Il suffit que la tumeur ait atteint un certain volume et qu'il y ait une réaction inflammatoire péri-tumorale pour qu'ils s'estompent. Ils traduisent souvent cependant, même en cas de tératome mature donc bénin, une inextirpabilité chirurgicale.

D'une manière générale, les constatations opératoires sont conformes aux images du scanner sur ce point.

* Dans tous les cas le scanner permet une bonne évaluation de l'extension loco-régionale.

Lee (125) détecte ainsi 2 épanchements pleuraux et 1 épanchement péricardique sur 5 séminomes ainsi que 5 épanchements pleuraux et 3 péricardiques sur 8 cas de non-séminomes. L'atteinte de la paroi thoracique est, de même, facilement suspectée ainsi que l'envahissement de la chaîne mammaire interne particulièrement bien visible dans un des cas de Blomlie (23).

L'envahissement pariétal est bien vu au scanner. Le contact entre tumeur et paroi thoracique le laisse souvent craindre, des signes directs l'affirment parfois.

Des métastases thoraciques ou extra-thoraciques sont diagnostiquées par le scanner dans 20% des cas au moment du diagnostic. Elles sont surtout ganglionnaires, pulmonaires, osseuses (dans les séminomes) et hépatiques (visibles sur les premières coupes abdominales).

Au total : Le scanner est absolument indispensable dans ce type de pathologie. Il approche le diagnostic de nature quand certains aspects tomodensitométriques sont présents et permet une très bonne appréciation du volume tumoral, de l'extension locale, et des rapports entre la tumeur et les vaisseaux médiastinaux. Cependant, dans certains cas, les images n'offrent aucune spécificité et la différence entre tumeur germinale et toute autre tumeur médiastinale est impossible.

813 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est une avancée technologique récente qui permet d'obtenir des images dans trois plans de l'espace, parfois plus précises que celles du scanner. Le triomphe de l'IRM reste sans conteste l'exploration du système nerveux (encéphale + moelle épinière). Très peu d'études évaluent son intérêt dans les tumeurs médiastinales (40,124,239) et aucune n'évoque de dysembryome.

Il apparait, d'après Von Schultess (231) que cet examen n'apporte dans le médiastin, aucune spécificité. Certes, les cas, même toutes histologies confondues, sont rares et les performances du scanner sont déjà grandes et bien connues des radiologues. De ce fait l'évaluation de l'IRM est délicate.

Sans entrer dans la pathologie qui nous intéresse dans ce travail, ce d'autant qu'aucun article sur l'IRM ne s'y consacre, l'IRM a des avantages incontournables dans :

- l' évaluation de l'extension tumorale locale
- l'appréciation de l'état des gros vaisseaux du médiastin
(notamment en cas de syndrome cave supérieur)
- l'analyse des tissus mous, en particulier le diaphragme
- les espaces postérieurs, grâce à la qualité des coupes sagittales

Le scanner semble plus performant que l'IRM en cas de :

- petites lésions, car la résolution spatiale de l'IRM lui est inférieure
- lésions juxta-cardiaques

Au total, toutes les lésions de plus de 10 mm vues en IRM sont vues au scanner, et vice versa. En ce qui concerne le diagnostic de nature les deux examens sont équivalents. Pour l'appréciation

de l'extension tumorale, l'IRM semble supérieure notamment pour les gros vaisseaux et le diaphragme.

814 - Autres explorations

ENDOSCOPIE BRONCHIQUE

Ses indications sont rares, mais sa réalisation relativement fréquente. En effet, la présence d'une tumeur médiastinale ou médiastino-hilaire chez un homme de 30 ans, fait, par ordre de fréquence, penser en premier lieu à un cancer bronchique primitif. Les formes proximales sont plutôt l'apanage des cancers anaplasiques microcellulaires, et l'on sait que ceux-ci, induits pour partie par le tabagisme, peuvent se voir chez des sujets jeunes.

De ce fait, l'endoscopie bronchique est nécessaire. Mais, avec les images du scanner, les données des marqueurs tumoraux sériques et d'autres arguments cliniques parfois évocateurs (gynécomastie) l'endoscopie peut devenir parfois moins utile.

Si elle est réalisée, les images endobronchiques sont le plus souvent normales. Par contre, des compressions extrinsèques de la trachée ou des bronches peuvent très bien se rencontrer.

L'endoscopie bronchique demeure nécessaire au bilan pré-opératoire.

ANGIOGRAPHIE DU SYSTEME CAVE SUPERIEUR

Le principal examen angiographique prescrit dans le bilan d'une tumeur germinale du médiastin est la cavographie supérieure.

Elle n'est jamais systématique, mais toujours réalisée en cas de syndrome cave supérieur. Or, ce phénomène de compression vasculaire est le mode de présentation de plus de 10% de ces tumeurs. Il est inutile de se servir de la phlébographie ou de l'angiographie comme outil de diagnostic. Le diagnostic du syndrome cave supérieur est clinique.

L'opacification vasculaire ne peut servir qu'au chirurgien thoracique avant une intervention (avec plastie veineuse en Gore-Tex® parfois possible) ou une médiastinoscopie.

L'opacification du système cave supérieur se fait par l'intermédiaire d'une injection au pli du coude, de produit de contraste iodé. En cas de signes cliniques présents, les signes radiologiques sont toujours retrouvés. Ils associent une obstruction partielle ou totale de la circulation cave supérieure et le développement d'un réseau collatéral.

Néanmoins, les compressions vasculaires ne se traduisent pas toujours par des signes cliniques, parce d'autres signes attirent l'attention sur le thorax et que le diagnostic est alors porté avant l'obstruction veineuse. Les contacts de la tumeur avec les vaisseaux médiastinaux sont retrouvés de manière quasi-constante

par le chirurgien, alors que la clinique ne le laisse pas toujours supposer.

Cet examen est, toutefois, particulièrement utile au chirurgien thoracique en cas de médiastinoscopie ou thoracotomies ultérieures.

TRANSIT BARYTE DE L'OESOPHAGE

S'il est réalisé, ce qui semble inutile, cet examen montre la traduction radiologique de la dysphagie. Ce signe fonctionnel est parfois présent au moment du diagnostic (107,212) et traduit la compression de l'oesophage par la tumeur.

82 - OBTENIR UNE PREUVE HISTOLOGIQUE

Une fois établie la présence d'une tumeur du médiastin antérieur, même si certains arguments cliniques, biologiques et morphologiques permettent d'évoquer qu'il s'agit d'une tumeur germinale, une histologie est indispensable. Nul ne saurait

prendre en charge la thérapeutique d'une néoplasie sans en connaître l'histologie exacte.

821 - Biopsie percutanée sous contrôle du scanner

La difficulté de diagnostiquer avec précision une tumeur germinale, qui plus est médiastinale et l'importance que peut prendre un contingent hautement malin voisin d'un séminome, imposent des biopsies de bonne qualité. Pour certains, cela nécessite aussi un examen extemporané du prélèvement (241).

Le prélèvement idéal ne peut être que la tumeur tout entière, réséquée par voie chirurgicale. Ainsi, aucun contingent suspect ne peut être ignoré. Le pire des prélèvements est fragmenté, nécrotique et donc non représentatif de la tumeur.

Entre ces deux extrêmes, le premier étant difficile à imposer à tous les patients, et le second malheureux, mais encore trop fréquent, une situation efficace existe.

Afin de se passer de la thoracotomie, depuis plus de vingt ans, les expériences de ponctions percutanées de lésions thoraciques se sont multipliées.

- Quelles sont les contr'indications à ce type de ponctions ?

Il y en a 3.

Il s'agit de l'insuffisance respiratoire grave, des coagulopathies non corrigées et de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le syndrome cave supérieur peut faire renoncer à l'examen si les risques hémorragiques sont trop grands.

- Technique

Il est conseillé de ne pas réaliser plus de 2 ou 3 ponctions par examen. Ces ponctions doivent être faites par le même opérateur, sur un patient informé et prémédiqué si besoin. Une anesthésie locale est de règle.

Idéalement, le pathologiste doit être prévenu, et présent à proximité de la salle de ponction, afin de déterminer extemporanément la qualité des prélèvements. Cette collaboration est essentielle et évite une grande partie des faux négatifs (84,101), et d'incidents post-ponction car le nombre de ponctions est limité.

La voie d'abord de la tumeur dépend de sa localisation dans le médiastin.

Pour les tumeurs du médiastin antérieur, la ponction est para-sternale. Si la masse est plutôt dans le médiastin moyen, ce qui nous concerne ici, la situation se complique. Du côté droit, on emploie la voie para-sternale droite si la masse est en avant de la veine cave, et une voie para-vertébrale droite si la masse est latéro-trachéale. Du côté gauche, la voie est para-sternale gauche.

- L'aiguille

Depuis la survenue de plusieurs accidents hémorragiques mortels, les calibres utilisés sont de plus en plus réduits. Le plus gros actuellement utilisé est de 17 Gauge.

Les calibres de 18 ou 20 Gauge sont les plus courants.

Il s'agit, selon les modèles, d'aiguilles avec un système de guillotine ("tru-cut") qui permet de sectionner et de ramener le fragment désiré.

La présence de l'aiguille dans la tumeur à biopsier est facilement vue au scanner.

- Scanner ou amplificateur de brillance ?

Certains opérateurs travaillent sous amplificateur de brillance, mais la qualité des images du scanner tend à remplacer cette technique. Le scanner a étendu de manière considérable les indications et les possibilités de biopsies. Les avantages de l'amplificateur de brillance résident dans sa facilité d'utilisation et son faible coût. Fink (67) estime même qu'il y aurait moins de pneumothorax induits.

Le scanner permet de voir des images plus petites, dont la ponction peut être dangeureuse, augmentant le nombre des incidents, par rapport à une technique plus sûre, mais qui s'adresse à des lésions plus volumineuses.

Les deux méthodes sont mal comparables, car comme pour beaucoup de nouvelles techniques, les avantages ne se situent pas forcément dans une amélioration de l'ancienne technique. Comment, en effet, comparer les images obtenues au scanner et celles de la radioscopie.

Le scanner est cependant irremplaçable pour les lésions centimétriques (parenchymateuses ou hilaires), les lésions proches des gros vaisseaux et toutes les masses hilaires entrevues en radiologie conventionnelle.

- Résultats positifs des ponctions

A partir des prélèvements des ponctions trans-cutanées des masses médiastinales ou hilaires, la détermination, entre tissu bénin et tissu malin est en règle générale facile et faite dans 90% des cas (106).

Le diagnostic exact de malignité est posé dans 60 à 90% des cas, quand on compare les résultats de l'examen extemporané et le compte-rendu histologique définitif (87).

La biopsie ainsi réalisée, a souvent pour le pathologiste, valeur de cytologie, surtout pour les prélèvements faits avec des aiguilles d'au moins 20 Gauge. Au dessus de ce calibre (donc avec des aiguilles plus fines), l'aiguille ramène des fragments tissulaires incluables en paraffine dans 40 à 80% des cas seulement.

De ce fait, si le prélèvement à valeur de cytologie, une cytologie négative n'exclut aucun diagnostic.

C'est pourquoi la répétition des biopsies, après un premier résultat extemporané négatif, est nécessaire. Les principales causes de biopsies négatives sont les ponctions en dehors de la lésion.

- Complications

Le pneumothorax : C'est l'incident le plus fréquent. On l'estime présent, selon les séries, entre 8 et 61% des cas. La plupart des auteurs s'accordent autour d'un chiffre entre 10 et 30%.

Il est favorisé par les antécédents broncho-pulmonaires, la profondeur et la petite taille de la lésion à biopsier et le nombre de biopsies par examen.

La taille de l'aiguille ne semble pas intervenir dans ce type d'incident (241).

Il faut toujours effectuer un cliché simple, de face, du thorax en expiration forcée après l'examen, et le répéter 2 heures après. Si les 2 clichés sont normaux, le patient peut regagner sa chambre ou son domicile (Aux Etats-Unis, la plupart des ponctions sont faites à titre ambulatoire).

Les accidents hémorragiques : La taille de l'aiguille est primordiale puisqu'aucun accident n'est survenu avec des aiguilles de 20 Gauge. Des hémorragies fatales ont été observées avec des trocards de gros calibre. On peut donc limiter le risque d'hémothorax ou de blessure vasculaire avec une technique sûre et un matériel adapté.

La greffe métastatique sur le trajet de ponction : Toujours redoutée, cette complication est pourtant exceptionnelle, car seulement 2 cas sont décrits dans la littérature (241).

- Cas des tumeurs uniquement médiastinales

Adler (2) a plus précisément étudié les masses médiastinales les séparant des tumeurs hilaires et parenchymateuses. Il précise que le taux de complications est similaire, mais aucun accident mortel n'est décrit.

Le taux de positivité des biopsies est de 80% car les masses sont volumineuses (240).

Au total : Les biopsies des masses médiastinales sont facilement réalisables pour un radiologue entraîné, elles sont peu dangereuses et ne nécessitent pas d'anesthésie générale. Certaines sont réalisables à titre ambulatoire. Elles permettent de poser un diagnostic dans 80% des cas.

Dans les tumeurs germinales du médiastin, c'est une technique de choix. Pourtant, dans les 5 séries thérapeutiques les plus récentes (92,94,135,166,246), le mode d'obtention de l'histologie n'est pas précisé, en sachant que la plupart des patients n'ont toutefois pas été opérés.

Les circonstances se prêtent volontiers à cette technique, car les patients sont souvent jeunes et les tumeurs très volumineuses, donc accessibles à l'aiguille. Elles sont parfois hémorragiques, mais ce renseignement est donné par le scanner sur des arguments de densité.

Cependant, la négativité des résultats conduit à la médiastinoscopie.

822 - Biopsie ganglionnaire à distance de la tumeur

Au moment du diagnostic, des ganglions (sus-claviculaires surtout), sont palpables dans 15% des cas. Ils sont parfois révélateurs.

Dans ce cas, la biopsie exérèse de l'un d'entre eux permet d'obtenir aisément un diagnostic histologique, en sachant que toutes les adénomégalias ne sont pas tumorales.

Dans les autres cas, si la biopsie sous contrôle du scanner est impossible, il faut avoir recours à la médiastinoscopie.

823 - La médiastinoscopie

C'est une méthode qui nécessite toujours une anesthésie générale avec intubation. De ce fait, les risques induits sont plus importants, car s'additionnent ceux de l'anesthésie à ceux de la médiastinoscopie elle-même.

En dehors des contr'indications de toute anesthésie, les compressions veineuses sévères peuvent faire renoncer à l'examen. Mais, le syndrome cave supérieur n'est pas, en soi, une contr'indication, il semble même être une indication idéale de médiastinoscopie, offrant au prix d'une exploration délicate mais tout à fait possible, un diagnostic de certitude par de bons prélèvements.

La voie d'abord est sus-sternale, et on pénètre dans le thorax en disséquant les plans pré-trachéaux. Le doigt de l'opérateur

repousse la face antérieure de la trachée. Le tube est ensuite introduit jusqu'à la bifurcation trachéale. Il permet alors d'explorer le médiastin moyen et antérieur. Les biopsies sont aisées et de bonne qualité, sauf en cas de syndrome cave.

En cas de doute avec un vaisseau, la pince à biopsie ou la pince dissécatrice doit être remplacée par une aiguille fine.

L'apport de la lumière froide a nettement amélioré les conditions de visibilité et a réduit les ennuis traumatiques.

Au delà, l'exploration est dangereuse pour le nerf récurrent.

Les complications sont rares : Pneumotorax le plus souvent spontanément régressif, lésion du nerf récurrent gauche, et lésions vasculaires.

La mortalité est inférieure à 0,4% et reste à ce taux si les biopsies sont faites sur des formations d'apparence solide et non battantes.

824 - La thoracotomie exploratrice

C'est l'ultime étape.

L'ouverture du thorax est parfois nécessaire pour connaître l'histologie de la tumeur, son extension exacte et pour tenter une exérèse. Au départ, il n'y a que des thoracotomies à visée curative qui se transforment souvent en exploration thoracique avec exérèse incomplète.

En effet, une thoracotomie uniquement exploratrice, en sachant que toute exérèse est vouée à l'échec, est un acte mutilant qui ne saurait être recommandé.

Certes, c'est la seule méthode qui permet des prélèvements de qualité idéale et qui fournit au pathologiste des renseignements de première importance.

83 - ELIMINER UNE TUMEUR TESTICULAIRE

831 - L'EXAMEN DES TESTICULES

Nous avons volontairement placé un paragraphe de clinique dans une partie consacrée aux examens para-cliniques. L'importance de l'étape testiculaire nous paraît mériter un chapitre homogène.

Cet examen est indispensable.

Par définition il doit être normal. Toute tumeur testiculaire palpable doit être considérée comme un cancer jusqu'à preuve du contraire. Cette règle s'applique aussi dans les tumeurs supposées extragonadiques.

La normalité ou non des testicules est le point qui a suscité le plus de débats dans les travaux sur les tumeurs germinales extragonadiques. La normalité clinique est relativement aisée à déterminer pour un clinicien confirmé. Le conseil de l'urologue est cependant toujours souhaitable. L'aspect échographique peut remettre en cause l'aspect clinique, car les images sont de plus en plus précises mais le diagnostic de certitude reste inconnu. Enfin, la normalité histologique peut être exigée devant un examen clinique douteux ou une image échographique.

Dans la littérature, des anomalies cliniques non tumorales sont mentionnées 13 fois (12,25,45,112,149,151,245). Il s'agit toujours d'atrophie testiculaire marquée, ayant conduit à l'orchidotomie exploratrice ou à un examen nécropsique.

L'histologie a pu ainsi découvrir des micro-foyers tumoraux (6,11,149,191), des zones cicatricielles avec dépôts d'hémosidérine considérées comme post-tumorales ou un testicule normal. Néanmoins, ces cas sont le fait de tumeurs le plus souvent rétropéritonéales et, nous l'avons vu, la définition "extragonadique" est plus délicate dans ce cas. Ainsi, Daugaard (47) a récemment, après le travail de Bohle (25), fait biopsier les deux testicules de tous ses patients porteurs d'une tumeur germinale extragonadique. Il s'est agi d'une étude prospective sur plus de 4 ans. 15 patients ont pu être étudiés. Des lésions de carcinome in situ ont été isolées chez 8 d'entre eux. Tous avaient une tumeur extragonadique rétropéritonéale. Cependant, les trois seuls patients avec une tumeur primitive du médiastin forment un groupe homogène avec des biopsies toujours normales.

Ceci confirme le caractère douteux de l'origine primitive de certains dysembryomes rétropéritonéaux mais conforte aussi l'idée que les tumeurs médiastinales sans lésion testiculaire sont nosologiquement définies.

Toujours est-il que l'atrophie testiculaire est un signe pathologique et en cas de tumeur germinale du médiastin, sa présence doit faire prescrire une échographie scrotale et, si besoin, une exploration chirurgicale.

Les antécédents uro-génitaux sont aussi significativement plus nombreux en cas de séminomes rétropéritonéaux (1,171). Il ne semble pas que ceci change quoi que ce soit sur la pathogénie ou le pronostic de ces tumeurs.

832 - L'ECHOGRAPHIE SCROTALE

L'échographie repose sur l'émission puis la réception d'ultrasons par une sonde de cristaux piezo-électriques. Le passage des ultrasons dans différents milieux de densité inégale induit un retour plus ou moins important du faisceau. En fonction de la quantité d'ultrasons recueillis et du temps de retour du faisceau, une image est formée sur une échelle de gris. Des sondes, pour l'échographie scrotale, de 7,5 et bientôt de 10 MHz sont utilisées.

L'utilité de cet examen en pathologie testiculaire est grande. Il est simple, indolore, reproductible et les appareils, certes de plus en plus onéreux, sont de plus en plus performants. Ils permettent de détecter aisément des masses de 5 millimètres de diamètre. Avec des sondes de 10 MHz, non encore généralisées, des lésions millimétriques sont visualisées. Cela n'empêche pas l'échographie d'être opérateur-dépendante. Son emploi, en exploration testiculaire date de 1974 (17).

Dans le cadre des tumeurs germinales médiastinales, son intérêt, associé aux avantages techniques sus-nommés, est évident. Il s'agit, en effet, de rechercher une tumeur testiculaire primitive qui serait, cliniquement, passée inaperçue.

Certes, on sait qu'une tumeur testiculaire ne donne que très exceptionnellement une métastase médiastinale isolée. Le passage par les relais ganglionnaires lombo-aortiques est un drainage quasi-obligé pour les tumeurs du testicule, et obéit à des lois anatomiques et physio-pathologiques bien connues (53,54).

Cependant, compte-tenu de la rareté de ce type de tumeurs médiastinales, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas une tumeur primitive dans un testicule. Cet examen peut devenir encore plus indispensable si le bilan d'extension (scanner abdominal ou lymphographie) met en évidence des ganglions rétropéritonéaux. Dans ce cas de figure, on se rapproche du mode d'extension possible d'une tumeur testiculaire, avec ganglions rétropéritonéaux et médiastinaux.

La normalité de l'examen clinique du scrotum, n'exclut pas la présence d'une tumeur de petite taille. Comme en clinique, la présence d'une tumeur du testicule doit être considérée, en échographie, comme un cancer jusqu'à preuve du contraire. La preuve ne peut être obtenue que par l'orchidotomie exploratrice, avec biopsies et parfois orchidectomie. C'est pour éviter de multiplier ce genre d'attitudes que l'échographie a été initialement la bienvenue. Il n'est pas du tout certain, malgré la précision de certaines images, que l'on puisse affirmer sans

chirurgie la nature bénigne ou maligne, des lésions ainsi dépistées.

Avant de détailler les résultats de l'échographie, il faut rappeler deux notions :

- jamais de biopsie testiculaire per-cutanée devant une tumeur palpable ou échographique.
- l'échographie testiculaire doit toujours être bilatérale.

Trois aspects échographiques principaux sont rencontrés en pathologie tumorale :

- * gros testicule hétérogène
- * nodule hypoéchogène
- * plage hyperéchogène

Un gros testicule hétérogène est identifié cliniquement, donc, dans le bilan d'une tumeur germinale médiastinale, seuls les deux derniers aspects sont suspects.

Le nodule hypoéchogène : Il s'agit 9 fois sur 10 d'une tumeur germinale débutante, parfois impalpable. Plus rarement, il peut s'agir d'une tumeur à cellules de Leydig.

Quoi qu'il en soit, en présence de ce type d'image, l'orchidotomie exploratrice s'impose, en prévenant le patient du risque d'orchidectomie dans le même temps opératoire.

La plage hyperéchogène : Le problème est ici plus complexe.

Il peut s'agir en effet d'un foyer cicatriciel ou ischémique. Mais on connaît la présence indiscutable de foyers de carcinomes testiculaires actifs ayant cet aspect.

Ceci peut très bien se rencontrer dans le cadre de l'exploration de tumeurs germinales extragonadiques qui ne sont plus alors primitives. Il s'agit presque toujours de tumeurs germinales rétropéritonéales, et très rarement de tumeurs médiastinales (25,206).

L'importance de l'exploration testiculaire est encore une fois capitale. Non seulement pour des aspects nosologiques ou physiopathologiques, mais aussi et surtout vis-à-vis de la démarche thérapeutique. Le testicule est un site sanctuaire privilégié en oncologie médicale. C'est à dire, que la chimiothérapie systémique n'y pénètre pas, ou très mal (69,184,206).

Dans ce cas, ignorer une tumeur primitive testiculaire, même si elle est microscopique, peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient. Sa maladie n'est alors jamais maîtrisée complètement, même si les masses extra-testiculaires disparaissent sous chimiothérapie (69,81,206).

Dans la littérature, on retrouve dans les travaux de Bohle, Bockrath, Glazer, Grantham, Kirshling, Martin et Sample, le même souci d'identifier des lésions infra-cliniques (24,25,77,78,110,141,142,197).

Bohle (25), en suivant une série de 16 patients avec une tumeur germinale extragonadique, a revu retrospectivement, après traitement, 8 patients en échographie. 4 d'entre eux, avaient une échographie anormale (hypo ou hyperéchogénicité focale). 3 ont accepté l'orchidotomie et 1 avait un foyer de séminome in situ multifocal, tandis que les 2 autres n'avaient que des lésions cicatricielles d'origine indéterminée (peut-être post-tumorale, comme l'évoquent Prym (181) et Meares (149)).

Ces 4 patients avaient une tumeur rétropéritonéale jugée extragonadique. Il est remarquable de constater que les 4 patients avec une tumeur médiastinale avaient, eux, une échographie normale.

De la même manière, Grantham (78) a exploré 6 patients sur 7 présumés atteints de tumeur extragonadique. Le site médiastinal ou rétropéritonéal n'est pas précisé. Tous avaient une palpation normale et une échographie anormale : 4 fois, présence d'une zone hyperéchogène et 2 fois d'un nodule hyperéchogène.

Les 6 lésions ont été biopsiées et aucun tissu tumoral n'a été trouvé.

Dans la série de McLeod (146), 4 patients sur 12 ont une échographie anormale. Tous ont eu une exploration chirurgicale, sans qu'aucun tissu tumoral ne soit retrouvé.

A l'opposé, Bockrath (24) publie un cas de séminome rétropéritonéal, dont l'échographie scrotale permet d'identifier

un nodule de 1 cm de diamètre. La biopsie a montré la présence d'un séminome typique.

Sample (197) également, identifie 2 images sur 12 cas étudiés, qui s'avèrent être des lésions carcinomateuses actives.

Au total : L'échographie scrotale est indispensable au bilan d'une tumeur germinale du médiastin. Elle permet indiscutablement de détecter des lésions dont certaines sont tumorales. Toutefois, ceci semble être exceptionnel dans des tumeurs germinales du médiastin. Par contre, pour les tumeurs rétropéritonéales, la négativité de l'échographie ou des biopsies (en cas d'image suspecte) est le préalable à toute thérapeutique qui se voudrait purement extragonadique.

La négativité de l'échographie est très fiable. Dans ce cas, l'exploration chirurgicale des testicules est aussi inutile qu'elle est incontournable en cas d'anomalie.

84 - BILAN D'EXTENSION

841 - Explorations sous - diaphragmatiques

◦ Scanner abdomino-pelvien

La recherche d'un envahissement sous-diaphragmatique est nécessaire. Même si celui-ci est rare dans les tumeurs germinales du médiastin, ces explorations s'imposent pour au moins 3 raisons.

D'abord, il est indispensable de connaître le degré d'avancement de la maladie. Toute prolifération germinale, hautement maligne dans la plupart des cas, ne reste pas confinée dans le thorax très longtemps.

L'atteinte peut être ganglionnaire ou viscérale.

Le scanner a des limites de détection, pour le foie, qui dépendent de la différence de densité entre la métastase et le tissu sain. Pour les ganglions rétro-péritonéaux, l'augmentation de volume de ceux-ci est bien visible à partir de 1 cm de diamètre.

Il faut savoir s'il n'y a pas de métastases hépatiques. Celles-ci sont rares et sont présentes presque exclusivement dans les tumeurs non-séminomateuses. Il faut également savoir si les chaînes

lombo-aortiques sont indemnes, ce qui est le cas dans 70% des cas. En cas d'atteinte ganglionnaire, il devient important de distinguer une atteinte massive sus et sous-diaphragmatique (comme dans notre observation n° 1, ou celles de Jain (94), Bohle (25) ou McLeod (146)), d'une tumeur testiculaire métastatique. L'exploration des testicules devient alors primordiale.

◦ Echographie abdominale

La question de savoir quelle méthode, entre le scanner et l'échographie, est la plus sensible pour détecter les anomalies hépatiques ou rétropéritonéales, ne peut être débattue ici.

Les résultats de l'échographie dépendent de l'appareil utilisé et de l'entraînement de l'échographiste. Ses avantages sont nombreux. C'est l'examen morphologique le moins coûteux dans cette indication. Avec les appareils en temps réel, une échographie abdominale ne demande guère plus de 15 minutes. La finesse de certains appareils permet de détecter des métastases hépatiques de moins d'1 cm de diamètre. Sa sensibilité est ainsi évaluée à 85% et sa spécificité à 80%.

Pour ce qui est des ganglions rétropéritonéaux, son intérêt est moins grand car l'examen est mal interprétable en raison de la profondeur des lésions (selon le morphotype des patients) et de la présence de gaz dans les structures digestives.

842 - La lymphographie bi-pédieuse

Elle permet l'opacification des chaînes lymphatiques lombo-aortiques (ganglions latéro-caves, latéro-aortiques et inter aortico-caves) et iliaques ainsi que du canal thoracique, grâce à des clichés précoces et tardifs.

Compte-tenu du caractère lymphophile des tumeurs germinales, et dans un but de stadification, cet examen est important.

Dans la plupart des cas, un scanner abdomino-pelvien est réalisé, et ce n'est qu'en cas de normalité de ce dernier que la lymphographie prend toute sa valeur. Il faut pourtant savoir que le scanner est roi dans l'exploration de l'espace rétropéritonéal haut, alors que la lymphographie est mieux adaptée aux régions basses du même espace.

Enfin, la lymphographie comme seul examen est mal indiquée puisqu'elle méconnaît tout ce qui est extra-ganglionnaire.

Dans les tumeurs germinales du médiastin, l'envahissement ganglionnaire sous-diaphragmatique est rare. Aygun (9) retrouve 4 cas sur 127, mais récemment Jain (94) en retrouve 4 sur 15, dont 2 relativement volumineux, faisant douter, comme dans notre première observation du caractère initial de la tumeur du médiastin.

Cet atteinte se produit par voie rétrograde, après blocage des chaînes thoraciques.

L'utilité réelle de la lymphographie est discutée dans ce type de tumeurs.

Son apport diagnostique est faible, car l'envahissement est voisin de 2% dans la littérature, bien que tous les auteurs, loin de là, l'aient recherché.

En cas de positivité, que peut-on observer ?

Théoriquement, la lymphographie est le seul examen qui permette d'approcher l'architecture interne des ganglions qu'elle explore. On peut observer des anomalies architecturales ou l'absence d'opacification d'un groupe ganglionnaire. La limite de résolution des images est de 5 mm.

La littérature nous apprend que la sensibilité de la lymphographie est de 75%. Sa spécificité et sa valeur prédictive sont de 85% et 78%. Le scanner, il est vrai, ne fait pas mieux, mais explore aussi les autres organes.

Les faux-négatifs de la lymphographie proviennent de la non-opacification de certains groupes ganglionnaire sentinelles (ce qui est possible), ou de la non opacification d'un ganglion entièrement tumoral qui passerait inaperçue (ce qui est plus rare).

Les cas d'hypertrophie ganglionnaire sont, le plus souvent, vus au scanner, pour peu qu'ils dépassent 1 cm.

Faut-il associer ces deux examens ?

Les tests de sensibilité, spécificité et de valeur prédictive, sont ainsi améliorés, mais en pratique cette alternative n'est pas appliquée par toutes les écoles.

En cas de positivité, la thérapeutique en est-elle modifiée ?

L'atteinte lomboaortique signe une maladie diffuse, que le volume habituel des tumeurs germinales du médiastin laisse prévoir. Il faudrait donc avoir recours à une chimiothérapie. Or, la plupart des auteurs s'accordent pour la proposer de première intention vis-à-vis de la tumeur médiastinale.

Au total : Malgré les images spécifiques qu'elle offre des ganglions rétropéritonéaux, la lymphographie bi-pédieuse n'a pas, dans les tumeurs médiastinales l'importance qui est sienne dans les tumeurs testiculaires.

843 - Le scanner cérébral

En cancérologie, il est admis que le scanner cérébral systématique, dans le bilan d'extension d'une tumeur, est souvent inutile. Seuls les cancers anaplasiques micro-cellulaires du poumon, en pratique habituelle, sont une indication valable.

Les tumeurs germinales métastatiques donnent des métastases cérébrales de manière fréquente, mais les tumeurs germinales métastatiques sont rares et les tumeurs germinales médiastinales encore plus rares. Donc, les métastases cérébrales de tumeurs germinales du médiastin représentent une situation rarissime.

Avec ce raisonnement, le scanner paraît totalement inutile, ce qu'il est sans doute.

Il faut toutefois un peu nuancer ce point, car la curabilité potentielle de ces tumeurs peut inviter, puisqu'elles sont rares, à

collecter beaucoup d'informations, pour les connaître mieux encore.

Le scanner cérébral peut, enfin, être utile au patient car une métastase cérébrale d'emblée n'est pas fatale à 100% pour peu qu'il y ait une réponse systémique complète à la chimiothérapie ce qui se produit dans 70% des cas au moins (127).

844 - La scintigraphie osseuse au Technetium 99m

Malgré une fréquence non négligeable de métastases osseuses dans les séminomes médiastinaux, soit au moment du diagnostic, soit pendant l'évolution (si elle est défavorable), la scintigraphie osseuse de dépistage est inutile.

Elle ne doit trouver sa place qu'en cas de signe fonctionnel évocateur d'une localisation squelettique.

845 - La scintigraphie au Gallium 67

Plusieurs cas de séminomes médiastinaux ont été étudiés par exploration radio-isotopique (10,145,180,182).

Mc Combs basant son argumentation sur le fait que 30% des séminomes médiastinaux sont asymptomatiques au moment de leur diagnostic et que le citrate de Gallium 67 se fixe sur les

métastases de certains cancers testiculaires, a proposé l'examen pour les séminomes thoraciques (145).

Le but est de rechercher des métastases occultes ou une extension locale passée inaperçue. Ceci pouvant se faire soit au moment du bilan d'extension, soit pendant la surveillance.

Certes, le Gallium 67 se fixe de manière importante sur les zones tumorales, et sur certaines métastases passées inaperçues. De plus, l'examen est indolore, simple et reproductible. Mais, il n'est pas spécifique. Ayulo (10) rapporte que d'autres tumeurs médiastinales fixent cet isotope (lymphomes, thymomes, tératomes bénins).

Même si sa sensibilité paraît bonne, la scintigraphie du corps entier au Gallium 67 a, dans cette indication, été abandonnée.

846 - Les marqueurs tumoraux

Une place volontairement importante est réservée aux marqueurs tumoraux, qui sont, en pathologie néoplasique testiculaire, de première importance.

Les placer dans le bilan d'extension est un choix arbitraire, ils pourraient très bien bénéficier d'un chapitre entier.

Les marqueurs tumoraux sont des substances dont la présence dans les milieux biologiques - principalement le sang, mais aussi les urines et le L.C.R. - est associée à un état néoplasique. Les cellules tumorales expriment certaines molécules différentes de celles des cellules normales. Cependant, la synthèse de ces molécules peut être induite par d'autres facteurs que le processus tumoral.

Il y a deux grandes catégories de marqueurs circulants, distincts des marqueurs cellulaires de différenciation. Les premiers existent normalement chez l'adulte et leur synthèse est accrue en cas de cancer. A l'évidence, ils font preuve d'une mauvaise sensibilité et d'une piètre spécificité. Les seconds sont des substances dont la synthèse est quasiment nulle chez l'adulte sain. En cas de cancer, leur utilisation peut être utile, même si la spécificité leur fait souvent défaut.

Ils sont mis en évidence par méthode radio-immunologique (RIA ou IRMA = Radio Immuno Assay ou Immuno Radiometric Assay)

ou immuno-enzymologique de type ELISA. Actuellement, les dosages par utilisation d'anticorps monoclonaux sont d'un grand intérêt. Celui-ci réside dans une meilleure spécificité.

Le marqueur idéal aurait un intérêt dans le dépistage, le diagnostic, le pronostic et la surveillance d'un cancer. Il serait également sensible, spécifique d'une tumeur et d'un organe, et si possible peu coûteux. Malheureusement, ce témoin de la croissance tumorale n'existe pas.

En pratique cancérologique, leur utilité semble être grande surtout dans la période de surveillance, après traitement de la tumeur primitive et/ou de ses métastases. Leur rôle dans le dépistage et le diagnostic est souvent nul.

Une voie particulière est celle de l'immunohistochimie. Les marqueurs, souvent monoclonaux, peuvent ainsi marquer, sur coupe congelée ou sur coupe en paraffine, les foyers tumoraux qui produisent ces antigènes. En cas de tumeur peu différenciée ou de métastase prévalente, ils peuvent aider au diagnostic.

En ce qui concerne les cancers testiculaires, deux marqueurs répondent presque à la définition du marqueur idéal. Il s'agit de l'alpha foeto-protéine (AFP) et de la sous-unité bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique (BHCG).

1 - L'AFP

C'est une glycoprotéine constituée d'une chaîne polypeptidique de type alpha-1 globuline, et d'un poids moléculaire de 70000 Dalton.

Elle est synthétisée par le foie fœtal et le sac vitellin, et apparaît dans la circulation fœtale à partir de la quatrième semaine de vie. Après la douzième semaine de vie in utero, les taux sanguins diminuent bien que la sécrétion persiste. A la naissance, ils sont pratiquement indétectables par dosages enzymologiques, et seules les techniques de radio-immunologie peuvent les mettre en évidence. A un an les taux sont ceux de l'adulte sain.

Chez l'adulte sain, la valeur normale est inférieure à 20 ng/ml.

L'AFP est augmentée principalement dans les hépatocarcinomes et les tumeurs non-séminomateuses du testicule. Mais, une élévation moindre peut se rencontrer dans les pathologies hépatiques bénignes (cirrhose, hépatites) surtout lors d'épisodes de régénération hépatoçytaire, en cas de métastases hépatiques, lors de l'évolution de nombreux cas de cancers digestifs, en cas d'ataxie télangiectasique, de tyrosinémie héréditaire, et, chez la mère, pendant la grossesse.

La demi-vie de l'AFP est de cinq jours. Il s'agit, en fait, d'une demi-vie apparente car ce chiffre a été calculé en observant la décroissance des taux d'AFP après orchidectomie, pour des patients atteints de cancer testiculaire au stade I (limité au

testicule). Cependant, le délai de cinq jours est admis comme tel.

Elle peut être produite, en cas de tumeur testiculaire, par le carcinome embryonnaire, les tumeurs du sac vitellin (ou du sinus endodermique) et les tératomes immatures. Le séminome pur et le choriocarcinome pur n'en produisent normalement pas. Tout séminome, décrit comme pur, avec AFP augmentée dans le sang plus de 15 jours après orchidectomie n'est pas un séminome pur.

2 - La β HCG

L'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) humaine est une glycoprotéine de 38000 dalton de poids moléculaire. Elle est composée de deux sous-unités : alpha et bêta. Ces deux sous-unités peuvent se rencontrer sous forme libre dans le sang. La chaîne alpha est commune à trois autres hormones hypophysaires, respectivement l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) et l'hormone thyroïdienne (TSH), toutes trois formées de deux sous-unités alpha et bêta. La chaîne bêta de l'HCG est plus singulière et quasiment spécifique. Elle ne diffère de la chaîne bêta de la LH que par les vingt quatre acides aminés carboxy-terminaux qui lui sont totalement spécifiques. Quelques réactions croisées avec la LH sont ainsi possibles, en particulier à cause d'anticorps produits par les animaux de laboratoire.

La HCG est normalement produite par les cellules trophoblastiques, qui la déversent, à partir du neuvième jour de vie, dans la circulation

La valeur normale de la BHCG dans le sang est inférieure à 3,5 ng/ml.

Ce taux est obtenu par méthode radio-immunologique. Les faux positifs sont extrêmement rares depuis l'emploi d'anticorps monoclonaux.

Des taux anormaux sont observés en cas de tumeurs testiculaires, lors de cancers pancréatiques, bronchiques, vésicaux, mammaires, ainsi que pendant la grossesse et lors des tumeurs trophoblastiques de celle-ci.

La demi-vie de l'HCG est voisine de 24 heures. Elle est plus courte pour les sous-unités alpha ou bêta. La méthode de détermination est identique à celle de l'AFP.

Ce sont, ici encore, les cellules syncytiotrophoblastiques qui produisent la BHCG.

On la trouve donc élevée dans les choriocarcinomes et dans les tumeurs à plusieurs composantes histologiques, comme les tératomes immatures et les carcinomes embryonnaires mixtes.

Elle peut être élevée dans les séminomes histologiquement purs dans 8 à 40% des cas (18,95,96). Dans ce cas, la relecture des lames initiales et des coupes sériées sur la pièce opératoire, n'identifient pas toujours de territoire choriocarcinomateux. Il s'agit donc bien d'un séminome pur et les cellules qui produisent la BHCG peuvent être alors mises en évidence par immunohistochimie. Il s'agit de cellules géantes qui parsèment la

tumeur et n'impliquent apparemment pas de tissu syncytiotrophoblastique. Cependant, ces îlots de cellules géantes ne sont pas constamment identifiés.

Il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre de mitoses et le taux de β HCG. En effet, les séminomes anaplasiques, dont le taux de mitoses est important, ne sont pas plus souvent accompagnés d'une sécrétion de β HCG que les séminomes typiques.

Intérêt de l'AFP et de la β HCG dans le pronostic et la surveillance

Les marqueurs ont une corrélation avec le pronostic des cancers testiculaires.

En effet, en cas de tumeurs non-séminomateuses, on trouve des taux élevés d'AFP et/ou de β HCG au moment de l'orchidectomie dans 66% des cas selon Lange (119).

Ce chiffre pourrait être plus élevé si tous les dosages étaient faits avec des techniques ultra-sensibles de type M-IRMA 9-12. Si le bilan d'extension prouve qu'il existe une extension ganglionnaire, les taux sont élevés dans 93% des cas.

En cas de séminome, les marqueurs peuvent être augmentés, mais plusieurs travaux montrent que le pronostic des séminomes avec β HCG n'est pas mauvais.

Ainsi, Swartz (216) a recensé 55 dossiers successifs de séminomes testiculaires de stade I ou II A, traités par orchidectomie puis

radiothérapie, entre 1978 et 1981. 40% des patients avaient au moment du diagnostic, avant et après l'orchidectomie, un taux anormal de β HCG. Seuls 4 patients avaient un taux supérieur à 12 ng/ml.

Après un suivi de 40 mois, 54 patients sont vivants sans maladie évolutive, ce qui correspond à un taux de survie de 98,2%. Il n'a été observé que 3 évolutions - 1 controlatérale et 2 pulmonaires - qui ont toutes été guéries, respectivement par chirurgie puis irradiation, et chimiothérapie.

Ces résultats corroborent ceux de Mauch (144) et de Mirimanoff (155), et montrent que les séminomes avec β HCG augmentée ont le même pronostic que les séminomes purs.

En cas de maladie avancée, Droz (56) et Bosl (30) nous montrent que les taux des marqueurs avant traitement permettent de connaître, avec moins de 10% d'erreurs, la probabilité de mise en rémission complète. Plus les taux d'AFP et de β HCG sont élevés au moment du diagnostic, moins bon sera le pronostic. Le risque relatif de mort est 12,6 fois plus élevé chez les malades qui présentent une élévation des deux marqueurs que chez les patients qui n'ont pas de marqueur décelable.

En analyse multivariée l'histologie, le volume des masses tumorales et les taux de marqueurs sont les seuls paramètres qui influent sur le pronostic.

Dans les tumeurs germinales du médiastin, il en est de même. Actuellement, tous les auteurs s'accordent pour classer ces tumeurs dans les formes de masse tumorale élevée, de la même

manière que leurs homologues testiculaires de stade avancé.

La présence au moment du diagnostic de séminome médiastinal, d'une élévation des taux de β HCG ou d'AFP, doit conduire à deux conclusions. La première consiste à supposer qu'il existe au sein de la tumeur un contingent non-séminomateux, surtout si le diagnostic est posé sur un fragment de la tumeur. Ceci est d'autant plus vrai pour l'AFP dont la présence éventuelle à taux importants dans le sang ne peut provenir que d'un tissu vitellin ou de métastases hépatiques déjà présentes, ce qui est plus rare. La deuxième conclusion est que ces marqueurs guideront le clinicien à partir de ce moment.

De même, la surveillance régulière des malades traités impose de doser l'AFP et la β HCG.

Pendant le traitement, la décroissance des taux des marqueurs est proportionnelle à la destruction de la masse tumorale. Plus la normalisation des taux est obtenue rapidement, plus la chance d'obtenir une réponse complète est grande. Ceci tient compte de la demi-vie estimée des marqueurs. Une vitesse de décroissance des taux inférieure à ces demi-vies peut refléter un déséquilibre de la balance entre lyse tumorale et tumeur active, au profit de cette dernière.

La normalisation des marqueurs ne signifie pourtant pas toujours disparition du tissu tumoral. Il est maintenant bien établi que 20 à 30% des malades proposés à l'exploration chirurgicale de masses résiduelles, après normalisation des marqueurs, présentent à ce niveau du tissu tumoral actif (52).

Par contre, toute élévation persistante ou toute absence de normalisation complète du ou des marqueurs, même avec disparition des masses tumorales, est un signe très spécifique de présence d'une maladie résiduelle. Quelques rares cas d'AFP à des taux anormaux ont été décrits après chimiothérapie. Ils ont été attribués à une toxicité hépatique des drogues employées, d'autant que les taux se sont normalisés ensuite et que la survie des patients concernés a été excellente (80).

En cas de rémission complète avérée, l'élévation d'un marqueur doit faire reprendre un bilan d'extension complet, en sachant que cette élévation peut précéder de quelques semaines la visualisation de la récurrence. Il faut savoir aussi que malgré leur très grande fiabilité, ces marqueurs ne sont pas infaillibles. Bosl (29) a montré que près d'un quart des récurrences pouvait se produire sans élévation des marqueurs.

Pour ce qui est des tumeurs germinales du médiastin, les indications de dosage doivent être systématiques.

La présence d'une tumeur du médiastin antérieur, à fortiori chez l'homme de moins de 40 ans, impose le dosage d'AFP et de BHCG avant tout geste thérapeutique.

Deux seuls cas de séminome médiastinal avec élévation de l'AFP sont décrits dans la Littérature (59).

Quelques cas avec BHCG élevée ont été rapportés (37,126,225).

Leur traitement n'en n'a pas été différent pour autant, et leur survie semble identique. Compte-tenu du volume tumoral habituel des tumeurs germinales du médiastin et de la taille

réduite des prélèvements, la présence de BHCG élevée en cas de séminome médiastinal doit faire évoquer un contingent non séminomateux associé. Les conséquences thérapeutiques en seront néanmoins faibles puisque les traitements, nous le reverrons, diffèrent peu entre séminomes et non-séminomes.

De la même manière que dans les tumeurs testiculaires, et avec la même fréquence, les tumeurs non-séminomateuses du médiastin s'accompagnent, en fonction de leur histologie exacte, d'une élévation d'AFP et/ou de BHCG. Cette élévation a la même valeur dans le pronostic et la surveillance per- puis post-thérapeutique.

3 - La Neuron-Specific Enolase (NSE)

C'est une isoenzyme de la 2-phospho-D-glycérate hydrolase, dont la sécrétion est surtout le fait de tumeurs neuro-endocrines, comme les vrais cancers anaplasiques micro-cellulaires du poumon, les tumeurs à cellules de Merckel, les tumeurs dérivées des cellules du système APUD et les neuroblastomes. Sa spécificité pour ce type de tumeurs n'est cependant pas totale (43).

Le dosage est radio-immunologique avec un anticorps polyclonal.

Le taux standard est inférieur à 8 ng/ml.

Récemment, Kuzmits (115) a montré que la NSE pouvait ainsi être élevée dans 73% des cas de séminomes métastatiques avec 8 valeurs anormales sur 11 patients. Cette sécrétion a été

démontée par immunohistochimie, avec une positivité dans tous les cas sur les coupes histologiques. Après traitement curatif par chimiothérapie, les taux de NSE sont tous revenus à la normale. Il est possible que des métastases cérébrales ou médullo-surréaliennes aient été à l'origine de ces sécrétions, mais aucun scanner n'en n'a révélé l'existence lors du bilan d'extension.

En cas de tumeurs non-séminomateuses, l'élévation des taux de NSE n'est observée que sur 6 patients sur 40 (15%).

4 - La Lactate Deshydrogénase (LDH)

C'est un marqueur non spécifique, qui est pourtant suivi de manière aussi rapprochée que l'AFP et la β HCG dans les cancers testiculaires.

C'est une enzyme de la glycolyse qui catalyse de manière réversible la transformation du pyruvate en acide lactique.

La présence de taux anormaux a été prouvée dans de nombreux cancers, en particulier testiculaires. D'après Lippert (131), 78% des tumeurs testiculaires de stade avancé ont des taux élevés de LDH, contre 20 et 26% dans les stades I et II. Tous les patients qui ont, dans cette étude, une LDH élevée ont aussi des taux anormaux d'AFP et /ou de β HCG. Par contre, dans les stades I et II la LDH manque de spécificité par rapport à l'AFP et la β HCG.

La LDH apparaît donc directement reliée à la masse tumorale. Les taux diminuent et se normalisent après un traitement efficace.

Awais (8) a décrit 4 cas de séminomes médiastinaux dont la LDH a suivi ce schéma.

Jain (94) retrouve cette enzyme élevée 17 fois sur 20 chez treize patients ayant un séminome médiastinal et sept, un séminome rétropéritonéal.

Israel (92), regroupant séminomes et non séminomes, note la LDH élevée 34 fois sur 38. La distinction entre séminome et non-séminomes n'est pas précisée pour ce critère.

Il semble au vu de cette expérience que la LDH soit un très bon témoin du volume tumoral, et de ce fait un marqueur très utile en cancérologie testiculaire.

5 - La Phosphatase Alcaline Placentaire (PLAP)

C'est une isoenzyme de la phosphatase alcaline, normalement synthétisée par le syncytiotrophoblaste après la douzième semaine de vie in utero. La PLAP n'est pas spécifique des cancers testiculaires, mais a suscité un certain intérêt après les travaux de Javadpour (97), Wahren (237) et Jeppson (97). En utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre la PLAP, il a été montré que toutes les cellules cancéreuses des tumeurs germinales expriment une forme de PLAP.

Des taux anormaux, supérieurs à 1,85 ng/ml, sont observés dans 40 à 52% des cas de séminomes. Mais les faux positifs sont possibles, en particulier chez les fumeurs.

A ce jour, aucune publication n'a fait état de l'intérêt de la PLAP dans les séminomes du médiastin.

6 - Les anticorps anti-spermatozoïdes

Buerki (33) a rapporté le cas, unique semble t'il, d'un séminome médiastinal avec présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le sang du patient. Ces anticorps ne sont plus détectés après guérison de la tumeur.

OBSERVATIONS CLINIQUES
N° 1 à N° 7

9 - OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation n°1

Mr ROC...Michel, âgé de 38 ans, représentant de commerce, consulte son médecin traitant en Juin 1987 pour une tuméfaction sus-claviculaire droite d'apparition récente. Il n'a aucun antécédent pathologique connu.

Il est alors hospitalisé en ORL pour bilan.

A l'examen, on note que l'état général est conservé, et on palpe des adénomégalies sus-claviculaires bilatérales de 4 cm de diamètre.

Au scanner de volumineux ganglions médiastinaux et lomboaortiques sont mis en évidence.

La biopsie d'un ganglion sus-claviculaire permet de trouver, à l'histologie, une prolifération carcinomateuse, faite de grandes cellules claires riches en glycogène, évoquant d'abord une origine rénale ou testiculaire. L'immunohistochimie est négative tant pour l'AFP que pour la BHCG.

Ces marqueurs sont également normaux dans le sang.

Les hypothèses histologiques font que le patient est alors adressé en urologie, le 7/7/1987.

L'examen clinique s'est modifié, avec apparition d'une masse abdominale dans l'épigastre, de 5 cm de diamètre. Il n'y a

aucune symptomatologie médiastinale ni rétropéritonéale. Les testicules sont normaux.

L'échographie scrotale montre une petite plage hyperéchogène dans le testicule gauche, mais la normalité de l'examen clinique conduit à ne pas explorer cette anomalie par orchidotomie.

Le 15/7/1987, le patient est transféré en radiothérapie pour traitement.

Compte-tenu de l'âge et de la distribution des masses ganglionnaires, un séminome extragonadique est évoqué.

L'histologie n'infirme en rien ce diagnostic, qui est alors retenu.

Une chimiothérapie de type VAB-6 est rapidement mise en route.

Elle associe :

Cyclophosphamide (Endoxan®)	1000 mg	J1
Vinblastine (Velbé®)	6,5 mg	J1
Actinomycine D (Lyovac Cosmegen®)	1500 µg	J1
Bléomycine (Bléomycine®)	30 mg/j	J1 à J3 en perfusion
Cis-Platinum (Cisplatyl®)	170 mg	J4

4 cycles sont prévus avec suppression de la Bléomycine pour les deux derniers cycles.

Après une cure, il existe une fonte des masses ganglionnaires sus-claviculaires et épigastrique.

Après 4 cures bien tolérées, le scanner montre des ganglions lomboaortiques centimétriques comme seule image pathologique. La réponse à la chimiothérapie peut être considérée comme complète.

Un nouvel avis urologique est alors demandé. Malgré la normalité de l'examen clinique, la zone hypoéchogène gauche est

retrouvée, inchangée, à l'échographie testiculaire. Une orchidectomie gauche est alors proposée.

L'examen de la pièce ne trouve aucun foyer tumoral, mais une plage fibreuse post-ischémique.

Afin de ne pas laisser un résidu tumoral encore actif, une irradiation sous-diaphragmatique puis sus-diaphragmatique est décidée. Elle délivre

25 Grays en 13 séances sur les chaînes lomboaortiques avec un complément de 10 Grays en 5 séances sur le territoire suspect, et 25 grays en 13 séances sur le médiastin et les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires bilatérales. La tolérance est parfaite.

En Juillet 1990, soit 36 mois après le début du traitement et 31 mois après la mise en rémission complète, le malade est en excellente santé. Il n'y a aucune séquelle iatrogène et aucun signe de reprise évolutive de sa maladie.

Au total : Séminome extragonadique de présentation sus-claviculaire, avec masse médiastinale et lomboaortique. Rémission complète avec 4 cycles de VAB-6 puis irradiation. Vivant sans maladie résiduelle à 36 mois.

Observation n° 2

Mr SOU... Michel, âgé de 29 ans, sans antécédents notables est hospitalisé en Mars 1983 pour l'exploration d'une tumeur médiastinale découverte sur un cliché du thorax réalisé à titre systématique, par son médecin traitant.

Ce patient est en excellent état général, totalement asymptomatique et son examen clinique est normal.

Le scanner thoracique confirme la présence d'une tumeur de 6,2 cm de diamètre, située dans le médiastin antérieur et latéralisée à gauche. Elle refoule l'aorte et n'envahit aucun organe au contact. Sa densité est liquidienne sauf sur son pourtour, n'autorisant aucun diagnostic radiologique de certitude.

Les marqueurs tumoraux sériques sont normaux, de même que l'échographie abdominale et la fibroscopie bronchique.

Une thoracotomie est réalisée le 8/4/1983, qui permet une exérèse complète de la tumeur.

La radiographie post-opératoire est normale. Il n'y a pas de scanner post-opératoire.

Il s'agit d'une masse de 6 x 7 x 7 cm qui pèse 146 grammes. Elle se présente comme un kyste multiloculé avec des végétations endokystiques et des zones nécrotiques. Au microscope, la prolifération est un séminome pur typique, avec de grandes cellules à cytoplasme clair et riche en glycogène, et un stroma lymphocytaire avec quelques aspects de réaction giganto-cellulaire.

Le 29/4/1983 une lymphographie est pratiquée qui montre un aspect lacunaire d'un ganglion lomboaortique. Devant ce résultat, une orchidotomie bilatérale avec biopsies est réalisée. Ces biopsies sont normales et il est décidé de considérer la lymphographie comme normale.

De fait, l'irradiation post-opératoire ne concerne que le médiastin et les ganglions cervicaux et sus-claviculaires bilatéraux. Elle délivre 45 Grays en 23 séances avec une excellente tolérance.

Le patient est revu jusqu'en Juin 1989. Il est guéri.

Au total : Séminome primitif du médiastin asymptomatique.
Guérison par chirurgie complète puis irradiation à la dose de 45 Grays.

Recul de 73 mois.

Observation n° 3

Mr ROD...Miguel, âgé de 64 ans est hospitalisé en Mars 1982 pour le bilan d'une toux et de céphalées d'apparition récente.

Dans ses antécédents on remarque un tabagisme majeur, estimé à 160 années/paquets.

Deux jours après le début de son hospitalisation apparaît un syndrome cave supérieur.

Des tomographies révèlent une masse médiastinale antérieure et supérieure refoulant la trachée vers la gauche et laminant la veine cave supérieure.

Les explorations thyroïdiennes sont normales, la fibroscopie bronchique également.

En Mai 1982, une thoracotomie est enfin réalisée. La masse est inextirpable, elle envahit les troncs veineux cave supérieur et inférieur. Une biopsie est faite.

Elle montre un aspect typique de séminome.

Le 6/8/82, une irradiation est décidée. L'état général du patient s'est considérablement altéré depuis son entrée à l'hôpital.

Le patient reçoit 6 grays mais décède le 21/6/1982 d'insuffisance respiratoire aiguë. Il n'y a pas eu de nécropsie.

Au total : Séminome médiastinal probable. Aucune notion d'explorations testiculaire, sous-diaphragmatique ou biologique (pas de marqueurs).

Chirurgie impossible. Irradiation exclusive menée jusqu'à 6 Grays. Décès 4 mois après les premiers symptômes.

Observation n° 4

Mr CHA... Elie, 50 ans, est adressé en Novembre 1984 au CHU pour syndrome cave supérieur et dyspnée.

Il n'a pas d'antécédents particuliers mais son père, sa mère et deux de ses frères ont eu un cancer digestif (gastrique 2 fois, colique) ou cutané.

L'état général est bon, l'examen clinique est celui d'un syndrome cave typique. Les testicules sont normaux.

La radiographie montre une volumineuse opacité arrondie du médiastin antérieur et supérieur, ce que confirme le scanner précisant en outre, qu'il existe des contacts étroits avec l'aorte et le péricarde.

Les marqueurs sériques sont normaux.

Le 27/12/1984, une thoracotomie est pratiquée. Elle permet une exérèse très incomplète de la tumeur, qui adhère au péricarde, à la veine cave inférieure et descend jusqu'au diaphragme.

La pièce opératoire pèse 323 grammes. Elle est constituée d'une prolifération séminomateuse classique. L'immunohistochimie est négative avec l'Alpha foetoprotéine (AFP) et la fraction β de l'hormone gonadotrophine chorionique (β HCG).

Le contrôle radiographique post-opératoire montre la persistance d'une masse dans la loge thymique. L'échographie abdominale est normale.

De Janvier à Avril 1985, le patient va recevoir 4 cycles de chimiothérapie de type VAB-6 avec une bonne tolérance.

Une réponse complète est obtenue en 2 cycles et confirmée au scanner après 4 cycles.

Le patient va très bien 66 mois après le diagnostic.

Au total : Séminome médiastinal. Chirurgie incomplète puis chimiothérapie type VAB-6. Guérison probable avec un recul de 5 ans après le diagnostic.

Observation n° 5

Mr THI... J.P., 41 ans est adressé en rhumatologie en Janvier 1986 pour bilan de douleurs thoraciques.

L'état général est discrètement altéré avec une asthénie récente et un amaigrissement de 4 kilos. L'examen clinique retrouve une adénomégalie axillaire droite de 1,5 cm de diamètre. L'examen est normal par ailleurs.

La radiographie thoracique montre une énorme masse du médiastin remontant dans l'apex droit, ce que confirme le scanner.

La fibroscopie bronchique met en évidence une déformation trachéale extrinsèque et plusieurs bourgeons tumoraux endobronchiques. L'échographie abdominale révèle une métastase hépatique de 10 cm de diamètre. Le scanner cérébral est normal.

Les marqueurs tumoraux sont normaux dans le sang.

Plusieurs prélèvements histologiques successifs sont nécessaires au diagnostic : - L'histologie endobronchique est maligne mais l'aspect indifférencié ne permet pas d'autre conclusion.

- L'exérèse du ganglion axillaire ne ramène qu'un ganglion réactionnel sans figures de malignité.

- Une médiastinoscopie permet une biopsie de bonne qualité. Il s'agit d'un carcinome embryonnaire très nécrotique. L'immunohistochimie est négative avec l'AFP et la BHCG.

Le 3/2/1986, le patient est adressé en radiothérapie pour irradiation. Son état général s'est aggravé. Il est dyspnéique.

On envisage de délivrer 5 Grays en une fraction sur le médiastin, puis 20 Grays en étalement classique.

Le 7/2/1986, le patient décède d'insuffisance respiratoire aiguë alors qu'il a reçu 11 Grays en 4 séances sur le médiastin et 6 Grays en 3 séances sur les ganglions cervicaux, axillaires et sus-claviculaires bilatéraux.

Au total : Carcinome embryonnaire primitif du médiastin avec extension parenchymateuse pulmonaire et métastase hépatique. Décès 4 jours après le début de l'irradiation et 1 mois après l'entrée à l'hôpital.

Observation n° 6

Mr SER... Jacques, 25 ans est hospitalisé en Mai 1985 pour une tumeur médiastinale découverte sur une radiographie thoracique. Celle-ci était normale en médecine du travail un an auparavant.

Il se plaint depuis un mois d'une toux sèche et d'une dyspnée s'aggravant rapidement. L' auscultation pulmonaire est normale. Les testicules sont normaux. Il n'y a aucun ganglion palpable.

Le scanner montre une masse de 15 cm de grand axe, hétérogène, débordant dans l'hémi-thorax droit.

Les marqueurs tumoraux sont à des taux normaux dans le sang.

Une thoracotomie exploratrice est faite le 20/5/1985. On découvre une tumeur qui englobe l'aorte et l'artère pulmonaire, qui adhère au péricarde et qui est inextirpable en totalité. Une résection des 3/5 de la tumeur est réalisée.

La pièce opératoire mesure 15 x 7 x 8 cm et pèse 347 grammes. C'est une tumeur très hétérogène faite d'une prolifération polymorphe, notamment avec des ébauches glandulaires, de cellules multinucléées.

Il s'agit d'un tératome immature pluritissulaire.

L'immunohistochimie n'apporte pas d'élément nouveau.

Le 5/6/1985, un traitement complémentaire est décidé, car il persiste une masse latéro-trachéale droite de 14 x 4 cm. L'échographie abdominale et testiculaire est normale.

Le patient reçoit 4 cures de chimiothérapie de type VAB-6. Une réponse partielle est observée, suivie d'une stabilisation.

Une nouvelle thoracotomie, le 9/10/1985, ne peut transformer la réponse partielle en réponse complète. Il persiste encore un résidu tumoral, qui est du tératome immature actif.

Une nouvelle chimiothérapie est proposée associant Cis-Platinum, VP-16, et Bléomycine. Elle induit une toxicité rénale et infectieuse à la première cure qui nécessite son arrêt.

De Janvier à Mars 1986, une irradiation du médiastin supérieur et moyen et des aires ganglionnaires sus-claviculaires à la dose de 60 Grays est réalisée en 30 séances.

Le scanner thoracique est normal en fin d'irradiation.

En Mai 1986, apparaît une image de 5 x 3 cm en région axillaire droite en bordure de champ, qui s'accompagne d'un épanchement pleural hémorragique.

Aucune thérapeutique agressive n'est proposée.

Le patient décède en Août 1986.

Au total : Tératome immature primitif du médiastin. Chirurgie incomplète puis chimiothérapie type VAB-6. Pas de réponse complète.

Irradiation puis reprise évolutive thoracique. Décès 15 mois après le diagnostic.

Observation n° 7

Mr BOU... Joël, âgé de 32 ans, sans antécédents pathologiques, est adressé, en Février 1984, en pneumologie pour toux et syndrome cave supérieur.

L'examen clinique, testicules compris, est normal.

La radiographie du thorax met en évidence une opacité hilare droite de 10 cm de diamètre, accompagnée d'adénopathies latéro-trachéales droites.

L'endoscopie bronchique est normale.

L'AFP est à 4509 ng/ml (normale inférieure à 20 ng/ml). La BHCG est normale.

Une thoracotomie est réalisée le 17/2/1984. L' exérèse de la tumeur n'est possible qu'à 75%.

Il s'agit d'un carcinome embryonnaire très nécrotique, apparemment pur.

L'AFP post-opératoire est à 1937 ng/ml.

6 cycles de chimiothérapie de type VAB-6 sont administrés, avec une tolérance excellente, jusqu'en Juin 1984. L'AFP s'est normalisée après la cinquième cure seulement.

Le scanner montre la persistance d'une tumeur de 3,5 x 4 cm hilare droite.

Une irradiation médiastinale et sus-claviculaire est conduite de Juillet à Août 1984, délivrant 45 Grays en 23 séances. A la fin de la radiothérapie, l'AFP est à 32 ng/ml et l'image vue au scanner thoracique est inchangée.

Le patient décède d'évolution locale et générale le 28/12/85, après avoir été perdu de vue plus d'un an.

Au total : Carcinome embryonnaire primitif du médiastin.
Chirurgie incomplète puis chimiothérapie n'amenant qu'une
réponse partielle. Irradiation inefficace. Décès 22 mois après le
diagnostic.

ANALYSE CRITIQUE DES OBSERVATIONS

10 - ANALYSE CRITIQUE DES SEPT OBSERVATIONS

Il s'agit d'une population homogène de 7 patients chez qui le diagnostic de tumeur germinale primitive du médiastin a pu être porté 5 fois de manière probable.

Chez 2 patients le problème est différent.

En effet, le patient 1 a une tumeur manifestement extragonadique, histologie testiculaire négative à l'appui, qui peut être d'origine médiastinale comme rétropéritonéale. Les signes révélateurs sont des ganglions sus-claviculaires, ce qui oriente volontiers vers une origine médiastinale avec extension ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique. Cependant la taille des ganglions rétropéritonéaux est aussi importante que celle de la masse médiastinale, ce qui peut indiquer un possible point de départ rétropéritonéal. Nous avons volontairement inclus ce patient dans ce travail malgré ce doute, car l'histologie de la pièce d'orchidectomie a infirmé tout phénomène néoplasique.

D'autre part, le patient 3 n'a eu aucun des examens minimaux requis pour parler de tumeur germinale primitive du médiastin. Il n'est pas mentionné de tumeur testiculaire, mais rien ne l'infirmé non plus. Aucun dosage sérique de β HCG ou d'AFP n'a été fait et aucune exploration des ganglions sous-diaphragmatiques n'est disponible. Malgré le fait qu'une tumeur du médiastin antérieur ne puisse pas être la métastase unique d'un cancer testiculaire

qui serait passé inaperçu, il faut pouvoir se donner les moyens d'affirmer qu'il n'existe pas d'autres métastases ganglionnaires, en particulier lombo-aortiques, pour faire de cette tumeur, un authentique carcinome embryonnaire du médiastin.

L'âge moyen des patients est de 45,2 ans pour les séminomes et de 32,6 ans pour les non-séminomes. Ces valeurs confirment que le séminome n'est pas une tumeur de l'adulte jeune (31). L'âge moyen de survenue des tumeurs non-séminomateuses est, quelque soit leur siège, de 8 à 10 ans inférieur à ce qu'il est pour les séminomes.

Il faut noter la croissance rapide de ces tumeurs, ne laissant qu'un seul patient asymptomatique.

Les signes cliniques révélateurs sont 3 fois un syndrome cave supérieur, lequel est associé 2 fois à une toux. Le patient 6 est atteint d'une tumeur qui n'est pas (ou pas encore) responsable d'un syndrome cave supérieur, mais qui englobe la veine cave et l'aorte rendant son exérèse impossible. La proximité des axes vasculaires, si elle permet l'exteriorisation de signes cliniques dans 10% des cas, est donc beaucoup plus ennuyeuse pour le chirurgien. Deux fois, des ganglions sont palpables, mais dans un cas, l'exérèse du ganglion axillaire en question est négative.

Les testicules, par définition, sont normaux à l'examen (sauf une fois où ce n'est pas indiqué) et 2 patients ont pu bénéficier d'une échographie scrotale. Celle-ci a permis une fois de retrouver une zone suspecte d'histologie négative.

Les thérapeutiques employées diffèrent peu selon l'histologie, dans notre série.

Il y a eu 5 thoracotomies dont une seule a permis une exérèse complète de la tumeur. Toutes ont cependant ramené suffisamment de tissu néoplasique pour l'anatomie pathologique.

Un patient a eu une médiastinoscopie pour établir le diagnostic.

Le dernier en date (patient 1), a bénéficié d'une biopsie d'un ganglion sus-claviculaire à but diagnostique.

Ceci pose le problème de l'utilité de la chirurgie, qui n'est pas toujours curative, pour ces tumeurs radio et chimiocurables. La place de la médiastinoscopie mérite sans doute d'être revue, puisqu'elle permet, dans des conditions certes, parfois délicates, d'obtenir du tissu tumoral et d'éviter une thoracotomie à but diagnostique.

L'irradiation est employée sur des champs très voisins selon les cas. Ils englobent le médiastin et les ganglions cervicaux et sus-claviculaires bilatéraux.

Le patient 1 a reçu une irradiation à titre adjuvant car il se trouvait apparemment en situation de réponse complète. De ce fait, les doses ont été réduites et comparables à ce qu'elles sont pour les séminomes testiculaires avec maladie ganglionnaire de petit volume (25 à 35 Grays).

Le patient 2 a bénéficié d'une chirurgie curative. L'irradiation est venue ici aussi en adjuvant de la thérapeutique de première intention. Une dose de 45 Grays a été utilisée.

Les patients 3 et 5 n'ont pu recevoir que 6 et 11 Grays à titre visiblement palliatif, compte-tenu de leur état général au moment de l'irradiation et compte-tenu pour l'un d'entre eux de l'histologie non séminomateuse.

Les patients 6 et 7 atteints de tumeurs non séminomateuses, ont été irradiés alors que persistaient des masses résiduelles après chirurgie et chimiothérapie. Il s'agit à l'évidence d'indications délicates.

Enfin un patient n'a pas été irradié, car la chimiothérapie avait induit une réponse complète très précoce et que l'action adjuvante de l'irradiation dans ce cas est discutée. Le patient 1, dans le même cas, a été irradié car un doute subsistait en région lombo-aortique.

La chimiothérapie employée en première ligne thérapeutique a toujours été de type VAB-6. C'est un protocole lourd, associant 5 drogues, dont la tolérance est souvent mauvaise, en particulier sur les lignées blanche et plaquettaire (29,210,234).

Son efficacité est grande puisque il y a eu 2 réponses complètes et 3 réponses partielles.

Si l'on s'en tient à ces chiffres, les résultats sont bons, mais il faut différencier les cas où cette chimiothérapie a été employée en première intention dans un but curatif, des cas de moins bon pronostic où elle intervient en dernier recours.

Utilisée sur des masses résiduelles non séminomateuses importantes, après la chirurgie, son efficacité n'est que partielle et elle ne guérit aucun patient.

Sur les 2 cas de séminome, elle amène 2 réponses complètes, que l'on peut considérer, avec le recul, comme des guérisons. Dans l'un des cas, sans doute privilégié, cette réponse semble obtenue après une cure seulement.

La survie moyenne des séminomes est de 44 mois.

La survie moyenne des non séminomes est de 12,3 mois.

TRAITEMENT

11 - TRAITEMENT

LES MOYENS

Il y a trois armes thérapeutiques utilisables contre les tumeurs germinales médiastinales. Il s'agit de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

Toutes ont des indications précises et des toxicités connues, ou pour le moins prévisibles.

De ce fait, en tirant les leçons du traitement des tumeurs testiculaires, il est tentant d'appliquer aux tumeurs médiastinales de même histologie, des thérapeutiques que l'on espère curatives dans 80% des cas.

Cependant, ces tumeurs, ont du fait de leur localisation, et de leur volume, un comportement parfois différent de leurs homologues gonadiques. Leur rareté peut aussi faire douter le thérapeute.

Leur approche ne peut donc s'envisager que d'une manière pluridisciplinaire, en proposant pour chaque patient la thérapeutique qui lui est le mieux adaptée.

Cette pluridisciplinarité pré-thérapeutique ne conduit pas toujours à une pluridisciplinarité dans le traitement. Si certains malades nécessitent à l'évidence des plans de traitement médico-chirurgicaux, d'autres peuvent espérer être guéris par chimiothérapie ou radiothérapie exclusives.

C'est le défi actuel de l'oncologie, que de tirer de plusieurs facteurs pronostiques et de l'expérience d'autres équipes, une

thérapeutique moins toxique et plus efficace pour la plupart des patients.

111 - LA CHIRURGIE

Elle est restée longtemps la première arme thérapeutique dans ce type de tumeurs (161,247). Elle reposait pour cela, sur l'expérience et l'habileté des chirurgiens, de l'inefficacité ou de l'inexistence d'autres moyens thérapeutiques et de la rareté de ces tumeurs invitant peu à tenter d'autres voies que celles déjà éprouvées.

Pour la mener à bien, cette chirurgie doit être précédée d'un bilan pré-opératoire et le choix de la voie d'abord de la tumeur est primordial.

1111 - Bilan pré-opératoire et voies d'abord

Le bilan pré-opératoire

Il permet de connaître l'extension tumorale avec le plus de précision possible. C'est le rôle du scanner ou de l'IRM.

Il doit également juger non seulement de la tumeur, mais aussi du patient. Dans ce but, le bilan associe

- une fibroscopie bronchique pour juger d'une éventuelle compression sur les voies respiratoires.

- une angiographie surtout s'il existe un syndrome cave supérieur
- des épreuves fonctionnelles respiratoires, si une exérèse de parenchyme pulmonaire est nécessaire. Chez ces patients, jeunes pour la plupart, ce type de contr'indication opératoire est exceptionnel. Néanmoins, Logothetis (135) décrit un sous-groupe de patients avec détresse respiratoire et hémorragies parenchymateuses. Il s'agit principalement de formes vitellines ou choriocarcinomateuses. Ces tumeurs peuvent être opérées mais la mortalité opératoire est plus lourde.

Les facteurs prédictifs d'une exérèse incomplète sont la présence d'un syndrome cave supérieur, d'une compression trachéale, d'une paralysie phrénique ou récurrentielle ainsi que les données du scanner concernant la plèvre, le poumon, le péricarde et les gros vaisseaux médiastinaux (173).

Il faut se mettre en situation d'exérèse complète ou ne pas opérer.

Les voies d'abord

La chirurgie d'exérèse des tumeurs du médiastin antérieur est relativement bien codifiée (61,93,247). S'agissant de tumeurs germinales, elle ne diffère pas, par exemple, de la chirurgie des thymomes. La localisation et la taille de la tumeur conditionnent le choix de la voie d'abord.

- La sternotomie médiane verticale

C'est une voie qui permet un abord direct sur le médiastin antérieur. Elle permet une bonne vision de la loge thymique mais n'offre pas de grandes possibilités vers les régions plus externes, donc vers les poumons. Ses séquelles sont quasiment nulles.

- La thoracotomie antérolatérale haute

Elle peut être droite ou gauche selon le débord tumoral. L'incision s'étend du sternum à la ligne axillaire moyenne. Elle peut être étendue vers le haut avec section d'un ou deux cartilages costaux, ou vers le côté opposé par transection sternale.

C'est une voie indirecte, qui atteint la loge thymique par son dièdre antérolatéral. Elle est plus délabrante que la sternotomie médiane, mais permet une meilleure vision de la région.

- La thoracotomie postérolatérale

Elle est plus rarement utilisée. C'est aussi une voie indirecte qui aborde le médiastin antérieur par un de ses bords.

Elle offre, selon le côté choisi, une excellente vue et se trouve donc indiquée pour les tumeurs volumineuses et en cas d'exérèse pulmonaire associée.

C'est aussi la voie où les suites opératoires sont les plus longues et elle est d'une morbidité plus grande que les deux autres techniques.

1112 - Les résultats

En cas de tumeur encapsulée ou de petite taille, l'exérèse est possible et certainement utile. Ceci n'est malheureusement pas une situation très fréquente (89,122,143,170).

Concernant les séminomes médiastinaux, les revues de la littérature de Raghavan (182) puis de Aygun (9), totalisent 133 cas.

76 patients, soit 57,1% des cas, ont été opérés en première intention. Sur ces 76 patients, 31 ont bénéficié d'une résection complète, représentant 40,8% des cas opérés et 23,3% de tous les séminomes.

La plupart des cas ont bénéficié d'une irradiation post-opératoire.

La moyenne de survie des patients non irradiés, donc traités par chirurgie complète exclusive, est de 9,3 ans.

Il n'y a pas de différence en cas d'irradiation adjuvante.

Ce chiffre, excellent au demeurant car ce type de tumeur ne récidive pas après un tel délai, doit être pris pour ce qu'il est. C'est à dire qu'il représente un sous-groupe de patients dont la tumeur est prise alors que son volume est relativement faible. Nul ne sait si ces patients n'auraient pas été guéris par irradiation exclusive.

Malheureusement, la plupart des séminomes ont une extension médiastinale vasculaire, ou pulmonaire, qui conduit l'acte opératoire à des exérèses incomplètes. Les 45 cas restants dans la série d'Aygun, en sont l'illustration. Ils représentent 59,2% des

indications de thoracotomie première pour séminome, et 33,8% de tous les séminomes médiastinaux.

Il faut préciser qu'il y a 25 ans, la radiocurabilité des séminomes était déjà connue, par contre, les séminomes médiastinaux primitifs l'étaient à peine. De ce fait, l'attitude chirurgicale face à une tumeur du médiastin antérieur était différente de ce qu'elle peut être aujourd'hui.

Le diagnostic de séminome n'était porté qu'en per ou post-opératoire, donc il est peut être faux de dire que 59,2% des thoracotomies pour séminomes n'ont pas donné le résultat escompté. Il s'agissait de thoracotomies pour tumeur du médiastin antérieur et non pas pour séminome médiastinal primitif.

Néanmoins, la chirurgie complète est une assurance de longue survie dans toutes les études.

L'étude de la SCTCVLF (153), publiée en 1986, montre que 19 séminomes sur 45 (soit 42%) ont pu bénéficier d'une exérèse complète, contre 26 où la chirurgie n'a pu être que limitée.

La survie des patients opérés de manière complète est mentionnée à 90% à 17 ans ce qui est unique dans la littérature. Les cas non extirpés et irradiés (avec ou sans chimiothérapie) ont une courbe de survie bien plus médiocre avec 40% de survivants à 17 ans, ce qui est bien inférieur aux autres travaux. Il existe, dans ce travail, un risque relatif de mortalité 4,5 fois supérieur pour le groupe à exérèse incomplète.

La survie globale des 45 patients est de 65% à 10 ans, ce qui est un très bon résultat.

Cependant, nous ne connaissons pas les doses d'irradiation et seuls 9 malades ont reçu une chimiothérapie comportant du Cis-Platinum.

En 1990, les possibilités de la médiastinoscopie et des ponctions sous scanner peuvent offrir un diagnostic histologique avant l'ouverture du thorax. La chirurgie d'exérèse est moins proposée, mais par la meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces tumeurs et de leur extension, les résultats en terme d'extirpabilité sont sans doute meilleurs. Le chirurgien n'opère plus que des séminomes à priori extirpables.

L'attitude d'une chirurgie systématique doit donc être remise en question, puisque les séries historiques nous montrent qu'elle est rarement complète. Or seules les exérèses complètes sont génératrices de guérisons.

La chirurgie de réduction tumorale initiale n'a pas beaucoup d'avantages.

Elle permet le recueil de gros fragments tumoraux dont l'analyse histologique est capitale. Elle peut être mutilante, et comporte une mortalité et un morbidité opératoires qui ne sont pas nulles (38,47,198).

Holmes, cité par Economou (59), estime que rien ne permet d'affirmer que la réduction tumorale améliore les résultats de l'irradiation ou de la chimiothérapie post-opératoires.

Pour les tumeurs non séminomateuses, plusieurs séries distinctes sont disponibles. Martini (143) a analysé les cas recensés au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, Knapp

(113), ceux observés à la Mayo Clinic à Rochester, et Cox (45) ceux du Walter Reed Hospital de Washington.

Dans le travail de Martini (143), on trouve 20 cas de carcinomes embryonnaires prédominants, associés à une autre forme histologique. 10 ont bénéficié d'une résection satisfaisante et 5 d'une thoracotomie exploratrice. Sur les 10, 6 ont été irradiés en post-opératoire avec une chimiothérapie ultérieure dans 3 cas) et un patient a eu une chimiothérapie post-opératoire (sans cisplatine).

L'évolution a été peu différente. 1 seul patient est vivant 16 mois après le diagnostic. 7 ont rechuté localement entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois et ont survécu en moyenne 8,4 mois. 2 sont morts à 4 et 6 mois d'évolution métastatique. Il n'y a aucune différence entre les patients opérés puis irradiés et ceux qui n'ont pas été irradiés.

Les 10 malades restants ont eu une survie moyenne de 5,6 mois. Aucun n'a survécu. Si l'on exclut 2 patients qui n'ont reçu que des soins de nursing, la survie des patients non opérés est de 6,8 mois.

Dans la série de la Mayo Clinic (113), 32 dossiers de patients ont été analysés. Il y avait 17 carcinomes embryonnaires, 5 tératomes immatures, 7 choriocarcinomes et 3 tumeurs du sinus endodermique.

11 malades, soit 34,7%, ont eu une résection satisfaisante. Tous les tératomes immatures ont été réséqués. Sur ces 11 patients, 4 (dont 2 tératomes immatures) sont vivants à 8 mois, 5 ans, 7 ans,

La survie des patients non opérés, traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie, est identique.

Pour Cox (45), sur 18 patients, la thoracotomie a été nécessaire au diagnostic 13 fois. 2 patients ont eu une résection satisfaisante et un seul une exérèse complète exclusive pour un tératome immature. Ces trois patients ont eu une survie inférieure à 7 mois. Sur le groupe, un seul patient est vivant 18 ans après le diagnostic, et guéri par irradiation. La moyenne de survie de l'ensemble est de 20,9 mois.

D'autres cas, moins nombreux depuis les progrès de la chimiothérapie, sont rapportés. Kiffer (107) sur 7 patients, n'a pu en faire opérer que 2. Un seul a tiré bénéfice d'une résection complète, sans traitement complémentaire qui plus est (pour un carcinome embryonnaire), puisqu'il est vivant en réponse complète persistante, après une rechute ganglionnaire cervicale 24 mois plus tard, guérie par irradiation.

L'étude de la SCTCVLF (153) montre que la résécabilité est identique à celle des séminomes, exception faite des choriocarcinomes et des tumeurs du sinus endodermique. Cependant, la chirurgie exclusive, même complète ne suffit pas, puisque 78% des patients opérés de manière exclusive sont décédés.

La place et les modalités des traitements non chirurgicaux associés n'est pas définie dans cette étude.

Au total, la chirurgie complète des tumeurs non séminomateuses du médiastin semble être une situation très rare. Seuls quelques cas, souvent tératomateux, ont été opérés avec succès. Il ne semble pas qu'une chirurgie maximaliste de réduction tumorale ("debulking" des anglo-saxons) puisse améliorer la survie car c'est plutôt l'agressivité intrinsèque de ces tumeurs et leur caractère potentiellement métastatique qui prime ici. Par contre, la place de la chirurgie de vérification après une chimiothérapie efficace peut être utile.

112 - LA RADIOTHERAPIE

L'efficacité des radiations ionisantes est liée à la dose totale absorbée par les tissus tumoraux, au caractère histologique de ceux-ci, aux degrés de différenciation et d'oxygénation des cellules tumorales, à la quantité de cellules en mitose et au type de rayonnement utilisé.

La radiosensibilité des séminomes n'est plus à démontrer.

En cas de séminome testiculaire, la radiothérapie est capable de stériliser, avec 25 Grays (Gy) des lésions microscopiques, et avec 35 Gy des lésions macroscopiques. Même en cas de masses lombo-aortiques volumineuses, la radiothérapie reste une arme

majeure, à condition de pratiquer des compléments de dose de 5 à 10 Gy sur les lésions les plus inquiétantes.

Pour les stades plus avancés, et selon les Ecoles, l'irradiation vient après la chimiothérapie qui est utilisée pour réduire la masse tumorale.

Pour les formes non-séminomateuses ou d'histologie mixte, la radiothérapie n'est pas l'arme thérapeutique essentielle.

Des doses de 45 Gy sont nécessaires pour ce type de tumeurs, et les lésions de plus de 2 centimètres de diamètre sont stérilisées moins d'une fois sur deux.

L'agressivité de ces formes histologiques conduit à une dissémination ganglionnaire précoce qui peut être, certes, maîtrisée par chirurgie et irradiation dans les stades microscopiques, mais qui conduit invariablement à la chimiothérapie au delà.

Pour les tumeurs germinales du médiastin, la distinction entre les formes séminomateuses et non-séminomateuses est, en terme de radiosensibilité, toujours valable. Il faut cependant admettre comme paramètre de départ dans les indications thérapeutiques, qu'il s'agit 3 fois sur 4 d'une tumeur de plus de 10 cm de diamètre.

1121 - Les méthodes

- La source de rayonnement

Pour des tumeurs médiastinales, le rendement en profondeur du rayonnement doit être optimal pour traiter la tumeur et respecter les organes critiques qui sont dans cette région, les poumons, le coeur et la moëlle épinière dorsale.

L'utilisation de rayonnements de haute énergie est aujourd'hui habituelle. C'est le cas des photons X produits par les accélérateurs linéaires, qui délivrent leur dose en profondeur, en fonction de l'énergie acquise (jusqu'à 32 MeV).

Dans le traitement d'une tumeur germinale du médiastin, l'énergie varie selon les études de 4 à 10 MeV. Bien évidemment, les premières irradiations, avant l'avènement des accélérateurs linéaires, ont été réalisées à l'aide du rayonnement gamma d'une source de Cobalt 60.

- Les champs d'irradiation

Ils sont déterminés par les données de la radiographie thoracique sur les études initiales, et par celles du scanner thoracique aujourd'hui.

La mise en place du volume à irradier est faite à l'aide d'un simulateur qui place le thérapeute, le patient et la tumeur, dans les conditions du traitement.

Habituellement, ces champs englobent la tumeur ou le foyer tumoral initial (en cas de résection complète), c'est à dire le médiastin antérieur. Une marge de 2 centimètres en périphérie de la tumeur est souhaitable. Les creux sus-claviculaires bilatéraux sont également concernés.

Il ne semble pas que l'irradiation des aires ganglionnaires cervicales ou lombo-aortiques soit nécessaire en l'absence de signes, cliniques ou radiologiques, d'envahissement. L'irradiation des creux axillaires est recommandée en cas d'atteinte cervicale.

Le patient est traité par deux champs antéro-postérieurs. L'un à entrée antérieure et l'autre, postérieure. Ces deux champs sont traités simultanément.

Ces champs seront revus en cours de traitement, car la toxicité pulmonaire et intra durale potentielle, l'impose. Les poumons seront ainsi protégés à partir de 20 Gy autant que possible, et la moëlle épinière à partir de 40-45 Gy.

- La dose

Elle varie selon les indications et les histologies. A titre exclusif, il semble qu'il faille délivrer, pour un séminome, au moins 40 Gy (105), peut être même 45 ou 50 Gy (37).

En situation post-opératoire, si l'exérèse est complète, 40 Gy suffisent, mais cette situation est exceptionnelle.

Pour les tumeurs non séminomateuses, la dose de 50 à 55 Gy est utilisée.

Dans tous les cas, le fractionnement est conventionnel avec des séances de 1,8 à 2 Gy par séance, à raison de 5 séances hebdomadaires.

Un traitement prévu pour administrer 45 Gy, dure donc 4 semaines et demi.

L'utilisation d'autres types de fractionnement n'est pas mentionnée dans la littérature.

L'irradiation des métastases est possible. Elle est souvent efficace, en cas de séminome, sur des lésions isolées de survenue métachrone. C'est le cas de certaines métastases osseuses ou ganglionnaires, qui guérissent après radiothérapie. La dose utilisée est de 45 Gy.

L'irradiation d'éventuelles métastases cérébrales est possible. Le champ inclut l'encéphale en totalité, jusqu'à C 2. La dose est de 50 Gy avec une surimpression de 5 à 10 Gy sur la métastase (127).

En phase métastatique, l'irradiation focalisée sur certaines zones critiques, ne peut qu'accompagner une chimiothérapie systémique.

1122 - Les résultats

Il semble que l'extrême radiosensibilité des séminomes puisse s'appliquer dans les formes médiastinales de ces cancers.

L'analyse des cas isolés, et des séries de la littérature le montre clairement. Néanmoins, pour obtenir un résultat similaire, en terme de survie, aux séminomes testiculaires avec masses rétropéritonéales, les doses doivent être ici, supérieures.

- En situation adjuvante d'une chirurgie complète

L'irradiation post-opératoire, en cas de resection microscopiquement complète de la tumeur médiastinale, n'améliore pas la survie globale. Cependant, les cas opérés puis irradiés sont plus nombreux que les cas uniquement réséqués, témoignant sans doute d'une démarche intellectuelle classique en cancérologie, qui veut que l'irradiation post-opératoire permette de détruire les reliquats néoplasiques microscopiques.

A la dose de 40 à 45 Gy, les effets secondaires sont peu nombreux et le contrôle local est assuré.

Edland (60) rapporte l'observation d'un patient opéré d'un séminome médiastinal de petite taille, encapsulé, qui a présenté une évolution ganglionnaire médiastinale peu après. La chirurgie, même sur une petite tumeur, peut donc ne pas contrôler totalement l'évolution locale.

Sur des tumeurs de plus grand volume, la chirurgie, nous l'avons vu, est peu indiquée, même si El Domeiri, Hurt, Sterchi et Wychulis

(64,89,212,247) ont longtemps prôné une chirurgie aussi complète que possible suivie d'irradiation.

Schantz (198) a recommandé également une chirurgie aussi large que possible pour tous les cas non métastatiques. On retrouve néanmoins dans son expérience, 11 cas apparemment guéris par irradiation seule, et 5 par chirurgie radicale (plus un décès post-opératoire).

Il faut savoir que dans cette série de 21 patients (provenant de 20 institutions), 6 ont une maladie localement avancée, 2 seulement ont des métastases au moment du diagnostic, et chez 4 autres patients, on ne dispose d'aucune information. Au total, 16 patients sur les 17 analysables sont vivants à la quatrième année.

On peut alors dans les cas où le chirurgien pense ne pas pouvoir être curatif, discuter d'une irradiation exclusive.

- Radiothérapie exclusive

Elle s'adresse à une maladie locale ou loco-régionale.

Pour les séminomes, Aygun (9) recense en 1984, 64 patients traités par irradiation exclusive. Chez 35 d'entre eux, on ne dispose pas des champs, de la dose, du fractionnement ou du mode d'obtention de l'histologie (probablement thoracotomie diagnostique pour certains et médiastinoscopie pour les autres).

Il est pourtant évident que cette méthode de traitement ne peut s'appliquer qu'après l'obtention d'un diagnostic histologique. Or, la réduction tumorale maximale n'ayant pas d'autre effet que d'amener d'excellents prélèvements au pathologiste, l'irradiation exclusive devrait trouver sa place, idéalement, après une médiastinoscopie ou une ponction sous scanner. La biopsie d'éventuels ganglions sus-claviculaires, s'il s'agit d'un bon moyen diagnostic, indique déjà une maladie extra-thoracique, et l'irradiation peut donc moins bien contrôler la maladie dans ce cas.

Toujours est-il que les résultats de l'irradiation exclusive sont excellents.

Il y a 75% de réponses complètes dont les trois quart se maintiennent sous forme de guérison.

Un biais de sélection des patients existe cependant. La plupart des petites tumeurs sont vues par des chirurgiens et les plus volumineuses, par des radiothérapeutes. Aucune conclusion n'est donc possible quant à l'efficacité, que l'on peut supposer très grande, de la radiothérapie sur les plus petites tumeurs.

Ce biais affecte plus les résultats des différentes séries que l'efficacité propre des thérapeutiques.

Les échecs représentent moins de 11% de tous les cas irradiés, soit 7 patients sur 64 (89,114,176,202,211).

Sur 2 d'entre eux, les plans de traitement ne sont pas spécifiés. Pour les 5 restant, les causes semblent provenir d'une mauvaise adhérence à la thérapeutique prévue. 1 patient a reçu 60 Gy en 5 mois sur le médiastin (176), un autre a récidivé en bordure de champ (202), un autre a évolué après 17,5 Gy en 2 semaines (89), un autre encore n'a pas répondu à 30 Gy en 2 semaines

puis 31,8 Gy (211), enfin, le dernier, a reçu 41 Gy en 36 jours et la thoracotomie a retrouvé du séminome actif extirpable, dont il est guéri (114).

Lee (126) a traité récemment 6 séminomes médiastinaux par radiothérapie exclusive. Le diagnostic a été établi 5 fois par médiastinoscopie et 1 fois par thoracotomie exploratrice. Tous les patients ont reçu entre 30 et 40 Gy, par photons de 4 MeV (4 fois) ou gamma du Cobalt 60 (2 fois).

Tous sont vivants sans maladie résiduelle de 28 mois à 7 ans après le traitement.

Tous les auteurs sont unanimes pour considérer aujourd'hui la dose de 40 Gy comme tumoricide pour les séminomes médiastinaux. Bush (37), Clamon (39) et Kersh (105) prouvent rétrospectivement, que le risque de rechute est significativement moindre au delà de 45 Gy.

Bush (37), à cette dose, n'observe, en cas de traitement bien conduit (fractionnement, champs, matériel, indication correcte), aucune poussée évolutive.

Kersh (105) a traité 26 patients.

22 patients sur 26 ont eu une biopsie ou une résection incomplète, et ont ensuite été irradiés pour 21 d'entre eux. L'auteur a analysé plusieurs paramètres.

Tout d'abord, pour l'ensemble de ses 26 patients (12 séminomes et 14 non séminomes), le contrôle local est obtenu dans 42% des cas, tous traitements confondus. Il est de 52% pour les patients irradiés. Ce chiffre mérite d'être décomposé selon les cas.

Le contrôle local par irradiation pour les séminomes est de 82% contre 18% pour les non séminomes.

Pour les patients répondeurs, donc atteints dans 82% des cas de séminome, la dose a été dans 80% des cas supérieure ou égale à 40 Gy.

Pour les non-répondeurs, qui sont 9 fois sur 10 cas des non-séminomes, la dose a été 4 fois inférieure à 40 Gy et 6 fois supérieure.

Si l'on analyse la survie en fonction de la dose, les choses sont également très claires. Les patients ayant reçu plus de 40 Gy, toutes histologies confondues, ont une survie moyenne à 5 ans de 72%. Ceux qui ont eu moins de 40 Gy, ont une survie à 5 ans de 45%. Ce chiffre est statistiquement significatif. Dans ces chiffres intervient aussi l'histologie de la tumeur. On peut raisonnablement penser que le poids pronostic de l'histologie est nettement plus lourd que celui de la dose administrée. Les tumeurs non-séminomateuses ne sont pas contrôlées dans 90% des cas, or 66% ont reçu plus de 40 Gy.

La série de la SCTCVLF (153) est à orientation plutôt chirurgicale, cependant on se rend compte que même en cas de chirurgie complète, 89% des patients ont été irradiés. En cas de resection insuffisante ou de biopsie, l'irradiation seule met 11 malades sur 12 en rémission complète. L'association radiothérapie + chimiothérapie donne ce résultat 9 fois sur 11.

D'après les courbes de survie, ce sont pourtant ces patients qui ont une survie de 40% à 10 ans.

Toutes ces études montrent que l'irradiation des séminomes médiastinaux limités au thorax, est efficace, et guérit, seule, 2 malades sur 3.

La dose nécessaire pour cela est de 45 Gy. Il s'agit d'une dose beaucoup plus importante que celle employée dans les séminomes testiculaires. Ceci prouve qu'une histologie similaire ne confère pas une radiosensibilité identique, et que le volume tumoral est un élément pronostique apparemment primordial pour ce type de tumeurs.

Ainsi, les taux de survie à 5 ans des séminomes du médiastin sont-ils proches de ceux des séminomes testiculaires de stade II B.

Dans le cas de tumeurs non séminomateuses, la place de l'irradiation est limitée.

Dans la série de Cox (45), sur 13 patients atteints de tumeurs non-séminomateuses et irradiés par des méthodes différentes, un seul est vivant 18 ans après le traitement . Tous les autres sont décédés dans un délai moyen de 6 mois.

Dans l'étude de Martini (143) , tous les patients ont reçu une irradiation, mais sans succès. 12 sur 20 ont eu une dose supérieure à 40 Gy sans en tirer bénéfice.

Deux malades sur les 4 de Johnson (100) ont été irradiés. Ils sont décédés dans les mêmes délais que ceux qui ne l'ont pas été, soit 4 mois.

Dans aucune série homogène il n'apparaît que l'irradiation, exclusive ou donnée en complément d'une exérèse complète, augmente les taux de survie.

Au total, l'irradiation garde une place majeure dans le traitement des séminomes médiastinaux limités au thorax et aux ganglions sus-claviculaires. Dans cette indication, avec une technique appropriée, les chances de guérison sont équivalentes à celles offertes par la chirurgie.

En cas de chirurgie incomplète, l'irradiation s'impose et ses résultats sont également très bons.

A partir d'un volume tumoral inquiétant, d'une atteinte locale ou régionale rendant l'exérèse impossible ou en cas de métastases, priorité est donnée à la chimiothérapie.

Pour les tumeurs non-séminomateuses, les espoirs de guérison par chirurgie ou irradiation exclusives sont anecdotiques. Le salut ne peut venir que d'une prise en charge polydisciplinaire articulée autour de la chimiothérapie.

113 - LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les tumeurs germinales ont été considérées comme chimiosensibles depuis le début des années 60. A l'époque, il s'agissait surtout de monochimiothérapie avec alkylants, moutarde azotée et actinomycine D.

En Aout 1974, le protocole associant Cis-Platinum, Vinblastine et Bléomycine (PVB) était mis au point (63). Toutes ces drogues avaient montré, seules ou en association, une efficacité importante avec 35 à 60% de réponses.

Ce protocole allait démontrer son extrême puissance avec 70% de réponses complètes et 30% de réponses partielles dont un tiers devenaient complètes après chirurgie sur les lésions résiduelles. 60% des 47 premiers patients ainsi traités, revus à la dixième année sont vivants, et guéris d'un cancer testiculaire métastatique.

Cette grande victoire pour la chimiothérapie a naturellement suscité beaucoup de travaux et de protocoles. Tous contiennent désormais du Cis-Platinum en association avec une à quatre autres drogues.

Cette efficacité s'est trouvée renforcée par l'adaptation de certaines doses, l'utilisation de la perfusion continue, et la toxicité a été réduite autant que possible.

Qu'il s'agisse de séminomes (surtout) ou de non-séminomes, les taux de réponse complète frôlent aujourd'hui 90% dont 10% ne se maintiennent pas.

Pour les tumeurs germinales médiastinales, l'emploi de la chimiothérapie a été précoce, puisque dès 1974 Martini (143) souligne l'urgence à utiliser précocément cette thérapeutique. La rareté des cas oblige cependant à attendre le milieu des années 80 pour voir apparaître les premières séries de plus de 5 patients.

1131 - Les différents protocoles

Il n'est pas possible ni utile de détailler ici toutes les variations faites autour du Cis-Platinum, de la Vinblastine, de la Bléomycine, du VP 16, de l'Adriamycine et de l'Actinomycine D.

Il faut cependant savoir que le protocole "historique" d'Einhorn (63) de type PVB n'est plus guère utilisé dans sa forme de 1974, car jugé trop toxique à court terme et à long terme.

A la suite de ces publications confirmées par d'autres travaux (132, 244), il a paru nécessaire de définir des facteurs pronostiques. Les patients atteints d'une tumeur à faible risque peuvent donc bénéficier de traitements actifs mais peu toxiques. En cas de haut risque, l'efficacité peut être grande avec une toxicité légitime.

Les tumeurs germinales du médiastin sont, en soi, un critère de mauvais pronostic. Quand elles sont analysées avec des tumeurs testiculaires, elles sont classées avec les formes métastatiques de celles-ci.

Au sein des tumeurs germinales du médiastin, des facteurs pronostiques peuvent être isolés. Hurt (89) a résumé les facteurs de mauvais pronostic des séminomes comme suit :

- âge supérieur à 35 ans
- fièvre
- syndrome de compression cave supérieure
- adénopathies hilaires, sus-claviculaires, lombo-aortiques
- présence de métastases

- augmentation de la β HCG

Pour les non-séminomes, l'histologie de type vitelline ou trophoblastique est un facteur péjoratif, de même que les métastases et le taux d'AFP supérieur à 500 ng/ml. Aucune étude en analyse multivariante n'a été publiée sur ce sujet.

Comme pour les tumeurs testiculaires, la probabilité de mise en réponse complète par la chimiothérapie peut être estimée par le calcul de Bosl (30) ou celui de Droz (56). Cette formule mathématique prend en compte les taux de β HCG et de LDH avant traitement et le nombre de sites métastatiques.

Logothetis (135) a comparé beaucoup d'autres paramètres.

L'histologie est pour lui, prédictive quant à la mise ou non en rémission complète. Celle-ci est obtenue dans 2 fois plus de cas de séminomes que de non-séminomes.

Une chimiothérapie antérieure sans Cis-Platinum affecte lourdement le potentiel des chimiothérapies avec Cis-Platinum.

La présence d'une élévation de la β HCG dans les séminomes ne change pas les résultats. Cette élévation se rencontre dans 55% des cas de son étude.

D'une manière générale, qu'il s'agisse de séminomes ou de non-séminomes, les chimiothérapies sont identiques.

Elles sont donc des associations s'adressant à des tumeurs de mauvais pronostic, c'est à dire de type **VAB 6** (Vinblastine, Actinomycine D, Cyclophosphamide, Bléomycine et Cis-Platinum), **BEP** (Bléomycine, VP 16, Cis-Platinum), **CISCA 2 / VB 4** (Cis-Platinum, Cyclophosphamide, Adriamycine / Vinblastine,

Bléomycine) ou **PVeVB** (Cis-Platinum, Vinblastine, VP 16, Bléomycine).

Les doses de Cis-Platinum sont, depuis la publication d'Ozols (175), au minimum de 100 mg/m², administré en une fois, ou réparti sur 5 jours.

Ozols préconise de faire 40 mg/m² par jour pendant 5 jours en cas de tumeur de mauvais pronostic.

Les règles d'administration pratique sont bien connues et décrites par tous les auteurs.

Tous ces protocoles sont administrés 3 à 6 fois, en règle 4 fois, tous les 21 ou 28 jours selon la reconstitution des lignées blanches et plaquettaire.

La prolongation du traitement au-delà n'améliore pas les taux de réponse, mais accroît la toxicité.

Il est capital de définir les critères de réponse à la chimiothérapie. Ceux-ci dépendent des critères avec lesquels on a déterminé l'existence de la tumeur germinale médiastinale.

Il faut une preuve histologique, des lésions mesurables et évaluables, des testicules normaux cliniquement et un protocole de traitement relativement homogène. Les publications qui ne mentionnent pas ces assurances préalables sont généralement les plus anciennes.

Les critères propres de réponse sont donc définis comme suit :

- Réponse complète : Disparition des signes cliniques, radiologiques et biologiques de l'affection.

Une réponse complète ne peut ainsi être affirmée qu'après la chirurgie, dans le cas où persistent des masses visibles à la fin de la chimiothérapie. Ces lésions résiduelles doivent être histologiquement inactives.

- Réponse partielle : Diminution de plus de 50% de la somme des 2 diamètres des images prises pour cibles avec diminution ou normalisation des marqueurs sériques.

Une réponse partielle à la chimiothérapie peut devenir complète après chirurgie d'exérèse des lésions actives résiduelles.

- Toute autre situation, même réponse minime, est, au mieux, une stabilisation, sinon une progression.

1132 - Les résultats

Dans les séminomes testiculaires, la place de la chimiothérapie est récente (70,151,210,232,236). Elle est devenue majeure et indispensable dans les stades métastatiques et dans les stades avancés sus-diaphragmatiques. Il semble qu'elle puisse trouver sa place dans le traitement des formes ganglionnaires sous-diaphragmatiques de volume compris entre 2 et 5 cm.

Le volume et la gravité des tumeurs médiastinales, a fait rapidement utiliser les protocoles actifs sur les tumeurs testiculaires, dans cette indication.

Les premiers résultats, sans Cis-Platinum, tentés en dernière intention sur des maladies métastatiques n'ont d'intérêt que par leur médiocrité. A ce stade, et avec des drogues que l'on n'utilise plus, il ne pouvait en être autrement.

En 1980, Van Hoesel (227) publie le premier cas traité par PVB. Il obtient une réponse complète d'une durée de 20 mois.

La même année Feun (65) publie les résultats d'un important groupe coopératif sur 19 patients. Il y a 2 séminomes de type anaplasique, dont un avec des métastases pulmonaires. Les 2 sont en rechute après une irradiation sur le médiastin, mais n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable. Il y a une réponse partielle au PVB, d'une durée de 1 mois.

Hainsworth (82) en 1982, utilisant une combinaison de type PVB + Adriamycine sur 6 patients non antérieurement traités, obtient 4 réponses complètes et 2 réponses partielles. Il n'y a pas de données sur la survie de ces patients.

Economou (59), toujours en 1982, a traité 3 séminomes médiastinaux (dont 2 avec élévation de l'AFP) par la même association. Il y a une réponse complète, mais pas d'informations sur sa durée.

Pandya (in (192)) obtient une réponse complète chez un patient non antérieurement traité, avec une association type VAB 6. Cette réponse complète est maintenue à la troisième année.

Clamon (39) en 1984 avec un PVB classique obtient chez ses 2 patients, 2 réponses complètes de 46 et 66 mois, probablement synonymes de guérison.

Jain (94) sur 15 patients (observés entre 1971 et 1982), identifie 2 groupes selon les traitements antérieurs.

* 8 premiers patients (dont 4 avec des métastases pleurales ou osseuses au moment du diagnostic), ont été traités selon les méthodes "conventionnelles". Ainsi, 2 ont été opérés, 7 sur 8 irradiés, et 3 ont reçu une monochimiothérapie palliative par Chlorambucil ou Cyclophosphamide après chirurgie incomplète ou irradiation.

5 sont vivants sans maladie résiduelle : les 2 qui ont eu une résection complète, 2 avec des métastases sus-claviculaires et irradiés, et un avec une extension pulmonaire traité par irradiation.

* 7 autres patients, dont 5 avec métastases ganglionnaires, ont été traités par chimiothérapie première de type VAB 6 (5 cas) ou Cyclophosphamide/Cis-Platinum (2 cas). Il y a eu 7 réponses complètes. 4 patients ont été opérés après la chimiothérapie. On a trouvé 3 fois de la nécrose et 1 cas de séminome résiduel microscopique. 5 patients ont été irradiés ensuite, à titre adjuvant ou curatif. Tous les patients sont vivants entre 19 et 46 mois après le diagnostic.

Israel (92) obtient des résultats excellents avec le VAB 6, qui est un protocole inventé par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Il trouve 8 réponses complètes sur 8 séminomes qui se maintiennent sur une durée minimale de 30 mois. 1 patient

traité par VAB 3 (2 cures prolongées de 7 drogues, espacées de 5 mois) est décédé.

Logothetis (135) obtient sur 4 séminomes, non antérieurement traités, 100% de réponses complètes avec un protocole complexe type CISCA 2 (une fois) ou avec une association séquentielle de Cyclophosphamide et de Cis-Platinum (trois fois).

Knapp (113) sur 24 cas n'a traité que certains de ses patients avec des protocoles différents. Aucune conclusion ne peut en être tirée.

Mc Leod (146) a traité 9 patients dont 2 séminomes, avec une chimiothérapie de type VAB 6 alternant avec une association VP 16 - Vincristine. Sur les 2 patients, l'un est en réponse complète 37 mois après le diagnostic, l'autre est décédé après une réponse partielle.

Au total, la chimiothérapie des séminomes médiastinaux est très efficace. Les publications les plus récentes de Jain (94), Israel (92) et Logothetis (135) font état de 100% de réponses dont 95% de réponses complètes.

Dans les séminomes médiastinaux pour lesquels la chirurgie ne peut pas être complète, le traitement initial semble devoir être une polychimiothérapie de type VAB 6.

L'association du Cis-Platinum au Cyclophosphamide apparaît très prometteuse car elle entre dans 2 des protocoles avec 100% de réponses (CISCA 2 et VAB 6).

Partant du principe "qui peut le plus, peut le moins", cette association de 2 drogues, est à la base des traitements que l'équipe de Logothetis applique désormais aux séminomes testiculaires de pronostic intermédiaire (134).

En situation métastatique au moment du diagnostic, la chimiothérapie est aussi la seule option à visée curative (201).

Par contre, il semble que la chimiothérapie ne soit pas performante quand elle intervient après la radiothérapie. Dans ce cas, les risques de fibrose médiastinale ou pulmonaire de la Bléomycine, ainsi que la toxicité hématologique des protocoles, sont majorés.

L'efficacité n'est jamais aussi grande et la toxicité aussi acceptable que sur des patients non antérieurement traités.

Dans les tumeurs non-séminomateuses, les conceptions thérapeutiques, tirent plus encore bénéfice des progrès réalisés depuis 1980.

Le nombre de malades traités pour une tumeur médiastinale de ce type est encore faible. Comme pour les séminomes, les protocoles ne sont pas les mêmes selon les institutions mais contiennent cependant tous du Cis-Platinum, de la Bléomycine et un vinca alcaloïde naturel, de type Vinblastine ou synthétique, de type VP 16.

En 1979, Reynolds (188) rapporte les résultats de différents protocoles VAB. Il s'agit en effet d'une lignée allant du VAB 1 au VAB 6 dont ce dernier est le fleuron (232,233,234,235).

Avec le VAB 1 (Vinblastine, Actinomycine D, Bléomycine), il obtient 1 réponse partielle de 3 mois sur 18 patients.

Avec le VAB 2 (Vinblastine, Cis-Platinum, Actinomycine D, Bléomycine en perfusion continue), les résultats sont bien meilleurs. On observe 4 réponses partielles sur 5 patients. 1 seul sera mis en situation de réponse complète par la chirurgie. Il est vivant 51 mois après.

Dans les tumeurs testiculaires, ce protocole reste comme une déception, car inventé avant le PVB, il a donné 50% de réponses complètes dont la moitié seulement se sont maintenues.

Le VAB 3 a été proposé à 11 patients. Il y a eu 5 réponses partielles dont une s'est complétée, grâce à la chirurgie, pendant 69 mois (233).

Le VAB 4 puis le VAB 5 n'ont pas traité beaucoup de patients. 2 pour le VAB 4 (2 échecs) et 3 pour le VAB 5 (1 réponse complète non maintenue et 2 échecs).

Vugrin (235) a testé également le VAB 5 dans cette indication. Il y a 8 échecs sur 8 patients.

Le VAB 6 est analysé ailleurs par Israel (92).

Feun rapporte l'expérience du Southwest Oncology Group en 1980 (65).

Son étude comporte 9 tumeurs non séminomateuses, toutes au stade métastatique. Le protocole est un PVB avec 75 mg/m² de Cis-Platinum réparti sur 5 jours. Aucun malade n'a reçu de chimiothérapie antérieurement et 4 n'ont pas reçu de radiothérapie. Il observe 1 réponse complète et 3 réponses

Les résultats ne sont pas encore publiés mais tendraient vers 60% de réponse complète.

Vogelzang et Raghavan (229) ont rapporté en 1982 leurs résultats sur 7 patients traités par BEP. 4 ont été placés en réponse complète et 3 sont vivants avec un recul minimum de 12 mois.

L'expérience de l'Institut Gustave Roussy sur 7 patients est publiée en 1981 (19). Avec un protocole complexe de 5 drogues, dont du Cis-Platinum, on observe 2 réponses complètes qui se maintiennent à 3 et 4 ans.

L'expérience acquise par différents auteurs avec le PVB va conduire à utiliser largement ce protocole dans les tumeurs extragonadiques.

Funes (74), analyse 13 observations. Sous traitement, il y a 6 réponses complètes d'une durée de 6 à 22 mois. Il n'y a pas de notion sur les antécédents thérapeutiques de ces patients.

Hainsworth (82) avec le même protocole, obtient 7 réponses complètes sur 10 malades, sans rechute, avec un suivi de 24 mois. Dans ce travail, les résultats sont meilleurs que partout ailleurs. Il faut savoir que les tumeurs du sinus endodermique ont été volontairement exclues de l'étude. Comme elles ont un pronostic effroyable, ceci introduit un biais évident dans l'interprétation des courbes de survie.

Garnick (75) avec un PVB à peine modifié, ne trouve que 8 réponses partielles sur 8 patients, dont 3 complétées par la chirurgie. 1 seul de ces 3 patients est vivant à 24 mois.

mois. Dans ce travail, les résultats sont meilleurs que partout ailleurs. Il faut savoir que les tumeurs du sinus endodermique ont été volontairement exclues de l'étude. Comme elles ont un pronostic effroyable, ceci introduit un biais évident dans l'interprétation des courbes de survie.

Garnick (75) avec un PVB à peine modifié, ne trouve que 8 réponses partielles sur 8 patients, dont 3 complétées par la chirurgie. 1 seul de ces 3 patients est vivant à 24 mois.

Ces résultats sont à comparer avec ceux obtenus par le même protocole et la même équipe (Dana Farber Institute) dans les tumeurs non séminomateuses testiculaires avancées ou métastatiques.

Il y a 17 réponses complètes sur 39 (43%) avec la chimiothérapie, et 35 sur 39 (89%) après chirurgie des masses résiduelles.

Celle-ci ramène 7 cas de tissus tumoraux et 14 cas de nécrose.

Seules 3 rechutes seront observées dans le suivi de ces 35 patients.

La conclusion de ce travail est que, si pour des tumeurs testiculaires non séminomateuses, la chimiothérapie est hautement curative, pour les formes extragonadiques il n'en n'est pas ainsi.

Daugaard (48 bis) avec un PVB obtient également des taux de réponses complètes inférieurs à 50%. Sur 7 patients traités, il y a 3 réponses complètes, se prolongeant à 15, 60, et 62 mois.

Economou (59), en 1983, publie ses résultats de 13 cas traités par PVB ou VAB 3. La plupart des patients avaient reçu une

irradiation antérieure et se trouvaient donc en situation d'évolution.

On observe 5 réponses partielles. Ces 5 patients ont bénéficié de l'exérèse des lésions résiduelles, mais 3 ont rechuté. Ils n'y a que 2 patients vivants sans maladie décelable, à 6 et 36 mois.

Israel (92) dans le même article que celui consacré aux séminomes, analyse aussi les résultats des non séminomes.

Il y a 12 patients traités par VAB 3 avec 5 réponses complètes mais un seul survivant après 11 mois.

3 patients sont traités par VAB 5 avec 1 réponse complète de courte durée (14 mois).

11 patients (tumeurs médiastinales et rétropéritonéales mélangées) sont traités par VAB 6. Il y a 6 réponses complètes (55%), dont 4 (36%) se maintiennent entre 10 et 44 mois.

On ne sait malheureusement pas s'il s'agit de patients atteints de tumeur médiastinale ou rétropéritonéale, car la stratification a été faite en fonction du protocole utilisé, de l'histologie, et pas sur la localisation. Or, tous les auteurs s'accordent pour donner aux tumeurs germinales rétropéritonéales primitives, une plus grande chimiosensibilité.

Logothetis (135), au M. D. Anderson Hospital de Houston, conjointement aux séminomes extragonadiques, analysés plus avant, a traité 30 patients atteints d'une tumeur non séminomateuse extragonadique. Il y a 15 tumeurs primitives du médiastin. Aucun patient n'a reçu de traitement antérieur. Les chimiothérapies administrées sont le témoin de l'évolution des protocoles de cet hôpital.

On trouve 4 patients traités par VB (Vinblastine + Bléomycine), 6 patients traités par CISCA 2, et 5 traités par CISCA 2 / VB 4.

Les résultats montrent l'absence de réponse avec le protocole VB qui ne contient pas de Cis-Platinum. Par contre, il y a 1 réponse complète sur 6 cas sous CISCA 2, et 3 sur 5 avec CISCA 2 / VB 4.

Au total, si tant est que ces protocoles aient quoi que ce soit de comparables, on note 4 réponses complètes sur 15 (soit 27%).

Knapp (113) a tout analysé dans son article, sauf la thérapeutique.

On peut néanmoins apprendre que parmi 17 cas de carcinome embryonnaire médiastinal, 2 patients ont eu une chimiothérapie avec du Cis-Platinum. 1 est vivant avec une maladie évolutive 36 mois après le diagnostic.

Parmi les 5 tératomes malins, tous ont été complètement réséqués.

1 patiente a reçu 2 ans de chimiothérapie pour une métastase pulmonaire synchrone. Elle est guérie.

5 des 7 patients avec un choriocarcinome médiastinal ont reçu de la chimiothérapie, 4 fois avec du Cis-Platinum. Tous les patients sont décédés avant le 8ème mois.

Les 3 patients atteints d'une tumeur du sinus endodermique sont décédés en moyenne avant le troisième mois.

Parker (178), avec un protocole dérivé du PVB original, obtient pour 8 patients, 6 réponses partielles et 2 échecs. Les 6 réponses sont complétées par la chirurgie et 5 d'entre elles se maintiennent de 18 à 136 mois.

Kay (104), a traité 12 patients. 4 ont été opérés en première intention, avec 2 exérèses complètes possibles. Un des 2 patients est vivant et guéri 7 ans après l'intervention.

Les 2 patients non opérés complètement et 8 autres, soit 10 malades, ont reçu une chimiothérapie de type PVB. Chez 6 d'entre eux les marqueurs se sont normalisés après 4 cycles de traitement. 5 sur 6 ont été opérés. 3 fois, il n'y avait pas de tumeur viable. Ces 3 patients sont vivants plus de 4 ans après. Les 2 autres sont décédés. Le sixième a refusé l'intervention et se trouve guéri par la chimiothérapie.

Parmi les 4 dont les marqueurs ne se sont pas normalisés, aucun n'a survécu.

Au total, sur 10 patients, il y a 6 normalisation des marqueurs dont 4 guérisons. L'utilisation du critère sérique que représentent l'AFP et la BHCG comme seul critère de réponse est discutable. Cependant, l'absence de normalisation des marqueurs est hautement prédictif d'un échec thérapeutique.

Mc Leod (146) a utilisé l'alternance de VAB 6 et de VP 16 + Vincristine.

1 patient sur 7 est en réponse complète et vivant 44 mois après le traitement.

Kiffer (107), en 1989, a revu 7 dossiers de tumeurs non séminomateuses traitées en 20 ans au Peter Mac Callum Cancer Institute de Melbourne.

2 patients sont métastatiques au moment du diagnostic. Aucun n'a été opéré et 2 ont été irradiés à des doses insuffisantes (14,5 et 30 Gy).

Il n'y a aucune réponse complète à la chimiothérapie, il est vrai très peu homogène. 1 seul patient, après une réponse partielle au PVB, a été opéré de manière complète, et demeure vivant sans maladie résiduelle après 2 cures de chimiothérapie post-opératoire.

L'équipe de Einhorn a publié une actualisation de ses résultats en 1990 (166). 31 patients ont été traités de 1976 à 1988. 14 avaient une tumeur du sinus endodermique et 3 un choriocarcinome métastatique au moment du diagnostic.

Ils ont reçus les protocoles en vigueur dans cette institution et testés dans des essais randomisés. Il s'agit du PVB avec ou sans Adriamycine, puis du PVB avec ou sans VP16 à la place de la Vinblastine, et enfin, du BEP avec 100 ou 200 mg/m² de Cis-Platinum.

18 patients (soit 58%) ont été placés en réponse complète. 11 grâce à la chimiothérapie seule (dont 8 par Cis-Platine + VP 16), et 7 par la chirurgie post-chimiothérapie.

A l'intervention on a trouvé 4 fois des lésions de tératome mature, 2 fois du tératome mature associé à un carcinome non germinal, 2 fois de la nécrose et 1 fois du tissu germinal néoplasique viable.

15 patients sont, à ce jour, vivants.

La même équipe a traité 24 autres patients en échec d'une chimiothérapie délivrée dans d'autres institutions. Le protocole de sauvetage employé associe Cis-Platinum, VP 16 et Ifosfamide (dérivé du Cyclophosphamide).

4 patients (soit 17%) sont en rémission complète dont 2 se maintiennent sans rechute.

L'utilisation des nouvelles drogues comme l'Ifosfamide, le VP 16 et le Carboplatine (179), qui sont toutes essentiellement myélotoxiques, permet de faire jouer la carte de l'effet-dose.

Ozols (175) a comparé dans un protocole de type PVeVB, 20 mg/m² à 40 mg/m²/jour de Cis-Platinum pendant 5 jours. Les résultats sont meilleurs avec les fortes doses. Néanmoins cette étude est statistiquement très douteuse car 2 paramètres sont modifiés par rapport au PVB classique. La dose de Cis-Platinum est certes doublée dans un des bras de l'essai, mais il y a aussi introduction du VP 16 dans ce même bras, ce qui peut suffire à améliorer les résultats du PVB original.

D'ailleurs cette supériorité des doses élevées de Cis-Platinum n'a pas été retrouvée par toutes les équipes.

Toujours est-il que certains patients tirent indiscutablement bénéfice de doses plus importantes et passent ainsi d'une réponse partielle à une réponse complète. Cet effet-dose ne s'observe que chez des patients répondeurs aux protocoles habituels. Les tumeurs chimio-résistantes d'emblée le restent malgré l'augmentation des posologies.

Elever la dose implique augmenter la toxicité.

Or, la toxicité du Cis-Platinum est difficilement tolérable au-delà des doses conventionnelles. On voit apparaître une ototoxicité et une néphrotoxicité inacceptables en médecine.

Les dérivés récents du Cis-Platinum, avec à leur tête le Carboplatine, n'ont guère d'autre toxicité que médullaire. Comme le VP 16 et l'Ifosfamide, il est tentant de les utiliser à des doses supra-conventionnelles et de limiter la durée de l'aplasie

habituels. Les tumeurs chimio-résistantes d'emblée le restent malgré l'augmentation des posologies.

Elever la dose implique augmenter la toxicité.

Or, la toxicité du Cis-Platinum est difficilement tolérable au-delà des doses conventionnelles. On voit apparaître une ototoxicité et une néphrotoxicité inacceptables en médecine.

Les dérivés récents du Cis-Platinum, avec à leur tête le Carboplatine, n'ont guère d'autre toxicité que médullaire. Comme le VP 16 et l'Ifosfamide, il est tentant de les utiliser à des doses supra-conventionnelles et de limiter la durée de l'aplasie médullaire ainsi induite, par une autogreffe de moëlle (14 bis, 57, 164 bis).

Ces protocoles sont pour l'instant réservés à des essais de faisabilité ou des protocoles de phase II - III.

Les données préliminaires, sur des patients pré-traités et en poursuite évolutive, semblent très encourageantes au prix d'une lourdeur thérapeutique qui n'a rien de commun avec 4 cycles de PVB.

Que peut-on conclure de tous ces travaux ?

Si l'on additionne les études comportant des chimiothérapies à base de Cis-Platinum, le taux de réponses complètes est voisin de 40%.

Au total, à peine 30% de patients sont guéris.

Les tumeurs médiastinales non séminomateuses doivent être traitées par une chimiothérapie initiale de type BEP ou PVB.

L'emploi du Cis-Platinum et du VP 16 semble indispensable. Chaque fois que la tolérance le permet, les doses doivent être impérativement celles prévues dans les protocoles.

Après la chimiothérapie, une chirurgie d'exérèse des masses résiduelles est nécessaire. Elle permet de savoir si la rémission complète est réelle et peut compléter une rémission partielle. Si les marqueurs tumoraux restent élevés, la chirurgie est plus discutable, car la maladie est encore active.

Il n'y a aucun argument pour une irradiation complémentaire ou pour une chimiothérapie d'entretien chez les répondeurs complets.

1133 - Le problème des masses résiduelles

Cette question est devenue d'intérêt majeur depuis le succès de la chimiothérapie dans les tumeurs testiculaires.

Quand les marqueurs se normalisent, que les images régressent puis se stabilisent sans se normaliser totalement, une vérification chirurgicale s'impose (130). La destruction de la tumeur par la chimiothérapie alors que la masse ne disparaît pas, est une notion presque aussi ancienne que la chimiothérapie des tumeurs germinales (152). Il peut y avoir transformation en un tissu de type tératome bénin.

Ce problème des masses résiduelles est bien mieux connu dans les tumeurs testiculaires que dans les tumeurs primitives du médiastin, simplement parce que ces dernières sont rares.

Si l'on se réfère à ce que l'on sait des tumeurs testiculaires on observe :

Sur 68 cas de séminomes opérés après chimiothérapie, 90% de lésions de fibrose et 10% de séminome actif que la chirurgie enlève et qui ne sont pas toujours synonymes de décès (70,94,160,179,209).

Sur 420 patients opérés de masses résiduelles d'une tumeur non séminomateuse, on trouve 24% de cancer actif (avec quelques observations de cancers non germinaux) 35% de fibrose et 41% de tératome devenu mature grâce à la chimiothérapie (52,83,133,232,213,214,242)

Dans les tumeurs médiastinales, les choses sont compliquées. Au vu des masses tumorales au moment du diagnostic, une réponse complète est difficile et les indications de la chirurgie sont plus généreuses. Mais par là même, les risques de trouver du tissu tumoral actif sont plus importantes si l'on s'adresse à des lésions de 5 cm de diamètre plutôt qu'à des lésions plus petites comme c'est le cas dans le rétropéritoine.

Aucune étude n'a repris ces résections secondaires dans cette indication. L'analyse des cas isolés montre environ 40% de tissu tumoral viable, 30% de fibrose et 30% de tératome mature, dont on ne sait pas ce qu'il peut devenir si on le laisse en place.

A ce sujet, les travaux de Oosterhuis et Ulbright (172,224) suggèrent que tous les cas ne sont pas aussi simples. Parfois la chimiothérapie pourrait détruire les contingents cellulaires les plus malins, de renouvellement rapide, et laisser émerger après la chimiothérapie, des lésions passées inaperçues ou chimio-induites. C'est ainsi qu'on décrit des sarcomes de tous types (140), adénocarcinomes et néphroblastomes dans les masses résiduelles après chimiothérapie pour tumeur germinale.

Ceci est un argument supplémentaire pour conduire à l'excision de ces lésions.

114 - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

On peut raisonner en fonction des marqueurs tumoraux au moment du diagnostic de tumeur médiastinale.

- S'ils sont élevés

Des taux d'AFP supérieurs à 500 ng/ml signent la présence d'un composant vitellin dans la tumeur et doit faire débiter, après le bilan d'extension, une chimiothérapie lourde de type CISCA 2 /VB 4. L'apport de l'Adriamycine semble nécessaire (223). La preuve histologique peut, dans certains cas urgents, ne pas être nécessaire. Ailleurs, il faut tenter de l'obtenir sans ouverture du thorax, car ce geste n'est pas curatif dans cette indication, retarde la chimiothérapie et sera peut être nécessaire en fin de traitement, pour affirmer ou compléter la rémission.

Des taux de β HCG très élevés signent la présence de choriocarcinome. Là encore, l'histologie peut parfois être obtenue sans chirurgie d'excision. Une chimiothérapie de type CISCA 2/VB 4 ou PVeVB doit être faite.

- Les marqueurs sont normaux

Si la chirurgie d'excision complète est possible, elle doit être tentée. Il peut s'agir d'un séminome comme d'une tumeur

bénigne. L'abord doit être large afin de se mettre en conditions idéales.

L'examen extemporané est indispensable.

En fonction de l'histologie et des conditions locales, l'intervention sera complète ou non.

S'il s'agit d'une tumeur germinale, et que la résection n'est pas possible, une chimiothérapie de type VAB 6 est nécessaire en cas de séminome très étendu, ou de type BEP en cas de tumeur non séminomateuse.

Si les lésions résiduelles en cas de séminome sont minimales, une irradiation médiastino-sus claviculaire à la dose de 45 Gy guérit le patient.

- Si les marqueurs sont peu élevés (AFP inférieure à 500 ng/ml et/ou BHCG inférieure à 2000 ng/ml)

La composante non séminomateuse est quasi certaine, mais les cas de séminomes purs avec BHCG élevée existent. La preuve histologique est nécessaire. Les moyens de l'obtenir dépendent des habitudes de chacun et des possibilités d'exérèse. L'immunohistochimie sur les fragments analysés prend ici toute sa valeur.

On retombe dans la situation précédente avec, toutefois beaucoup plus de chances de débiter par une chimiothérapie que par une chirurgie.

Après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie 3 situations sont possibles:

- Les marqueurs et les scanners sont normaux

Une surveillance armée peut être proposée avec 1 consultation mensuelle pendant 1 an et tous les 2 mois pendant 2 ans. La moindre élévation des marqueurs justifie un bilan au scanner ou en IRM et la reprise d'une chimiothérapie.

D'autres proposent quand même une chirurgie de vérification (236), surtout s'il existait, au départ des facteurs de mauvais pronostic, et s'il s'agissait d'une forme non séminomateuse (ce qui est, en soi, relativement péjoratif).

- Si les marqueurs sont normaux et les images persistent

La chirurgie d'exploration s'impose.

S'il n'existe plus de tumeur viable sur la pièce opératoire, le patient est guéri et "retombe" dans le circuit de surveillance déjà décrit.

S'il y a des lésions de tératome mature, la situation est identique.

S'il y a des zones de tumeur encore active, l'exérèse même complète, doit être suivie de 2 cycles de chimiothérapie identique à celle de départ, ou renforcée par du VP 16 si la chimiothérapie initiale n'en comportait pas. (70,94).

En cas de séminome pur, une irradiation complémentaire peut trouver ici, après exérèse complète, une excellente indication.

- Les marqueurs ne sont pas normaux

C'est l'indication d'une chimiothérapie intensive avec ou sans autogreffe de moëlle, dans un centre spécialisé. Cette indication sera renforcée par l'existence d'une réponse partielle au primo traitement (14 bis, 57,164 bis).

EVOLUTION ET PRONOSTIC

12 - EVOLUTION ET PRONOSTIC

Ces tumeurs, quelque soit leur type histologique, ont une grande tendance à métastaser.

Les sites préférentiels de localisation secondaire sont les poumons, les ganglions, l'os, le foie et le cerveau.

Des sites plus divers ont été décrits : pancréas, amygdales, thyroïde, surrénales et rate (211).

Ce risque métastatique, plus encore dans les tumeurs non séminomateuses, est un argument en faveur d'un traitement systémique, donc une chimiothérapie, plutôt que d'un traitement loco-régional. Même si le bilan d'extension ne montre pas de métastases extra-thoraciques, la dissémination microscopique potentielle en fonction du volume tumoral, invite moins à un traitement local que général.

Le pronostic dépend essentiellement de la taille et de l'histologie.

Un séminome médiastinal localisé est curable dans 80% des cas. Il est accessible à la chirurgie, et la radiothérapie et la chimiothérapie sont autant d'armes curatives.

En cas d'extension extrathoracique, la chimiothérapie et la chirurgie peuvent en guérir 60%.

Ces chiffres correspondent aux taux de survie à 5 ans dans les séminomes testiculaires avec masses abdominales palpables (123,221).

Les tumeurs non séminomateuses localisées sont curables dans 40% des cas, toutes histologies confondues. Il est bien certain que les tératomes et les carcinomes embryonnaires répondent mieux à la chimiothérapie que les choriocarcinomes.

Les tumeurs du sinus endodermique sont redoutables. elles nécessitent une chimiothérapie lourde, une chirurgie de combat et la reprise d'une chimiothérapie en post opératoire. La greffe de moëlle permettra peut être d'accroître les taux de réponses complètes. Au total, moins de 20% des malades sont guéris, même si certaines publications récentes sont encourageantes (223).

Les tumeurs non séminomateuses métastatiques au départ partagent le pronostic des tumeurs du sinus endodermique.

CONCLUSION

13 - CONCLUSION

Les tumeurs germinales extragonadiques, malgré leur rareté, commencent à être de mieux en mieux connues.

Leur pathogénie et leurs types histologiques permettent d'affirmer qu'il s'agit de tumeurs primitives, issues de cellules germinales isolées dans la loge thymique au cours de l'embryogénèse. Cependant, la recherche d'un cancer testiculaire primitif mérite d'être minutieuse, aidée par l'échographie scrotale qui nous paraît, dans cette indication, incontournable.

La présentation clinique de ces tumeurs est peu spécifique et parfois même il s'agit de découvertes fortuites.

Ces tumeurs ont été traitées pendant 20 ans par chirurgie thoracique la plus large possible et par radiothérapie. Pour les séminomes, les résultats à long terme, avec ces deux méthodes sont corrects. Pour les formes non-séminomateuses, ces traitements n'ont pas effacé le caractère effroyable du pronostic.

Le traitement a radicalement changé depuis 1975, date de l'introduction des sels de Platine dans les protocoles de chimiothérapie. L'efficacité remarquable des associations cytostatiques permet d'éviter la chirurgie dans de nombreux cas. Éviter l'intervention n'est pas le but de la chimiothérapie. Elle vise d'abord la guérison. Le nombre de patients guéris est directement proportionnel au pourcentage de réponses complètes induit par la chimiothérapie. Pour l'accroître, dans les

cas résistants, des protocoles brefs et intensifs sont actuellement à l'étude, dont la toxicité certes majeure, mérite d'être comparée avec celle des traitements conventionnels et avec l'absence d'autre thérapeutique possible à offrir à des patients de 30 ans.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ABELL M.R., FAYOS J.V., LAMPE I. : Retroperitoneal germinoma (seminoma) without evidence of testicular involvement. *Cancer*, 1965, 18, 273-290.
- 2 - ADLER O.B., ROSENBERGER A., PELEG H. : Fine-needle aspiration biopsy of mediastinal masses. Evaluation of 136 experiences. *A.J.R.*, 1983, 140, 893-896.
- 3 - ADKINS R.B., MAPLES M.D., HAINSWORTH J.D. : Primary malignant mediastinal tumors. *Am. Thorac. Surg.*, 1984, 28, 648-659.
- 4 - ALIOTTA P.J., CASTILLO J., ENGLANDER L.S. et al. : Primary mediastinal germ cell tumors. Histologic patterns of treatment failures at autopsy. *Cancer*, 1988, 62, 982-984.
- 5 - ALLEN E., VESPIGNANI P.M. : Active testicular epithelium in the connective tissue surrounding a human suprarenal gland. *Ann. Rect.*, 1938, 72, 293-296.
- 6 - ASIF S., UEHLING D.T. : Microscopic tumor foci in testes. *J. Urol.*, 1968, 99, 776-779.
- 7 - AUDIER M., DOR J., PICARD D. et al. : Thymome "pseudo-séminome". *Presse Med.*, 1960, 68, 574-576.
- 8 - AWAIS G. M. : Dysgerminoma and serum lactic deshydrogenase levels. *Obstet. Gynecol.*, 1983, 61, 800-805.
- 9 - AYGUN C., SLAWSON R.G., BAJAK K., SALAZAR O. M. : Primary mediastinal seminoma. *Urology*, 1984, 23, 109-117.
- 10 - AYULO M.A., DIBOS P.E., AISNER S.A., MORAVEC C.L. : Gallium-67 Citrate scanning in primary mediastinal seminoma. *J. Nucl. Med.*, 1981, 22, 796-797.
- 11 - AZZOPARDI J.G., HOFFBRAND A.V. : Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. *J. Clin. Pathol.*, 1965, 18, 135-141.
- 12 - BAGSHAW M.A., Mc LAUGHLIN W.T., EARLE J.D. : Definitive radiotherapy of primary medistinal seminoma. *A.J.R.*, 1969, 105, 86-94.

13 - BARIETY M. et COURRY C. : Le mediastin et sa pathologie
Paris, Ed. Masson, 1958, 228 p.

14 - BARON R.L., LEE J.K., SAGEL S.S., LEVITT R.G. : Computed tomography in the abnormal thymus.
Radiology, 1982, 142, 127-134.

14 Bis - BAUME D., PICO J.L., DROZ J.P. et al. : Interêt de la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe de moelle osseuse dans les tumeurs germinales de mauvais pronostic. Résultats de l'association Cisplatine, Etoposide et Cyclophosphamide (protocole PEC).
Bull. Cancer, 1990, 77, 169-180.

15 - BEASLEY S.W., TIEDEMANN K., HOWAT A. et al. : Precocious puberty associated with malignant thoracic teratoma and malignant histiocytosis in a child with Klinefelter's syndrome.
Med. Pediatr. Oncol., 1987, 15, 277-280.

16 - BEATTIE B.J. : Mediastinal germ cell tumors (surgery).
Semin. Oncol., 1979, 6, 109-112.

17 - BECKER J.H., RITCHIE W.G., GOLDENBERG N.J. : Ultrasound of the scrotum and its contents.
Seminars in Ultrasound, 1982, 4, 348-355.

18 - BELLET D., CAILLAUD J.M., DROZ J.P., DELARUE J.C., BOHUON C. : Marqueurs biologiques des tumeurs testiculaires : 200 observations.
Nouv. Presse Med., 1981, 10, 3293-3297.

19 - BEN AYED F., DROZ J.P., CAILLAUD J.M., AMIEL J.L. : Les tumeurs germinales primitives de l'adulte sans lésion testiculaire.
Nouv. Presse Med. 1981, 10, 1389-1391.

20 - BENJAMIN J.P., Mc CORMACK C.J., EFFLER D.B. et al. : Primary tumors of the mediastinum.
Chest, 1972, 62, 297-303.

21 - BERGH N.P., GATZINSKY P., LARSSON S., LUDIN P., RIDELL B. : Tumors of the thymus and thymic region. III Clinicopathological studies on teratomas and tumors of germ cell type.
Ann. Thorac. Surg., 1978, 25, 107-111.

22 - BESZNYAK I., SEBESTENY M., KUCHAR F. : Primary mediastinal seminoma : A case report and review of the literature.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1973, 65, 930-934.

23 - BLOMLIE V., LIEN H.H., FOSSÅ S.D., JACOBSEN A.B., STENWIG A.E. : Computed tomography in primary non seminomatous germ cell tumors of the mediastinum.
Acta Radiol., 1988, 29, 289-292.

- 24 - BOCKRATH J.M., SCHAEFFER A.J., KIES M.S., NEIMAN H.L. :
Ultrasound identification of inpalpable testicle tumor.
J. Urol., 1983, 130, 355-356.
- 25 - BOHLE A., STUDER U.E., SONNTAG R.W., SCHEIDEGGER J.R. : Primary
or secondary extragonadal germ cell tumors ?
J. Urol., 1986, 135, 939-943.
- 26 - BOIFFARD O., ALLAL J., JADAUD D., VAN DER MARQ P., BARRAINE
R., VERDOUX P. : Séminome médiastinal. Intérêt de la
tomodensitométrie. Presse Med., 1984, 13, 2265-2266.
- 27 - BOMALASKI J.S., MARTIN G.J., MEHLMAN D.J. : Douleur thoracique
atypique avec souffle systolique.
Arch. Intern. Med., 1983, 143, 1583-1585.
- 28 - BOSL G.J., DMITROVSKY E., REUTER V.E. et al. : Isochromosome of
chromosome 12 : Clinically useful marker for male germ cell tumors.
J. Natl. Cancer Inst., 1989, 81, 1874-1878.
- 29 - BOSL G.J., GLUCKMAN R., GELLER N.L. et al. : VAB 6. An effective
chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors.
J. Clin. Oncol., 1986, 4, 1493-1499.
- 30 - BOSL G.J., GELLER N.L., CIRRINCONE C.C. et al. : Multivariate
analysis of pronostic variables in patients with metastatic testicular
cancer.
Cancer Res., 1983, 43, 3403-3407.
- 31 - BRAWN P.N. : The origin of germ cell tumors of the testis.
Cancer, 1983, 51, 1610-1614.
- 32 - BREDAEL J., VUGRIN D., WHITMORE W.F. : Autopsy findings in 154
patients with germ cell tumors of the testes.
Cancer, 1982, 50, 548-551.
- 33 - BUERKI H., LOCHER G.W., GRAEPEL P., RUCHTI C., BRUN DEL RE G.,
HESS M.W. : Humoral antibodies against spermatopoietic cells
associated with mediastinal germinoma.
J. Pathol., 1977, 121, 183-186.
- 34 - BURKELL C.C., CROSS J.M., KENT H.P. et al. : Mass lesions of the
mediastinum.
Curr. Probl. Surg., 1969, 2, 57.
- 35 - BURSKIRK S.J., EVANS R.G., FARROW G.M., EARLE J.D. : Primary
retroperitoneal seminoma.
Cancer, 1982, 49, 1934-1936.
- 36 - BURT M.E., JAVADPOUR N. : Germ cell tumors in patients with
apparently normal testes.
Cancer, 1981, 47, 1911-1915.

- 37 - BUSH S.E., MARTINEZ A., BAGSHAW M.A. : Primary mediastinal seminoma.
Cancer, 1981, 48, 1877-1882.
- 38 - CHAGNON S., PATTE D., BLERY M. : Séminome thymique.
J. Radiol., 1983, 64, 281-283.
- 39 - CLAMON G.H. : Management of primary mediastinal seminoma.
Chest, 1983, 83, 263-267.
- 40 - COHEN A.M., CREVISTON S., LIPUMA J.P. et al. : Nuclear magnetic resonance imaging of the mediastinum and hili. Early impression of its efficacy.
A.J.R., 1983, 141, 1163-1169.
- 41 - CONKLE D.M., ADKINS R.B.Jr. : Primary malignant tumors of the mediastinum.
Curr. Probl. Surg., 1969, 2, 57.
- 42 - CONKLIN J., ABELL M.R. : Germ cell neoplasms of sacrococcygeal region.
Cancer, 1967, 20, 2105-2117.
- 43 - COOPER E.H., SPLINTER T.A., BROWN D.A., MUERS M.F., PEAKE M.D., PEARSON S.L. : Evaluation of radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer.
Br. J. Cancer, 1985, 52, 333-338.
- 44 - CORNU J.J : Contribution à l'étude du thymome pseudoséminomateux. A propos d'un cas observé à l'hôpital d'Eaubonne.
Thèse. Med. Paris, 1980.
- 45 - COX J.D. : Primary malignant germinal tumors of the mediastinum. A study of 24 cases.
Cancer, 1975, 36, 1162-1168.
- 46 - CURRY W.A., Mc KAY C.E., RICHARDSON R.L., GRECO F.A. : Klinefelter's syndrome and mediastinal germ cell neoplasms.
J. Urol., 1981, 125, 127-129.
- 47 - DAS P.B., DEODHARE S.G. : Giant mediastinal seminoma (germinoma).
Int. Surg., 1976, 61, 563-565.
- 48 - DAUGAARD G., VON DER MAASE H., OLSEN J., RORTH M., SKAKKEBAEK N.E. : Carcinoma-in-situ testis in patients with assumed extragonadal germ cell tumours.
Lancet, 1987, Sept 5, 528-530.
- 48 Bis - DAUGAARD G., RORTH M., HANSEN H.H. : Therapy of extragonadal germ cell tumours.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983, 19, 895-899.

- 49 - DAVIS R.D., OLDHAM H.N., SABISTON D.C.Jr. : Primary cysts and neoplasms of the mediastinum : Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann. Thorac. Surg.*, 1987, 44, 229-237.
- 50 - DEMENT S.H., EGGLESTON J.C., SPIVAK J.C. : Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1985, 9, 23-30.
- 51 - DIXON F.J., MOORE R.A. : Testicular tumors. A clinicopathological study. *Cancer*, 1953, 6, 427-454.
- 52 - DONOHUE J.P., ROWLAND R.G. : The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer*, 1984, 54, 2716-2720.
- 53 - DONOHUE J.P., ZACHARY J.M., MAYNARD B.R. : Distribution of nodal metastases in non seminomatous testis cancer. *Urology*, 1976, 8, 234.
- 54 - DUORACEK C. : Primary chorioepithelioma of prostate with gynecomastia. *Cas. Lek. Ceck.*, 1949, 88, 198.
- 55 - DOSIOS T., SKOBOS C., Mc MILLAN K.R., MITCHELL J., FLOROS D. : Primary malignant mediastinal germ cell tumors : A study of three cases. *J. Surg. Oncol.*, 1980, 15, 367-374.
- 56 - DROZ J.P., KRAMAR A., GHOSN M. et al. : Prognostic factors in advanced non seminomatous testicular cancer. A multivariate logistic regression analysis. *Cancer*, 1988, 62, 564-568.
- 57 - DROZ J.P., RIBRAG V., BOULEUC C. et al. : Chimiothérapie de deuxième intention des tumeurs germinales non séminomateuses. *Presse Med.*, 1990, 19, 1263-1266.
- 58 - DURIG J.C., KANDZARI S.J., MILAM D.F. : Primary extratesticular seminoma in non-twin brothers. *J. Urol.*, 1975, 114, 412-413.
- 59 - ECONOMOU J.S., YAGODA A., VUGRIN D., GOLBEY R.B. : Chemotherapy of mediastinal germ cell tumors. *Semin. Oncol.*, 1979, 6, 113-115.
- 60 - EDLAND R.W., LEVINE S., SERFAS L.S., FLAIR R.C. : seminoma-like tumor in the hyperplastic thymus gland : A case report and literature review. *A.J.R.*, 1968, 103, 25-31.
- 61 - EFFLER D.B., Mc CORMACK L.J. : Thymic neoplasms. *J. Thorac. Surg.*, 1956, 31, 60-82.

- 62 - EGGERATH A., AMMON J., KARSTENS J.H., RUBBEN H., MORALES M.R. : Extragonadale keimzelltumoren. Strahlentherapie, 1984, 160, 11-17.
- 63 - EINHORN L.H., DONOHUE J.P. : Cis-diammine-dichloroplatinum, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann. Intern. Med., 1977, 87, 243-248.
- 64 - EL DOMEIRI A.A., HUTTER R.V., POOL J.L., FOOTE F.W.Jr. : Primary seminoma of the anterior mediastinum. Ann. Thorac. Surg., 1968, 6, 513-518.
- 65 - FEUN L.G., SAMSON M.K., STEPHENS R.L. : Vinblastine, Bleomycin and Cis-diammine-dichloroplatinum in disseminated extragonadal germ cell tumors. Cancer, 1980, 45, 2543-2549.
- 66 - FINE G., SMITH R.W.Jr; PACHTER M.R. : Primary extragenital choriocarcinoma in the male subject. Case report and review of the literature. Am. J. Med., 1962, 32, 776-794.
- 67 - FINK I., GAMSU G., HARTER L.P. : CT-guided aspiration biopsy of the thorax. J. Comput. Assist. Tomogr., 1982, 6, 958-962.
- 68 - FONTENELLE L.J., ARMSTRONG R., STANFORD W. et al. : Asymptomatic mediastinal masses. Arch. Surg., 1971, 102, 98.
- 69 - FOWLER J.E., WHITMORE W.F. : Intratesticular germ cell tumors : Observations of the effect of chemotherapy. J. Urol., 1981, 126, 412.
- 70 - FRIEDMAN E.L., GARNICK M.B. : Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. J. Clin. Oncol., 1985, 13, 1325-1332.
- 71 - FRIEDMAN N.B. : The comparative morphogenesis of extragonadal seminoma and gonadal teratoid cancers. Cancer, 1951, 4, 265-276.
- 72 - FRIEDMAN N.B., MOORE R.A. : Tumors of the testis. A report of 922 cases. Military Med., 1943, 99, 573-593.
- 73 - FRIEDMAN S.J., BELBEL R.L., MARTIN N.J. : Extragonadal mediastinal seminoma. Military Med., 1988, 153, 32-34.

- 74 - FUNES C., MENDEZ M., ALONZO E., OUIBEN R. : Mediastinal germ cell tumors treated with Cis-Platin, Bleomycin and Vinblastine (PVB). Proceed. A. S. C. O., 1981, Abstr. 474.
- 75 - GARNICK M.B., CANELLOS G.P., RICHIE J.P. : Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. J. A. M. A., 1983, 250, 1733-1741.
- 76 - GIBAS Z., PROUT G.R., PONTES J.E., SANDBERG A.A. : Chromosomes changes in germ cell tumors of the testis. Cancer Genet. Cytogenet., 1986, 19, 245-252.
- 77 - GLAZER H.S., LEE J.K., MELSON G.L., MC CLENNAN B.L. : Sonographic detection of occult testicular neoplasms. A. J. R., 1982, 138, 673-675.
- 78 - GRANTHAM J.G., CHARBONEAU J.W., JAMES E.M. et al. : Testicular neoplasms : 29 tumors studied by high resolution US. Radiology, 1985, 157, 775-780.
- 79 - GREEN N., LOMBARDO L., BROTH E. et al. : Radiotherapy in bulky seminoma. Urology, 1983, 21, 467-469.
- 80 - GREM J.L., TRUMP D.L. : Reversible increase in serum alpha-fœto protein content associated with hepatic dysfunction during chemotherapy for seminoma. J. Clin. Oncol., 1986, 4, 41-45.
- 81 - GREIST A., EINHORN L.H., WILLIAMS S.D. et al. : Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. J. Clin. Oncol., 1984, 2, 1025-1027.
- 82 - HAINSWORTH J.D., EINHORN L.H., WILLIAMS S.D. et al. : Advanced extragonadal germ cell tumors. Successful treatment with combination chemotherapy. Ann. Intern. Med., 1982, 97, 7-11.
- 83 - HARDING M.J., BROWN I.L., MAC PERSHON S.G., TURNER M.A., KAYE S.B. : Excision of residual masses after Platinum based chemotherapy for non seminomatous germ cell tumors. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1989, 25, 1689-1694.
- 84 - HARTER L.P., MOSS A.A., GOLDBERG H.I. et al. : CT-guided fine needle aspirations for diagnosis of benign and malignant diseases. A. J. R., 1983, 140, 363-367.
- 85 - HEIMBURGER I.L., BATTERSBY J.S., VEILLOS F. : Primary mediastinal tumors of childhood. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1963, 86, 978-982.

- 86 - HOLT L.P., MELCHER D.H., COLQUHOUN J. : Extragonadal choriocarcinoma in the male.
Postgrad. Med. J., 1965, 41, 134.
- 87 - HERRIGAN T.P., BERGIN K.T., SNOW N. : Correlation between needle biopsy of lung tumors and histopathologic analysis of resected specimens.
Chest, 1986, 90, 638-640.
- 88 - HORWICH A., TUCKER D.F., PECKHAM M.J. : Placental alkaline phosphatase as a tumor marker in seminoma using the H 17 E2 monoclonal antibody assay.
Br. J. Cancer, 1985, 51, 625-629.
- 89 - HURT R.D., BRUCKMAN J.E., FARROW G.M. et al. : Primary anterior mediastinal seminoma.
Cancer, 1982, 49, 1658-1663.
- 90 - HYMAN A., LEITER H.E. : Extratesticular chorioepithelioma in the male, probably primary in urinary bladder.
J. Mt Sinai Hosp., 1943, 10, 212.
- 91 - INADA K., HIROSE F., FUKUDA K., TOMIDA M. : Mediastinal seminoma.
Jpn. J. Thorac. Surg., 1977, 30, 318-321.
- 92 - ISRAEL A., BOSL G.J., GOLBEY R.B., WHITMORE W.F., MARTINI N. : The results of chemotherapy for extragonadal germ cell tumors in the Cis-Platin era : The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience (1975 to 1982).
J. Clin. Oncol., 1985, 3, 1073-1078.
- 93 - IVERSON L. : Thymoma : A review and reclassification.
Am. J. Path., 1956, 32, 695-719.
- 94 - JAIN K.K., BOSL G.J., BAINS M.S. et al. : The treatment of extragonadal seminoma.
J. Clin. Oncol., 1984, 7, 820-827.
- 95 - JAVADPOUR N. : The role of biologic tumor markers in testicular cancer.
Cancer, 1980, 45 Suppl., 1755-1767.
- 96 - JAVADPOUR N. : Multiple biochemical tumor markers in seminoma.
Cancer, 1983, 52, 887-890.
- 97 - JAVADPOUR N., Mc INTYRE K.R., WALDMANN T.A. : Human chorionic gonadotrophin (HCG) and alpha foeto protein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma.
Cancer, 1978, 42, 2768-2778.

- 98 - JEPPSON A., WAHREN B., STIGBRAND T., EDSMYR F., ANDERSON L. :
A clinical evaluation of serum placental alkaline phosphatase (PLAP)
in seminoma patients.
Br. J. Urol., 1983, 55, 73.
- 99 - JOHNSON D.E., APPELT G., SAMUELS M.L., LUNA M. : Metastases
from testicular seminoma. Study of 78 autopsied cases.
Urology, 1976, 8, 234-239.
- 100 - JOHNSON D.E., LANERI J.P., MOUNTAIN C.F., LUNA M. :
Extragenital germ cell tumors.
Surgery, 1973, 73, 85-90.
- 101 - JOHNSRUDE I.W., SILVERMAN J.F., WEAVER M.D., Mc CONNEL
R.W. : Rapid cytology to decrease pneumothorax incidence after
percutaneous biopsy.
A. J. R., 1985, 144, 793-794.
- 102 - JOSEPH W.L., MURRAY J.F., MULDER D.G. : Mediastinal tumors
problems in diagnosis and treatment.
Dis. Chest, 1966, 50, 150-160.
- 103 - KABNICK E.M., COOPER C.L., SOBO S., ALEXANDER L. : Germ cell
tumor of the anterior mediastinum.
J. Nat. Med. Assoc., 1984, 76, 80-82.
- 104 - KAY P.H., WELLS F.C., GOLDSTRAW P. : A multidisciplinary
approach to primary non seminomatous germ cell tumors of the
mediastinum.
Ann. Thorac. Surg., 1987, 44, 578-582.
- 105 - KERSH C.R., CONSTABLE W.C., HAHN S.S. et al. : Primary malignant
extragenital germ cell tumors. An analysis of the effect of
Radiotherapy.
Cancer, 1990, 65, 2681-2685.
- 106 - KHOURI N.F., MEZIANE M.D. : Transthoracic needle aspiration
biopsy : Optimizing the yield.
J. Thorac. Imaging, 1987, 2, 18-26.
- 107 - KIFFER J.D. and SANDEMAN T.F. : Primary malignant mediastinal
germ cell tumors : A study of eleven cases and a review of the
literature.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1989, 17, 835-841.
- 108 - KINDING J.R., TAVEL M.E. : Acquired pulmonic stenosis due to a
mediastinal seminoma.
Chest, 1980, 78, 493-495.
- 109 - KING R.M., TELANDER R.L., SMITHSON W.A. et al. : Primary
mediastinal tumors in children.
J. Pediatr. Surg., 1982, 17, 512-520.

- 110 - KIRSCHLING R.J., KVOLS L.K., CHARBONNEAU J.W., GRANTHAM J.G., ZINCKE H. : High resolution ultrasonographic and pathologic abnormalities of germ cell tumors in patients with clinically normal testes.
Radiology, 1984, 151, 559.
- 111 - KITZIS M., WEISS A.M., MICHEL F. et al. : Les séminomes thymiques.
Nouv. Presse Med., 1981, 10, 3397-3400.
- 112 - KLEITSCH W.P., TARILLO A., HASLAM G.J. : Primary seminoma (germinoma) of the mediastinum.
Ann. Thorac. Surg., 1967, 4, 249-254.
- 113 - KNAPP R.H., HURT R.D., PAYNE W.S. et al. : malignant germ cell tumors of the mediastinum.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, 89, 82-89.
- 114 - KOUNTZ S.L., CONNOLY J.E., COHN R. : Seminoma-like (or seminomatous) tumors of the anterior mediastinum. Report of four new cases and review of the literature.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1963, 45, 289-301.
- 115 - KUZMITS R., SCHERNTHANER G., KRISCH K. : Serum neuron-specific enolase. A marker for response to therapy in seminoma.
Cancer, 1987, 60, 1017-1021.
- 116 - KUZNETSOV I.D., LAVNIKOV G.A., KOROLEVA O.F. : Two cases of seminoma of the mediastinum.
Vopr. Onkol., 1961, 7, 55-61.
- 117 - LAJOS T.Z., CHARETTE E.J., FARR J.A. : Primary mediastinal seminoma.
Chest, 1971, 59, 575-578.
- 118 - LANDANYI M., ROY I. : Mediastinal germ cell tumors and histiocytosis.
Hum. Pathol., 1988, 19, 586-590.
- 119 - LANGE P.H., NOCHOMOVITZ L.E., ROSAI J. et al. : Serum alpha foeto protein and human chorionic gonadotrophin in patients with seminoma.
J. Urol., 1980, 124, 472-478.
- 120 - LARMI T.K., KARKÖLÄ P. : Mediastinal seminoma.
Ann. Chir. Gynæcol., 1974, 63, 351-357.
- 121 - LARSEN M., EVANS W.K., SHEPERD F.A. et al. : Acute lymphoblastic leukemia.
Possible origin from a mediastinal germ cell tumor.
Cancer, 1984, 53, 441-444.
- 122 - LATTES R. : Thymoma and others tumors of the thymus : An analysis of 107 cases.
Cancer, 1962, 15, 1224-1260.

- 123 - LAUKKANEN E., OLIVOTTO I., JACKSON S. : Management of seminoma with bulky abdominal disease.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1988, 14, 227-233.
- 124 - LE BAS J.F., ROSE-PITTET L., BRAMBILLA E., SARRAZIN R., COULOMB M. : IRM et tumeurs du mediastin. Confrontation avec la TDM.
J. Radiol., 1987, 68, 81-88.
- 125 - LEE K.S., IM J.G., HAN C.H. et al. : Malignant primary germ cell tumors of the mediastinum. CT features.
A. J. R., 1989, 153, 947-951.
- 126 - LEE Y.M., JACKSON S.M. : Primary seminoma of the mediastinum. Cancer Control Agency of British Columbia experience.
Cancer, 1985, 55, 450-452.
- 127 - LESTER S.G., MORPHIS J.G., HORNBACK N.B., WILLIAMS S.D., EINHORN L.H. : Brain metastases and testicular tumors. Need for aggressive therapy.
J. Clin. Oncol., 1984, 2, 1397-1403.
- 128 - LEVINE G.D. : Primary thymic seminoma : A neoplasm ultrastructurally similar to testicular seminoma and distinct from epithelial thymoma.
Cancer, 1973, 31, 729-741.
- 129 - LEVITT R.G., HUSBAND J.E., GLAZER H.S. : CT of primary germ cell tumors of the mediastinum.
A. J. R., 1984, 142, 73-78.
- 130 - LIBSHITZ H.I., JING B.S., WALACE S., LOGOTHETIS C.J. : Sterilized metastases : A diagnostic and therapeutic dilemma.
A. J. R., 1983, 140, 15-19.
- 131 - LIPPERT M. C. and JAVADPOUR N. : Lactic deshydrogenase in the monitoring and prognosis of testicular cancer.
Cancer, 1981, 48, 2274-2278.
- 132 - LOEHRER P.J., BIRCH R., WILLIAMS S.D., GRECO F.A., EINHORN L.H. : Chemotherapy of metastatic seminoma. The southern cancer study group experience.
J. Clin. Oncol., 1987, 5, 1212-1220.
- 133 - LOEHRER P.J., HUI S., CLARK S. et al. : Teratoma following cis-platin based combination chemotherapy. A clinicopathological correlation.
J. Urol., 1986, 135, 1183-1189.
- 134 - LOGOTHETIS C.J. : The case for relevant staging of germ cell tumors.
Cancer, 1990, 65, 3 suppl., 709-717.

135 - LOGOTHETIS C.J., SAMUELS M.L., SELIG D.E. et al. : Chemotherapy of extragonadal germ cell tumors.
J. Clin. Oncol., 1985, 3, 316-325.

136 - LUNA M.A., VALENZUELA-TAMARIZ J. : Germ cell tumors of the mediastinum. Post-mortem findings.
Am. J. Clin. Pathol., 1976, 65, 450-454.

137 - LUOSTO R., JYRALA A., KOIKKALAINEN K., FRANSSILA K. : mediastinal tumors (follow up study of 208 patients).
Scan. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1978, 12, 253-259.

138 - LYNCH M.J., BLEWETT G.L. : Choriocarcinoma arising in a male mediastinum.
Thorax, 1953, 8, 157-161.

139 - MAGNIN T. : Thèse Med., Nancy, 1985.

140 - MANIVEL C., WICK M.R., ABENOZA P., ROSAI J. : The occurrence of sarcomatous components in primary mediastinal germ cell tumors.
Am. J. Surg. Pathol., 1986, 10, 711-717.

141 - MARTIN B., VALLEE C., BOCCON-GIBOD L., DESLIGNERES S. : Diagnostic échographique des tumeurs germinales non palpables du testicule. A propos de 2 cas.
J. Radiol., 1987, 68, 127-132.

142 - MARTIN B., TUBIANA J.M. : L'échographie scrotale dans le diagnostic des cancers du testicule. Images pièges et tableaux échographiques.
Ann. Radiol., 1989, 32, 91-96.

143 - MARTINI N., GOLBEY R.B., HAJDU S.I., WHITMORE W.F., BEATTIE F.J. : Primary mediastinal germ cell tumors.
Cancer, 1971, 33, 763-769.

144 - MAUCH P., WEICHSELBAUM R., BOTNICK L. : The significance of positive chorionic gonadotrophins in apparently pure seminoma of the testes.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1979, 5, 887-889.

145 - Mc COMBS R.K., SINGHI V., OSLJON W.H. : Primary mediastinal seminoma and the Gallium 67 total body scan : A case report.
J. Urol., 1981, 126, 560-562.

147 - Mc LEOD D.G., TAYLOR H.G., SKOOG S.J. et al. : Extragonadal germ cell tumors. Clinicopathologic findings and treatment experience in 12 patients.
Cancer, 1988, 61, 1187-1191.

148 - Mc NEIL M.M., LEONG A., SAGE R.E. : Primary mediastinal embryonal carcinoma in association with Klinefelter's syndrome.
Cancer, 1981, 47, 343-345.

149 - MEARES E.M., BRIGGS E.M. : Occult seminoma of the testis masquerading as primary extragonadal germinal neoplasms. *Cancer*, 1972, 30, 300-306.

150 - MEDENHALL W.H., WILLIAMS S.D., EINHORN L.H., DONOHUE J.P. : Disseminated seminoma : Re-evaluation of treatment protocols. *J. Urol.*, 1981, 126, 493-496.

151 - MEDINI E., LEVITT S.H., JONES T.K., RAO Y. : The management of extratesticular seminoma without gonadal involvement. *Cancer*, 1979, 44, 2032-2038.

152 - MERRIN C., BAUMGARTNER G., WAJSMAN Z. : Benign transformation of testicular carcinoma by chemotherapy. *Lancet*, 1975, 1, 43-44.

153 - MICHAUD J. : Séance thématique de chirurgie thoracique sur les dysgeminomes et dysembryomes hétéroplastiques primitifs du médiastin. *Ann. Chir.*, 1986, 40, 119-147.

154 - MITTAL B., OSAYU R., BRAND W.N. : Pure seminoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1981, 7, 649-651.

155 - MIRIMANOFF R.O., SHIPLEY W.V., DOSORETZ D.E. et al. : Pure seminoma of the testis : The results of radiation therapy in patients with elevated human chorionic gonadotropin levels. *J. Urol.*, 1985, 134, 1124-1126.

156 - MOLINA C., MERCIER R., DELAGE J., DE LAGUILLAUMIE B., CHEMINAT J.C. : Les séminomes du médiastin. *Sem. Hop. Paris*, 1965, 41, 1416-1423.

157 - MORI K., EGUCHI K., MORIYAMA H., MIYAZAWA N., KODAMA T. : Computed tomography of anterior mediastinal tumors. Differentiation between thymoma and germ cell tumors. *Acta Radiol.*, 1987, 28, 395-401.

158 - MOSTOFI F.K., PRICE E.B. : Tumors of the male genital system. in : Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology. Fascicle 8. 1973.

159 - MOSTOFI F.K. : Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer*, 1980, 45, 1735-1754.

160 - MOTZER R.J., BOSL G.J., HEELAN R. et al. : Residual mass : An indication for surgery in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 1064-1070.

161 - NANDI P., WONG K.C., MOK C.K. : Primary mediastinal tumors. *J. R. Coll. Surg. Edimb.*, 1980, 25, 460.

246 - WOOLNER L.B., JAMPLIS R.W. and KIRKLIN J.W. : Seminoma (germinoma) apparently primary in the anterior mediastinum. New Engl. J. Med., 1955, 252, 653-657.

247 - WYCHULIS A.R., PAYNE W.S., CLAGETT O.T. et al. : Surgical treatment of mediastinal tumors : A 40-year experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1971, 62, 379-392.

248 - XIMENES NETO M., AGOSTINI A.A. : Primary seminoma of the mediastinum. Int. Surg., 1974, 59, 425-427.

Annexe

CLASSIFICATION DES TUMEURS TESTICULAIRES EN FONCTION DU STADE

Stade I : Tumeur testiculaire. Lymphographie négative.

Stade II : Lymphographie positive. Métastases ganglionnaires abdominales.

Stade II A : Métastases inférieures à 2 cm de diamètre

Stade II B : Diamètre compris entre 2 et 5 cm

Stade II C : Diamètre supérieur à 5 cm

Stade III : Atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique
Pas de métastase extra ganglionnaire

Stade IV : Métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales...
Tumeur germinale extragonadique

D'autres classifications, en moyenne une par institution, sont disponibles. Celle-ci semble la plus simple. Elle ignore cependant les taux de marqueurs tumoraux. Certains classent ainsi en stade II O les patients avec marqueurs positifs et imagerie abdominale négative.

TABLE DES MATIERES

	PLAN	Page 14
1	INTRODUCTION	Page 17
2	DEFINITION	Page 19
3	HISTORIQUE	Page 21
4	FREQUENCE	Page 24
5	ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Page 35
6	HYPOTHESES PATHOGENIQUES	Page 48
7	PRESENTATION CLINIQUE	Page 63
8	EXAMENS PARACLINIQUES	Page 77
	81 - Affirmer la tumeur médiastinale	Page 78
	82 - Obtenir une preuve histologique	Page 89
	83 - Eliminer une tumeur testiculaire	Page 99
	84 - Bilan d'extension	Page 107
9	OBSERVATIONS CLINIQUES	Page 127
10	ANALYSE CRITIQUE DES 7 OBSERVATIONS	Page 142
11	TRAITEMENT	Page 148
	111 - La chirurgie	Page 150
	112 - La radiothérapie	Page 158
	113 - La chimiothérapie	Page 170
12	EVOLUTION ET PRONOSTIC	Page 196
13	CONCLUSION	Page 199
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	Page 201

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 74

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BERDAH (Jean-François) : Tumeurs germinales primitives du médiastin. A propos de 7 cas. Revue de la littérature. Thèse Médecine Limoges. 1990.

Résumé : Les tumeurs germinales extragonadiques sont rares. L'histologie peut être séminomateuse ou non. Nous présentons ici 7 observations de tumeurs germinales primitives du médiastin. La présentation clinique est peu spécifique et commune à tout processus tumoral se développant dans cette région. Avec l'aide des méthodes d'imagerie récentes (Scanner, IRM), et des marqueurs sériques, un traitement adapté à l'histologie peut être proposé. En cas de possibilité de resection complète, la chirurgie doit être tentée, sauf s'il s'agit d'une forme histologique très agressive. Dans ces cas, une polychimiothérapie articulée autour du Cisplatine est active, et la chirurgie peut venir après la chimiothérapie pour enlever les lésions résiduelles. Dans les cas de séminomes, la radiothérapie et la chimiothérapie sont extrêmement actives, même dans des cas avancés. Les taux de survie à 5 ans restent pourtant décevants, voisins de 65% pour les séminomes et de 30% pour les non séminomes.

Mots - clés : Dysgerminomes, Médiastin, Cancer, Chimiothérapie, Radiothérapie, Chirurgie : médiastin, Marqueurs tumoraux.

Examineurs de la thèse : Monsieur le Professeur CATANZANO : Président

Monsieur le Professeur DUMAS :	Juge
Monsieur le Professeur LASKAR :	Juge
Monsieur le Professeur OLIVIER :	Juge
Monsieur le Docteur ROULLET :	Membre invité
