

Faut-il biopsier systématiquement le testicule controlatéral après orchidectomie pour une tumeur germinale unilatérale du testicule ?

François IBORRA (1), Nicolas MOTTET (2)

(1) Les Bureaux du Polygone, Montpellier, France, (2) Clinique Mutualiste, Saint-Etienne, France

RESUME

La néoplasie intra tubulaire (NIT) du testicule est un précurseur des tumeurs germinales en dehors du séminome spermatocytaire. Elle est souvent retrouvée dans le tissu testiculaire adjacent aux tumeurs germinales, elle est plus rare dans le testicule controlatéral. Son diagnostic précoce par biopsie testiculaire permettrait une prise en charge rapide et conservatrice. Cette attitude reste néanmoins très controversée en dehors d'indications très spécifiques.

Mots clés : Testicule, cancer, néoplasie intra tubulaire, tumeur controlatérale.

L'incidence du cancer du testicule en France est de 4.82 pour 100.000 habitants [9]. On estime à 1500 le nombre de nouveaux cas de cancer du testicule en France dont 960 concernent des hommes entre 15 et 40 ans.

La fréquence des tumeurs bilatérales synchrones ou d'apparition secondaire est de 2 à 3% [14]. Dans cette dernière situation le délai d'apparition de la deuxième tumeur est parfois très long. Le traitement de référence des tumeurs germinales testiculaires est l'orchidectomie. Elle entraîne une anorchidie en cas de tumeur bilatérale, avec ses conséquences psychologiques et la nécessité d'une substitution androgénique définitive. La chirurgie conservatrice des tumeurs germinales du testicule reste une alternative thérapeutique dans les tumeurs germinales testiculaires sur testicule unique en respectant des règles très strictes [13]

La NIT (néoplasie intra-tubulaire) a été décrite en 1972 par SKAKKEBAEK [16]. Il est actuellement admis qu'elle est un précurseur des tumeurs germinales testiculaires. Plus de la moitié des hommes porteurs d'un NIT non traité développeront une tumeur germinale testiculaire dans les cinq ans.

Chez un homme porteur d'une tumeur germinale, le dépistage d'une NIT dans le testicule contro-latéral permettrait un diagnostic précoce et un traitement conservateur. C'est ce sujet de controverse qui sera analysé dans cet article.

QU'EST-CE QUE LA NIT ?

Les cellules de la NIT sont situées dans les tubes séminifères près de la membrane basale. Elles s'étendent le long des tubes séminifères pouvant atteindre le rete testis. Elles possèdent un caractère diffus, multifocal. Les NIT sont formées de grandes cellules avec un cytoplasme abondant riche en glycogène et un grand noyau. Elles ont la caractéristique d'exprimer dans 90% des cas la phosphatase alcaline placentaire (PALP), comme le séminome. Les cellules germinales intra tubulaires normales n'expriment pas de PALP.

SIGNIFICATION DE LA NIT

SKAKKEBAEK a étudié une population d'hommes infertiles porteurs de NIT sur les biopsies testiculaires et non traités. Après 5 et 7 ans d'évolution, respectivement 50% et 70% des hommes développaient une tumeur germinale testiculaire [17].

Il est actuellement admis que le NIT est le précurseur de tous les types histologiques des tumeurs germinales testiculaires à l'exception du séminome spermatocytaire.

FREQUENCE DES NIT

Dans les tumeurs germinales testiculaires, on retrouve de la NIT dans le tissu testiculaire péri-tumoral dans 90% des cas [11]. Chez les patients porteurs d'une tumeur germinale unilatérale, la biopsie testiculaire contro-latérale retrouve de la NIT dans 3,5 à 6% des cas [5].

DIAGNOSTIC DES NIT

La méthode la plus utilisée pour faire le diagnostic des NIT est la biopsie testiculaire. La NIT étant diffuse, une biopsie de 3 mm est suffisante pour faire le diagnostic. La biopsie doit se faire dans la région cranio-latérale du testicule où le risque vasculaire est le plus faible.

D'autres techniques ont été proposées comme l'aspiration à l'aiguille puis analyse en cytométrie de flux [12], ou la détection des NIT dans l'éjaculat par des techniques d'hybridation in situ [12]. Ces techniques moins invasives ont une moins bonne rentabilité que la biopsie chirurgicale.

Travail du sous-comité Organes Génitaux Externes du comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.

Manuscrit reçu : janvier 2005, accepté : février 2005

Adresse pour correspondance : Dr. F. Iborra, Les Bureaux du Polygone, 265, avenue des Etats du Languedoc, 34000 Montpellier.

e-mail : fibor@wanadoo.fr

Ref : IBORRA F., MOTTET N. Prog. Urol., 2005, 15, 217-220

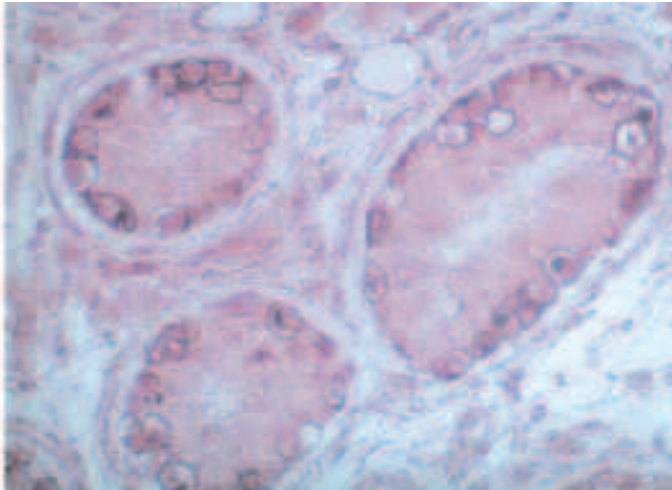


Figure 1. Néoplasie germinale intra-tubulaire à cellules indéterminées: présence de cellules germinales néoplasiques, disposées en couronne le long de la basale des tubes séminifères (HEx100).

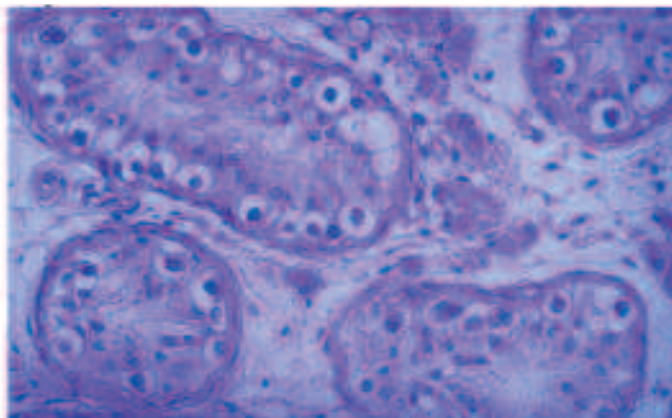


Figure 3. Les cellules germinales néoplasiques sont sélectivement marquées par un anticorps anti-phosphatase alcaline placentaire (PLAP x100).

COMPLICATIONS ET CONSEQUENCES DES BIOPSIES TESTICULAIRES

15 à 20% des patients vont signaler des douleurs testiculaires après biopsies pendant quelques jours à quelques semaines, les hématomes et les infections peuvent concerner 2 à 3% des cas [2].

LE TRAITEMENT DES NIT

Le traitement de référence des NIT est la radiothérapie du testicule atteint. Une dose de 18 à 20 Gy est considérée comme suffisante mais il a été rapporté des développements de tumeur après de telles doses [7]. L'orchidectomie est une option curatrice mais au prix d'une anorchidie. La chimiothérapie à base de Cisplatine est peu efficace dans la NIT [4].

QUELLES SONT LES CONSEQUENCES DE LA RADIOTHERAPIE TESTICULAIRE APRES ORCHIDECTOMIE CONTRO-LATERALE ?

La radiothérapie va détruire les cellules germinales, rendant faibles les chances de paternité même si certains cas de paternité ont été rapportés [3]. La procréation médicalement assistée est une option habituelle dans ce cas. Elle aura systématiquement été envisagée avant le début de la radiothérapie.

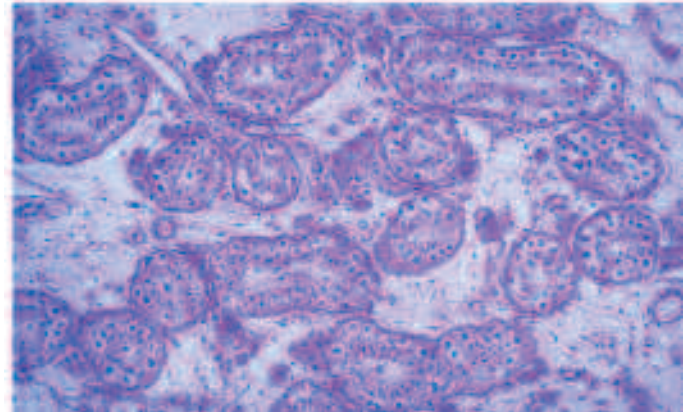


Figure 2. Les cellules germinales néoplasiques bordant les tubes séminifères sont de grande taille, au cytoplasme clair (HEx400).

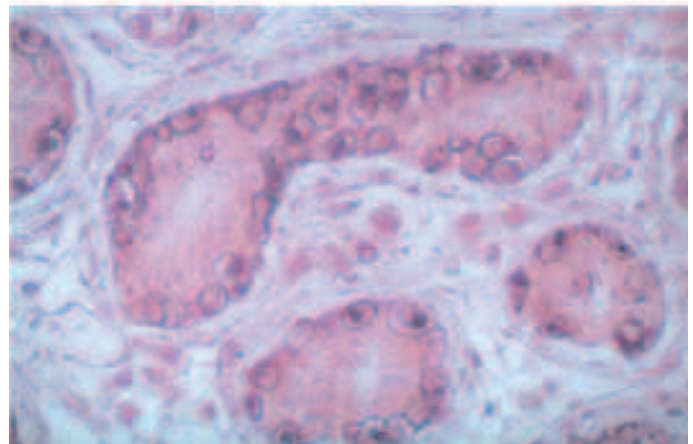


Figure 4. Idem 3 mais PLAPx400.

La radiothérapie peut également altérer la fonction endocrine. GIWERCMAN rapporte une altération de la fonction leydigienne dans 20 à 30% des cas avec nécessité de substitution androgénique [8]. Le risque de suppression androgénique est d'autant plus important que la fonction endocrine était altérée avant la radiothérapie. La diminution des doses de radiothérapie jusqu'à 14 grays ne permet pas de diminuer le risque androgénique [15].

Sur le plan pratique, en cas de décision de radiothérapie testiculaire pour une NIT, un dosage de la testostérone, de la FSH, de la LH préalable sont indispensables, permettant de préciser le risque androgénique ultérieur. Par ailleurs, si il existe un désir de paternité, et si les valeurs du spermogramme la permettent, la radiothérapie peut être différée à son obtention, sous réserve d'une surveillance du testicule atteint.

LES ARGUMENTS EN FAVEUR DES BIOPSIES

Les biopsies testiculaires contro-latérales vont permettre de dépister les 3 à 6% de NIT et d'avoir une bonne évaluation du risque testiculaire controlatéral de ces patients.

La crainte d'une tumeur métasynchrone pourrait altérer la qualité de vie des patients traités d'une tumeur germinale testiculaire. Si la biopsie testiculaire contro-latérale est négative, le risque de développer un cancer métasynchrone est inférieur à 0,5% ce qui place le patient dans un état de guérison, sa qualité de vie en serait améliorée et sa surveillance simplifiée. Si la biopsie contro-latérale est positive, la radiothérapie donne un taux de guérison voisin de 100%

avec pour seulement 20 à 30% d'entre eux la nécessité d'une substitution androgénique.

Cette biopsie controlatérale serait d'autant plus importante chez les patients ayant reçu initialement une chimiothérapie qui ne traite pas efficacement la NIT, laissant ainsi le patient dans une situation à risque potentiel de tumeur métasynchrone.

LES ARGUMENTS CONTRE LA BIOPSIE TESTICULAIRE CONTRO-LATERALE SYSTEMATIQUE

La fréquence des cancers du testicule d'apparition secondaire est faible, de 2 à 3%.

Les patients traités pour un cancer unilatéral du testicule ont une surveillance très régulière pendant un minimum de 10 ans. Le dépistage du NIT ne se justifie que si le traitement très précoce, au stade de NIT donne de meilleurs résultats que le traitement différé au stade de tumeur invasive, tant en terme de qualité de vie que de survie. Cela n'a jamais été démontré. En effet, 80% de ces cancers métasynchrones sont de stade I sans facteur de mauvais pronostic [1]. Ils peuvent être traités par la chirurgie partielle, à la condition du respect de règles strictes [10]. Les résultats récents de la chirurgie partielle des tumeurs sur testicule unique sont en effet encourageants, comme ceux présentés par HEIDENREICH. La majorité des tumeurs de cette série ont été découvertes par autopalpation, avec un diamètre moyen de 15 mm. 5.4% des patients ont présenté une récurrence locale après chirurgie partielle. La testostéronémie est restée normale chez 85% des opérés. Ces résultats conduisent même cet auteur à proposer une simple surveillance chez des patients à testicule unique et porteur d'une NIT, si la testostéronémie et la LH sont normales, avec chirurgie partielle secondaire en cas de tumeur invasive.

Le risque des faux négatifs a été abordé par DIECKMANN à partir de l'analyse de 21 cas de faux négatifs. Dans cinq cas, la revue des lames a montré du NIT. Dans 15 cas, les biopsies étaient effectivement négatives. La proportion est de 0,5%. Le délai moyen entre la biopsie et la tumeur invasive est de 39 mois. L'auteur conclut que chez le sujet très jeune (inférieur à 18 ans), il peut y avoir une distribution segmentaire et focale du NIT. Il propose de faire deux biopsies chez le sujet de moins de 18 ans et chez les sujets avec atrophie testiculaire et micro-lithiase en échographie [6].

Le groupe allemand GTCSSG (German Testicular Cancer Study Group) [12] ne recommande pas les biopsies testiculaires contro-latérales systématiques mais uniquement chez les patients à haut risque de NIT c'est-à-dire les patients avec atrophie testiculaire (inférieure à 12 ml), âge inférieur à 30 ans, antécédent de cryptorchidie.

CONCLUSIONS

Actuellement, le comité OGE du CCAFU ne peut pas recommander en routine des biopsies testiculaires contro-latérales. Elles peuvent être proposées éventuellement à une population ciblée à haut risque de NIT. L'enseignement de l'autopalpation du testicule contro-latéral après orchidectomie pour cancer doit être généralisée.

Membres du sous-comité Organes Génitaux Externes du comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie :

Christophe AVANCES, Cyril BASTIDE, Stéphane CULINE, Georges KOURI, Agnès LESOURD, Frédéric MICHEL, Laurence ROCHER.

REFERENCES

- ALBERS P., GOLL A., BIERHOFF E., SCHOENEICH G., MULLER S.C.: Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology*, 1999 ; 54 : 714-718.
- BRUUN E., FRIMODT-MOLLER C., GIWERCMAN A., LENZ S., SKAKKEBAEK N.E. : Testicular biopsy as an outpatient procedure in screening for carcinoma-in-situ : complications and the patient's acceptance. *Int. J. Androl.*, 1987 ; 10 : 199-202.
- DIECKMANN, K.P., LOY V. : Paternity in a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia. *Int. J. Androl.*, 1993 ; 16 : 143-146.
- DIECKMANN K.P., LOY V. : Intratesticular effects of cisplatin-based chemotherapy. *Eur. Urol.*, 1995 ; 28 : 25-30.
- DIECKMANN K.P., LOY V. : Prevalence of controlateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J. Clin. Oncol.*, 1996 ; 14 : 3126-3132.
- DIECKMANN K.P., LOY V. : False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)-an update. *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 516-521.
- DOTSCH M., BRAUERS A., BUTTNER R., NOLTE-ERNSTING C., EBLE M.J., JAKSE G. : Malignant germ cell tumor of the contralateral testis after radiotherapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J. Urol.*, 2000 ; 164 : 452-453.
- GIWERCMAN A., VON DER MAASE H., BERTHELSEN J.G., RORTH M., BERTELSEN A., SKAKKEBAEK N.E. : Localized irradiation of testis with carcinoma in situ : effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991 ; 73 : 596-603.
- HEDELIN G. R.L. : Evolution du cancer du testicule en France. *Andrologie*, 2002 ; 12 : 269-273.
- HEIDENREICH A., WEISSBACH L., HOLTL W., ALBERS P., KLIESCH S., KOHRMANN K.U., DIECKMANN K.P., GERMAN TESTICULAR CANCER STUDY GROUP. : Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J. Urol.*, 2001 ; 166 : 2161-2165.
- KLEIN F.A., MELAMED M.R., WHITMORE W.F. JR. : Intratubular malignant germ cells (carcinoma in situ) accompanying invasive testicular germ cell tumors. *J. Urol.*, 1985 ; 133 : 413-415.
- MENG F.J., ZHOU Y., SKAKKEBAEK N.E., MARKS A., GIWERCMAN A. : Detection and enrichment of carcinoma-in-situ cells in semen by an immunomagnetic method using monoclonal antibody M2A. *Int. J. Androl.*, 1996 ; 19 : 365-370.
- MOTTET N., PETIT M., ET LE SOUS COMITE OGE DU CC AFU : Chirurgie conservatrice dans les tumeurs du testicule. *Progrès en Urologie*, 2004 ; 14 : 15-18.
- OLIVER R.T. : Atrophy, hormones, genes and viruses in aetiology germ cell tumours. *Cancer Surv.*, 1990 ; 9 : 263-286.
- SEDLMAYER F., HOLTL W., KOZAK W., HAWLICZEK R., GEBHART F., GERBER E., JOOS H., ALBRECHT W., PUMMER K., KOGELNIK H.D. ; AUSTRALIAN URO-ONCOLOGY GROUP (AUO) : Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) : a novel treatment regimen for a rare disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001 ; 50 : 909-913.
- SKAKKEBAEK N.E. : Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*, 1972 ; 2 : 516-517.
- SKAKKEBAEK N.E., BERTHELSEN J.G., GIWERCMAN A., MULLER J. : Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int. J. Androl.*, 1987 ; 10 : 19-28.

SUMMARY

Should the contralateral testis be systematically biopsied after orchidectomy for unilateral germ cell tumour of the testis?

Intratubular neoplasia (ITN) of the testis is a precursor of germ cell tumour, apart from spermatocytic seminoma. It is often detected in tes-

ticular tissue adjacent to germ cell tumours, but is less common in the contralateral testis. Early diagnosis of ITN by testicular biopsy would allow earlier, conservative management. However, this approach remains highly controversial except in very specific indications.

Key Words : Testis, cancer, intra tubular neoplasia, controlateral tumour.