




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



PATHOLOGIE DU MÉDIASTIN

Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie, classification, tératomes et tumeurs malignes

Mediastinal germ cell tumors: Anatomopathology, classification,
teratomas and malignant tumors

B. Chetaille^a, G. Massard^b, P.-E. Falcoz^{b,*}

^a Département de biopathologie, institut Paoli-Calmettes,
232, boulevard Sainte- Marguerite, BP 156, 13272 Marseille cedex 9, France

^b Service de chirurgie thoracique, nouvel hôpital civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
1, place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 4 février 2010

MOTS CLÉS

Tumeur germinale du
médiastin ;
Séminome ;
Tumeur non
séminomateuse ;
Tératome ;
Chimiothérapie ;
Chirurgie

Résumé Les tumeurs germinales (TG) du médiastin sont rares. On oppose classiquement les séminomes aux TG non séminomateuses : tératome (mature ou immature), carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin et choriocarcinome. Chaque type histologique peut être présent isolément ou associé à un autre contingent, réalisant alors une TG mixte. La stratégie diagnostique est bien codifiée actuellement pour les TG malignes du médiastin et bénéficie du dosage des marqueurs tumoraux, les deux marqueurs essentiels étant l'alpha-fœtoprotéine et la sous-unité β de l'hormone gonadotrophique chorionique. La prise en charge thérapeutique pose encore des problèmes spécifiques à chaque type histologique. Le traitement des formes séminomateuses est standardisé – chimiothérapie/chirurgie si reliquat tumoral supérieur de 3 cm/radiothérapie si reliquat tumoral floride – et offre des résultats très satisfaisants. La situation est bien différente concernant les TG non séminomateuses qui présentent un traitement moins bien codifié – association chimiothérapie et chirurgie – et un pronostic beaucoup plus réservé.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre-emmanuel.falcoz@wanadoo.fr (P.-E. Falcoz).

KEYWORDS

Mediastinal germ cell tumor;
Seminoma;
Nonseminomatous tumor;
Teratoma;
Chemotherapy;
Surgery

Summary Mediastinal germ cell tumors are rare tumors. It is classic to divide those tumors into two categories, seminomas and nonseminomatous germ cell tumors: teratomas (mature or immature), embryonal carcinomas, yolk sac tumors, and choriocarcinomas. Each histological sub-type can be associated to another sub-type that realise a so-called mixed germ cell tumor. Diagnosis strategy is currently well codified for malignant mediastinal germ cell tumors. It greatly benefits from tumoral markers (alpha-fetoprotein and β human chorionic gonadotrophin). For instance, the treatment strategy still raises some specific problems to each histological type. The treatment of seminomatous tumors is standardised – chemotherapy/surgery on residual tumor greater than 3 cm/radiotherapy on viable persistent residual tumors – and provides very satisfying results. As for the nonseminomatous germ cell tumors, the situation is dramatically different. The treatment strategy is less standardised – association of chemotherapy and surgery – and the prognosis is very severe.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

AFP	alpha-fœtoprotéine
β HCG	sous-unité bêta de l'hormone gonadotrophique chorionique
BEP	bléomycine, étoposide, cisplatine
RC	réponse complète
RP	réponse partielle
VIP	vindésine–ifosfamide–Platine

Introduction

Les tumeurs germinales (TG) sont des tumeurs rares du sujet jeune. Elles se localisent aux gonades dans plus de 80% des cas. La localisation médiastinale, donnant les TG du médiastin (TGM), est la localisation extragonadique la plus fréquente (14% des cas), loin devant les autres localisations réparties le long de l'axe médian du corps (région sacrococcygienne, rétropéritoine et base du crane).

Les TGM dérivent des cellules germinales primordiales dont le siège est le médiastin antérieur. Les TGM peuvent être bénignes ou malignes. Elles sont constituées de tissus ressemblant à ceux qui se succèdent au cours du développement depuis le stade embryonnaire jusqu'au stade adulte. Les TG malignes du médiastin présentent comme principales particularités par rapport à leurs homologues gonadiques d'avoir un plus mauvais pronostic – probablement en raison de la proximité immédiate d'organes vitaux – mais aussi d'avoir une association fréquente avec des anomalies cytogénétiques (Klinefelter, chromosome 12). Les TG malignes du médiastin touchent avec prédilection l'adulte jeune de sexe masculin (supérieurs de 90% des cas), avec un pic de fréquence entre 20 et 35 ans.

En pratique, les TGM sont classées selon leur histogénèse et les possibilités thérapeutiques : séminomes, tumeurs non séminomateuses et tératomes (Fig. 1).

Histogénèse

Deux conceptions différentes ont été élaborées pour la formation des TG. Elles tentent d'expliquer en globalité le polymorphisme et la complexité tissulaire de ces tumeurs, mais aussi l'association fréquente d'éléments bénins et malins.

La théorie embryonnaire

Des cellules totipotentes médiastinales, s'affranchissant du processus physiologique inducteur de l'embryogénèse, se développeraient pour leur propre compte et ne migreraient pas hors du médiastin vers le scrotum. Ces cellules seraient capables de générer les différents types tissulaires rencontrés dans une TG.

La théorie germinale

Les cellules germinales prolifèrent à la manière d'un embryon et sont appelées embryomes ou dysembryomes. Le séminome dérive de la cellule germinale non fécondée ou gonocyte. Le carcinome embryonnaire est développé à partir de la cellule embryonnaire au stade indifférencié. La différenciation en feuillets intra-embryonnaires aboutit à la formation des tératomes; celles des feuillets extra-embryonnaires à la formation des choriocarcinomes et des tumeurs vitellines.

Il n'a jamais été mis en évidence de facteurs étiologiques, mais des anomalies cytogénétiques sont connues. Deux associations spécifiques aux TGM sont décrites : d'une part, l'association de TGM non séminomateuses avec un syndrome de Klinefelter (47XXY) [1]; d'autre part, leur association avec des hémopathies malignes – essentiellement des leucémies aiguës non lymphoblastiques, mais aussi histiocytose maligne, mastocytose et érythroleucémie – dans les cinq ans après le diagnostic [2]. Ces deux associations ne se retrouvent pas avec les TG gonadiques. En outre, les TG malignes médiastinales et testiculaires ont un marqueur chromosomique spécifique : l'isochromosome du bras court du chromosome 12 (trisomie 8) [3]. Cet isochromosome 12p est rencontré chez l'adulte, mais pas dans les cas de TG de l'enfant ou l'anomalie la plus

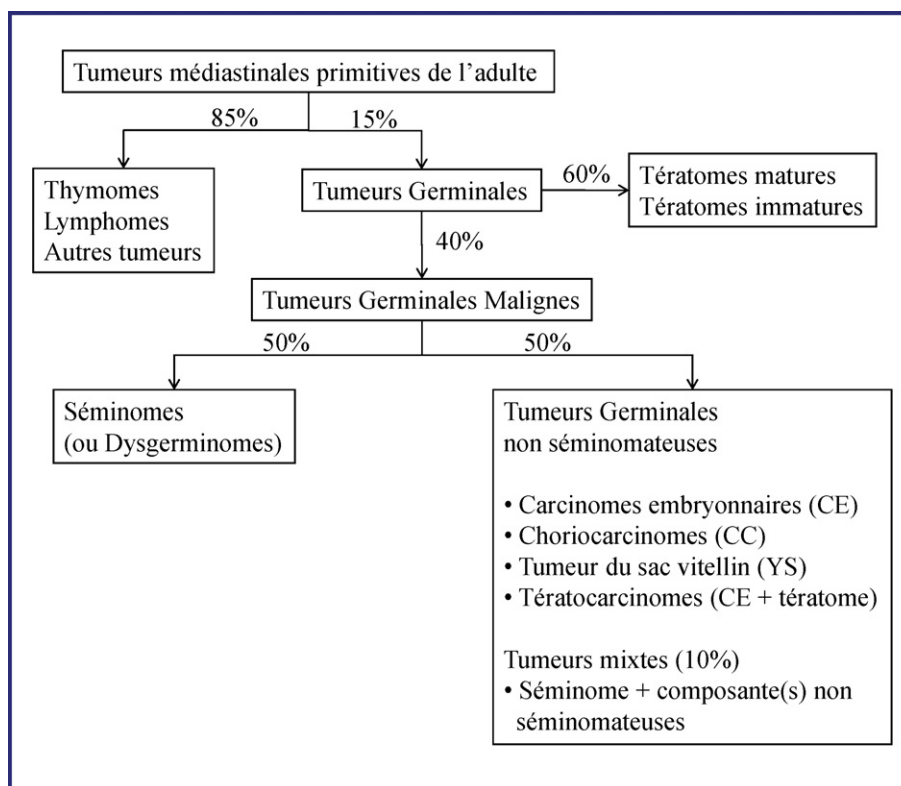


Figure 1. Fréquence des différents types anatomo-pathologiques.

courant affecte le chromosome 1 (perte de 1p, gain de 1q).

Classification anatomopathologique

L'histologie et la classification des TGM sont superposables à celles des TG gonadiques. On oppose donc classiquement les séminomes aux TG non séminomateuses [4] : tératome (mature ou immature), carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin et choriocarcinome. Chaque type histologique peut être présent isolément ou associé à un autre contingent, réalisant alors une TG mixte.

Tératomes

Ils représentent à eux seuls 60% des TGM. Ils se définissent comme des tumeurs comportant un ou plusieurs contingents tissulaires adultes (tératome mature) ou embryonnaires (tératome immature). Dans le médiastin, tous les tératomes matures et la plupart des tératomes immatures sont bénins. Le kyste dermoïde est un tératome mature (dérivé de l'ectoderme) constitué d'un revêtement épidermique et d'annexes cutanées (peau, glandes sébacées, phanères). Les TGM mixtes peuvent contenir un contingent de tératome, le plus souvent immature, l'association la plus fréquente étant avec un contingent de tumeur du sac vitellin. Très rarement, le tératome peut contenir un contingent malin somatique, carcinomateux ou sarcomateux.

Macroscopiquement ils se présentent comme de volumineuses masses polylobées, encapsulées, kystiques, à contenu hétérogène, contenant parfois des cheveux, plus

rarement des os ou des dents. Les tératomes matures mesurent en moyenne 10 cm, les tératomes immatures sont volontiers plus volumineux.

Histologiquement les contingents tissulaires les plus fréquemment présents dans les tératomes matures comprennent du tissu cutané et des annexes cutanées, des tissus bronchiques, nerveux, intestinaux, musculaires lisses, adipeux. Du tissu pancréatique est retrouvé dans 60% des cas alors qu'il est très rare dans les TG non médiastinales. Dans les tératomes immatures, l'immuno-histochimie (IHC) peut aider à caractériser les différents contingents immatures, notamment musculaire strié, neuroépithélial, cartilagineux, et pour exclure l'association avec une autre TG, notamment une tumeur du sac vitellin.

Le tératome cancérisé est la transformation maligne d'un des éléments tératomateux en un tissu cancéreux de nature non germinale qui peut-être soit un sarcome, soit un carcinome épidermoïde, soit un adénocarcinome.

Séminomes

Plus rares que les tératomes, ils représentent néanmoins la deuxième TGM en termes de fréquence. Ils ne surviennent quasiment que chez l'homme soit sous la forme d'un séminome pur, soit dans le cadre d'une TG mixte. Ils sont volontiers moins volumineux que les tératomes (4,6 cm en moyenne), bien limités, présentant un aspect solide, charnu, homogène, blanchâtre. L'image histologique est volontiers caractéristique : plages monomorphes de cellules à cytoplasme clair, limites cytoplasmiques nettes, noyaux ovales nucléolés. Un abondant contingent inflammatoire

est souvent présent, lymphocytaire le plus souvent mais pouvant comporter des granulomes macrophagiques. L'étude en IHC est importante afin de conforter le diagnostic : positivité des cellules tumorales pour la phosphatase alcaline placentaire (PAL) dans 80–90 % des cas et pour le CD117 dans l'immense majorité des cas. Une positivité focale des cyto-kératines (marqueurs épithéliaux) est possible. Enfin la sous-unité β de l'hormone gonadotrophique chorionique (β HCG) peut souligner un contingent épars de cellules syncytiotrophoblastiques sans pour autant présager de la présence d'un authentique contingent de choriocarcinome.

Carcinome embryonnaire

Troisième TGM en termes de fréquence, il réalise histologiquement des massifs de cellules atypiques de grandes tailles, volontiers nucléolées. En plus des cytokératines, les cellules tumorales expriment le CD30 dans la quasi-totalité des cas, élément important pour le diagnostic différentiel avec un carcinome thymique ou une métastase. Elles n'expriment pas – ou de façon focale – les autres marqueurs de TG : PAL, alpha-fœtoprotéine (AFP) et β HCG.

Tumeur du sac vitellin (également appelée *yolk sac tumor*)

Rare, leur aspect macroscopique est celui d'une tumeur solide, blanchâtre. L'aspect histologique est très variable pouvant associer au sein d'une même tumeur des zones solides, micro et/ou macrokystique, glandulaire, myxoïde, hépatoïde... La mise en évidence de corps de Schiller-Duval (petites structures gloméruloïdes), inconstante, est très évocatrice. L'IHC est indispensable montrant le plus souvent une expression de l'AFP.

Choriocarcinome

Il s'agit généralement d'une très volumineuse tumeur siège d'importants remaniements hémorragiques et nécrotiques. Histologiquement elle est composée d'un contingent syncytiotrophoblastique (grandes cellules multinucléées, très atypiques) et d'un contingent cytotrophoblastique. Le diagnostic sera conforté par la positivité du contingent syncytiotrophoblastique pour la β HCG. Le diagnostic différentiel inclut essentiellement un carcinome embryonnaire et une métastase par un carcinome sarcomatoïde.

Les tératomes (matures et immatures)

Tératomes matures

Les tératomes matures constituent la variété bénigne des TG extragonadiques. Ils représentent la variété la plus fréquente de TGM (70 % chez l'enfant et 60 % chez l'adulte). Ils sont constitués des dérivés des trois feuilletts embryonnaires : endoderme, mésoderme et ectoderme. Par conséquent, les tératomes contiennent à des degrés variables de la peau avec les annexes, diverses muqueuses (digestive, respiratoire), des glandes exocrines (thyroïde, pancréas, glandes salivaires) ainsi qu'une variété de tissus mésoenchymateux (graisse, muscles, os).

Leur fréquence est identique dans les deux sexes. Deux fois sur trois, la lésion est asymptomatique et découverte à l'occasion d'une radiographie systématique au moment de l'adolescence ou de la grande enfance. Les éventuels symptômes correspondent à des manifestations de compression. L'examen physique est peu contributif. La radiographie standard montre une tumeur de grande taille (environ 8 à 10 cm de diamètre), uni ou polylobée, bien limitée, siégeant dans le médiastin antérieur et s'accompagnant de calcifications dans 20 % des cas. Le scanner thoracique confirme le caractère hétérogène de la tumeur (mélange de tissu, graisse et liquide) correspondant à des zones kystiques. Ces tumeurs sont sujettes à des variations de volume : augmentation par hémorragie intrakystique ou diminution par rupture dans la plèvre ou le péricarde. Les marqueurs tumoraux (AFP, β HCG et LDH) sont en règle générale normaux. Cependant, l'AFP peut être élevée jusqu'à 15 U/ml mais jamais au-delà, limite à partir de laquelle il faudra considérer la possibilité de tératocarcinome. Le traitement est chirurgical, habituellement par sternotomie. Les adhérences de la masse avec les tissus de voisinage sont fréquentes (péricarde, paroi, thymus, diaphragme), mais une exérèse pulmonaire associée est rarement nécessaire. Le pronostic est excellent, ces tumeurs ne récidivant pas après excision chirurgicale complète.

Tératomes immatures

Il s'agit de tératomes renfermant une ou plusieurs composantes tissulaires d'aspect embryonnaire sans critère patent de malignité. Le pronostic est variable, principalement en rapport avec le grade histologique basé sur la proportion de tissu embryonnaire (grade 1 à 3). Le traitement est différent selon le grade :

- en cas de tératomes immatures de bas grade : chirurgie d'exérèse seule ;
- en cas de tératomes immatures de haut grade : chimiothérapie à base de bléomycine, étoposide, cisplatine (BEP) puis chirurgie d'exérèse.

Les tumeurs germinales malignes du médiastin

Clinique

Les signes cliniques sont communs aux différentes variétés de TG et sont le plus souvent banales. Dans 15 à 30 % des cas, la tumeur est asymptomatique. Le signe le plus constant est la douleur thoracique, qui est présente chez 50 % des patients. Une toux irritative est notée dans un cas sur trois. Une compression cave supérieure révèle la maladie chez 10 à 20 % des patients. Près de la moitié des patients signalent des signes généraux avec fièvre, altération de l'état général et amaigrissement. La dyspnée peut être liée soit au volume de la tumeur, soit à un épanchement pleural qui existe dans 25 % des cas. Plus spécifiquement, la présence d'une gynécomastie oriente d'emblée vers une composante choriocarcinomateuse (sécrétion de β HCG). Le plus souvent la tumeur médiastinale est primitive. Contrairement aux idées classiques, il s'agit exceptionnellement d'une métastase d'un carcinome testiculaire. Néanmoins, il est de bonne cli-

nique de réaliser un examen clinique et une échographie testiculaire de façon systématique (problème des *burned out tumors*, cf infra § 6).

Imagerie

La radiologie standard décrit une tumeur du médiastin antérieur de grand volume mesurant en moyenne 8 à 12 cm de grand axe au moment du diagnostic. Le développement est gauche dans deux cas sur trois. La limite de la tumeur est irrégulière, bosselée ou ovoïde. La nature maligne est suggérée dans 20 % des cas par la découverte d'une paralysie phrénique, d'un épanchement pleural ou de nodules pulmonaires. En tomodensitométrie, il s'agit d'une tumeur infiltrant le médiastin de façon diffuse, très hétérogène avec de nombreuses plages de nécrose, refoulant fréquemment les gros vaisseaux et la trachée. Les séminomes purs sont volontiers lobulés. Les tératocarcinomes s'accompagnent de plage de nécrose, d'hémorragie, mais aussi de zones kystiques et de calcifications.

Diagnostic

Le diagnostic positif peut bénéficier du dosage des marqueurs tumoraux, les deux marqueurs essentiels étant l'AFP et la β HCG. Devant une tumeur du médiastin antérieur chez un adulte jeune, le dosage en urgence de ces deux marqueurs spécifiques est l'élément clé de la stratégie diagnostique d'une tumeur médiastinale.

Le diagnostic de TG non séminomateuse peut être porté de façon quasi-pathognomonique sur la seule élévation franche des marqueurs, AFP supérieur de 1000 kUI/L et/ou β HCG inférieur de 5000 kUI/L, sans qu'il soit nécessaire d'obtenir un prélèvement histologique :

- l'AFP, sécrétée par le sinus vitellin, oriente donc vers un diagnostic de mésoblastome (tumeur du sac vitellin ou *yolk sac tumor*). La spécificité du marqueur est telle que la composante *yolk sac* peut être affirmée sans preuve histologique si le taux est supérieur à 1000 kUI/L (en l'absence d'hépatocarcinome) ;
- la β HCG, d'origine syncytiotrophoblastique à un taux supérieur à 5000 kUI/L témoigne de façon certaine d'une composante choriocarcinomateuse.

Si les marqueurs tumoraux sont négatifs – ce qui n'exclue pas la malignité – il est indispensable de disposer d'une biopsie pour examen histologique. Le premier geste sera une ponction-biopsie à l'aiguille *true-cut*. En cas de biopsie non concluante, il faut envisager une biopsie par médiastinotomie antérieure (intérêt histologique des macrobiopsies).

Deux particularités diagnostiques sont à soulignées :

- un prélèvement biopsique en faveur d'un tératome s'accompagnant d'une élévation des β HCG et/ou d'une élévation des AFP (> 15 kUI/L) témoigne de l'existence d'un tératocarcinome (intérêt du suivi hebdomadaire des marqueurs pendant la chimiothérapie d'induction) ;
- un prélèvement biopsique en faveur d'un séminome s'accompagnant d'une forte élévation des β HCG (> 100 kUI/L) témoigne de l'existence d'une TG mixte (séminome + composante(s) non séminomateuses).

Spécificités

Le développement des séminomes est généralement lent et silencieux. L'examen clinique est normal dans 50 % des cas, malgré des volumes tumoraux importants au moment du diagnostic (20 à 30 cm). Le dosage des marqueurs tumoraux – AFP et β HCG – est classiquement normal. Cependant, une élévation modérée des β HCG (< 100 kUI/L) ou des LDH ne va pas contre le diagnostic. Les séminomes sont très radiosensibles et très chimiosensibles.

Les TG non séminomateuses présentent une évolutivité plus brutale, avec des patients symptomatiques au diagnostic. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin. La découverte de métastases à distance oriente plutôt vers une tumeur non séminomateuse : les métastases existent dans près de 80 % des cas de tumeurs non séminomateuses (de topographie pulmonaire, pleurale, ganglionnaire, osseuse ou hépatique) alors qu'elles n'existent que dans 10 à 15 % des cas de séminomes. Les TG non séminomateuses sont chimiosensibles mais non radiosensibles.

Traitement

Au plan thérapeutique, la prise en charge diffère selon la nature séminomateuse ou non séminomateuse de la TGM. La stratégie a évolué grâce à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de la TGM (Tableau 1) [5].

Il est important de rappeler en préambule que ni les séminomes, ni les tumeurs non séminomateuses ne sont chirurgicales d'emblée :

- la conception thérapeutique devant un séminome a évolué au cours des dernières années. L'attitude traditionnelle était de réaliser une exérèse chirurgicale complète – possible seulement dans 25 % des cas – suivie de radiothérapie : rechute locale et diffusion métastatique avoisinaient alors les 40 %. À la vue de la grande chimiosensibilité des séminomes, il s'avère qu'une polychimiothérapie permet d'obtenir une réponse complète de façon quasi-constante (taux de réponse égal à 95 %). Ainsi, devant un séminome médiastinal pur, il faut effectuer quatre cures de chimiothérapie (cisplatine–étoposide) [6]. Au terme de quatre cures, une réévaluation tomodensitométrique cherche d'éventuelles lésions résiduelles qui feront alors l'objet d'une exérèse chirurgicale pour des reliquats tumoraux supérieurs à 3 cm de diamètre et hypermétabolique au morpho-TEP. Une radiothérapie sera envisagée uniquement s'il persiste un reliquat tumoral floride sur la pièce opératoire. En cas d'évolution défavorable par diffusion métastatique, la triple association vindésine–ifosfamide–platine (VIP) semble offrir des résultats intéressants en termes de taux de réponse (80 %) avec cependant une survie à cinq ans égale à 54 % [7] (Tableau 2) ;
- en ce qui concerne les tumeurs non séminomateuses (et les TG mixtes), aussi bien la problématique que la stratégie thérapeutique sont différentes. Le pronostic est d'emblée défavorable (survie à deux ans 50 % ; médiane 28 mois ; DFS = 40 % à dix ans), dépendant avant tout de la rapidité du traitement et de l'extension initiale, mais aussi de la taille de la tumeur initiale, du taux initial de marqueurs et de la pente de décroissance de

Tableau 1 Classification pronostique des tumeurs germinales (TG) malignes du médiastin.		
	Séminomes	TG non séminomateuses
Bon pronostic	Absence de métastases extrapulmonaires Survie à 5 ans = 86 %	Absence de métastases extrapulmonaires Et AFP < 1000 kUI/L et β HCG < 5000 kUI/L et LDH < 1,5 \times normale Survie à 5 ans = 92 %
Pronostic intermédiaire	Localisation médiastinale Métastases extrapulmonaires Survie à 5 ans = 72 %	Absence de métastases extrapulmonaires Et 1000 < AFP < 10 000 kUI/L ou 5000 < β HCG < 50 000 kUI/L ou 1,5 < LDH < 10 \times normale Survie à 5 ans = 80 %
Pronostic défavorable		Localisation médiastinale Métastases extrapulmonaires Ou AFP > 10 000 kUI/L Ou β HCG > 50 000 kUI/L Survie à 5 ans = 48 %

AFP : alpha-fœtoprotéine ; β HCG : sous-unité β de l'hormone gonadotrophique chorionique.

l'AFP (cf. Tableau 1). Le but du traitement est toujours d'obtenir une rémission complète, fondée sur une association chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie [8]. Une polychimiothérapie combinant le cisplatine, l'étoposide (VP16), la bléomycine ou la vinblastine est principalement utilisée. La référence actuelle comporte l'utilisation des trois médicaments suivants : BEP [9]. D'autres chimiothérapies, toujours à base de platine, peuvent être utilisées notamment dans le cadre d'essais. Au terme de quatre cures, une évaluation biologique (marqueurs) et scanographique est réalisée. L'absence de masses résiduelles avec normalisation des marqueurs

fera opter pour une surveillance. En cas de masses résiduelles, une exploration chirurgicale systématique est réalisée et comporte nécessairement l'ablation de tous les résidus tumoraux : dans environ 20 à 30 % des cas, la pièce opératoire sera composée de nécrose et fibrose ou il s'agira d'un tératome mature ; dans 40 à 50 % des cas on trouvera une tumeur floride ; dans moins de 5 % des cas, on constatera une dégénérescence carcinomateuse ou sarcomateuse (Fig. 2) [10–12].

L'existence de résidus tumoraux floride en postopératoire souligne l'importance de la chirurgie d'exérèse après

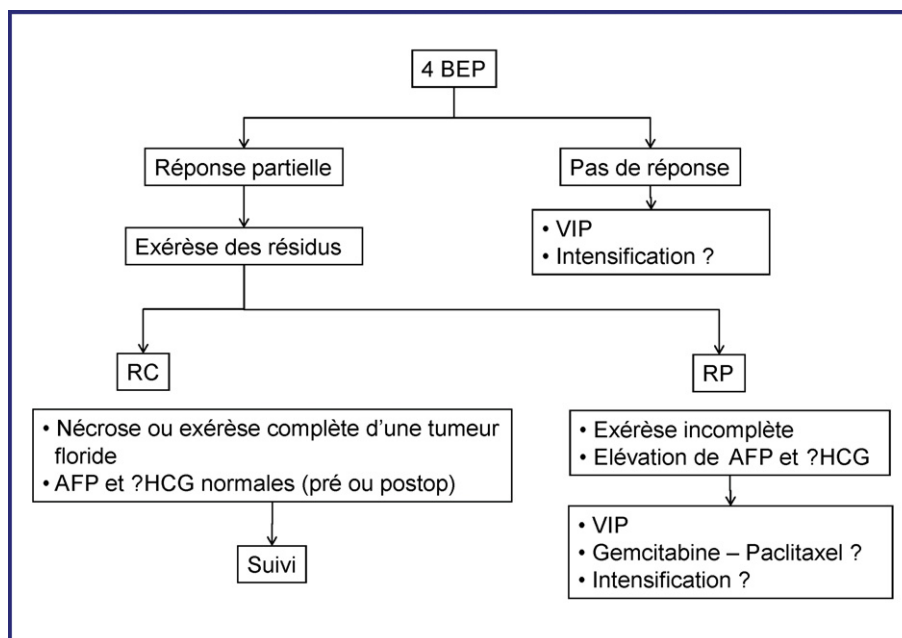


Figure 2. Stratégie thérapeutique des tumeurs germinales non séminomateuses (d'après [10]).

Tableau 2 Stratégie thérapeutique actuelle des séminomes médiastinaux purs.

Chimiothérapie première : cisplatine—étoposide (quatre cycles)
Masse résiduelle < 3 cm ou réponse complète : surveillance (marqueurs et TDM thoracique)
Masse résiduelle > 3 cm :
Hypermétabolique au morpho-TEP : chirurgie
Non hypermétabolique au morphoTEP : surveillance (marqueurs et TDM thoracique)
Nécrose sur la pièce opératoire : surveillance (marqueurs et TDM thoracique)
Séminome floride sur la pièce opératoire : radiothérapie
Évolution défavorable : chimiothérapie de seconde ligne (vindésine—ifosfamide—platine)

chimiothérapie ; cela d'autant plus que le dosage des marqueurs n'est pas suffisant à lui seul pour affirmer une réponse complète car la moitié des patients peuvent avoir normalisé leur taux d'AFP ou de β HCG après chimiothérapie néo-adjuvante [13]. Il est cependant important de souligner que l'élévation des marqueurs au moment de la chirurgie ne constitue pas un facteur pronostic défavorable si la tumeur est complètement réséquée et le taux de marqueurs normalisé en postopératoire.

Plusieurs questions restent actuellement en suspens pour les patients réfractaires à la chimiothérapie en première ligne (platine) et pour les patients en rechute : quelles sont les options en seconde ligne pour une chimiothérapie de rattrapage ? [14] Quelle est la place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ? [15]. Tous ces cas doivent impérativement faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (référentiels TG, réseau Oncolor [16].

Particularités

Burned out tumors

Il s'agit de TG du testicule spontanément régressif (*burned out*) avec métastases extragonadiques. Elles sont généralement découvertes chez des patients présentant une métastase rétropéritonéale ou médiastinale sans tumeur testiculaire cliniquement apparente. L'imagerie peut révéler un petit foyer calcifié dans le testicule. À l'examen histologique, il s'agit d'un foyer cicatriciel fibrohyalin pouvant renfermer des calcifications dans des tubes fantomatiques. Des lésions de néoplasie germinale intratubulaire sont souvent visibles en périphérie ainsi qu'un infiltrat lymphocytaire. Parfois il persiste quelques cellules séminomateuses infiltrantes entre les tubes ou un petit élément tératomateux résiduel. Ce phénomène de régression d'une TG s'observe préférentiellement dans le choriocarcinome, mais peut se voir dans les autres TG [17].

Mediastinal growing teratoma syndrome

Il s'agit de TG malignes non séminomateuses dont la taille s'accroît pendant ou après chimiothérapie malgré la nor-

malisation des marqueurs (AFP et β HCG). Leur traitement est chirurgical [18]. L'examen histologique de la pièce opératoire correspond à un tératome mature avec éradication complète des cellules malignes.

Association à une tumeur maligne de type autre que germinal

L'association à une tumeur maligne de type autre que germinale se voit dans environ 5 % des TG non séminomateuses. Cette association peut se faire d'emblée ou plus volontiers secondairement à partir de tératome résiduel. L'hypothèse étiologique la plus probable est celle de la dégénérescence du tératome. Les types histologiques rencontrés sont les sarcomes, les carcinomes ou les tumeurs neurectodermiques primitives (PNET). Il s'agit de tumeurs à phénotype agressif (supérieurs à 80 % de rechutes) et la chirurgie des métastases est impérative.

Conclusion

Les TGM sont rares. Si la stratégie diagnostique est bien codifiée actuellement pour les TG malignes du médiastin, la prise en charge thérapeutique pose encore des problèmes spécifiques à chaque type histologique. Le traitement des formes séminomateuses est standardisé – chimiothérapie/chirurgie si reliquat tumoral supérieur à 3 cm/radiothérapie si reliquat tumoral floride – et offre des résultats très satisfaisants. La situation est bien différente concernant les TG non séminomateuses qui présentent un traitement moins bien codifié – association chimiothérapie et chirurgie – et un pronostic beaucoup plus réservé.

Conflits d'intérêts

Aucun des investigateurs n'a de conflits d'intérêt.

Références

- [1] Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5:1290–4.
- [2] Nichols C, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary médiastinale germ cell tumors. *N Engl J Med* 1990;322:1425–9.
- [3] Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, Samaniego F, Rodriguez E, Geller NL, et al. Isochromosome of chromosome 12: Clinically useful marker for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1874–8.
- [4] Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press; 2004.
- [5] International germ cell collaborative group. International germ cell consensus classification: Prognostic factors-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
- [6] Giannis M, Aristotelis B, Vassiliki K, Ioannis A, Konstantinos S, Nikolaos A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for advanced seminoma: Report of 52 cases treated in two institutions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1495–500.

- [7] Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427–31.
- [8] Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, Kruter LE, Perkins SM, Turentine MW, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008;85:371–8.
- [9] Wright CD, Kesler KA, Nichols CR. Primary mediastinal non seminomatous germ cell tumors. Results of a multimodality approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:210–7.
- [10] Lemarié E. Tumeurs germinales du médiastin. *Rev Pneumol Clin* 2003;59:2541–125.
- [11] Lemarié E, Assouline P, Diot P, Regnard JF, Levasseur P, Droz JP, et al. Primary mediastinal germ cell tumors. Results of a French study. *Chest* 1992;102:1477–83.
- [12] Lemarié E, Diot P, Magro P, De Muret A. Tumeurs médiastinales d'origine embryonnaire. EMC (Elsevier SAS), Pneumologie, 6-047-D-40, 2005.
- [13] Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated non seminomatous germ cell tumors: Prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647–57.
- [14] Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: A matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002;13:599–605.
- [15] Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, Hartmann JT, Schleucher N, Schöffski P, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: An extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4083–91.
- [16] http://www.oncolor.org/referentiels/genital_masculin/tum_germ_acc.htm.
- [17] Lopez JI, Angulo JC. Burned out tumour of the testis presenting as retroperitoneal choriocarcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994;26:549–53.
- [18] Massard G, Eichler F, Gasser B, Bergerat JP, Wihlm JM. Recurrence of the mediastinal growing teratoma syndrome. *Ann Thorac Surg* 1998;66:605–6.